**Esimerkki 9.1536**

DNA:n metylaatio on tärkeä epigeneettisen modifikaation biologinen muoto, jolla on keskeinen rooli kasvien kehityksessä ja ympäristövasteissa.", "Tässä tutkimuksessa tarkastelimme ensimmäistä kertaa Populuksen yhden emäksen resoluution metyloomia kontrolli- ja kuivuusstressiolosuhteissa käyttäen korkean läpimenon bisulfiittisekvensointia. Tietomme osoittivat, että metyloitujen sytosiinien, ylävirran 2 kp:n, alavirran 2kb:n ja toistuvien sekvenssien metylaatiotasot kasvoivat merkittävästi Populuksen kuivuuskäsittelyn jälkeen. Mielenkiintoista oli, että metylaatio 100 bp:n etäisyydellä transkription aloituskohdasta (TSS) ylävirtaan tukahdutti geeniekspressiota, kun taas metylaatiot 100-2000 bp:n etäisyydellä TSS:stä ylävirtaan ja geenirungon sisällä olivat positiivisesti yhteydessä geeniekspressioon. Transkriptomitietoihin integroituna havaitsimme, että kaikki cis-splikoituvat geenit eivät olleet metyloituneita, mikä viittaa siihen, että DNA-metylaatio ei välttämättä liity cis-splikointiin. Tuloksemme kuitenkin osoittivat, että 80 prosenttia trans-splikoivista geeneistä oli metyloituneita. Lisäksi löysimme 1156 transkriptiotekijää (TF), joiden metylaatio- ja ilmentymistasot olivat alentuneet, ja 690 TF:ää, joiden metylaatio- ja ilmentymistasot olivat nousseet kuivuuskäsittelyn jälkeen. Näillä TF:illä voi olla tärkeä rooli Populuksen kuivuusstressivasteissa DNA-metylaation muutosten kautta.

**Tulos**

Paljastuuko Populus trichocarpa -lajin metyloomista yksittäisten emästen tarkkuudella DNA-metylaation ja kuivuusstressin välinen yhteys?

**Esimerkki 9.1537**

Profiliinit ovat aktiinia muokkaavia proteiineja, jotka säätelevät monia solunsisäisiä toimintoja monien ja erilaisten ligandien vuorovaikutustensa perusteella. Niillä on todettu olevan merkitystä monissa patologisissa tiloissa, kuten allergioissa, sydän- ja verisuonitaudeissa, lihasatrofiassa, diabeteksessa, dementiassa ja syövässä. Profiliini 1:n translaation jälkeiset muutokset voivat muuttaa sen ominaisuuksia ja sen jälkeen sen toimintaa solussa. Tässä tutkimuksessa tunnistamme profiliini 1:n fosforylaation merkityksen seriini 137 (S137) -jäännöksessä rintasyövän etenemisessä.", "Löysimme kohonneita profiliini 1:n (PFN) pitoisuuksia ihmisen rintasyöpäkudoksissa verrattuna viereisiin normaaleihin kudoksiin.". Villityyppisen profiliini 1:n (PFN-WT) yliekspressio rintasyöpäsoluissa (MCF7) teki niistä migraatiokykyisempiä, invasiivisempia ja tarttuvampia verrattuna tyhjällä vektorilla transfektoituihin soluihin. Profiliini 1:n seriinifosforylaatiokohdan (S137) mutaatio (PFN-S137A) kumosi nämä ominaisuudet merkittävästi. Profiliini 1:n aktiinin sitomiskykyyn vaikuttava mutaatio (PFN-R74E) lisäsi sen kasvainvaarallista toimintaa, kun taas sen poly-L-proliinin sitomiskykyyn vaikuttava mutaatio (PFN-H133S) lievitti näitä mekanismeja rintasyöpäsoluissa. PFN-WT:n havaittiin aktivoivan matriksin metalloproteinaaseja zymografialla, MMP2:ta ja MMP9:ää PDBu:n (forboli 12,13-dibutyraatti, PI3K-agonisti) läsnä ollessa ja lisäävän migraatiota ja invasiota MCF7-soluissa, kun taas PFN-S137A ei. Fosforylaatio lisäsi migraatiota ja invaasiota muissa profiliini 1 -mutaatioissa. Myös ydinprofiliinin pitoisuudet kasvoivat PDBu:n läsnä ollessa.

**Tulos**

Onko profiliini 1:n s137-fosforylaatio tärkeä signaalitapahtuma rintasyövän etenemisessä?

**Esimerkki 9.1538**

Haiman intraduktaalisen papillaarisen limakalvomaisen kasvaimen (IPMN) epigeneettistä mekanismia ei edelleenkään tunneta. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia zeste-homologin 2:n (EZH2) tehostajan (enhancer of zeste homologue 2) muuttumisen merkitystä haiman IPMN:n etenemisessä.', '54 kirurgisesti leikattua haiman IPMN-näytettä, joihin kuului yhteensä 181 leesiota (normaali kanava 48:ssa, adenooma 50:ssä, rajallinen atypia 53:ssa, karsinooma in situ (CIS) 19:ssä ja invasiivinen karsinooma 11:ssä), analysoitiin immunohistokemiallisella värjäyksellä (EZH2, Ki-67, p27Kip1). Parafiiniin upotettujen leikkeiden avulla kokonais-RNA uutettiin onnistuneesti 20 IPMN-vauriosta (IPMN:n raja 9:ssä, CIS 6:ssa, invasiivinen karsinooma 5:ssä) ja 7:stä haiman normaalista kanavasta, minkä jälkeen EZH2:n ja p27Kip1:n mRNA-tasot analysoitiin reaaliaikaisella PCR:llä.', 'Immunohistokemiallisessa analyysissä Ki-67-positiivisten ydinten osoittama solujen proliferatiivinen aktiivisuus lisääntyi IPMN:n etenemisen aikana (normaali kanava<adenooma<rajaatypia<CIS ≈ invasiivinen karsinooma). EZH2-ekspressio näytti samanlaista kaavaa (normaali ductus<adenooma<raja-atypia<CIS ≈ invasiivinen karsinooma) solujen proliferatiivisen aktiivisuuden kanssa. EZH2-ekspressio pahanlaatuisissa (CIS ja invasiivinen karsinooma) IPMN:issä oli merkittävästi korkeampi kuin adenoomassa ja rajatapauksessa atypia IPMN:issä. EZH2-ekspressiotaso IPMN-leesioissa korreloi positiivisesti Ki-67-positiivisen ydinsuhteen kanssa (p<0,0001). Pahanlaatuisen IPMN:n EZH2-positiiviset solut eivät ilmentäneet p27Kip1:tä. EZH2:n mRNA-ekspressiot pahanlaatuisissa leesioissa olivat merkittävästi korkeammat kuin hyvänlaatuisissa leesioissa (p<0,0001). Sitä vastoin p27Kip1-mRNA pahanlaatuisissa leesioissa oli merkittävästi pienempi kuin hyvänlaatuisissa leesioissa (p<0,05), ja EZH2:n ja p27Kip1:n mRNA-tasojen välillä oli käänteinen korrelaatio (p = 0,0109).

**Tulos**

Liittyykö eZH2 pahanlaatuiseen käyttäytymiseen haiman IPMN:ssä p27Kip1:n alasääntelyn kautta?

**Esimerkki 9.1539**

Pitkän intergeenisen (ei-koodaavan) RNA-p21:n (lincRNA-p21) ilmentymisen, NF-κB-aktiivisuuden ja metotreksaattivasteen (MTX) välisten yhteyksien määrittäminen nivelreumassa analysoimalla potilaiden verinäytteitä ja soluviljelymalleja.", "Pitkän ei-koodaavan RNA:n ja messenger RNA:n (mRNA) ilmentymistasot määritettiin kvantitatiivisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. Solunsisäisten proteiinien tasojen kvantifiointiin käytettiin Western blottingia ja virtaussytometriaa. Solunsisäinen NF-κB-aktiivisuus määritettiin käyttämällä NF-κB-luciferaasi-reporttiplasmidia.", "RA-potilaat ilmaisivat alentuneita lincRNA-p21:n perustasoja ja lisääntyneitä fosforyloituneen p65:n (RelA), NF-κB:n aktivaation merkkiaineen, perustasoja. RA-potilaat, joita ei hoidettu MTX:llä, ilmaisivat pienempiä lincRNA-p21-tasoja ja suurempia fosforyloituneen p65:n tasoja verrattuna RA-potilaisiin, joita hoidettiin pienellä MTX-annoksella. Soluviljelyssä primaarisoluilla ja transformoiduilla solulinjoilla MTX indusoi lincRNA-p21:tä DNA-riippuvaisen proteiinikinaasikatalyyttisen alayksikön (DNA PKcs) välityksellä. RA-potilaiden PRKDC-mRNA-tasojen puutteet korjaantuivat myös MTX:llä in vivo. Lisäksi MTX vähensi NF-κB:n aktiivisuutta kasvainnekroositekijä α:lla käsitellyissä soluissa DNA PKcs-riippuvaisen mekanismin kautta lincRNA-p21:n induktion kautta. Lopuksi havaitsimme, että TP53:n ja lincRNA-p21:n alentuneet tasot lisäsivät NF-κB-aktiivisuutta solulinjoissa. LincRNA-p21:n alentuneet tasot eivät muuttaneet NFKB1:n tai RELA:n transkriptioita; pikemminkin lincRNA-p21 sitoutui fyysisesti RELA:n mRNA:han.

**Tulos**

Estääkö metotreksaatti NF-κB:n aktiivisuutta pitkän intergeenisen ( ei-koodaavan ) RNA-p21:n induktion kautta?

**Esimerkki 9.1540**

Infarktin heterogeenisuuden on aiemmissa pienemmissä tutkimuksissa osoitettu olevan itsenäisesti yhteydessä epäedullisiin tuloksiin. Ei kuitenkaan tiedetä, onko infarktin karakterisointi itsenäinen kuolleisuuden ennustaja potilailla, joilla on pitkälle edennyt iskeeminen kardiomyopatia, sen jälkeen kun kliiniset riskitekijät, iskeemisen mitraaliregurgitaation vaikeusaste, epätäydellinen revaskularisaatio ja laitehoito on korjattu.', 'Yhteensä 362 potilaalle, joilla oli iskeeminen kardiomyopatia (vasemman kammion toimintahäiriö ja >70 %:n ahtauma ≥1 epikardiaalisessa sepelvaltimossa), tehtiin vuosina 2002-2006 viivästetty hyperenergiamagneettikuvaus ja sepelvaltimoiden angiografia. Sydänlihaksen kokonaisarpi ja peri-infarktin (PI) pinta-ala mitattiin eri kynnysarvotekniikoilla. Monimuuttujainen eloonjäämisanalyysi (ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiskuolleisuus) tehtiin. Kuolemantapauksia oli keskimäärin 5,4 vuoden seurannan aikana sata viisikymmentäseitsemän (keskimääräinen vasemman kammion ejektiofraktio 23 ± 9 %, keskimääräinen loppusystolinen tilavuusindeksi 113 ± 48 ml, keskimääräinen sydänlihaksen kokonaisarpi 25,5 ± 16,0 %, keskimääräinen PI-% 5,7 ± 2,9 %). PI% (β=2,07; P<0,001) oli itsenäinen eloonjäämisen ennustaja, joka oli riippumaton iästä, loppusystolisesta tilavuudesta, sukupuolesta, mitraaliregurgitaatiosta, diabetes mellituksesta, dyslipidemiasta, sepelvaltimotaudin vaikeusasteesta, implantoitavasta kardioverteri-defibrillaattorista ja epätäydellisestä revaskularisaatiosta. PI-%, jossa käytettiin 2-3 SD-tekniikkaa, tuotti suurimman lisäennustusvoiman (χ(2)-pistemäärä 149).

**Tulos**

Onko infarktin karakterisointi ja kvantifiointi viivästetyn tehostumisen sydämen magneettikuvauksella tehokas itsenäinen ja lisäennuste kuolleisuuden ennustamiseen potilailla, joilla on pitkälle edennyt iskeeminen kardiomyopatia?

**Esimerkki 9.1541**

Vertailla sellaisten valinnaisten tapausten vaihtoaikoja, joissa kirurgit seuraavat itseään, sellaisten aiemmin suunniteltujen valinnaisten toimenpiteiden vaihtoaikoihin, joissa seuraava kirurgi erosi edellisestä kirurgista.", "Retrospektiivinen kohorttitutkimus.", "Yliopistoon kuuluva opetussairaala.", "Leikkaussalin tilastotietokannasta kerättiin 32 kuukauden vaihtoa koskevat tiedot suuresta akateemisesta oppilaitoksesta.", "Leikkaussalitilastotietokannasta kerättiin 32 kuukauden vaihtoaikatiedot. Saman kirurgin ja kirurginvaihtoryhmien vaihtoaikatiedot ryhmiteltiin kuukausittain autokorrelaation minimoimiseksi ja tietojen normalisoimiseksi. Kaksisuuntainen varianssianalyysi (ANOVA) tehtiin kuukausittaisten eräkohtaisten tietojen avulla, ja vaihtoaikaa kuvaavina muuttujina käytettiin kirurgin vaihtoa ja toimenpideluokan muutoksia. Samanlaisia analyysejä tehtiin käyttämällä yksittäisiä leikkauspalveluja, leikkauspäivän tuntivälejä ja leikkaussalikohtaista vaihtuvuustiheyttä kirurgin vaihtoa täydentävinä kovariaattoreina.", "Saman kirurgin vaihtoaikojen keskiarvo (95 prosentin luottamusväli [CI]) oli 43,6 (43,2-44,0) minuuttia verrattuna 51,0 (50,5-51,6) minuuttiin suunnitellun kirurgin vaihdon tapauksessa (P < 0,0001). Ero (95 % CI) oli siten 7,4 (6,8 - 8,1) minuuttia. Vaihtoaikojen täsmällinen kasvu riippui kirurgisesta palvelusta, myöhemmän toimenpidetyypin vaihtumisesta, vuorokaudenajasta, jolloin vaihto tapahtui, ja vaihtotiheydestä.

**Tulos**

Vaikuttaako leikkauspäivän aikana tapahtuva kirurgin vapaaehtoinen vaihtaminen leikkausajan vaihtumiseen vain vähän?

**Esimerkki 9.1542**

Aiemmin on osoitettu, että gefitinibihoitoa saavilla potilailla, joilla oli epidermisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) geenin monistuma tai suuri polysomia, hoitovaste, aika etenemiseen ja elossaoloaika paranivat tilastollisesti merkitsevästi ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä (ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, NSCLC). EGFR:n vastaista hoitoa pitkälle edenneissä ruokatorven adenokarsinoomissa on tehty vain vähän tutkimuksia, ja tulokset ovat olleet heterogeenisiä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida EGFR-kohdennettua hoitoa gefitinibillä ruokatorven adenokarsinoomassa, jossa on korkea EGFR-polysomia.", "Uudet ruokatorven solulinjat PT6216 ja LN6216c muodostettiin primaarikasvaimesta ja imusolmukemetastaasista potilaalta, jolla oli erittäin aggressiivinen ja metastaattinen adenokarsinooma. Tehtiin patologinen tutkimus, mukaan lukien kasvaimen erilaistumisen ja ennustemerkkien analyysi, immunohistokemiallinen EGFR-ekspressioanalyysi, EGFR:n fluoresenssi in situ -hybridisaatio ja mutaatioanalyysi. Uusien solulinjojen vaste gefitinibihoitoon arvioitiin solujen proliferaatio- ja elinvoimamäärityksillä. Viisikymmentäneljä ruokatorven adenokarsinoomanäytettä arvioitiin EGFR-geenin kopiolisäyksen osalta.", "Primaarikasvaimen solulinjassa PT6216 ja imusolmukesolulinjassa LN6216c on FISH-analyysillä määritetty EGFR:n homogeenisesti korkea polysomia. Solujen proliferaatio ja elinvoima ovat erittäin herkkiä tyrosiinikinaasi-inhibiittorille gefitinibille verrattuna ruokatorven kontrollisoluihin, joissa ei ole EGFR:n korkeaa polysomiaa. Korkea EGFR-polysomia todettiin 35 prosentilla potilaista.

**Tulos**

Onko ruokatorven karsinooman solulinja, jolla on korkea EGFR-polysomia, herkkä gefitinibille?

**Esimerkki 9.1543**

Paksusuolen ja peräsuolen syövän seulonta on tehokasta, mutta sitä käytetään liian vähän. Vaikka lääkärin suositus on tärkeä seulonnan ennustava tekijä, CRC-seulonnan suorittamisessa on edelleen huomattavaa vaihtelua.", "Tavoitteena on kuvailla potilaan luottamuksen vaikutusta hoitohenkilökuntaan CRC-seulontakäyttäytymiseen.", "Tiedot kerättiin osana klusterisrandomisoitua CRC-seulontaan liittyvää interventiotutkimusta, joka toteutettiin San Franciscon Community Health Network -verkostossa maaliskuusta 2007 tammikuuhun 2012 (analyysi, kevät 2012). Kaikki tutkimukseen osallistujat saivat suosituksen suorittaa CRC-seulonta perusterveydenhuollon palveluntarjoajalta (PCP). Mukana olleet osallistujat olivat 50-79-vuotiaita, eivät olleet nykyisin mukana seulonnassa ja täyttivät Wake Forest Trust Scale (WFTS) -mittarin, jolla mitataan luottamusta PCP:hen ja lääkäreihin yleensä. Ensisijainen tulos oli CRC-seulonnan suorittaminen (paksusuolen tähystys tai ulosteen okkultoidun veren testaus) 12 kuukauden kuluessa osallistumisesta. Monimuuttujainen assosiaatio, joka oli mukautettu rodun/etnisyyden, kielen ja muiden sosiodemografisten tekijöiden mukaan, arvioitiin käyttämällä yleistettyjä estimointiyhtälöitä, joissa oli logit-linkki ja binomijakauma.", "WFTS-vastausprosentti oli 70,3 % (701). Useimmat osallistujat (83 %) olivat latinoja, aasialaisia tai mustia. Useimmilla oli tulot alle 30 000 dollaria (96 %) ja julkinen sairausvakuutus (86 %). Suurempi luottamus PCP:hen oli yhteydessä seulonnan suorittamiseen (OR=1,11, 95 % CI=1,03, 1,17), mutta luottamus lääkäreihin ei (OR=1,02, 95 % CI=0,82, 1,28). Rotu, kieli ja muut sosiodemografiset tekijät eivät olleet merkittäviä monimuuttuja-analyysissä.

**Tulos**

Vaikuttaako potilaan luottamus lääkäriin kolorektaalisyövän seulontaan pienituloisilla potilailla?

**Esimerkki 9.1544**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää hyperoksian vaikutukset S-nitrosotiolin (SNO) kertymiseen ja L-tyypin aminohappotransportteri 1:n (LAT1) ilmentymiseen/toimintaan alveoliepiteelissä sekä määrittää, heikentääkö hyperoksia eksogeenisen typpioksidin (NO) hoidon vaikutuksia alveoliepiteelissä LAT1:n ilmentymiseen ja/tai toimintaan kohdistuvien vaikutusten kautta.", "SNO:n kerääntyminen in vitro ja in vivo NO-käsittelyn jälkeen oli riippuvainen LAT1:n kuljetussysteemistä". Hyperoksia (60 % tai 90 %) heikensi NO:n vaikutuksia SNO:n kertymiseen ja liukoisen guanyylylisyklaasin aktivoitumiseen suhteessa hyperoksisuuden suuruuteen ja altistumisen kestoon, aina 12 \u2009 tuntiin asti, tyypin I kaltaisissa (R3/1) ja tyypin II kaltaisissa (L2) rotan ja ihmisen (A549) alveoliepiteelisoluissa. LAT-toiminta, joka määritettiin natriumista riippumattomalla (3)H-leusiinin otolla, heikkeni samalla tavalla. Hyperoksia heikensi LAT1:n ilmentymistä alveoliepiteelisoluissa, määritettynä immunobloteilla ja immunofluoresenssilla, ja vastasyntyneillä rotilla, jotka altistuivat 60 %:lle O2:lle 4 päivän ajan, määritettynä immunohistokemiallisesti.", "Huolimatta merkittävästä prekliinisestä todistusaineistosta, inhaloitava NO on osoittanut pettymyksenomaisia rajoituksia kliinisissä sovelluksissa. Tutkimuksemme viittaavat tärkeään selitykseen: oksidatiivinen stressi, joka on yleinen piirre sairauksissa, joissa terapeuttista NO:ta harkittaisiin, heikentää LAT1:n ilmentymistä ja toimintaa, mikä estää inhaloitavan NO:n (iNO) tärkeimmän vaikutustavan, eli S-nitrosokysteiinin ottamisen LAT1:n kautta.

**Tulos**

Estääkö hyperoksia typpioksidihoidon vaikutuksia alveoliepiteelisoluissa L-tyypin aminohappotransportteri-1:een kohdistuvien vaikutusten kautta?

**Esimerkki 9.1545**

SIRT2 kuuluu hyvin konservoituneeseen NAD+-riippuvaisten deasylaasien perheeseen, johon kuuluu seitsemän jäsentä (SIRT1-SIRT7), joiden subcellulaarinen lokalisaatio vaihtelee ja joiden substraatit vaihtelevat histoneista transkriptiotekijöihin ja entsyymeihin. Hiljattain paljastui, että SIRT2:lla on tärkeä rooli tulehduksessa, sillä se sitoutuu suoraan NF-κB:n p65-alayksikköön, deasetyloi sitä ja estää sitä.", "Sirt2-puutteellinen hiirilinja (Sirt2-/-) luotiin poistamalla homologisella rekombinaatiolla eksonit 5-7, jotka koodaavat osaa SIRT2:n deasetylaasidomeenista. Ikään ja sukupuoleen sopiville Sirt2-/- ja Sirt2+/+-alkuisille hiirille tehtiin dekstraanisulfaattinatriumilla (DSS) indusoitu paksusuolitulehdus ja analysoitiin paksusuolitulehdusalttius.", "Sirt2-/- hiirillä oli vaikeampia kliinisiä ja histologisia oireita paksusuolitulehduksen jälkeen kuin villityyppisillä alatyypin hiirillä. Huomionarvoista on, että perusolosuhteissa Sirt2-puutos ei vaikuta perusfenotyyppiin ja suolen morfologiaan Sirt2-puutos vaikuttaa kuitenkin makrofagien polarisaatioon, mikä luo pro-inflammatorisen miljöön immuunisolujen osastoon.

**Tulos**

Muokkaako sIRT2-puutos makrofagien polarisaatiota ja alttiutta kokeelliseen koliittiin?

**Esimerkki 9.1546**

Yttrium-90 (90Y) -radioembolisaation roolista pitkälle edenneen, leikkauskelvottoman hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) hoidossa on kiistelty.", "Neljällekymmenelleviidelle peräkkäiselle potilaalle tehtiin 90Y-radioembolisaatio hartsipohjaisesti leikkauskelvottoman HCC:n vuoksi vuosina 2006-2013 Sydneyssä, Australiassa. Kaikkia potilaita seurattiin kuvantamistutkimuksin säännöllisin väliajoin kuolemaan asti. Radiologinen vaste arvioitiin RECIST-kriteerien (Response Criteria in Solid Tumors) perusteella. Kliiniset toksisuudet kirjattiin prospektiivisesti. Eloonjääminen laskettiin Kaplan-Meierin menetelmällä, ja mahdolliset ennustemuuttujat tunnistettiin uni- ja monimuuttuja-analyysillä.", "Seuranta-aika koko kohortissa oli 7,8 (vaihteluväli 0,1-41,8) kuukautta.". Eloonjäämisen mediaani 90Y-radioembolisaation jälkeen oli 27,7 kuukautta, ja 36 kuukauden eloonjäämisaste oli 26 %. RECIST-kriteerien mukaan yli 2 kuukautta seurannassa olleista 40 potilaasta täydellinen hoitovaste (CR) todettiin yhdellä potilaalla (3 %), osittainen hoitovaste (PR) 18 potilaalla (45 %), vakaa tauti (SD) 11 potilaalla (22 %) ja etenevä tauti (PD) 10 potilaalla (25 %). Monimuuttuja-analyysissä ainoastaan radiologinen hoitovaste oli itsenäisesti yhteydessä eloonjäämisajan paranemiseen: CR/PR hoitoon vs. SD vs. PD; p\xa0<\xa00,001. Kolmetoista potilasta (29 %) sai kliinisen toksisuuden hoidon jälkeen; kaikki komplikaatiot olivat vähäisiä (I/II asteen komplikaatioita) ja korjaantuivat ilman aktiivisia toimenpiteitä.

**Tulos**

Onko yttrium-90-radioembolisaatio turvallinen ja tehokas hoito leikkaamattomassa hepatosellulaarisessa karsinoomassa: yhden keskuksen kokemus 45 peräkkäisestä potilaasta?

**Esimerkki 9.1547**

Infektion aiheuttama kuolema on hyvin periytyvä ominaisuus, mutta tunnetaan vain vähän geneettisiä variantteja, joilla on tunnettuja mekanismeja, jotka vaikuttavat eloonjäämiseen septisen sokin aikana.", "Oletimme, että IL-1-reseptorin antagonistigeenin (IL1RN) synonyyminen koodaava variantti, rs315952, joka on aiemmin yhdistetty akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän pienentyneeseen riskiin, olisi funktionaalinen ja että se parantaisi eloonjäämismahdollisuuksia septisen sokin yhteydessä.', 'Käytimme ihmisen endotoksiinin (LPS) aiheuttaman tulehdusstressin mallia mitataksemme plasman IL-1-reseptoriantagonistia (IL1RA) matala-annoksisen, elintarvike- ja lääkeviraston luokituksen mukaisen LPS-injektion (1 ng/kg) jälkeen 294 vapaaehtoisella ihmisellä. Rasvakudoksen RNA-sekvensointia ennen ja jälkeen LPS:n käytettiin rs315952:n alleelisen epätasapainon testaamiseksi. Vasopressin and Septic Shock Trial -kohortissa suoritimme geneettisen assosiointitutkimuksen eloonjäämisen, kuolleisuuden ja elinten vajaatoiminnasta vapaiden päivien osalta.", "Rasvakudoksessa esiintyi merkittävää alleelien epätasapainoa, joka suosi rs315952C-alleelia eurooppalaisperäisillä henkilöillä. Tämän mukaisesti rs315952C:n kantajilla oli hieman korkeampi plasman IL1RA-arvo lähtötilanteessa (0,039) ja korkeampi LPS:n jälkeinen IL1RA-arvo (0,011). Vasopressin and Septic Shock Trial -kohortissa rs315952C oli yhteydessä parempaan eloonjäämiseen (P = 0,028), pienempään mukautettuun 90 päivän kuolleisuuteen (P = 0,044) ja nopeampaan sokin paranemiseen (P = 0,029).

**Tulos**

Liittyykö IL1RN-geenin funktionaalinen synonyyminen koodausmuunnos eloonjäämiseen septisessä sokissa?

**Esimerkki 9.1548**

Arvioida plantaarifleksion momentin ja lonkkanivelen momentin jälkivaikutuksia kävelyn jälkeen jaetulla juoksumatolla terveillä ja aivohalvauksen jälkeen.', 'Poikkileikkaustutkimus.', 'Kymmenen tervettä henkilöä (keski-ikä 57,6 vuotta (keskihajonta; SD 17.2)) ja kaksikymmentä aivohalvauksen jälkeistä henkilöä (keski-ikä 49,3 vuotta (SD 13,2)).", "Osallistujat kävelivät instrumentoidulla jaetun vyön juoksumatolla kolmessa kävelyjaksossa: i) lähtötilanteessa (sidottu vyö), ii) sopeutumisessa (jaettu vyö) ja iii) sopeutumisen jälkeen (sidottu vyö). Aivohalvauksen jälkeiset osallistujat suorittivat protokollan pareettisen ja ei-pareettisen jalan kanssa nopeammalla hihnalla, kun hihnat oli jaettu. Kinemaattiset tiedot kirjattiin Optotrak-järjestelmällä ja maareaktiovoimat kerättiin instrumentoidulla jaetun vyön juoksumatolla.", "Molemmissa ryhmissä nopea plantaarifleksion momentti pieneni ja hidas plantaarifleksion momentti kasvoi sopeutumisen jälkeisellä jaksolla keskiasennosta varpaiden varpaille. Plantaarifleksion momentin ja kontralateraalisen askeleen pituuden välillä havaittiin merkitseviä yhteyksiä.

**Tulos**

Vaikuttaako plantaarifleksion momentti osaltaan askelpituuden jälkivaikutukseen, kun aivohalvauksesta kärsivät ja terveet henkilöt kävelevät jaetulla juoksumatolla?

**Esimerkki 9.1549**

Solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasi1/2:n (ERK1/2) aktivoituminen selkäytimen dorsaalisarvessa perifeerisen tulehduksen vaikutuksesta vaikuttaa tulehdukselliseen kivun yliherkkyyteen. Vaikka sähköakupunktiota (EA) on käytetty laajalti erilaisten kiputilojen lievittämiseen, EA:n analgesian taustalla oleva mekanismi vaatii lisätutkimuksia. Tässä tutkimuksessa tutkittiin EA:n aiheuttaman analgesian ja kivun yliherkkyyteen liittyvän ERK-signaloinnin välistä suhdetta.", "Rotat jaettiin satunnaisesti kontrolli-, malli-, EA- ja sham EA-ryhmiin. Tulehduksellinen kipumalli indusoitiin ruiskuttamalla 100 μl Complete Freundin adjuvanttia (CFA) takatassun plantaaripinnalle. EA-ryhmään kuuluvia rottia käsiteltiin EA:lla (vakioaalto, 2 Hz ja 100 Hz vuorottelevat taajuudet, intensiteetit 1-2 mA) 5,5 h, 24,5 h ja 48,5 h. Tassun vetäytymiskynnykset (PWT) mitattiin ennen mallinnusta ja 5 h, 6 h, 25 h ja 49 h CFA-injektion jälkeen. Rotat lopetettiin ja lannerangan ipsilateraalisen puolen selkäydinliinoista otettiin sadot p-ERK1/2:n, Elk1:n, COX-2:n, NK-1:n ja CREB:n ilmentymien havaitsemiseksi immunohistokemian, reaaliaikaisen PCR:n, western blot -analyysin ja EMSA:n avulla. Lopuksi tutkittiin EA:n ja MEK:n (ERK-kinaasi) estäjän U0126:n analgeettista vaikutusta CFA:n aiheuttamiin rottiin.", "Tulehduksellinen kipu indusoitiin rotille CFA:n takatassuinjektiolla ja lisäsi merkittävästi fosfo-ERK1/2-positiivisia soluja ja p-ERK1/2-proteiinipitoisuuksia ipsilateraalisessa selkäytimen selkäytimen selkäydinsarvessa (SCDH). CFA lisäsi syklo-oksygenaasi-2:n (COX-2) mRNA:n ja proteiinin ilmentymistä 6 tuntia injektion jälkeen ja neurokiniini-1-reseptorin (NK-1) ilmentymistä 49 tuntia injektion jälkeen SCDH:ssa. EA, jota annettiin Zusanliin (ST36) ja Kunluniin (BL60), nosti huomattavasti CFA-ruiskutettujen rottien kipukynnystä, tukahdutti merkittävästi ERK1/2-aktivoitumista ja COX-2-proteiinin ilmentymistä yhden käsittelyn jälkeen ja vähensi NK-1:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymistä 49 h kuluttua. EA vähensi ERK1/2:n alavirtaan siirtymävaiheen transkriptiotekijän cAMP-vaste-elementtiä sitovan proteiinin (CREB) DNA:n sitoutumisaktiivisuutta 49 h CFA-ruiskutuksesta. Lisäksi EA ja U0126 estivät synergisesti CFA-indusoitua allodyniaa.

**Tulos**

Välittääkö sähköakupunktio solunulkoisen signaalin säätelemää kinaasi 1/2 -reittiä rottien selkäytimessä, joilla on tulehduskipua?

**Esimerkki 9.1550**

Kohdennettuja metabolomisia ja transkriptomisia lähestymistapoja käytettiin luurankolihaksen aineenvaihduntasignatuurien, geeniekspressioprofiilien ja kliinisten tulosten välisen suhteen arvioimiseksi vasteena erilaisille harjoitusinterventioille. Oletimme, että mitokondriaalisten aineenvaihdunnan välituotteiden muutokset ennustaisivat kliinisten riskitekijöiden paranemista ja tarjoaisivat siten uutta tietoa mahdollisista mekanismeista.", "Metabolisen sairauden riskissä olevat henkilöt satunnaistettiin 6 \xa0 kuukauden passiivisuuteen tai yhteen viidestä aerobisesta ja/tai kestävyysharjoitteluohjelmasta (n\u2009=\u2009112). Ennen ja jälkeen interventiota arvioitiin sydän- ja hengityskuntoa ([Kaava: ks. teksti]), seerumin triasyyliglyseroleja (TG) ja insuliiniherkkyyttä (SI). Tässä toissijaisessa analyysissä lihasbiopsianäytteitä käytettiin aineenvaihdunnan välituotteiden kohdennettuun massaspektrometriaan perustuvaan analyysiin ja aineenvaihduntaan osallistuvien geenien mRNA-ekspression mittaamiseen.", "Suurimman energiankulutuksen omaavat harjoitusohjelmat lisäsivät voimakkaasti lihaksen pariportaisten ketjujen asyylikarnitiinien pitoisuuksia (mediaani 37-488 %), mikä korreloi positiivisesti rasvahappojen lihaksen imeytymiseen ja hapettumiseen osallistuvien geenien lisääntyneen ekspression kanssa. Vapaan karnitiinin ohella edellä mainitut asyylikarnitiinimetaboliitit olivat yhteydessä [Kaava: ks. teksti], TG:n ja SI:n paranemiseen (R\u2009=\u20090.20-0.31, p\u2009<\u20090.05). Trikarboksyylihappokierron välituotteiden sukkinaatin ja sukkinyylikarnitiinin lihaskonsentraatiot (R\u2009=\u20090.39 ja 0.24, p\u2009<\u20090.05) osoittautuivat vahvimmiksi SI:n korrelaatioiksi.

**Tulos**

Liittyvätkö ihmisen luurankolihaksen harjoitusharjoittelun aineenvaihduntatekijät mitokondrioiden uudelleenmuotoiluun ja kardiometaboliseen kuntoon?

**Esimerkki 9.1551**

Peräsuolen syövässä on suurempi riski saada keuhkometastaaseja kuin paksusuolen syövässä. On epäselvää, onko näiden erilaisten kasvainten keuhkometastasektomian jälkeinen ennuste erilainen.", "Potilaista, joille tehtiin keuhkometastasektomia paksusuolen ja peräsuolen syövän vuoksi, analysoitiin eloonjäämistä ja uusiutumismalleja primaarisen paksusuolen ja peräsuolen syövän sijainnin mukaan. Monimuuttujainen regressioanalyysi suoritettiin, jotta saatiin selville kliiniset muuttujat, jotka ennustivat eloonjäämistä keuhkometastasektomian jälkeen.", "Vuosina 1985-2012 698 potilaalle tehtiin keuhkometastasektomia metastaattisen paksusuolen ja peräsuolen syövän vuoksi. Täydelliset tiedot olivat saatavilla 626 potilaasta. Nämä potilaat jaettiin ryhmiin sen perusteella, oliko primaarikasvain peräisin paksu- vai peräsuolelta. Seurannan mediaani oli 45,5 kuukautta (vaihteluväli 23-287 kuukautta). Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut tilastollisia eroja keuhkometastaasien määrän, kasvaimen koon tai imusolmukkeiden osallistumisen suhteen. Kokonaiselossaolossa ei ollut eroa (p\xa0= 0,545). Paksusuolisyöpäpotilaiden viiden vuoden taudista vapaa elossaoloaika oli 67,2 % verrattuna 60,1 %:iin peräsuolisyöpäpotilailla (p\xa0= 0,004). Yleisimmät keuhkometastasektomian jälkeiset uusiutumispaikat olivat paksusuolisyövässä maksa ja peräsuolisyövässä keuhkot. Monimuuttujainen Coxin suhteellisten vaarojen analyysi osoitti, että peräsuolisyöpä (vaarasuhde 1,39; 95 prosentin luottamusväli 1,07-1,83; p\xa0= 0,015) ja useat etäpesäkkeet (>3; vaarasuhde 1,41; 95 prosentin luottamusväli 1,04-1,89; p\xa0= 0,027) olivat riippumattomia haitallisia riskitekijöitä, jotka vaikuttivat taudista vapaaseen eloonjäämiseen keuhkometastasektomian jälkeen.

**Tulos**

Riippuuko keuhkometastasektomian ennuste primaarisen kolorektaalisyövän sijainnista?

**Esimerkki 9.1552**

Bariatrinen leikkaus ei ainoastaan johda painonpudotukseen, vaan se myös poistaa diabeteksen nopeasti. Mekanismit ovat kuitenkin edelleen epäselviä. Tässä tutkimuksessa selvitetään, miten diabetes ja maksan steatoosi paranevat pohjukaissuoli-suolikanavan ohitusleikkauksen (DJB) jälkeen verrattuna glukagonin kaltaisen peptidi-1:n (GLP-1) analogiin sekä sappihappojen ja GLP-1:n erityksen välisiä korrelaatioita.', 'Määritimme aluksi sappihappojen vaikutukset GLP-1:een in vitro ja jaoimme sitten 12 urospuolista 16 viikon ikäistä Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty -rottaa ryhmiin, joille tehtiin DJB, näennäisleikkaus tai joita hoidettiin GLP-1-reseptoriagonistilla, liraglutidilla (n\u2009=\u20094 kutakin). Verensokeri, insuliini, GLP-1, seerumin sappihapot, maksan steatoosi sekä GLP-1-positiivisten solujen (L-solut) määrä ohutsuolessa ja paksusuolessa tutkittiin kolmessa ryhmässä kahdeksan viikkoa leikkauksen jälkeen.", "GLP-1mRNA:n tasot olivat säänneltyjä ja GLP-1:n eritys lisääntyi soluissa, joita inkuboitiin sappihapoilla in vitro. Painonnousu estyi enemmän DJB-ryhmässä kuin näennäisryhmässä in vivo. Diabetes parani enemmän ja GLP-1-pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat DJB-ryhmässä kuin näennäisryhmässä. Seerumin sappihappojen määrä lisääntyi merkittävästi, L-solujen määrä ileumissa oli säännelty korkeammaksi kuin näennäisryhmässä, ja maksan steatoosi parani merkittävästi DJB-ryhmässä verrattuna kahteen muuhun ryhmään.

**Tulos**

Parantaako pohjukaissuolen ja vatsalaukun ohitusleikkaus diabetesta ja maksan steatoosia sappihappojen aikaansaaman glukagonin kaltaisen peptidi-1:n vaikutuksen kautta?

**Esimerkki 9.1553**

Suoliston traumaattiset vammat ovat harvinaisempia tylppien kuin läpäisevien vammojen yhteydessä, ja tylppien vammojen diagnostiikka viivästyy usein. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on arvioida tylppien ja läpäisevien suolistovammojen ominaisuuksien ja tulosten välisiä eroja, jotta voidaan helpottaa optimaalisen tunnistamisen ja hoidon ymmärtämistä.", "Tammikuun 2009 ja kesäkuun 2011 välisenä aikana tehtyjen traumahoitojen takautuva analyysi. Potilaiden demografisia tietoja, ISS:ää, varhaista sokkia, vammatyyppiä, leikkaussaliin saapumisen ajankohtaa, verenhukkaa ja verensiirtoja, kirurgista hoitoa, infektioita, EY-fisteleitä, suolistovuotoja, elinajan kestoa ja kuolleisuutta verrattiin keskenään.", "Demografiset tiedot - II-tason traumakeskukseemme otettiin 3866 tylppää potilasta ja 966 läpäisevää potilasta (yhteensä n=4832) tänä ajanjaksona. Lopulliseen tutkimusryhmään kuului n=131 potilasta, joita hoidettiin suolistovammojen vuoksi. Tylppä n=54 (BI) vs. läpäisevä (PI) n=77. Ryhmien ikä oli samanlainen: (BI 34 SD 12 vs. PI 30 SD 12). Liitännäissairaudet olivat samanlaiset, samoin kuin ED-hypotensio ja verensiirrot. Tylpien vammojen ISS oli korkeampi; BI (20 SD 14) vs. PI (16 SD 12), p=0,08, ja elinkohtaiset vammaskaalat olivat korkeammat tylpissä vammoissa. Operatiivinen hoito - Leikkaukseen kulunut aika oli suurempi BI:llä: (500 SD 676min vs. PI 110 SD 153min, p=0,01). Avoimen vatsan tekniikkaa käytettiin enemmän BI:ssä: n=19 (35 %) vs. PI:ssä: n=5 (6 %), p=<0,001, samoin kuin viivästynyttä suoliston korjausta vahinkotapauksissa. Tulokset - Anastomoosivuodot olivat yleisempiä BI:ssä: n=4 (7 %) vs. PI: n=2 (3 %), p=0,38. Suoliston fisteleitä oli: (BI n=8 (15 %) vs. PI n=2 (3 %), p=0,02). Leikkausalueen infektioita ja muita sairaalainfektioita oli: (BI n=11 (20 %) vs. PI n=4 (5 %), p=0,02), (BI n=11 (20 %) vs. PI n=2 (3 %), p=0,002). Sairaalassa ja teho-osastolla vietetty aika oli: (BI=20 SD 14 vs. PI=11 SD 11, p=0,001), (BI=10 SD 10 vs. PI=5 SD 5, p=0,01). Nämä erot näkyivät korkeampina sairaalamaksuina BI:llä.

**Tulos**

Eivätkö kaikki suoliston traumaattiset vammat ole samanlaisia : kirurgisesti hoidettujen tylppien ja läpäisevien vammojen vertailu?

**Esimerkki 9.1554**

Olemme aiemmin raportoineet onkogeenisen Kirsten rotan sarkoomaviruksen onkogeenin homologin (KRAS) ratkaisevista rooleista apoptoosin estämisessä ja solujen polariteetin häiritsemisessä fosfodiesteraasi 4:n (PDE4) ilmentymisen säätelyn kautta ihmisen kolorektaalisyövän HCT116-soluissa kolmiulotteisissa viljelmissä (3DC). Tässä arvioimme PDE4:n estäjän, resveratrolin, vaikutuksia lumeontelon muodostumiseen ja apoptoosin induktioon HCT116-soluissa.", "Apoptoosi havaittiin immunofluoresenssilla käyttäen konfokaalista laserkeilausmikroskopiaa, jossa käytettiin hajautetun kaspaasi-3:n vasta-ainetta HCT116-soluissa, joita hoidettiin resveratrolilla tai ilman resveratrolia kaksiulotteisessa viljelyssä (2DC) tai 3DC:ssä.', 'Resveratroli ei aiheuttanut HCT116-solujen apoptoosia 2DC:ssä, kun taas resveratrolikäsittelyn jälkeen apoptoottisten HCT116-solujen määrä lisääntyi 3DC:ssä, mikä johti lumeontelon muodostumiseen.

**Tulos**

Indusoiko resveratroli ihmisen kolorektaalisyöpä HCT116-solujen lumeaalista apoptoosia kolmiulotteisessa viljelyssä?

**Esimerkki 9.1555**

Aortan aneurysman korjaus (FEVAR) on vaihtoehto avokorjaukselle potilailla, joilla on monimutkainen vatsa-aortan aneurysma ja jotka eivät ole sopivia tai soveltuvia tavanomaiseen avo- tai endovaskulaariseen korjaukseen. Savupiippu- ja snorkkelisiirteet ovat muita endovaskulaarisia vaihtoehtoja, mutta ne edellyttävät usein molemminpuolista yläraajakäyntiä, johon on liitetty 3-10 prosentin aivohalvausriski. FEVAR-toimenpide edellyttää kuitenkin usein myös yläraajojen kautta tapahtuvaa pääsyä, koska viskeraaliset verisuonet ovat kaudaalisesti suuntautuneita. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida yläraajakontaktien käyttöä FEVAR:ssa ja siihen liittyvää sairastuvuutta.", "Viiden vuoden aikana 148 potilaalle tehtiin FEVAR, ja yläraajakontaktien käyttöä FEVAR:ssa käytettiin 98 potilaalla (66 %). Tuloksia verrattiin niiden potilaiden välillä, joille oli tehty yläraajakanyyli, ja niiden välillä, joille oli tehty pelkkä reisikanyyli. Ensisijainen päätetapahtuma oli aivoverisuonitapaturma tai ohimenevä iskeeminen kohtaus, ja toissijainen päätetapahtuma oli paikalliset komplikaatiot. Fenestroitujen verisuonten keskimääräinen lukumäärä oli 3,07 ± 0,81 (mediaani 3), ja stentattuja verisuonia oli yhteensä 457. Perkutaanista yläraajakäytävää käytettiin 12 potilaalla (12 %) ja avointa käytävää 86 potilaalla (88 %). Kaikille potilaille, jotka tarvitsivat yli 7 F:n kokoisen tuppeen, tehtiin avotoimenpide ylävartaloon, lukuun ottamatta yhtä potilasta, jolle tehtiin perkutaaninen kainalotiehyt 12 F:n tuppeen. Keskimääräinen tupen koko oli 10,59F ± 2,51F (mediaani 12F), ja se vietiin rinta-aortan laskevaan aorttaan, mikä mahdollisti useat johtojen ja katetrien vaihdot.", "Yksi verenvuotohalvaus (yksi 98:sta [1 %]) tapahtui yläraajakytkentäryhmässä ja yksi iskeeminen aivohalvaus (yksi 54:stä [2 %]) tapahtui pelkän reisiluun kautta tapahtuvan pääsyn ryhmässä (P = .67). Aivohalvaus yläraajakytkentäryhmässä tapahtui 5 päivää FEVAR:n jälkeen, ja se liittyi hallitsemattomaan verenpaineeseen, kun taas femoraaliryhmässä aivohalvaus tapahtui leikkauksen jälkeisenä päivänä 3. Kummallakaan potilaalla ei ollut aivohalvauksen merkkejä tai oireita heti FEVAR:n jälkeen. Oikeaan yläraajaan päästiin kuusi kertaa ilman aivohalvausta (0 %), kun taas vasempaan päädyttiin 92 kertaa, jolloin saatiin yksi aivohalvaus (1 %; P = 0,8). Neljällä potilaalla (4 %) oli yläraajoihin pääsyyn liittyviä paikallisia komplikaatioita. Yhdellä (1 %) potilaalla (7 F:n tuppeen manuaalisen puristuksen jälkeen) jouduttiin tutkimaan laajeneva hematooma, yhdellä (1 %) potilaalla (12 F:n tuppeen) jouduttiin tutkimaan hematooma ja neurologiset oireet avoimen pääsyn jälkeen, ja kaksi potilasta (2 %), joilla oli pieniä hematoomia, ei tarvinnut toimenpiteitä. Näistä komplikaatioista kaksi (kaksi 12:sta [17 %]) oli perkutaanisen pääsyn ryhmässä, ja ne olivat huomattavasti yleisempiä kuin avoimen ryhmän komplikaatioissa (kaksi 86:sta [2 %]; P = 0,02).

**Tulos**

Liittyykö yläraajojen pääsy fenestroidun endovaskulaarisen aorttaaneurysman korjaukseen lisääntyneeseen sairastuvuuteen?

**Esimerkki 9.1556**

S-adenosyyli-l-homokysteiinihydrolaasi (SAHH) on ainoa eukaryoottinen entsyymi, joka kykenee S-adenosyyli-l-homokysteiinin (SAH) kataboliaan solujen transmetylaatiopotentiaalin ylläpitämiseksi. Viime aikoina ruohovartisilla lajeilla tehdyissä biokemiallisissa ja geneettisissä tutkimuksissa on saatu tärkeitä löydöksiä SAHH:n toiminnasta, ja SAHH-perheen laaja karakterisointi edes yhdessä puulajissa on välttämätöntä, mutta tällä hetkellä se puuttuu.", "Tässä tunnistimme ensimmäisen kerran SAHH-perheen Populus tomentosasta molekyylikloonausmenetelmällä. Dikotyylisistä, monokotyylisistä ja alemmista kasveista peräisin olevien 28 SAHH-proteiinin fylogeneettiset analyysit osoittivat, että sekvenssit muodostivat kaksi monofyleettistä ryhmää: PtrSAHHA PtoSAHHA:n kanssa ja PtrSAHHB PtoSAHHB:n kanssa. PtoSAHH-perheen kudosspesifisten ilmentymisprofiilien tarkastelu paljasti samanlaisia ilmentymismalleja; ksyleemissä havaittiin korkeita ilmentymistasoja. PtoSAHH-perheen nukleotidididiversiteetti ja linkitysepätasapaino (LD) PtoSAHH-perheessä, joka on poimittu P. tomentosan luonnollisesta levinneisyydestä, osoittivat, että PtoSAHH-perheessä on suuri yksittäisnukleotidipolymorfismien (SNP) diversiteetti (π = 0,01059 ± 0,00122 ja 0,00930 ± 0,00079) ja alhainen LD (r2 > 0,1, 800 bp:n ja 2200 bp:n sisällä). LD-sidonnaisuusanalyysin avulla havaittiin, että kaksi ei-koodaavaa SNP:tä (PtoSAHHB\_1065 ja PtoSAHHA\_2203) ja vastaavat haplotyypit olivat merkittävästi yhteydessä α-selluloosapitoisuuteen, ja SAHH-merkkisten motiivien sisällä oleva ei-synonyymi SNP (PtoSAHHB\_410) osoitti merkittävää yhteyttä kuidun pituuteen, ja sen avulla selitettiin keskimäärin 3,14 prosenttia fenotyyppisestä varianssista.

**Tulos**

Liittyykö S-adenosyyli-L-homokysteiinihydrolaasigeeniperheen alleelivaihtelu puun ominaisuuksiin kiinalaisessa valkoisessa poppelissa ( Populus tomentosa )?

**Esimerkki 9.1557**

Äidin yliravitsemus raskauden aikana on yhteydessä lisääntyneeseen lihavuuden ja sydän- ja verisuonisairauksien riskiin jälkeläisillä; ilmiön katsotaan johtuvan "kehitysohjelmoinnista". Vieroituksen jälkeinen lihavuuden kehittyminen voi liittyä ohjelmoituneen metabolisen fenotyypin pahenemiseen. Olemme aiemmin osoittaneet hiirillä, että altistuminen äidin liikaravitsemukselle aiheuttaa painonnousua jälkeläisissä ennen vieroitusta, mutta sillä ei ole pysyviä vaikutuksia painoon tai glukoosinsietokykyyn aikuisuudessa. Sen selvittämiseksi, voisiko vieroituksen jälkeinen altistuminen kahvilaruokavaliolle johtaa ohjelmoitujen vaikutusten pahenemiseen, jälkeläiset, jotka ovat syntyneet ja joita ovat kasvattaneet kontrolliruokavaliota (CON) tai kahvilaruokavaliota (DIO) saaneet emät, siirrettiin vieroituksen jälkeen joko CON- tai DIO-ruokavalioon.", "Vieroituksen jälkeinen DIO aiheutti lihavuuden kehittymisen, johon liittyi uroksilla hyperglykemiaa ja hyperinsulinemiaa; ja lihavuutta, johon liittyi naaraiden hyperinsulinemiaa, sekä lisääntyneitä kolesterolipitoisuuksia molemmilla sukupuolilla. Altistuminen äidin yliravitsemukselle raskauden ja imetyksen aikana aiheutti vain vähäisiä lisävaikutuksia jälkeläisten fenotyyppiin.

**Tulos**

Määrittääkö vieroituksen jälkeinen ruokavalio metabolisen riskin hiirillä, jotka ovat altistuneet liikaravitsemukselle varhaiselämässä?

**Esimerkki 9.1558**

Tässä tutkimuksessa käytettiin dopamiini D2-reseptorin (D2R) knockout (KO) -hiiriä tutkimaan D2R-aktiivisuuden roolia muotovajeen aiheuttaman myopian (FDM) kehittymisessä. Sulpiridiä, D2R-antagonistia, annettiin systeemisesti villityyppisille (WT) hiirille D2R:n osallisuuden validoimiseksi FDM:n kehittymisessä.", "D2R KO- ja WT C57BL/6 -hiirille tehtiin FDM. Villityypin hiiret saivat päivittäin vatsansisäisiä injektioita sulpiridia, 8 μg / g ruumiinpainoa, 4 viikon ajan. Kehon paino, taittovoima, sarveiskalvon kaarevuussäde ja silmän aksiaaliset komponentit mitattiin kokeen viikolla 4. Kaikkien silmäparametrien eroja koe- ja kontrolliryhmien välillä verrattiin tilastollisesti.", "D2R KO -hiirten (FD-KO) muodon puutteen aiheuttama likinäköisyys väheni merkitsevästi WT-alkioihin verrattuna (silmien välinen ero, -2.12 ± 0,91 diopteria [D] FD-KO:ssa vs. -5,35 ± 0,83 D FD-WT:ssä, P = 0,014), ja lasiaiskammion syvyys (0,008 ± 0,006 vs. 0,026 ± 0,006 mm, P = 0,044) ja aksiaalinen pituus (-0,001 ± 0,007 vs. 0,027 ± 0,008 mm, P = 0,007) olivat pienempiä. Lisäksi FDM heikkeni sulpiridillä hoidetuilla eläimillä (-2.01 ± 0.31 D FD-sulpiridissä vs. -4.06 ± 0.30 D FD-DMSO:ssa, P < 0.001) verrattuna ajoneuvolla hoidettuihin eläimiin, ja lasiaiskammion syvyyden (-0,001 ± 0,006 vs. 0,022 ± 0,004 mm, P = 0,003) ja aksiaalisen pituuden (-0,004 ± 0,007 vs. 0,027 ± 0,005 mm, P = 0,001) kasvu hidastui.

**Tulos**

Onko dopamiini-D2-reseptorin aktivoituminen kriittinen tekijä C57BL/6-hiiren muodon puutteen aiheuttaman myopian kehittymiselle?

**Esimerkki 9.1559**

Verkkokalvon iskemia/reperfuusio (IR) on yleinen silmäsairauksissa. Mallin tunnistavien reseptorien (PRR) on raportoitu käynnistävän steriilin tulehdusreaktion. PRR:ien rooli verkkokalvon IR-vammassa on tällä hetkellä tuntematon. Näin ollen tutkimme kalvon ja sytoplasman PRR:ien ilmentymistä ja toimintaa verkkokalvon IR:n aikana.", "Verkkokalvon IR indusoitiin aikuisilla ruskeanorjalaisilla rotilla leikkaamalla verkkokalvon verisuonia 30 minuutin ajan. RNA ja proteiinit uutettiin reperfuusion aikana, ja seuraavien proteiinien ilmentymistasot määritettiin: Tollin kaltainen reseptori 2 (TLR2), TLR4, myelooinen erilaistumistekijä 88 (MyD88), TNF-reseptoriin liittyvä tekijä 6 (TRAF6), ydintekijä-κB (NF-κB), nukleotidia sitova oligomerisaatiodomeenin kaltainen reseptori, jolla on pyrinidomeeniproteiini 1 (NLRP1), NLRP3, apoptoosiin liittyvä spektaasin kaltainen proteiini, joka sisältää kaspaasin rekrytointidomeenin (ASC), kaspaasi-1, IL-1β ja IL-18. TLR4:n ilmentymistä verkkokalvolla tutkittiin immunohistokemian avulla. Lisäksi TLR4:n estäjää ruiskutettiin lasiaiskehoon terapeuttisena aineena. TLR4-inhibiittorihoidon jälkeen arvioitiin edellä mainittujen tekijöiden tasoja, verkkokalvon solujen apoptoosia, pilkotun kaspaasi-3:n (c-casp-3) ilmentymistä, verkkokalvon gangliosolujen kuolemaa ja verkkokalvon elektroretinografiaa.", "Kun valtimopuristin oli vapautettu, verkkokalvon verisuonet reperfuusioitiin 5 minuutissa. Reperfuusion aikana TLR4, MyD88, TRAF6, NF-κB, NLRP1, NLRP3, kypsä IL-1β ja IL-18 olivat ylösreguloituneet, mutta ei TLR2. IR-mallissa TLR4 ilmentyi voimakkaasti gangliosoluissa ja gliasoluissa. Lisäksi TLR4:n esto alensi merkittävästi NLRP3:n, mutta ei NLRP1:n, aktivoitumista, ja myös kypsän IL-1β:n ja IL-18:n eritys estyi. Lisäksi TLR4:n estäjä lievitti osittain verkkokalvon vammaa, mukaan lukien verkkokalvon apoptoosin lieventäminen, c-casp-3:n ilmentymisen alentaminen, verkkokalvon gangliosolujen kuoleman pelastaminen ja verkkokalvon toiminnan palauttaminen.

**Tulos**

Välittääkö verkkokalvon iskemia/reperfuusiovaurio Toll-tyyppisen reseptorin 4:n kaltaisen reseptorin 4 aktivoimaa NLRP3- inflammasomia?

**Esimerkki 9.1560**

Tutkimme ärtyvän suolen oireyhtymää (IBS) sairastavien potilaiden epäiltyjä ruoka-aineintoleransseja käyttämällä konfokaalista laserendomikroskopiaa (CLE), jolla voidaan reaaliaikaisesti visualisoida suolen limakalvon rakenteelliset/toiminnalliset muutokset ruokahaasteen jälkeen. Potilaat, joilla oli toiminnallisia muutoksia ruokahaasteen jälkeen (CLE+), asetettiin yksilölliselle poissulkemisruokavaliolle, ja heitä seurattiin oireiden helpottamiseksi pitkällä aikavälillä.", "36 IBS-potilasta, joilla epäiltiin ruoka-aineintoleranssia, ja 10 potilasta, joilla oli Barrettin ruokatorvi (kontrollit) ja joilla ei ollut IBS-oireita, tutkittiin CLE:llä Schleswig-Holsteinin yliopistollisessa sairaalassa (Kielissä, Saksa). Laimennettuja ruoka-antigeenejä annosteltiin suoraan pohjukaissuolen limakalvolle endoskoopin työkanavan kautta. Epiteelikatkokset, välikarsinat ja intraepiteelisten lymfosyyttien (IEL) määrä mitattiin ennen ja jälkeen ruokahaasteen. CLE+-potilaat asetettiin poissulkevalle ruokavaliolle, heille annettiin oirepistekyselylomakkeet ja heitä seurattiin yhden vuoden ajan; kontrollit jatkoivat aiempaa ruokavaliotaan.", "CLE osoitti reaaliaikaista vastetta ruoka-antigeeneille 22:lla potilaalla 36:sta; vastetta ei havaittu 14:llä 36:sta potilaasta (CLE-) eikä yhdelläkään kontrolleista. Lähtötilanteen IEL-arvot olivat merkitsevästi korkeammat CLE+- kuin CLE--henkilöillä (P\xa0= .004); arvot kasvoivat merkitsevästi ruokahaasteen jälkeen (P\xa0= .0008). Viiden minuutin kuluessa siitä, kun CLE+-potilaat olivat altistuneet ruoka-antigeeneille, IEL:t lisääntyivät, epiteelivuodot/-aukot muodostuivat ja soluvälit laajenivat. Epiteelivuodot ja intervallitilat lisääntyivät myös merkittävästi CLE+-potilailla verrattuna lähtötilanteeseen (molemmat P < .001). CLE:llä ja tavanomaisella histologialla mitattujen IEL:ien yhteneväisyys oli 70,6 %; ne eivät korreloineet keskenään (P\xa0= .89; r(2)\xa0= 0,027). CLE+-potilaiden oirearvot paranivat yli 50 % 4 viikon poissulkemisruokavalion jälkeen ja nousivat 74 %:iin 12 kuukauden kuluttua; CLE- potilaiden oireet jatkuivat.

**Tulos**

Näyttääkö konfokaalinen endomikroskooppi ruokaan liittyviä muutoksia ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavien potilaiden suolen limakalvolla?

**Esimerkki 9.1561**

Seerumin kystatiini C:n on todettu ennustavan sydän- ja verisuonitapahtumia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kystatiini C:n merkitystä sepelvaltimotautipotilaiden sepelvaltimotaudin esiintymisen ja vaikeusasteen määrittämisessä.", "Tähän poikkileikkaustutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 936 henkilöä, joilla ei ollut avointa munuaistautia. Heidän joukossaan oli 714 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus, ja 222 potilasta, joilla sitä ei ollut sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen perusteella. Tutkittavat jaettiin edelleen neljään ryhmään kystatiini C:n kvartiilin mukaan. Seerumin kystatiini C mitattiin hiukkasvahvisteisella immunomääritysmenetelmällä. Tutkimuksessa analysoitiin kystatiini C:n pitoisuuksien suhdetta CAD:n esiintymiseen ja vaikeusasteeseen, mukaan lukien mukana olevien ahtaumaisten verisuonten määrä ja Gensini-pisteet.", "Seerumin kystatiini C:n pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat potilailla, joilla oli CAD, kuin potilailla, joilla ei ollut CAD:tä (P<0,001), ja ne kasvoivat merkitsevästi sepelvaltimoiden osallistumisen lisääntyessä (P<0,001). Myös KHK:n esiintyvyys ja sen vaikeusaste Gensini-pisteytyksellä arvioituna olivat merkitsevästi suurempia kystatiini C:n korkeimmassa kvartiilissa (P<0,001). Lisäksi kystatiini C -pitoisuudet korreloivat itsenäisesti CAD:n esiintymisen kanssa monimuuttujaisessa logistisessa regressiomallissa (P=0,023) ja korreloivat positiivisesti Gensini-pistemäärän kanssa lineaarisessa regressioanalyysissä (standardoitu β=0,083, P=0,010).

**Tulos**

Ovatko seerumin kystatiini C -pitoisuudet yhteydessä sepelvaltimotautiin ja sen vaikeusasteeseen?

**Esimerkki 9.1562**

Autologiset mesenkymaaliset kantasolut (MSC) ovat houkutteleva konsepti regeneratiivisessa lääketieteessä, mutta niiden vaikutusmekanismi on edelleen puutteellisesti määritelty. Hevosen allogeenisten MSC-solujen tai alkion kantasolujen (ESC-solut) in vivo -injektion jälkeen hevosen jänteeseen ei ole raportoitu immuunivasteesta, mikä saattaa johtua solujen immuniteettiominaisuuksista. Tässä tutkimuksessa tutkitaan edelleen näitä ominaisuuksia, jotta voidaan määrittää niiden kliininen käyttömahdollisuus muissa kudoksissa.", "Mitomysiini C:llä käsiteltyjä MSC-soluja, ESC-soluja tai erilaistuneita ESC-soluja (dESC-soluja) viljeltiin hevosen allogeenisten perifeerisen veren mononukleaarisolujen (PBMC-solujen) kanssa ja määritettiin niiden vaikutus PBMC:n proliferaatioon interferoni-gamma- (IFN-γ) läsnä ollessa tai ilman sitä. MSC:tä ja superantigeenillä (sAg) stimuloituja PBMC:tä viljeltiin yhdessä suoraan tai epäsuorasti transwellsissä ja PBMC:n proliferaatiota tutkittiin. MSC-viljelystä saadut väliaineet kerättiin ja käytettiin PBMC-viljelyyn; PBMC:n proliferaatio ja geeniekspressio arvioitiin ja väliaineista määritettiin IFN-γ, tuumorinekroositekijä alfa (TNF-α) ja interleukiini (IL)-10- ja IL-6-proteiinit entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA).", "PBMC:iden yhteiskulttuuri ESC:ien tai dESC:ien kanssa ei vaikuttanut lähtötason proliferaatioon, kun taas MSC:iden kanssa tehty yhteiskulttuuri tukahdutti lähtötason proliferaatiota merkittävästi. PBMC:n proliferaation stimulointi superantigeenejä (sAgs) käyttämällä tukahdutettiin myös yhteiskulttuurilla MSC:n kanssa. Esto oli suurinta suorassa kontaktissa, mutta merkittävää estoa saatiin aikaan transwell-kulttuurissa ja käyttämällä MSC-käsiteltyä mediaa, mikä viittaa siihen, että liukoisilla tekijöillä on merkitystä MSC:n välittämässä immunosuppressiossa. MSC:t erittävät konstitutiivisesti IL-6:ta myös ilman yhteiskulttuuria PBMC:iden kanssa. MSC-konditioitu media sai aikaan muutoksen myös sAg-stimuloitujen PBMC:iden sytokiini-ekspressioprofiilissa vähentämällä merkittävästi PBMC:n IL-6:n, IFN-γ:n ja TNF-α:n ilmentymistä.

**Tulos**

Ovatko hevosen mesenkymaaliset stroomasolut ja alkiosta peräisin olevat kantasolut immuniteetin kannalta etuoikeutettuja in vitro?

**Esimerkki 9.1563**

Tutkia, mikä yksittäinen kvantitatiivinen elektroenkefalografinen (QEEG) merkkiaine tai merkkiaineiden yhdistelmä korreloi parhaiten Alzheimerin taudin (AD) vaikeusasteen kanssa Mini-Mental State Examination (MMSE) -tutkimuksella mitattuna.", "Vertailimme kvantitatiivisia EEG-merkkiaineita, jotka kuvaavat hidastuvuutta (suhteelliset kaistavoimat), synkronisuutta (koherenssi, kanoninen korrelaatio, Grangerin kausaalisuus) ja monimutkaisuutta (auto-mutual informaatio, Shannonin/Tsallisin entrooppisuus), 118:lla Alzheimerin tautia sairastavalla potilaalla, jotka kuuluivat monikeskustutkimukseen PRODEM Austria. Signaalispektrit määritettiin epäsuoralla spektriestimaattorilla. Analyysit mukautettiin iän, sukupuolen, dementian keston ja koulutustason mukaan.", "Koko ryhmässä (39 mahdollista ja 79 todennäköistä AD-tapausta) MMSE-arvot selittivät 33 % suhteellisen theta-tehon vaihteluista kasvojen koodauksen aikana ja 31 % auto-mutual-informaation vaihteluista lepotilassa silmät kiinni. MMSE-pisteet selittivät myös 25 % QEEG:n kokonaistekijästä. Tämä tekijä oli siis alisteinen yksittäisille merkkiaineille. Todennäköisessä AD:ssa QEEG:n määrityskertoimet olivat aina korkeammat kuin koko ryhmässä, jossa MMSE-pisteet selittivät 51 % suhteellisen theta-tehon vaihteluista.

**Tulos**

Ovatko kvantitatiiviset EEG-markkerit yhteydessä Alzheimerin taudin vaikeusasteeseen Itävallan prospektiivisessa dementiarekisterissä ( PRODEM )?

**Esimerkki 9.1564**

Tutkimuksessa verrattiin kahta kanavien vähennysmenetelmää, jotta voitaisiin tutkia systemaattisen motorisen mielikuvaharjoittelun (MI) neurofeedback-harjoittelun vaikutuksia jokapäiväisessä ympäristössä käyttäen erittäin käyttäjäystävällistä EEG-järjestelmää, joka koostuu yksilöllisistä lippiksistä ja erittäin kannettavasta laitteistosta.", "Kuusitoista BCI-noviisia koulutettiin neljänä peräkkäisenä päivänä kuvittelemaan vasemman ja oikean käden liikkeitä samalla kun he saivat palautetta. Seuraavina päivinä käytettävät informatiivisimmat kaksisuuntaiset kanavat tunnistettiin ensimmäisenä päivänä jokaiselle yksilölle tiheän online MI-tallenteen perusteella.", "Online-luokittelutarkkuus ensimmäisenä päivänä oli keskimäärin 85,1 % (vaihteluväli: 64,7-97,7 %).", "Online-luokittelutarkkuus ensimmäisenä päivänä oli keskimäärin 85,1 % (vaihteluväli: 64,7-97,7 %). Offline yksilöllisesti valittu bipolaarinen kanavapari, joka perustui yhteisiin spatiaalisiin kuvioihin, päihitti merkittävästi riippumattoman komponenttianalyysin avulla informoidun parin ja tavallisen 10-20 parin. Päivästä 2 päivään 4 online MI-tarkkuus kasvoi merkittävästi (päivä 2: 69,1 %; päivä 4: 73,3 %), mikä johtui enimmäkseen sensomotoristen rytmien ipsilateraalisen tapahtumaan liittyvän desynkronisaation vähenemisestä.

**Tulos**

Mahdollistaako langaton EEG, jossa on yksilöllinen kanava-asettelu, tehokkaan motorisen mielikuvaharjoittelun?

**Esimerkki 9.1565**

Haiman duktaalinen adenokarsinooma (PDAC) on tappava pahanlaatuinen kasvain, johon liittyy huono eloonjäämisaste. PDAC:n nopea havaitseminen näyttää olevan tärkein strategia potilaiden pitkän aikavälin eloonjäämismahdollisuuksien parantamiseksi.", "Tavoitteenamme oli tunnistaa perifeerisestä verestä uusia merkkiaineita, jotka erottavat PDAC-potilaat ja terveet kontrolliryhmät toisistaan.", "PDAC-potilaiden (n \xa0= \xa018) ja kontrolliryhmien (n \xa0= \xa018) perifeeriset verinäytteet analysoitiin koko genomin kattavalla cDNA-menetelmällä. Merkityksellisimmät geenit validoitiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä (RT-qPCR) samassa näytesarjassa. Lopuksi geenien ennustejoukko testattiin sokkoutetulla uusilla perifeerisen veren näytteillä (n\xa0=\xa030).", "Mikrosirututkimuksissa tunnistettiin 87 geeniä, jotka ilmentyvät eri tavoin PDAC-potilaiden perifeerisen veren näytteissä. Neljä näistä geeneistä valittiin analysoitavaksi RT-qPCR:llä, joka vahvisti aiemmin havaitut muutokset. Sokkoutetussa validointitutkimuksessamme CLEC4D:n ja IRAK3:n yhdistelmä ennusti PDAC-diagnoosin 93 \xa0 prosentin tarkkuudella, herkkyyden ollessa 86 \xa0 prosenttia ja spesifisyyden 100 \xa0 prosenttia.

**Tulos**

Tunnistetaanko haiman adenokarsinoomapotilaiden perifeerisen veren transkriptioprofiileilla diagnostisia biomarkkereita?

**Esimerkki 9.1566**

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, parantaako mediaalisen meniskuksen korvaaminen polyuretaanitelineellä (Actifit(®)) mediaalisen meniskuksen puutteellisten varus-polvien hoitotulosta, kun niille tehdään avoimen reunan korkean sääriluun osteotomia.", "Kuusikymmentä potilasta, joilla oli oireinen varus-polvi ja joille tehtiin avoimen reunan korkean sääriluun osteotomia, tutkittiin prospektiivisesti. Kolmenkymmenen potilaan mediaaliseen meniskiin jäi yli 25 mm:n defekti (ryhmä M). Lopuille 30 potilaalle istutettiin Actifit(®)-laite (ryhmä A). Potilaat arvioitiin toiminnallisesti WOMET-, IKDC- ja VAS-mittareilla. Potilaiden tyytyväisyys arvioitiin asteikolla 0 (ei tyytyväinen) - 4 (erittäin tyytyväinen).", "Molemmat ryhmät olivat vertailukelpoisia preoperatiivisesti. Seuranta-aika oli samanlainen (31,2 kuukautta; vaihteluväli 24-47,5; n.s.). WOMET paransi keskimäärin 53,4 ± 8,4 ja 42,4 ± 17,2 pistettä ryhmissä M ja A (p = 0,002). IKDC parani keskimäärin 56,7 ± 12 ja 50,3 ± 15,6 pistettä ryhmissä M ja A (n.s.). VAS laski 5,9 ± 2,1 ja 4,7 ± 2,8 pistettä ryhmissä M ja A (p = 0,006). Potilastyytyväisyys oli keskimäärin 3,3 ± 0,8 ja 3,3 ± 1 ryhmissä M ja A (n.s.).

**Tulos**

Parantaako osittainen meniskin korvaaminen polyuretaanitelineellä lopputulosta avoimen sääriluun osteotomian jälkeen?

**Esimerkki 9.1567**

Epiteelin ja mesenkyymin välinen siirtymä (EMT) liittyy yleensä kasvaimen aggressiivisuuden lisääntymiseen ja huonoon ennusteeseen. Arvioimme EMT-ominaisuuksia intraduktaalisen papillaarisen mucinoottisen kasvaimen (IPMN) kasvainnäytteissä ja niiden mahdollista roolia pahanlaatuisuuden, etäpesäkkeiden ja epäsuotuisten potilastulosten biomarkkereina.", "IPMN-kirurgiset näytteet tunnistettiin ja tarkasteltiin kahden ruoansulatuskanavan patologin toimesta. E-kadheriinin, vimentiinin ja ZEB-1:n immunohistokemiallinen analyysi tehtiin. Näytteet yhdistettiin näiden potilaiden kliinispatologisiin ja lopputulosta koskeviin tietoihin. ZEB-1:n ilmentymisen arvioimiseksi IPMN-näytteissä käytettiin Western blot -testiä. 846 ihmisen miRNA:ta profiloitiin, ja EMT:hen liittyvät eri tavoin ilmentyvät miRNA:t validoitiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla.", "58 IPMN-näytettä ja viisi normaalia haimakudosnäytettä värjättiin immunohistokemiallisesti ja pisteytettiin. E-kadheriinin ilmentyminen oli merkitsevästi alhaisempaa pahanlaatuisessa verrattuna matala-asteiseen IPMN:ään (p < 0,05). Vimentiinin ilmentyminen oli lisääntynyt pahanlaatuisissa IPMN-kasvainnäytteissä (p < 0,05). EMT oli yhteydessä lisääntyneeseen imusolmukemetastaasiin ja pahanlaatuisten IPMN-potilaiden heikentyneeseen eloonjäämisikään (p < 0,05). ZEB-1, joka on pakollinen EMT:n säätelijä, ilmentyi yksinomaan pahanlaatuisissa IPMN-kasvaimissa. miRNA:n hierarkkinen klusterointi osoitti, että IPMN:n alaryhmät ryhmittyivät kahteen pääasiallista IPMN-alaryhmään: matala-asteinen IPMN vs. korkea-asteinen IPMN ja karsinooma. Kaksikymmentäneljä miRNA:ta ekspressoitui eri tavoin (14 ylös- ja 10 alas-sääntelyä). EMT:tä säätelevät miRNA:t, miR-200c ja miR-141, olivat alasreguloituneita (kaksinkertainen ja 1,8-kertainen lasku) pahanlaatuisessa verrattuna matala-asteiseen IPMN:ään (p < 0,05).

**Tulos**

Liittyykö epiteelin ja mesenkyymin välinen siirtymä ( EMT ) intraduktaalisessa papillaarisessa limakalvomaisessa kasvaimessa ( IPMN ) korkeaan kasvainluokkaan ja epäsuotuisaan lopputulokseen?

**Esimerkki 9.1568**

Infektion tai vamman laukaisemaa tulehdusta säätelevät tiukasti glukokortikoidihormonit, jotka välittävät signaalin erityisen transkriptiotekijän, glukokortikoidireseptorin (GR), välityksellä satojen geenien säätelyyn. GR:n aktivaatioon liittyvien transkriptiovasteiden hierarkiaa ja niiden usein epälineaarisen dynamiikan molekulaarista perustaa ei kuitenkaan tunneta.", "Tutkimme varhaisia glukokortikoidien ohjaamia transkriptiotapahtumia makrofageissa, jotka ovat solutyyppi, joka reagoi erittäin herkästi sekä pro- että anti-inflammatorisiin ärsykkeisiin. Käyttämällä koko transkriptomianalyysejä levossa olevissa ja akuutisti lipopolysakkaridilla (LPS) stimuloiduissa makrofageissa osoitamme, että varhaiset GR:n kohdegeenit muodostavat tiheitä verkkoja, joissa transkriptiotekijät edustavat suurinta osaa kontrollisolmuista. Useiden glukokortikoidille altistuvien geenien ilmentymisdynamiikka on sopusoinnussa feed forward loopien (FFL) kanssa, ja se osuu samaan aikaan nopean GR-rekrytoinnin kanssa. Erityisesti KLF-transkriptiotekijäperheen jäseniä koodaavien geenien GR-sitoutumiskohdat ovat kolokalisoituneet KLF-sitoutumiskohtien kanssa. Lisäksi geeniekspressio-, transkriptiotekijöiden sitoutumis- ja laskentatietomme ovat johdonmukaisia GR-KLF9-KLF2-inkoherentin FFL:n olemassaolon kanssa. LPS:n alasreguloimien geenien analyysi paljasti silmiinpistävän rikastumisen multimerisoituneissa Zn-sormia ja KRAB-domeenia sisältävissä proteiineissa, joiden tiedetään sitovan nukleiinihappoja ja tukahduttavan transkriptiota heterokromatiinia levittämällä. Tämä herättää kiehtovan mahdollisuuden, että kromatiinin saavutettavuuden lisääntyminen tulehduksellisissa makrofageissa johtuu negatiivisten kromatiinin uudelleenmuokkaajien laajasta alasäätelystä.

**Tulos**

Koordinoiko glukokortikoidireseptori transkriptiotekijöiden hallitsemaa säätelyverkostoa makrofageissa?

**Esimerkki 9.1569**

Krüpplen kaltainen tekijä 5 (KLF5) on transkriptiotekijä, joka ilmentyy voimakkaasti suoliston kryptan proliferatiivisessa osastossa. Siellä sen uskotaan säätelevän epiteelin vaihtuvuutta ja homeostaasia.", "Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään Klf5:n roolia solujen proliferaation, sytodifferentioitumisen ja morfologian ylläpitämisessä krypto-villusakselilla.', 'Tamoksifeenin indusoimaa rekombinaatiota, jota ohjataan epiteelispesifisen Villin-promoottorin kautta (Villin-CreERT2-siirtogeenisissä hiirissä), käytettiin Klf5:n poistamiseen (Klf5 (loxP/loxP)-hiirissä) aikuisen hiiren suolistosta, ja sitä analysoitiin immunovärjäyksellä ja RT-qPCR:llä. Kontrollihiiret olivat tamoksifeenillä käsiteltyjä Klf5 (loxP/loxP) -hiiriä, joista puuttui Villin-CreERT2.", "Kolme päivää tamoksifeenin aiheuttaman rekombinaation jälkeen mitoosimarkkeri fosfo-histoni H3 väheni merkittävästi Klf5-mutantti-kryptoepiteelissä, mikä oli yhteneväinen apoptoosimarkkerin cleaved-caspase 3 lisääntyneen ilmentymisen kanssa kryptossa, jossa solukuolemaa tapahtuu harvoin normaalisti. Havaittiin myös kromagraniini A:ta ilmentävien enteroendokriinisten solujen vähenemistä, vaikka muissa erittävissä tai imeytymiskykyisissä solutyypeissä ei havaittu merkittäviä muutoksia. Tutkiaksemme Klf5:n menettämisen pitkän aikavälin vaikutuksia tapoimme hiiret 5, 14 ja 28 päivää rekombinaation jälkeen ja havaitsimme KLF5:n ilmentymisen uusiutuvan. Lisäksi havaitsimme solujen proliferaation palautumista, vaikkakaan ei villiintyneiden suoliston kryptien tasolle. Apoptoosin vähenemistä villiintyneiden suolistokryptien tasolle havaittiin myös myöhempinä ajankohtina. Solusyklikoneiston analyysi ei osoittanut merkittävää häiriötä Klf5:n poiston yhteydessä; kantasolumarkkereiden Ascl2, Lgr5 ja Olfm4 vähenemistä havaittiin kuitenkin kaikissa Klf5:n poiston jälkeisissä ajankohdissa.

**Tulos**

Tarvitaanko krüpplen kaltaista tekijää 5 aikuisten suoliston kryptasolujen soluproliferaation asianmukaiseen ylläpitoon?

**Esimerkki 9.1570**

Inaktivoivia mutaatioita Forkhead Box transkriptiotekijä F1:n (FOXF1) geenipaikassa löytyy usein potilailta, joilla on keuhkoverisuonten virheasentoon liittyvä alveolikapillaarinen dysplasia, joka on kuolemaan johtava synnynnäinen häiriö, jolle on ominaista hengityselinten, sydän- ja verisuonijärjestelmän sekä ruoansulatuskanavan vakavat poikkeavuudet. Hiirillä Foxf1-geenin haploinsuffisienssi aiheuttaa alveolikapillaarista dysplasiaa ja kehityshäiriöitä keuhkojen, suoliston ja sappirakon morfogeneesissä.', 'Vaikka FOXF1:tä ilmentyy useissa mesenchyme-peräisissä solutyypeissä, FOXF1-puutteisten hiirten ja sellaisten potilaiden, joilla on keuhkoverisuonten virheasentoon johtava alveolaarinen kapillaaridysplasia, kehityspoikkeavuuksien soluperusta ja molekyylimekanismit ovat edelleen tuntemattomia, koska hiirimallit, joissa Foxf1-geenin inaktivointi on solujen kannalta rajoitettua, puuttuvat. Tässä tutkimuksessa tutkittiin FOXF1:n roolia endoteelisoluissa käyttämällä ehdollista knockout-menetelmää.", "Uusi hiirilinja, jossa on Foxf1-floxattuja alleeleja, luotiin homologisella rekombinaatiolla. Tie2-Cre- ja Pdgfb-CreER-transgeenejä käytettiin Foxf1:n poistamiseen endoteelisoluista. FOXF1-puutteellisilla alkioilla esiintyi alkion kuolleisuutta, kasvun hidastumista, polyhydramnionia, sydämen kammiohypoplasiaa ja verisuonipoikkeavuuksia keuhkoissa, istukassa, keltarauhasessa ja verkkokalvolla. FOXF1:n poistaminen endoteelisoluista vähensi endoteelin proliferaatiota, lisäsi apoptoosia, esti verisuonten endoteelin kasvutekijän signalointia ja vähensi verisuonten kehityksen kannalta kriittisten endoteeligeenien, kuten verisuonten endoteelin kasvutekijäreseptorien Flt1 ja Flk1, Pdgfb:n, Pecam1:n, CD34:n, integriinin β3:n, efriini B2:n, Tie2:n ja ei-koodaavan RNA:n Fendrr:n ilmentymistä. Kromatiinin immunoprecipitaatiomääritys osoitti, että Flt1-, Flk1-, Pdgfb-, Pecam1- ja Tie2-geenit ovat FOXF1:n suoria transkriptiokohteita.

**Tulos**

Tarvitaanko fOXF1-transkriptiotekijää alkion verisuoniston muodostumiseen säätelemällä VEGF-signalointia endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.1571**

Määritettiin ketamiinin vaikutus ihmisen uroepiteelisolujen (SVHUC-1) apoptoosiin ja ketamiiniin liittyvän kystiitin patogeneesiin.", "SV-HUC-1-soluja kasvatettiin eri ketamiinipitoisuuksilla ja eri aikaan. Solujen apoptoosinopeuden analysoimiseksi käytettiin virtaussytometriaa. Baxin, Bcl-2:n, pro-kaspaasi-3:n ja pilkotun kaspaasi-3:n proteiinipitoisuudet havaittiin Western blot -menetelmällä.", "Verrattaessa kontrolliryhmään ketamiinilla viljeltyjen SV-HUC-1-solujen apoptoosinopeus kasvoi. Baxin ilmentyminen lisääntyi, Bcl-2:n ilmentyminen väheni ja Bax/Bcl-2 oli ketamiinilla viljellyissä SV-HUC-1-soluissa merkittävästi korkeampi. Pro-kaspaasi-3:n proteiinitaso oli merkittävästi alhaisempi ja pilkotun kaspaasi-3:n proteiinitaso oli merkittävästi korkeampi kuin kontrolliryhmässä (P<0,05), ja se korreloi positiivisesti ketamiiniannoksen ja viljelyajan kanssa (P<0,05).

**Tulos**

Aiheuttaako [ Ketamiini ihmisen uroepiteelisolujen SV-HUC-1-solujen apoptoosia ]?

**Esimerkki 9.1572**

Aivoverenkiertohäiriöt esiintyvät usein sepelvaltimotaudin (CAD) kanssa ja vaikuttavat haitallisesti CAD-potilaiden ennusteeseen; harvemmissa tutkimuksissa on kuitenkin tutkittu aikaisemman iskeemisen aivohalvauksen merkitystä perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) tuloksiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää PCI:n turvallisuus ja tehokkuus potilailla, joilla on aiempi iskeeminen aivohalvaus.", "Beijing Anzhen Hospital of Capital University of Medical Science -sairaalassa kesäkuun 2003 ja syyskuun 2005 välisenä aikana PCI:n läpikäyneiden potilaiden (n=3893) katsauksessa tunnistettiin 295 PCI-potilasta, joilla oli aiempi iskeeminen aivohalvaus (≥ 3 kuukautta), ja 3598 potilasta, joilla ei ollut aiempaa aivohalvausta. Sen selvittämiseksi, liittyikö aiempi iskeeminen aivohalvaus itsenäisesti lisääntyneeseen PCI:n epäsuotuisten tulosten riskiin, ennusteparametreja analysoitiin käyttäen univariaattista analyysia ja Coxin monimuuttujaista regressioanalyysia. Tämän jälkeen käytettiin propensity score -analyysiä, jotta potilaiden kaksi alaryhmää saatiin vastaamaan toisiaan useiden sellaisten tekijöiden perusteella, joiden tiedetään vaikuttavan sydämen tuloksiin.", "Potilailla, joilla oli aiemmin ollut iskeeminen aivohalvaus, oli useammin korkean riskin perusominaisuuksia (diabetes, hypertensio, hyperlipidemia ja aiempi sydäninfarkti). Suurten sydän- ja aivoverisuonitapahtumien (MACCE) määrässä ei havaittu merkittäviä eroja näiden kahden ryhmän välillä (1,7 % aivohalvauksen saaneiden ryhmässä vs. 1,4 % muiden kuin aivohalvauksen saaneiden ryhmässä; p=0,06). Diabetes mellitus, kolminkertainen aivoverenkiertohäiriö, sairastuneiden verisuonten lukumäärä, krooninen totaalinen tukos ja aiempi sydäninfarkti olivat riippumattomia MACCE:n ennustetekijöitä potilailla, joilla oli aiempi aivohalvaus ja joille tehtiin PCI.

**Tulos**

Liittyykö aiempi iskeeminen aivohalvaus huonompiin kliinisiin tuloksiin potilailla, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide?

**Esimerkki 9.1573**

Kasvien sisällä esiintyy yleisesti huomattavaa vaihtelua siementen koossa, ja sen uskotaan olevan luonnonvalinnan suosiossa. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, missä määrin siementen kokojakauma riippuu kilpailevien naapurikasvien läsnäolosta.", "Phaseolus vulgaris -kasveja, jotka juurtuvat yhdessä lajitoverin kanssa tai ilman lajitoveria, kasvatettiin maaperässä, jossa ravinteiden saatavuus oli korkea tai matala. Siemenet korjattiin kasvujakson lopussa, siementen tuotantoon käytetty kokonaistyppi ja -fosfori mitattiin ja siementen kokojakauma kasvin sisällä kvantifioitiin käyttämällä joukko tilastollisia kuvaajia.", "Exposure to the neighbors' roots induced significant changes in seed size distribution. Kasvit tuottivat suhteellisesti enemmän suuria siemeniä ja vähemmän pieniä, mikä näkyi siementen vähimmäiskoon, siementen keskikoon, vinoutuneisuuden ja Lorenzin epäsymmetriakertoimen merkittävänä kasvuna. Nämä vaikutukset poikkesivat ja olivat useissa tapauksissa päinvastaisia kuin maan ravinnetasoa alennettaessa, ja ne olivat merkitseviä sen jälkeen, kun siementuotantoon sijoitettujen resurssien määrä oli korjattu.

**Tulos**

Muuttaako maanalaisen naapurin läsnäolo Phaseolus vulgaris -lajin siementen koon jakautumista kasvin sisällä?

**Esimerkki 9.1574**

Fotodynaaminen hoito (PDT), jossa käytetään aminolevuliinihappoa (ALA) sinisen tai punaisen valon kanssa, on tehokas aktiinisten keratoosien (AK) hoidossa. Punaisen valon PDT:tä seuraa kuitenkin immunosuppressio, mikä lisää ihosyövän edistymisen riskiä hoidetussa ihossa.", "Määrittää, vaimentaako sinistä valoa käyttävä laaja-alainen lyhyt inkubaatio (BASI)-ALA-PDT immunosuppressiota hoidetussa ihossa.", "Potilaat arvioitiin kliinisesti ja standardoiduilla kasvobiopsioilla muusta kuin AK-ihosta ennen, 24 tuntia ja 1 kuukausi tavanomaisen sinisen valon BASI-ALA-PDT:n jälkeen. Kaikki koepalat värjättiin epidermisen atypian ja Langerhansin solujen (LC) merkkiaineiden varalta; ja 24 tunnin kuluttua hapettumisen aiheuttamien DNA-vaurioiden havaitsemiseksi.", "Potilailla AK:t vähenivät 81 % ja valon vanhenemisen kliiniset ja histologiset merkit paranivat hieman 1 kuukauden kuluttua. Kroonisesti valovaurioituneesta ihosta, jossa ei ollut kliinisesti havaittavia AK:ita, otettiin koepala, jossa PDT ei vaikuttanut LC:iden määrään, jakautumiseen tai morfologiaan eikä hapettuviin DNA-vaurioihin, toisin kuin tavanomaisen punaisen valon PDT:n jälkeen raportoiduissa muutoksissa.

**Tulos**

Vaikuttaako tehokas sinisen valon fotodynaaminen hoito ihon langerhansin solujen määrään tai vahingoittaako se hapettamalla DNA:ta?

**Esimerkki 9.1575**

Jännekudosrakentamisessa (TTE) pyritään tuottamaan korkealaatuista jännekudosta, jolla voidaan korvata toimimaton kudos. Yksi TTE:n mahdollinen sovellus voisi olla kiertäjäkalvosimen repeytyneen kudoksen korvaaminen. Autologiset tenosyytit näyttävät soveltuvan parhaiten, koska erilaistamista in vitro ei tarvita. Nykyään on vielä epävarmaa, onko eri natiivien kudosten jänteestä peräisin olevien solujen (TDC) välillä eroa. Lisäksi sopivien telineiden etsiminen on toinen tärkeä kysymys TTE:ssä.", "Tässä tutkimuksessa verrattiin hauislihasjänteen pitkän pään (LHB), eturistisiteen (ACL) ja musculus semitendinosus -jänteen (TMS) TDC:tä. TDC:t eristettiin solumigraatiomenetelmällä. Solujen morfologia arvioitiin valomikroskopialla ja geeniekspressio suoritettiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Tämän jälkeen solujen kylvötehokkuus ja proliferaatio testattiin kollageeni I -telineellä WST-1-määrityksellä. Tulokset vahvistettiin H+E-värjäyksellä.", "LHB:n TDC:ssä kollageeni tyyppi I:n ja dekorinin ilmentymistasot olivat korkeammat (p < 0,01) verrattuna muun alkuperän TDC:hen. Tulokset osoittivat solujen tehokkaan kylväytymisen ja proliferaation telineen sisällä. Proliferaatio telineen sisällä ei ollut yhtä suurta kuin silloin, kun soluja kasvatettiin ilman telineitä.

**Tulos**

Onko hauislihasjänteen pitkä pää sopiva solulähde jännekudoksen uudistamiseen?

**Esimerkki 9.1576**

Skitsofrenia on vakava mielenterveyden häiriö, johon sairastuu noin 1 prosentti maailman väestöstä. Skitsofrenian kaltaiset kokemukset (skitsotypia) ovat kuitenkin hyvin yleisiä terveessä väestössä, mikä osoittaa, että normaalin psyykkisen toiminnan ja skitsofreniapotilailla esiintyvän psykoosin välillä on jatkumo. Skitsotypian ja skitsofrenian välistä jatkumoa tukisi se, että niillä on sama neurobiologinen alkuperä. Kaksi tällaista skitsofrenian neurobiologista merkkiainetta ovat: (1) unen spindeleiden (12-15 Hz:n värähtelyt unen aikana, joka ei ole nopeiden silmänliikkeiden unta) väheneminen, mikä todennäköisesti heijastaa puutteita talamuksen ja aivokuoren välisissä virtapiireissä, ja (2) glutamiinin ja glutamaatin (Glx) lisääntyneet tasot talamuksessa. Näin ollen tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, liittyvätkö unen spindelit ja Glx-tasot skitsotyyppisiin persoonallisuuspiirteisiin terveillä koehenkilöillä.", "Kaksikymmentä nuorta mieshenkilöä suoritti kaksi koko yön kestävää unielektroenkefalografiatallennusta (128 elektrodia). Unikierteet havaittiin automaattisesti. Näiden 2 yön jälkeen talamuksen Glx-tasot mitattiin magneettiresonanssispektroskopialla. Koehenkilöt täyttivät maagisen ideoinnin asteikon skitsotypian arvioimiseksi.", "Unen karan tiheys korreloi negatiivisesti maagisen ideoinnin (r = -.64, P < .01) ja talamuksen Glx-tasojen (r = -.70, P < .005) kanssa. Talamuksen Glx-tasojen ja maagisen ideoinnin välillä ei havaittu korrelaatiota (r = .12, P > .1).

**Tulos**

Ovatko unikierteet yhteydessä skitsotyyppisiin persoonallisuuspiirteisiin ja talamuksen glutamiiniin/glutamaattiin terveillä koehenkilöillä?

**Esimerkki 9.1577**

Ductal carcinoma in situ with microinvasion (DCISM) on harvinainen diagnoosi, jonka ennuste on hyvä. Vaikka solmukemetastaasit ovat harvinaisia, vartijaimusolmukkeen biopsia (SLNB) on edelleen standardihoito. Taudin määrä invasiivisessa rintasyövässä liittyy SLNB-positiivisuuteen, ja siksi oletimme, että suuressa kohortissa potilaita, joilla on DCISM, useat mikroinvasiiviset pesäkkeet saattavat liittyä suurempaan positiivisen SLNB:n riskiin.", "Prospektiivisen laitostietokannan tiedot käytiin läpi, jotta löydettiin potilaat, joilla oli DCISM ja joille tehtiin SLNB kesäkuun 1997 ja joulukuun 2010 välillä. Patologiset raportit tarkistettiin mikroinvasiivisten pesäkkeiden lukumäärän osalta ja luokiteltiin 1 pesäkkeeseen tai ≥2 pesäkkeeseen. Demografiset, patologiset, hoito- ja lopputulostiedot kerättiin ja analysoitiin.", "414 potilaasta 235:llä (57 %) oli yksi mikroinvasiivinen fokus ja 179:llä (43 %) ≥2 fokusta. SLNB-makrometastaaseja löydettiin 1,4 %:lla ja mikrometastaaseja 6,3 %:lla; kumpikaan ei eronnut merkitsevästi niiden potilaiden välillä, joilla oli 1 fokus vs. ≥2 fokusta (p = 1,0). Potilaat, joilla oli positiivinen SLNB tai ≥2 mikroinvaasiopesäkettä, saivat todennäköisemmin kemoterapiaa. Seurannan mediaanina 4,9 vuotta (vaihteluväli 0-16,2 vuotta) 18 potilasta, jotka kaikki kuuluivat SLNB-negatiiviseen ryhmään, oli sairastunut uudelleen, joten 5 vuoden kokonaisosuus, jonka aikana ei ollut ilmaantunut uusia kasvaimia, oli 95,9 %.

**Tulos**

Liittyykö duktaalisen karsinooma in situ -taudin mikroinvasiivisuuden laajuus vartijaimusolmukemetastaaseihin?

**Esimerkki 9.1578**

Tämän avoimen, prospektiivisen, havainnointitutkimuksen tarkoituksena oli arvioida IFN α-2b:n hoitovastetta, tehoa ja turvallisuutta essentiaalisen trombosytemian (ET) ja polysytemia veran (PV) hoidossa, jossa on JAK2V617F-positiivinen mutaatio.', 'Yhteensä 123 ET-potilasta sai IFNα-2b-hoitoa, joilla oli JAK2V617F-positiivinen tai -negatiivinen mutaatio, ja 136 PV-potilasta, joilla oli JAK2V617F(+), sai IFNα-2b- tai hydroksiurea- (HU-) hoitoa satunnaislukumääräisen jakamisen mukaisesti (iät 18-65 vuotta).', 'IFN α-2b:tä saavilla ET-potilailla, joilla oli JAK2V617F(+), oli suurempi etu kokonaishematologisessa vasteessa (OHR) kuin JAK2V617F(-) -potilailla (83,3 % vs. 61,4 %, P<0,01). PV-potilailla, joilla oli JAK2V617F(+), IFN:llä ei ollut OHR-ylivoimaa HU:han verrattuna (70,3 % vs. 70,8 %, P>0,05), mutta sillä saatiin suurempi tyydyttävä molekulaarinen vaste kuin HU:lla (54,7 % vs. 19,4 %, P<0,01). IFN vähensi merkittävästi flebotomiaprosenttia, joka oli parempi kuin HU MPD-potilailla, joilla oli OHR kuin HU (3,6 % vs. 65,7 %, P<0,01). Lisäksi ET-potilaat, joilla oli JAK2V617F(+), osoittivat selvää etua JAK2V617F(-) -potilaisiin verrattuna viiden vuoden PFS:ssä (75,9 % vs. 47,6 %, P<0,05). PV-potilailla, joilla oli JAK2V617F(+), IFN α-2b oli parempi kuin HU viiden vuoden PFS:n suhteen (66,3 % vs. 46,7 %, P<0,01). Lisäksi IFN α-2b paransi myös MPD-potilaiden vasomotorisia oireita ja vähensi erityisesti distaalisten parestesioiden (14,1 % vs. 37,5 %) ja erytromelalgian (9,4 % vs. 29,2 %) esiintyvyyttä merkittävästi paremmin kuin HU (P<0,01). Samaan aikaan IFN:llä ei havaittu vakavia hematologisia haittavaikutuksia potilailla, joilla oli PV tai ET.

**Tulos**

Saavuttaako interferoni α-2b pitkälle edenneen essentiaalisen trombosytemian ja polycythemia veran, jossa on JAK2V617F-positiivinen mutaatio, korkean kestävän vasteen hoito?

**Esimerkki 9.1579**

Pelkistymis-hapettumis (redox) -signaalinanto, hapettuvan solunsisäisen ympäristön muuntaminen soluvasteeksi, välittyy tiettyjen kysteiinitiolien palautuvan hapettumisen kautta. Jälkimmäinen voi johtaa proteiinien hetero- tai homodimeerien väliseen disulfidien muodostumiseen, joka muuttaa proteiinien toimintaa, kunnes paikallinen solun redox-ympäristö on palannut perustilaan. Olemme aiemmin osoittaneet, että tämä mekanismi edistää Forkhead Box O4 (FOXO4) -transkriptiotekijän ydinalueen lokalisaatiota ja aktiivisuutta.", "Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään, kontrolloiko redox-signalointi eri tavoin ihmisen FOXO3- ja FOXO4-paralogeja.", "Esitämme todisteita siitä, että FOXO3 ja FOXO4 ovat saaneet paralogispesifisiä kysteiinejä selkärankaisten evoluution aikana. Proteomin laajuisen seulan avulla tunnistimme aiemmin tuntemattomia redox-riippuvaisia FOXO3:n vuorovaikutuskumppaneita. Ydintuontireseptorit Importin-7 (IPO7) ja Importin-8 (IPO8) muodostavat FOXO3:n kanssa disulfidiriippuvaisen heterodimeerin, jota tarvitaan sen reaktiivisten happilajien aiheuttamaan ydintranslokaatioon. FOXO4 ei ole vuorovaikutuksessa IPO7:n tai IPO8:n kanssa.

**Tulos**

Määrittääkö kysteiinien evolutiivinen hankinta FOXO-paralogien spesifisen redox-signaloinnin?

**Esimerkki 9.1580**

Tutkia kliinisten ominaisuuksien, mukaan lukien ravitsemuksellisten merkkiaineiden, vaikutusta postoperatiiviseen eloonjäämiseen potilailla, joille tehtiin mahasyövän vuoksi täydellinen mahalaukun poistoleikkaus (TG).", "Mukaan otettiin sata viisikymmentäneljä potilasta. Yhden ja usean muuttujan analyysit Coxin suhteellista vaaramallia käyttäen tehtiin, jotta voitiin tutkia arvokkainta kliinistä ominaisuutta, joka oli yhteydessä postoperatiiviseen eloonjäämiseen.', 'Monimuuttuja-analyysi, jossa käytettiin kahtatoista kliinistä ominaisuutta, jotka valittiin univariaateista analyyseistä, osoitti, että ikä (≤ 72/>72), karsinoembryoninen antigeeni (≤ 20/>20) (ng/ml), valkosolujen määrä (≤ 9,5/>9,5) (× 10(3)/mm(3)), prognostinen ravitsemusindeksi (PNI) (≤ 45/>45) ja imusolmukemetastasointi (negatiivinen/positiivinen) liittyivät postoperatiiviseen eloonjäämiseen. Kaplan-Meierin analyysi ja log-rank-testi osoittivat, että potilailla, joilla oli korkeampi PNI (>45), oli korkeampi postoperatiivinen eloonjäämisaste kuin potilailla, joilla oli matalampi PNI (≤ 45) (p<0,001).

**Tulos**

Liittyykö ennusteellinen ravitsemusindeksi eloonjäämiseen mahasyöpäpotilaiden täydellisen mahalaukunpoiston jälkeen?

**Esimerkki 9.1581**

Matriisimetalloproteinaasi-26 (MMP-26) on matriisimetalloproteinaasiperheen (MMP) pienin jäsen, joka toimii pääasiassa solunulkoisessa ympäristössä pilkkomassa solunulkoisen matriisin proteiineja. Se ilmentyy istukan eri solutyypeissä, mutta sen tehtävä istukan muodostumisessa on ymmärretty huonosti. Ottaen huomioon ainutlaatuisen kysteiinikytkentäsekvenssin olemassaolon MMP-26:n proteiinisekvenssissä sekä syöpäsoluissa saadut todisteet, jotka osoittavat, että MMP-26 pilkkoo ERβ:n NH2-terminaalisen domeenin, oletamme, että MMP-26:lla voi olla erityistä solunsisäistä aktiivisuutta ihmisen istukan trofoblastisoluissa.', 'Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa MMP-26:n solunsisäiset sitoutumiskumppanit ja tutkia, miten MMP-26 osallistuu istukan muodostumiseen vuorovaikutuksen kautta kumppaneidensa kanssa.', 'Hiiva-kaksoishybridijärjestelmää käytettiin seulomaan MMP-26:n mahdollisia sitoutumiskumppaneita ihmisen istukassa. MMP-26:n ja sitoutumiskumppaneiden välisten vuorovaikutusten todentamiseksi suoritettiin immunoprecipitaatio- ja immunofluoresenssimäärityksiä. HEK293T- ja HTR8/SVneo-solulinjoja käytettiin in vitro -malleina MMP-26:n ja sen sitoutumiskumppanin vuorovaikutuksen roolin tutkimiseksi solujen käyttäytymisessä.", "Hiiva-kaksoishybridimäärityksen, immunoprecipitaation ja immunofluoresenssimääritysten tulokset osoittivat, että MMP-26 voi sitoutua kasvun erilaistumistekijä 15:een (Growth Differentiation Factor 15, GDF15) solunsisäisessä ympäristössä. MMP-26:n sitoutuminen GDF15:een oli vastuussa pro-GDF15:n prosessoinnista ja kypsymisestä, ja prosessi oli riippuvainen MMP-26:n entsymaattisesta aktiivisuudesta. Ihmisen istukan trofoblastisoluissa MMP-26 voisi helpottaa GDF15:n pro-apoptoottista vaikutusta.

**Tulos**

Riippuuko kasvun erilaistumistekijä 15:n kypsyminen ihmisen istukan trofoblastisoluissa vuorovaikutuksesta matriisimetalloproteinaasi-26:n kanssa?

**Esimerkki 9.1582**

Solunulkoinen superoksididismutaasi (EC-SOD; SOD3) on merkittävä antioksidantti keuhkoissa ja verisuonistossa. EC-SOD:n ei-synkronogeeninen yksinukleotidipolymorfismi (rs1799895) johtaa arginiinin ja glysiinin väliseen aminohapon vaihtumiseen paikassa 213 (R213G) hepariinia sitovassa domeenissa. Viimeaikaisissa ihmisillä tehdyissä geneettisissä assosiointitutkimuksissa tämä yhden nukleotidin polymorfismi vähentää keuhkosairauksien riskiä, mutta paradoksaalisesti lisää sydän- ja verisuonitautien riskiä.", "Hyödyntämällä ihmisen ja hiiren välistä täydellistä sekvenssihomologiaa hepariinia sitovassa domeenissa, loimme analogisen R213G yhden nukleotidin polymorfismin knockin-hiiren. R213G-yksinukleotidipolymorfismi ei muuttanut entsyymin aktiivisuutta, mutta siirsi EC-SOD:n jakautumista keuhko- ja verisuonikudoksesta solunulkoiseen nesteeseen (esim. bronkoalveolaariseen huuhtelunesteeseen ja plasmaan). Tämä siirtymä vähentää alttiutta keuhkosairauksille (lipopolysakkaridien aiheuttama keuhkovaurio) ja lisää alttiutta sydän- ja keuhkosairauksille (krooninen hypoksinen keuhkoverenpainetauti).

**Tulos**

Vaikuttaako solunulkoisen superoksididismutaasin yleinen polymorfismi sydän- ja keuhkosairauksien riskiin muuttamalla proteiinin jakautumista?

**Esimerkki 9.1583**

Tutkimukset ovat osoittaneet, että käsien eleet vaikuttavat puheen ymmärtämiseen ja tuottamiseen semanttisella, syntaktisella ja pragmaattisella tasolla sekä äidinkielellä että toisella kielellä (L2). Tässä tutkimuksessa tutkittiin suhteellisen vähän tutkittua kysymystä: Vaikuttavatko käden eleet L2-kielen auditiiviseen oppimiseen segmentaalisen fonologian tasolla?', 'Tutkiakseen foneemisten vokaalinpituuskontrastien kuulonvaraista oppimista japanin kielessä 88 englantia äidinkielenään puhuvaa osallistujaa suoritti kuulotestin ennen ja jälkeen yhden seuraavista neljästä harjoittelutyypistä, joissa he (a) tarkkailivat videolta ohjaajaa puhumassa japaninkielisiä sanoja samalla kun hän teki syllabi-rytmisiä kädenliikkeitä, (b) tekivät tämän eleen yhdessä ohjaajan kanssa, (c) tarkkailivat, kuinka ohjaaja puhui kyseisiä sanoja ja teki moraalirytmisiä kädenliikkeitä tai (d) tekivät moraali-rytmisiä kädenliikkeitä yhdessä ohjaajan kanssa.', 'Kaikki harjoittelutyypit tuottivat samanlaista auditiivista parannusta vokaalin pituuskontrastin tunnistamisessa. Slaabi-rytmisen käsineleen havainnointi tuotti kuitenkin tasapainoisimman parannuksen sanan alku- ja loppuvokaalien välillä sekä hitaan ja nopean puhenopeuden välillä.

**Tulos**

Vaikuttavatko käden eleet toisen kielen vokaalin pituuskontrastin auditiiviseen oppimiseen?

**Esimerkki 9.1584**

Lisämunuaiskuoren karsinooman (ACC) ennuste on huono, ja nykyiset systeemiset sytotoksiset hoidot parantavat kokonaiselossaoloaikaa vain vähän. Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa teimme kattavan genomiprofiloinnin 29 peräkkäisestä ACC-näytteestä löytääkseen mahdollisia hoitokohteita, joita ei tällä hetkellä etsitä rutiininomaisessa kliinisessä käytännössä.", "DNA 29 ACC:stä sekvensoitiin korkeaan, yhtenäiseen peittävyyteen (Illumina HiSeq) ja analysoitiin genomimuutosten (GA) varalta.", "Vähintään yksi GA löytyi 22:sta (76 %) ACC:stä (keskimäärin 2,6 muutosta ACC:tä kohti). Yleisimmät GA:t olivat TP53:ssa (34 %), NF1:ssä (14 %), CDKN2A:ssa (14 %), MEN1:ssä (14 %), CTNNB1:ssä (10 %) ja ATM:ssä (10 %). APC:n, CCND2:n, CDK4:n, DAXX:n, DNMT3A:n, KDM5C:n, LRP1B:n, MSH2:n ja RB1:n muutokset esiintyivät kahdessa tapauksessa (7 %), ja EGFR:n, ERBB4:n, KRAS:n, MDM2:n, NRAS:n, PDGFRB:n, PIK3CA:n, PTEN:n ja PTCH1:n muutokset esiintyivät yhdessä tapauksessa (3 %). 17:ssä (59 %) ACC-tapauksessa vähintään yksi GA liittyi saatavilla olevaan terapeuttiseen hoitoon tai mekanismiin perustuvaan kliiniseen tutkimukseen.

**Tulos**

Paljastuuko lisämunuaiskuoren karsinooman seuraavan sukupolven sekvensoinnilla uusia reittejä kohdennettuihin hoitoihin?

**Esimerkki 9.1585**

Endoteelin toimintahäiriöt ja verenpainetauti ovat yleisempiä diabetesta sairastavilla henkilöillä kuin väestössä yleensä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään endoteelin toimintahäiriön taustalla olevia mekanismeja tyypin 1 diabeettisilla rotilla, joita ruokittiin runsaasti suolaa sisältävällä ruokavaliolla.", "Tyypin 1 diabetes (DM) indusoitiin vatsansisäisellä streptotsotosiini-injektiolla (70 mg-kg(-1)). Normaaleille tai diabeetikoille rotille syötettiin satunnaisesti runsassuolaista ruokaa (HS, 8 % NaCl) tai tavanomaista ruokaa (CON) 6 viikon ajan.", "Sekä HS- (143±10 mmHg) että DM+HS-ryhmissä (169±11 mmHg) systolinen verenpaine oli huomattavasti korkeampi kuin CON-ryhmässä (112±12 mmHg, P<0,01). DM+HS-rotilla esiintyi voimakkaampaa vasorelaksaation heikkenemistä asetyylikoliinille ja insuliinille verrattuna joko DM- tai HS-ryhmään. Akt/endoteelin typpioksidisyntaasin (eNOS) fosforylaatiotasot ja typpioksidin (NO) pitoisuus olivat DM+HS:ssä merkittävästi pienemmät kuin DM:ssä. Kaveoliini-1:n (cav-1) tasot olivat DM+HS:ssä merkittävästi korkeammat kuin DM:ssä ja HS:ssä. Koimmunoprecipitaatiotulokset osoittivat lisääntynyttä vuorovaikutusta cav-1:n ja eNOS:n välillä DM+HS-ryhmässä. cav-1:n pientä häiritsevää RNA:ta (siRNA) käytettäessä eNOS:n fosforylaatiot ihmisen napanuoran laskimoiden endoteelisoluissa (HUVEC) lisääntyivät merkittävästi verrattuna kontrollin siRNA:han. Cav-1 oli hieman mutta ei merkittävästi pienempi HUVEC:ssä, joita viljeltiin korkealla glukoosi- ja suolapitoisella puskuriliuoksella ja joita esikäsiteltiin wortmanniinilla tai l-nitro-arginiinimetyyliesterillä.

**Tulos**

Vaikuttaako kaveoliini-1:n regulaatio siihen, että tyypin 1 diabeetikoilla rotilla on vaikeutunut runsaasti suolaa sisältävän ruokavalion aiheuttama endoteelin toimintahäiriö ja verenpainetauti?

**Esimerkki 9.1586**

IL-1-sytokiinien tiedetään olevan tärkeässä roolissa tulehduksessa, joten niiden tuotantomekanismin ymmärtäminen on ensiarvoisen tärkeää. Huolimatta siitä, että viime aikoina on julkaistu runsaasti julkaisuja, jotka on omistettu näiden sytokiinien tutkimiselle, on tällä hetkellä epäselvää, millä mekanismilla niitä tuotetaan hengitysteissä endotoksiinille, lipopolysakkaridille (LPS), altistumisen jälkeen. Tavoitteena oli määrittää mekanismi, jolla IL-1-sytokiinit syntyvät LPS:n inhalaatiohaasteen jälkeen.", "Hiiret altistettiin aerosolisoidulle LPS:lle, ja keuhkokudos ja keuhkoputkien huuhteluneste (BALF) kerättiin. Kohteet mitattiin mRNA- ja proteiinitasolla; kaspaasiaktiivisuus määritettiin spesifisillä määrityksillä.", "BALF:n IL-1b/IL-18, mutta ei IL-1a, oli riippuvainen Ice Protease-Activating Factorista (IPAF) ja vähäisemmässä määrin Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD (ASC). Mielenkiintoista on, että vaikka mittasimme kaspaasi 1:n ja 11:n mRNA-ekspression lisääntymistä, emme pystyneet havaitsemaan keuhkoentsyymiaktiivisuuden lisääntymistä tai niiden merkitystä IL-1a/b:n tuotannossa. Lisätutkimukset osoittivat, että vaikka kaspaasi 8:n aktiivisuuden lisääntymistä voitiin havaita myöhemmissä aikajaksoissa (tulehduksen häviämisen aikana), sillä ei näyttänyt olevan merkitystä IL-1-sytokiinien tuotannossa tässä mallijärjestelmässä.

**Tulos**

Aiheuttaako tLR4-aktivaatio IL-1β:n vapautumisen IPAF-riippuvaisen mutta kaspaasi 1/11/8-riippumattoman reitin kautta keuhkoissa?

**Esimerkki 9.1587**

Lukuisissa tutkimuksissa on raportoitu ympäristön lämpötilan ja kuolleisuuden välisestä yhteydestä. Kuitenkin vain harvoissa tutkimuksissa on keskitytty äärilämpötilojen vaikutuksiin diabeteskuolleisuuteen, erityisesti Kiinassa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida äärimmäisen kylmien ja kuumien lämpötilojen vaikutuksia diabeteskuolleisuuteen Harbinin ja Chongqingin kaupunkialueilla Kiinassa, jotta saataisiin tieteellistä näyttöä kansanterveyspolitiikan toteuttamista varten, jotta voitaisiin vastata äärimmäisistä lämpötilatapahtumista johtuviin haasteisiin diabeteskuolleisuudessa.", "Kaksoiskynnyksen B-spline-hajautetun viiveen epälineaarista mallia (DLNM) käytettiin erittäin kylmien ja kuumien lämpötilojen vaikutusten tutkimiseen diabeteskuolleisuuteen viiveestä 0-30 päivään sen jälkeen, kun oli kontrolloitu mahdolliset häiriötekijät, mukaan lukien ilmansaasteet. Yksikköriski, joka on kohonnut kumulatiivinen diabeteskuolleisuuden riski, jonka jokainen 1 °C:n muutos äärimmäisen kylmässä ja kuumassa lämpötilassa tiettyjen viivepäivien aikana aiheuttaa, arvioitiin äärimmäiselle kylmyydelle ja kuumuudelle yksinkertaisella regressioanalyysillä.", "Sekä äärimmäisen kuuman että kylmän lämpötilan ja diabeteskuolleisuuden välillä havaittiin merkittäviä yhteyksiä Harbinissa ja Chongqingissa eri viiveiden pituuksilla. Harbinissa äärimmäisen kylmyyden vaikutukset diabeteskuolleisuuteen viivästyivät kolmella päivällä ja kestivät kuusi päivää (viive 3-8), ja suurin riski (RR 95 % CI: 1,223,1,054-1,418 -23 °C:lle) oli viiveellä 5. Lämpövaikutukset viivästyivät yhdellä päivällä ja kestivät kolme päivää (viive 1-3), ja suurin RR (1,343: 1,080-1,670 37 °C:lle) oli viiveellä 2. Chongqingissa kylmän vaikutukset diabeteskuolleisuuteen viivästyivät seitsemällä päivällä ja kestivät neljä päivää (viive 7-10), ja suurin riski (1,201: 1,006-1,434 4 °C:n lämpötilalle) oli viiveellä seitsemän. Kuumavaikutukset olivat suurimmillaan (1,811: 1,083-3,027 41 °C:n osalta) viiveellä 0 ja kestivät kaksi päivää (viive 0-1). Kylmän ja kuuman vaikutuksen yksikköriski oli 12,9 % (95 % CI: 2,5-33,7 %) ja 16,5 % (95 % CI: 3,8-39,1 %) Harbinissa ja 12,5 % (95 % CI: -4,7-47,5 %) ja 19,7 % (95 % CI: 3,9-48,5 %) Chongqingissa.

**Tulos**

Lisäävätkö erittäin kylmät ja kuumat lämpötilat diabeteskuolleisuuden riskiä kahden kiinalaisen kaupungin suurkaupunkialueilla?

**Esimerkki 9.1588**

Kasvaimesta peräisin olevien matrisellulaaristen proteiinien, kuten osteopontinin (OPN) ja tenaskiini-C:n (TN-C), on todettu vaikuttavan kasvaimen kasvuun ja etäpesäkkeiden muodostumiseen. On kuitenkin vielä selvittämättä, miten nämä proteiinit vaikuttavat kasvaimen etenemiseen. Tärkeää on, että näiden matriksellulaaristen proteiinien tiedetään olevan vuorovaikutuksessa α9β1-integriinin kanssa. Siksi oletimme, että kasvaimesta peräisin oleva α9β1-integriini voi vaikuttaa kasvaimen etenemiseen. Selvittääksemme α9β1-integriinin roolia kasvaimen kasvussa ja imunestejärjestelmän metastaasissa käytimme inhiboivaa ihmisen α9β1-integriinin vasta-ainetta (anti-hα9β1-vasta-aine) ja α9β1-integriinipositiivista ihmisen rintasyöpäsolulinjaa MDA-MB-231 luc-D3H2LN (D3H2LN), in vitro -toiminnallisia testejä ja in vivo - ortotopista ksenotransplantaatiomallia. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että kasvain, mutta ei isännän α9β1-integriini, vaikuttaa kasvaimen kasvuun, imunestejärjestelmän metastaasiin, syöpään liittyvien fibroblastien (CAF) rekrytointiin ja isännän OPN-tuotantoon. Havaitsimme myös, että CAF:t vaikuttivat kasvaimen kasvuun, lymfaattiseen metastaasiin ja isännästä peräisin olevan OPN:n määrään. Näiden havaintojen mukaisesti kasvaimen tilavuus korreloi hyvin CAF:ien lukumäärän ja isännästä peräisin olevan OPN:n määrän kanssa. Lisäksi osoitettiin, että D3H2LN-solujen inokulaatio hiiren alkion fibroblasteilla (MEF), jotka oli saatu villityyppisistä hiiristä, mutta ei OPN:n knock-out-hiiristä, rintarauhasen rasvatyynyihin johti kasvaimen kasvun voimistumiseen, mikä osoittaa, että CAF:stä peräisin oleva OPN voimisti kasvaimen kasvua. Nämä tulokset viittasivat siihen, että kasvaimen α9β1-välitteisellä signaloinnilla on keskeinen rooli ainutlaatuisten primaaristen kasvainkudosten mikroympäristöjen luomisessa, jotka suosivat lymfaattista metastaasia ja kasvaimen kasvua.

**Tulos**

Aiheuttaako kasvain-α9β1-integriinivälitteinen signalointi rintasyövän kasvua ja imunestejärjestelmän metastaasia syöpään liittyvien fibroblastien rekrytoinnin kautta?

**Esimerkki 9.1589**

Ihmisen genomin koodaamattomien osien merkitsemiseen tähtäävät maailmanlaajuiset ponnistelut perustuvat pitkälti kromatiinin immunoprecipitaatiotietoihin, jotka on tuotettu DNA:n korkean läpimenon sekvensoinnilla (ChIP-seq). ChIP-seq-menetelmällä pystytään yleensä kuvaamaan yksityiskohtaisesti immunoprecipitoidun transkriptiotekijän (TF) sitomat genomin osat, mutta lähes kaikki tietokokonaisuudet sisältävät genomialueita, joilla ei ole kanonista TF-motiivia. On vielä määriteltävä, liittyvätkö nämä alueet immunoprecipitoituun TF:ään vai onko kontrollien käytöstä huolimatta olemassa osa piikeistä, jotka voivat johtua muista syistä.", "Analyysit sadoista ChIP-seq-tietokannoista, jotka on tuotettu sekvenssispesifisille DNA:ta sitoville TF:ille, paljastavat pienen joukon TF:n sitoutumisprofiileja, joissa TF:n ennustettujen sitoutumiskohtien motiivien havaitaan toistuvasti rikastuvan merkittävästi. Ryhmittämällä toisiinsa liittyviä sitoutumisprofiileja joukko sisältää: CTCF:n kaltaiset, ETS:n kaltaiset, JUN:n kaltaiset ja THAP11-profiilit. Näitä usein rikastuneita profiileja kutsutaan "zingeriksi", jotta korostetaan niiden odottamatonta rikastumista aineistoissa, joissa ne eivät ole kohteena oleva TF, ja niiden mahdollista vaikutusta TF ChIP-seq -datan tulkintaan ja analysointiin. Huippuja, joissa on zinger-motiiveja ja joista puuttuu ChIP-testatun TF:n motiivi, on havaittu muodostavan jopa 45 prosenttia ChIP-seq-tietoaineistosta. Erilaisissa TF-tietoaineistoissa on huomattavaa päällekkäisyyttä zinger-motiivia sisältävien alueiden välillä, mikä viittaa mekanismiin, joka ei ole TF-spesifinen näiden alueiden talteenotossa.

**Tulos**

Ovatko ei-kohdistetut transkriptiotekijämotiivit ChIP-seq-tietoaineistojen systeeminen osa?

**Esimerkki 9.1590**

Ennenaikaisesti syntyneet lapset kärsivät usein hypoksia-iskeemian (HI) ja infektioperäisten perinataalisten tulehdusvaurioiden yhdistelmästä, joka johtaa aivohalvaukseen, kognitiiviseen viivästymiseen, käyttäytymisongelmiin ja epilepsiaan. Käyttämällä uutta rotta-mallia, jossa yhdistetään myöhäisraskauden HI- ja lipopolysakkaridien (LPS) aiheuttama tulehdus, testasimme hypoteesiamme, jonka mukaan HI:n ja LPS:n aiheuttama tulehdus vaikuttaa eri tavoin glioosiin, valkean aineen kehitykseen ja motoriseen heikkenemiseen ensimmäisen postnataalikuukauden aikana.", "Raskaana oleville rotille tehtiin laparotomia alkion 18. päivänä ja niille annettiin ohimenevä systeeminen HI- ja LPS-injektio (transient systemic HI) ja/tai intra-amnionoottinen LPS-injektio. Shams sai vain laparotomian ja anestesian. Pennut syntyivät synnyttyä. Immunohistokemia stereologisilla arvioilla suoritettiin alueellisten gliakuormitusten arvioimiseksi, ja proteiinien ilmentymistä varten tehtiin western blots. Erytropoietiiniligandi- ja reseptoritasot kvantifioitiin kvantitatiivisella PCR:llä. Digigait-analyysillä havaittiin kävelyn puutteita. Tilastollinen analyysi suoritettiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä ja post-hoc Bonferonni -korjauksella.", "Mikroglia- ja astroglia-immunomerkinnät ovat koholla TSHI + LPS -fimbrissä postnataalipäivänä 2 verrattuna shamiin (molemmat P < 0,03). Postnataalipäivänä 15 myeliinin perusproteiinin ilmentyminen on vähentynyt 31 % TSHI + LPS-pennuilla verrattuna shamaan (P < 0,05). Postnataalipäivään 28 mennessä valkean aineen vaurio siirtyy akuutista vammamallista krooniseen vammamalliin vain TSHI-pennuilla. Sekä myeliinin perusproteiinin ilmentyminen (P < 0,01) että fosfoneurofilamentti/neurofilamentti-suhde, aksonien toimintahäiriön merkkiaine, ovat vähentyneet syntymän jälkeisen päivän 28 TSHI-pennuilla (P < 0,001). Erytropoietiiniligandin ja reseptorin suhde eroaa TSHI:lle ja LPS:lle altistuneiden aivojen välillä. Kävelyanalyysit osoittavat, että kaikki ryhmät (TSHI, LPS ja TSHI + LPS) ovat ataktisia, ja niillä on puutteita askelluksessa, tassujen sijoittelussa, kävelyn johdonmukaisuudessa ja koordinaatiossa (kaikki P < 0,001).

**Tulos**

Häiritseekö kohdunsisäinen hypoksia-iskemia ja intra-amnioottinen tulehdus aivojen kehitystä ja motorisia toimintoja?

**Esimerkki 9.1591**

Arterioogeneesi edustaa valmiiksi muodostuneiden verisuoniyhteyksien kypsymistä vastauksena virtauksen muutoksiin ja leikkausrasitukseen. Nämä sivuverisuonet voivat palauttaa jopa 60 prosenttia natiivista verenkierrosta. Leikkausstressi ja verisuonivaurio voivat indusoida verisuonten sileiden lihassolujen ja verihiutaleiden nukleotidien vapautumista, jotka voivat toimia signaaliligandeina, mikä viittaa siihen, että ne voivat olla osallisina arterioogeneesin välittämisessä. P2Y2-nukleotidireseptorin (P2Y2R) on myös osoitettu välittävän sileän lihaksen migraatiota ja valtimoiden uudelleenmuodostusta. Näin ollen oletamme, että P2Y2R välittää arteriogeneesiä vasteena iskemiaan.", "Takaraajan iskemia indusoitiin reisivaltimon ligoimalla (FAL) C57Bl/6NJ-hiirillä tai P2Y2R-negatiivisilla hiirillä (P2Y2(-/-)). Takaraajan perfuusio mitattiin laser-Doppler-perfuusiokuvantamisella ja sitä verrattiin näennäisesti operoituun kontralateraaliseen raajaan välittömästi ja 3, 7, 14, 21 ja 28 päivän kuluttua ligatoinnista. Kollateraalisuonten koko mitattiin Microfil-valulla. Lihasnäytteet kerättiin ja analysoitiin immunohistokemiallisesti Ki67:n, verisuonisolujen adheesiomolekyylin, makrofagien ja lihaksen elinkelpoisuuden määrittämiseksi hematoksyliini- ja essoiinivärjäyksellä.", "FAL:n aiheuttama takaraajojen iskemia C57Bl/6NJ-hiirillä johti merkittävään iskemiaan mitattuna laserdoppler-perfuusiokuvauksella. Perfuusio palautui nopeasti lähes normaalille tasolle 2 viikkoon mennessä. FAL P2Y2(-/-)-hiirillä johti vakavaan iskemiaan ja suurempaan kudostuhoon. Perfuusion palautuminen oli heikentynyt ja saavutti vain 40 prosenttia villityypin hiiriin verrattuna 28 päivään mennessä. P2Y2(-/-)-hiirten kollateraalisuonet olivat alikehittyneet, verisuonisolujen proliferaatio oli vähentynyt ja verisuonten koko pienempi. Kollateraalit olivat ∼65 % villityypin kollateraalisuonten koosta (P = .011). Angiogeneesi 28 päivän kohdalla iskeemisessä lihaksessa oli kuitenkin suurempi P2Y2(-/-)-hiirillä (P < .001), mikä liittyi mahdollisesti pysyvään iskemian johtamiseen ja angiogeneettiseen ajoon. Varhainen makrofagien rekrytointi väheni lähes 70 % P2Y2(-/-) -hiirissä huolimatta huomattavasti suuremmasta myosyyttien nekroosista. Tulehdus oli kuitenkin suurempi 28 päivän kohdalla P2Y2(-/-)-hiirissä.

**Tulos**

Välittääkö p2Y2-nukleotidireseptori arteriogeneesiä hiiren takaraajojen iskemiamallissa?

**Esimerkki 9.1592**

Sfingolipidien aineenvaihdunta muuttuu diabeteksessa, ja analysoimme sfingolipidilajien pitoisuuksia plasmassa tutkiaksemme niiden yhteyttä albuminurian kehittymiseen tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla.", "Näytteet kerättiin 497 tyypin 1 diabetesta sairastavalta potilaalta heidän osallistuessaan Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) -tutkimukseen. Määritimme useiden keramidilajien ja yksittäisten sfingoidiemästen ja niiden fosfaattien pitoisuudet plasmassa käyttäen korkean suorituskyvyn nestekromatografia-tandem-massaspektrometriaa ja tutkimme niiden yhteyttä albuminurian kehittymiseen 14-20 vuoden seurannan aikana.", "Potilailla oli normaali albumiinin erittymisnopeus (AER <40 mg/24h) plasmanäytteenottohetkellä. Vaikka suurimmalla osalla potilaista (N = 291; 59 %) albuminuria oli normaali koko seurannan ajan, 141 potilaalla (28 %) kehittyi mikroalbuminuria (40 mg/24h ≤ AER < 300 mg/24h) ja 65 potilaalla (13 %) kehittyi makroalbuminuria (AER ≥ 300 mg/24h). Log-muunnetun plasman sfingolipidipitoisuuden ja albuminurian kehittymisen välisen yhteyden testaamiseksi käytettiin yleistettyjä logistisia regressiomalleja, joissa kiinnostuksen kohteena olivat normaali, mikro- ja makroalbuminuria. Mallit mukautettiin DCCT-hoitoryhmän, lähtötilanteen retinopatian, sukupuolen, lähtötilanteen HbA1c-%:n, iän, AER:n, lipiditasojen, diabeteksen keston ja ACE/ARB-lääkkeiden käytön suhteen. DCCT:n lähtötilanteessa mitatut erittäin pitkäketjuisten mutta ei pitkäketjuisten keramidilajien lisääntyneet plasmapitoisuudet liittyivät pienempään todennäköisyyteen sairastua makroalbuminuriaan seuraavien yhdeksäntoista vuoden aikana (DCCT:n lähtötilanteesta EDIC-vuoteen 8).

**Tulos**

Liittyvätkö tiettyjen hyvin pitkäketjuisten keramidilajien alentuneet plasman pitoisuudet nefropatian kehittymiseen tyypin 1 diabeteksessa?

**Esimerkki 9.1593**

Lähtötilanteen hiilihydraattiantigeeni 19-9 (CA 19-9) on hyödyllinen ennusteellinen merkkiaine haiman duktaalisen adenokarsinooman (PDA) hoidossa; tietoja CA 19-9:n muutoksen merkityksestä neoadjuvanttisen hoidon jälkeen ei kuitenkaan ole.", "Kaikki potilaat, jotka saivat neoadjuvanttista hoitoa PDA:n hoitoon heinäkuusta 2010 helmikuuhun 2013, käytiin läpi retrospektiivisesti.". Resektioprosentti, R0-resektioprosentti, laskimoresektion tarve ja kokonaiselossaoloaika korreloivat CA 19-9-vasteen kanssa. Käytettiin Fisherin tarkkaa testiä, Kaplan-Meierin eloonjäämisanalyysiä ja monimuuttuja-analyysiä Coxin regressiota käyttäen.", "Tutkittiin yhteensä 78 potilasta (21 potilasta, joilla oli resektiokelpoinen tauti, 40 potilasta, joilla oli rajaresektiokelpoinen tauti, ja 17 potilasta, joilla oli paikallisesti edennyt tauti). Tutkimusjakson aikana hyödynnettiin erilaisia kemoterapioita ± sädehoitoa. Kaiken kaikkiaan 56 potilaalla (72 %) CA 19-9 -arvo laski > 50 % neoadjuvanttihoidon avulla. Rajallisesti resektiokelpoisten potilaiden kohdalla CA 19-9 -vaste, joka oli > 50 %, ennusti R0-resektiota (odds ratio 4,2; p = 0,05). Rajallisesti resekoitavissa oleville potilaille, joiden CA 19-9 -arvo oli noussut, ei tehty R0-resektiota yhdellekään viidestä (0 %) verrattuna 80 prosenttiin muusta kohortista (p = 0,001). Täydellinen patologinen vaste oli 29 % potilailla, joiden CA 19-9 -vaste oli >90 %, kun se muilla potilailla oli 0 % (p < 0,001). CA 19-9 -vaste > 50 % johti kokonaiselossaoloaikojen paranemiseen (28,0 vs. 11,1 kuukautta; p < 0,0001) ja oli riippumaton elossaolon ennustaja (riskisuhde 0,26; 95 % CI 0,13-0,55; p < 0,0001).

**Tulos**

Liittyykö seerumin CA 19-9 -vaste neoadjuvanttihoitoon haiman adenokarsinooman lopputulokseen?

**Esimerkki 9.1594**

Syöpästrooman fibroblastit ovat tärkeitä syövän mikroympäristön jäseniä. Tässä tutkimuksessa määritimme sunitinibin, pienimolekyylisen tyrosiinikinaasin estäjän, vaikutuksen ihmisen primaarisiin paksusuolen fibroblasteihin.", "Solusyklianalyysi ja solujen proliferaatiomääritykset suoritettiin sunitinibin inhiboivan vaikutuksen arvioimiseksi in vitro. Western-blot-analyysi suoritettiin verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijäreseptorin β (PDGFR-β), Aktin ja ERK-proteiinien fosforyloidun tason vaihteluiden arvioimiseksi. SW620-solujen ja paksusuolen fibroblastien samanaikaista injektiota nude-hiiriin käytettiin kasvunvastaisen tehon testaamiseksi in vivo.", "Sunitinibin havaittiin estävän tehokkaasti primaaristen paksusuolen fibroblastien kasvua. Pieni annos sunitinibiä esti PDGF-BB:n aiheuttaman solujen proliferaation ja PDGFR-β-signaloinnin. SW620-solujen ja paksusuolen fibroblastien samanaikainen injektio alasti eläviin hiiriin synnytti suurempia kasvaintilavuuksia kuin SW620-solujen yksittäinen injektio. Sunitinibihoito esti SW620-solujen + kolonifibroblastien kasvaimen kasvua tehokkaammin kuin 5-fluorourasiilihoito.

**Tulos**

Estääkö sunitinibimesylaatti ihmisen paksusuolen stroomafibroblastien proliferaatiota in vitro ja in vivo?

**Esimerkki 9.1595**

Aivotärähdyksen lyhyen ja pitkän aikavälin seurauksista tiedetään vain vähän, samoin kuin siitä, milloin tällaiset vammat saaneet urheilijat voivat turvallisesti palata pelaamaan.", "Tutkia, lisääkö urheiluun liittyvä aivotärähdys myöhempien vammojen riskiä miespuolisilla huippujalkapalloilijoilla.", "Prospektiivinen kohorttitutkimus.", "Vammat rekisteröitiin 46:ssa miespuolisessa huippujalkapallojoukkueessa 10:ssä Euroopan maassa kausilla 2001/2002-2011/2102.". Kahta eloonjäämismallia käytettiin analysoimaan, lisäsikö aivotärähdys myöhemmän loukkaantumisen riskiä ensimmäisen vuoden aikana.", "Seurantajakson aikana 66 pelaajaa sai aivotärähdyksen ja 1599 pelaajaa sai muita vammoja. Verrattuna muiden vammojen jälkeiseen riskiin aivotärähdykseen liittyi asteittain lisääntynyt riski saada seuraava vamma ensimmäisen vuoden aikana (0-3 \u2005kk, HR=1,56, 95 % CI 1,09-2,23; 3-6 \u2005kk, HR=2,78, 95 % CI 1,58-4,89; 6-12 \u2005kk, HR=4,07, 95 % CI 2,14-7,76). Toisessa mallissa, kun aivotärähdystä edeltäneen vuoden vammojen määrä oli korjattu, tämä vamma oli edelleen merkittävästi yhteydessä seuraavan vamman riskiin ensimmäisen vuoden aikana (HR=1,47, 95 % CI 1,05-2,05).

**Tulos**

Lisääkö urheiluun liittyvä aivotärähdys noin 50 prosenttia myöhempien vammojen riskiä miespuolisilla huippujalkapalloilijoilla?

**Esimerkki 9.1596**

Tutkia, onko intrakavitaarinen fysioterapia parempi kuin kohdun limakalvon raapiminen potilailla, joilla on toistuva implantoinnin epäonnistuminen (RIF) koeputkihedelmöityshoito/intrasytoplasminen sperman injektio/alkionsiirto-syklien (IVF/ICSI-ET) jälkeen.", "Sairaalassamme määriteltyjen sisäänottokriteerien mukaan retrospektiiviseen tutkimukseen otettiin mukaan 63 potilasta, joilla oli RIF.". Ryhmään A luokiteltiin 20 potilasta, jotka saivat intrakavitaarista fysioterapiaa, ryhmään B 8 potilasta, jotka saivat sekä intrakavitaarista fysioterapiaa että kohdun limakalvon raapimista, ja ryhmään C 35 potilasta, jotka saivat kohdun limakalvon raapimista. Toissijainen tulosmittari oli raskaustulos.", "Ryhmien A ja C välillä ei ollut tilastollisia eroja implantoitumis- ja kliinisen raskauden määrissä (29,41 vs. 35,59 %, 45,00 vs. 48,57 %, P > 0,05), ryhmien B ja C välillä (36,36 vs. 35,59 %, 50,00 vs. 48,57 %, P > 0,05). Raskauden tuloksissa ei havaittu tilastollisia eroja ryhmien A ja C (P > 0,05), ryhmien B ja C (P > 0,05) välillä.

**Tulos**

Onko intrakavitaarinen fysioterapia huonompi kuin endometriumin raapiminen potilailla, joilla on toistuva implantoinnin epäonnistuminen?

**Esimerkki 9.1597**

Noin 40 prosenttia aikuisista sairastuu invasiiviseen syöpään elämänsä aikana, ja monet heistä tarvitsevat kemoterapiaa. Herpes zoster (HZ) on yleinen ja usein vakava kemoterapiaa saavilla potilailla, mutta ei ole tietoa siitä, säilyykö näillä potilailla erityinen suoja HZ:tä vastaan, jos he ovat aiemmin saaneet zosterrokotteen. Teimme tutkimuksen selvittääksemme, oliko zosterrokote tehokas potilailla, jotka myöhemmin saivat kemoterapiaa.", "Kohorttitutkimus koostui ≥60-vuotiaista Kaiser Permanente Southern California -järjestön jäsenistä, joille oli annettu kemoterapiaa. Altistumismuuttuja oli zosterrokotteen saaminen ennen kemoterapian aloittamista. HZ-tapaukset tunnistettiin käyttämällä kansainvälisen tautiluokituksen (International Classification of Diseases, Ninth Revision) diagnoosikoodeja. HZ:n ilmaantuvuus laskettiin; vaarasuhteet (HR) ja 95 prosentin luottamusvälit (CI) arvioitiin Coxin suhteellisten vaarojen regressiomallien avulla.", "Rokotetuissa ja rokottamattomissa kohorteissa oli 91 ja 583 HZ-tapausta, joten ilmaantuvuus oli 12,87 (95 prosentin CI, 10,48-15,80) vs. 22,05 (95 prosentin CI, 20,33-23,92) tuhatta henkilötyövuotta kohti. Kolmenkymmenen kuukauden kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 3,28 % rokotettujen ryhmässä ja 5,34 % rokottamattomien ryhmässä (P < .05). HZ:n oikaistu HR oli 0,58 (95 % CI, 0,46-,73), eikä siinä ollut merkittävää vaihtelua iän, sukupuolen tai rodun mukaan. HZ:n ilmaantuvuus oli edelleen lisääntynyt pienessä alaryhmässä, joka koostui henkilöistä, jotka saivat zoster-rokotteen 60 päivän kuluessa ennen kemoterapiaa, mutta tämä oli ainoa ryhmä, johon indikaatioharha vaikutti. Yksikään rokotettu potilas ei joutunut sairaalahoitoon HZ:n vuoksi, kun taas rokottamattomia potilaita oli 6.

**Tulos**

Pysyykö zoster-rokotus tehokkaana iäkkäillä aikuisilla, jotka myöhemmin saavat kemoterapiaa?

**Esimerkki 9.1598**

Lihavuus on tunnettu riskitekijä tyypin 2 diabetekselle. Genominlaajuisissa assosiointitutkimuksissa on tunnistettu useita lihavuuteen liittyviä geneettisiä lokuksia. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia lihavuuteen liittyvien genomilokusten vaikutusta tyypin 2 diabetekseen kiinalaisessa väestössä.", "Genotyypitimme onnistuneesti 18 lihavuuteen liittyvää yhden nukleotidin polymorfismia 5338 tyypin 2 diabeetikkopotilaan ja 4663 kontrollihenkilön keskuudessa. Näiden yhden nukleotidin polymorfismien sekä yksilöllisiä että yhteisiä vaikutuksia tyypin 2 diabetekseen ja kvantitatiivisiin glykeemisiin ominaisuuksiin (β-solujen toiminnan ja insuliiniresistenssin arviointi) analysoitiin logistisilla ja lineaarisilla regressiomalleilla.', 'Kaksi MC4R- ja GNPDA2-geenien läheisyydessä olevaa yhden nukleotidin polymorfismia oli merkitsevästi yhteydessä tyypin 2 diabetekseen ennen painoindeksin ja vyötärönympäryksen säätämistä (OR (95 % CI)\u200a=\u200a1.14 (1,06, 1,22) rs12970134:n A-alleelille, P\u200a=\u200a4,75×10(-4); OR (95 % CI)\u200a=\u200a1,10 (1,03, 1,17) rs10938397:n G-alleelille, P\u200a=\u200a4,54×10(-3)). Kun painoindeksi ja vyötärönympärys mukautettiin edelleen, MC4R:n yhteys tyypin 2 diabetekseen säilyi merkitsevänä (P\u200a=\u200a1.81×10(-2)) ja GNPDA2:n yhteys heikkeni (P\u200a=\u200a1.26×10(-1)), mikä viittaa siihen, että GNPDA2:n sisältävän lokuksen vaikutus tyypin 2 diabetekseen saattaa välittyä lihavuuden kautta. BAT2:ssa esiintyvä yhden nukleotidin polymorfismi rs2260000 oli merkitsevästi yhteydessä tyypin 2 diabetekseen sen jälkeen, kun painoindeksi ja vyötärönympärys oli korjattu (P\u200a=\u200a1.04×10(-2)). Lisäksi neljällä yksittäisen nukleotidin polymorfismilla (lähellä SEC16B-, BDNF-, MAF- ja PRL-geenejä tai niiden sisällä) oli merkitsevä yhteys kvantitatiivisiin glykeemisiin ominaisuuksiin kontrolleissa myös sen jälkeen, kun painoindeksi ja vyötärönympärys olivat korjattu (kaikki P-arvot<0,05).

**Tulos**

Liittyvätkö lihavuuteen liittyvät genomilokit tyypin 2 diabetekseen han-kiinalaisessa väestössä?

**Esimerkki 9.1599**

Fotodynaaminen hoito (PDT) liittyy biomolekyylien hapettumisvaurioihin, jotka aiheuttavat solujen keskeisten toimintojen merkittävää heikentymistä ja johtavat solukuolemaan. Tästä syystä fotodynaamista terapiaa on sovellettu erilaisten syöpä-, sydän- ja verisuoni-, iho- ja silmäsairauksien hoidossa. PDT:n tehokkuus riippuu kolmen komponentin - herkistävän aineen, valon ja hapen - yhteisvaikutuksesta. Tässä tutkimuksessa tutkittiin, lisääkö korkeampi hapen osapaine tappavuutta HeLa-solulinjoissa, jotka altistettiin valolle kloralumiiniftalosyaniinidisulfonaatin (ClAlPcS2) läsnä ollessa.", "ClAlPcS2-herkistetyt HeLa-solut, joita inkuboitiin eri happiolosuhteissa, altistettiin PDT:lle. Singlettihapen ((1)O2) ja muiden reaktiivisten happilajien (ROS) tuotantoa sekä mitokondrioiden kalvopotentiaalin muutoksia määritettiin sopivasti herkillä fluoresenssikoettimilla. PDT:n vaikutus HeLa-solujen elinkelpoisuuteen eri happiolosuhteissa kvantifioitiin käyttämällä standardoitua metyylitatsolitetratsolium (MTT) -testiä.", "Suurimmassa happipitoisuudessa 28 ± 2 mg/l HeLa-solut olivat merkittävästi herkempiä valolla aktivoidulle ClAlPcS2:lle (EC50=0.29 ± 0,05 μM) verrattuna soluihin, joita inkuboitiin alhaisemmilla happipitoisuuksilla 8 ± 0,5 ja 0,5 ± 0,1 mg/l, jolloin puoliksi maksimivaikuttava pitoisuus oli 0,42 ± 0,06 μM ja 0,94 ± 0,14 μM. Lisäksi havaitsimme, että korkeampaan hapen läsnäoloon liittyy suurempi singlettihapen tuotanto, korkeampi tyypin II fotodynaamisten reaktioiden nopeus ja mitokondrioiden kalvopotentiaalin merkittävä lasku.

**Tulos**

Lisääkö korkea hapen osapaine fotodynaamista vaikutusta HeLa-solulinjoihin kloralumiiniftalosyaniinin läsnä ollessa?

**Esimerkki 9.1600**

Lynchin oireyhtymä (LS) määritellään kliinisesti Amsterdamin kriteerien (AC) ja molekyylitasolla mikrosatelliitti-instabiiliuteen (MSI) johtavien MMR-geenien (mismatch-repair) ituradan mutaatioiden perusteella. Potilaita, jotka eivät täytä AC-kriteerejä, pidetään epäiltyinä Lynchin taudiksi vähemmän tiukkojen Bethesda-ohjeiden (BG) mukaisesti, ja heidät olisi testattava MSI:n ja MMR:n sukusolumutaatioiden varalta. BRAF-mutaatioita on ehdotettu merkkiaineeksi LS:n poissulkemiseksi, koska niitä ei yleensä esiinny LS-potilailla, mutta niitä esiintyy sporadisessa kolorektaalisyövässä (sCRC), jossa on MLH1-geenin promoottorin hypermetyloitumisen aiheuttama MSI. Tavoitteenamme oli tarkistaa, voivatko BRAF-mutaatiot parantaa kriteerejä, joiden perusteella potilaat voidaan valita itämurroksen MMR-mutaatioiden arviointiin.", "Analysoimme 303 formaliiniin kiinnitettyä parafiiniin upotettua CRC-näytettä, joista 174 oli sCRC:tä, 28 AC:n vaatimukset täyttävää potilasta ja 101 BG:n vaatimukset täyttävää epäiltyä Lynch-potilasta. Analysoimme MSI- ja BRAF-mutaatiot kaikista CRC-näytteistä. MLH1-, MSH2- ja MSH6-alkion mutaatiot tutkittiin MSI-potilailta, jotka täyttivät AC- tai BG-vaatimukset.", "sCRC-näytteissä MSI:tä todettiin 20/174 (11 %) tapauksessa. BRAF-mutaatioita havaittiin 10/174 (6 %) sCRC-tapauksessa, ja ne korreloivat merkittävästi MSI:n kanssa (P = 0,002). MSI:tä havaittiin 24/28 (86 %) Amsterdamin tapauksessa, jotka olivat BRAF-villiä tyyppiä. MMR-geenin mutaatio havaittiin 22/26 (85 %) AC-tapauksessa, joissa kaikissa todettiin MSI. Epäillyissä Lynch-tapauksissa MSI:tä esiintyi 41/101 (40 %) tapauksessa ja BRAF-mutaatioita 7/101 (7 %) tapauksessa. MMR-geenin mutaatio havaittiin 13/28 (46 %) arvioitavissa olevilla MSI-potilailla tästä ryhmästä ja vain tapauksissa, joille oli ominaista villiintynyt BRAF-geeni.

**Tulos**

Onko bRAF-mutaatioanalyysi pätevä väline Lynchin oireyhtymän diagnosoinnissa Bethesdan suuntaviivojen mukaisesti luokitelluilla potilailla?

**Esimerkki 9.1601**

Suunnitellaan ja syntetisoidaan kirjasto rakenteellisesti samankaltaisista pienistä molekyyleistä, jotka liittyvät Petiveria alliacea -kasvin tuottamien yhdisteiden homologeihin, ja määritetään niiden kyky häiritä AI-2-solusolu-soluviestintää ja suun bakteerien biofilmin muodostumista. Monet ihmisen sairaudet liittyvät pysyviin bakteerien biofilmiin. Suun biofilmit (hammasplakki) ovat ongelmallisia, koska ne liittyvät usein hampaiden reikiintymiseen, parodontiittiin ja systeemisiin sairauksiin, kuten sydänsairauksiin ja diabetekseen.", "Mikrolevyihin perustuvaa lähestymistapaa käyttäen seulottiin bioinspiroitua pienten molekyylien kirjastoa biofilmin vastaisen aktiivisuuden osoittamiseksi suun bakteerilajeja Streptococcus mutans UA159, Streptococcus sanguis 10556 ja Actinomyces oris MG1 vastaan. Staattisen seulan täydentämiseksi suoritettiin myös virtausmenetelmään perustuva BioFlux-mikrofluidijärjestelmän seula ihmisen suuonteloa edustavissa olosuhteissa. Useilla yhdisteillä havaittiin olevan biofilmiä estävää vaikutusta kaikkiin kolmeen testattuun suun bakteeriin. Näiden yhdisteiden osoitettiin myös inhiboivan Vibrio harveyi -bakteerin bioluminesenssiä, joten niiden voitiin päätellä olevan kvorum sensing (QS) -inhibiittoreita.

**Tulos**

Muuttuvatko s-aryyli-L-kysteiinisulfoksidit ja niihin liittyvät orgaaniset rikkiyhdisteet suun biofilmin kehittymistä ja AI-2-pohjaista solu-solu-viestintää?

**Esimerkki 9.1602**

Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan, vaikuttavatko perhetekijät (geneettiset ja yhteiset ympäristötekijät) työuupumuksen ja stressiin liittyvien mielenterveyden häiriöiden, muiden mielenterveyden häiriöiden ja somaattisten sairauspoissaolojen väliseen yhteyteen.", "Tähän prospektiiviseen kohorttitutkimukseen otettiin mukaan 23 611 vuosina 1959-1985 syntynyttä ruotsalaista kaksosta, jotka vastasivat verkkopohjaiseen kyselylomakkeeseen, johon sisältyi myös Pines Burnout Measure 2004-2006. Ruotsin sosiaalivakuutusvirastosta saatiin rekisteritiedot sairauslomista vastauspäivästä 31. joulukuuta 2010 saakka. Logistinen regressioanalyysi suoritettiin, jotta voitiin arvioida kertoimien suhdelukuja 95 prosentin luottamusväleineen burnoutin ja sairauspoissaolojen välisestä yhteydestä koko otoksen osalta, kun taas samaa sukupuolta olevien epäsuhtaisten kaksosparien ehdollista logistista regressiota käytettiin burnoutin ja sairauspoissaolojen välisen yhteyden arvioimiseksi, kun perheestä johtuvat sekoittavat tekijät otettiin huomioon. Bivariate Cholesky -malleja käytettiin sen arvioimiseksi, selittyykö burnoutin ja sairauspoissaolojen välinen kovariaatio yhteisillä geneettisillä ja/tai jaetuilla ympäristötekijöillä.", "Burnout oli stressiin liittyvien ja muiden mielenterveyshäiriöiden aiheuttamien sairauspoissaolojen riskitekijä, ja nämä yhteydet selittyivät familiaalisilla tekijöillä". Burnoutin ja somaattisista sairauksista johtuvien sairauspoissaolojen välinen fenotyyppinen korrelaatio oli 0,07, eivätkä perhetekijät vaikuttaneet yhteyteen. Yhteiset geneettiset tekijät selittivät täysin burnoutin ja stressiin liittyvien sairauspoissaolojen (0,26) ja muiden psyykkisten häiriöiden (0,30) väliset fenotyyppiset korrelaatiot.

**Tulos**

Selittyykö työuupumuksen ja mielenterveyshäiriöistä johtuvien sairauspoissaolojen välinen kovarianssi jaetulla geneettisellä vastuulla : prospektiivinen ruotsalainen kaksostutkimus, jossa on viiden vuoden seuranta?

**Esimerkki 9.1603**

On suositeltavaa, että hammaslääkärit tutkivat hammaslääkärin ahdistuneisuutta, jotta pelkääviä potilaita voidaan hoitaa paremmin. The main aim of this study was to determine what dentists are being taught in relation to DA as well as whether and how anxious patients are identified in the clinic.', 'Two hundred and forty-six practising dentists (adjusted response rate = 40.1%), from a random sample of registered Australian dentists, completed a mailed questionnaire.', "Dentists estimated that high DA affected 23.3% of children and 19.4% of adults seen. Vain 3,7 prosenttia hammaslääkäreistä ilmoitti käyttävänsä julkaistua asteikkoa DA:n seulontaan, ja yleisin syy oli tietoisuuden puute (56,5 prosenttia). Noin puolet vastanneista hammaslääkäreistä kysyi suoraan potilailtaan DA:sta, ja tämä oli yleisempää nuoremmilla hammaslääkäreillä (χ(2) = 7.75, p = 0.021). DA:n seulonnassa ei ollut juurikaan eroja muiden hammaslääkärin tai hammaslääkäriaseman ominaisuuksien mukaan (p > 0,05). Vain kolmannes hammaslääkäreistä oli saanut DA:han liittyvää peruskoulutusta, ja vain 41,7 prosenttia piti sitä "hyvänä" tai sitä parempana. Lähes 37 prosenttia vastaajista ilmoitti olevansa kiinnostunut tulevista koulutusmahdollisuuksista.

**Tulos**

Onko hammaslääketieteellisen ahdistuksen seulontakäytäntöjä ja itse ilmoitettua koulutustarvetta australialaisilla hammaslääkäreillä?

**Esimerkki 9.1604**

Väkivallalle altistuneet nuoret saavat harvoin mielenterveyspalveluja, vaikka altistuminen lisää akateemisten ja psykososiaalisten ongelmien riskiä. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan väkivallalle altistumisen ja mielenterveyspalveluihin hakeutumisen välistä yhteyttä. Väkivallalle altistumisen neljä muotoa olivat vertaisväkivalta, perheväkivalta, seksuaalinen väkivalta ja silminnäkijäväkivalta.", "Tiedot ovat peräisin 1534:stä Bostonin julkisesta lukiolaisesta, jotka osallistuivat vuonna 2008 väkivallalle altistumista ja sen korrelaatioita koskevaan itseraportointitutkimukseen. Monimuuttujallisilla logistisilla regressioilla arvioitiin kunkin väkivallan muodon ja palvelukontaktien välisiä yhteyksiä, minkä jälkeen tutkittiin, säilyivätkö yhteydet, kun itsetuhoisuutta ja itseä vahingoittavaa käyttäytymistä kontrolloitiin.", "Sopeuttamattomissa malleissa väkivallalle altistuneet oppilaat ilmoittivat useammin palvelukontakteista kuin heidän ikätoverinsa. Monimuuttujamalleissa kuitenkin vain perheväkivallalle (odds ratio [OR] = 1,69, 95 prosentin luottamusväli [CI] = 1,23-2,31) ja seksuaaliselle väkivallalle (OR = 2,34, 95 prosentin CI = 1,29-4,20) altistuminen oli yhteydessä palvelukontaktiin. Yhteydet heikkenivät, kun kontrolloitiin itsetuhoisuutta ja itseä vahingoittavaa käyttäytymistä, mikä osoittaa, että ne selittyivät suurelta osin itsensä vahingoittamisella. Pelkkä seksuaalinen väkivalta oli edelleen yhteydessä mielenterveyspalveluihin hakeutumiseen täysin oikaistuissa malleissa, mutta vain tyttöjen kohdalla (OR = 3,32, 95 % CI = 1,30-8,45), mikä viittaa sukupuolisidonnaisiin vaikutussuuntiin.

**Tulos**

Käytetäänkö mielenterveyspalveluita lukiolaisten keskuudessa, jotka ovat altistuneet ihmissuhdeväkivallalle?

**Esimerkki 9.1605**

Musashi-2 -geeni (MSI2) on osallisena leukemogeneesissä, ja korkea MSI2-ekspressio on yhdistetty heikentyneeseen eloonjäämiseen akuutissa myelooisessa leukemiassa (AML) ja akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (ALL), mikä viittaa sen käyttöön uutena ennustemerkkinä. Tavoitteenamme oli validoida MSI2:n prognostinen merkitys ALL:ssa.", "MSI2:n ilmentyminen mitattiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla 140:ltä aikuiselta B-ALL-potilaalta ja sitä verrattiin kontrolleihin.", "MSI2:n ilmentymistaso oli potilailla merkitsevästi korkeampi kontrolliryhmään verrattuna (P = 0,001). Korkea MSI2-ekspressio ei korreloinut potilaiden kliinisten ominaisuuksien kanssa. Potilailla, joilla oli korkea MSI2-ekspressio, oli kuitenkin huomattavasti harvempi täydellinen remissio (CR) (P = 0,03), huonompi kokonaiselossaoloaika (P = 0,018) ja lyhyempi taudista vapaa elossaoloaika (P = 0,001). Monimuuttuja-analyysi osoitti, että korkea MSI2-ekspressio oli aikuisten BCR-ABL1-negatiivisten B-ALL-potilaiden riippumaton ennustetekijä.

**Tulos**

Ennustaako MSI2:n prognostinen merkitys epäsuotuisaa lopputulosta aikuisten B-akuutissa lymfaattisessa leukemiassa?

**Esimerkki 9.1606**

Progressiivinen familiaalinen maksansisäinen kolestaasi tyyppi 2 (PFIC2) on autosomaalinen resessiivinen sairaus, joka johtuu ABCB11:n mutaatioista. ABCB11 koodaa sappisuolan vientipumppua (BSEP), joka on tärkein sappihappojen erityksestä vastaava kuljettaja ja jonka ilmentyminen rajoittuu hepatosyytteihin. Joillakin potilailla ABCB11:n molekyylianalyysi paljasti joko eksonisia tai intronisia variaatioita - mukaan lukien yleiset polymorfismit - joiden ennustettiin vaikuttavan spleikkaukseen in silico -analyysin tai in vitro minigeenitutkimusten perusteella. Transkriptioanalyysi maksakudoksessa on paras tapa määrittää, ovatko spleiskaukseen vaikuttaviksi ennustetut variaatiot haitallisia vai eivät.", "Teimme ABCB11-transkriptioanalyysin maksakudoksessa viideltä PFIC2-potilaalta, joilla oli variaatioita, joiden ennustettiin vaikuttavan spleiskaukseen tai ei. Yhdestätoista testatusta variantista vain hiljainen c.3003A>G-variantti ja introninen c.3213+4A>G-variantti johtivat epänormaaliin splikointiin, kuten in silico -analyysi osoitti.

**Tulos**

Paljastuuko maksan transkriptioanalyysissä ABCB11-geenin hiljaisista ja intronisista variaatioista johtuva poikkeava pilkkominen?

**Esimerkki 9.1607**

Tässä yksisokeassa poikkileikkaustutkimuksessa verrattiin vaikeaa kroonista parodontiittia, vaikeaa aggressiivista parodontiittia sairastavien henkilöiden ja parodontiitiltaan terveiden kontrollihenkilöiden verisuoniterveyttä arvioimalla pulssiaallon nopeutta (PWV), augmentaatioindeksiä (AIx) ja pulssipaineen vahvistumista (PPA).', 'Kaikkiaan 158 koehenkilöllä, joista 92:lla oli vaikea parodontiitti ja 66:lla vastaava parodontiittia sairastava terve kontrollihenkilö, mitattiin PWV, AIx, keskus- ja ääreisverenpaine oskillometrisellä laitteella (Arteriograph).', 'Vaikeaa kroonista tai aggressiivista parodontiittia sairastavilla koehenkilöillä oli merkittävästi korkeampi PWV-arvo (p = 0,00004), korkeampi AIx-arvo (p = 0,0049) ja matalampi PPA-arvo (p = 0,028) kuin vastaavilla parodontiittia sairastavilla terveillä kontrolleilla.

**Tulos**

Ovatko valtimoiden jäykkyys ja pulssiaaltojen heijastus lisääntyneet vaikeaa parodontiittia sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1608**

Sisplatiinipohjainen solunsalpaajahoito on vakiohoito potilaille, joilla on lihasinvasiivinen uroteelikarsinooma. Patologinen downstaging pT0/pTis-tasolle neoadjuvanttisen sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen parantaa eloonjäämismahdollisuuksia, vaikka sisplatiinivasteen molekyylitekijät tunnetaan puutteellisesti. Suoritimme koko eksomin sekvensoinnin hoitoa edeltävälle kasvaimen ja sukusolujen DNA:lle 50 potilaalta, joilla oli lihasinvasiivinen uroteelikarsinooma ja jotka saivat neoadjuvanttista sisplatiinipohjaista solunsalpaajahoitoa, jota seurasi kystektomia (25 pT0/pTis-vastausta, 25 pT2+-vastausta, 25 vastausta vailla olevaa potilasta), tunnistamaan somaattisia mutaatioita, joita esiintyi etupäässä vastaajilla. ERCC2, nukleotidien erkaantumisen korjausgeeni, oli ainoa merkitsevästi mutatoitunut geeni, joka oli rikastunut sisplatiiniin vastanneissa verrattuna ei-vastanneisiin (q < 0,01). Edustavien ERCC2-mutanttien ilmentäminen ERCC2-puutteellisessa solulinjassa ei pelastanut sisplatiini- ja UV-herkkyyttä verrattuna villityyppiseen ERCC2:een. Normaalin ERCC2-toiminnan puute voi vaikuttaa sisplatiinille herkkyyteen uroteelisyövässä, ja somaattinen ERCC2-mutaatiotilanne voi antaa tietoa sisplatiinia sisältävän hoito-ohjelman käytöstä lihasinvasiivisessa uroteelikarsinoomassa.

**Tulos**

Korreloivatko somaattiset ERCC2-mutaatiot lihasinvasiivisen uroteelikarsinooman sisplatiiniherkkyyteen?

**Esimerkki 9.1609**

Anemia on vakiintunut sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Leikkausta edeltävän anemian vaikutusta sydänkirurgiassa ei kuitenkaan ole tarkkaan määritelty. Tässä tutkimuksessa arvioidaan preoperatiivisen anemian vaikutusta varhaisiin kliinisiin tuloksiin sydänleikkauspotilailla.", "Retrospektiivinen, havainnoiva kohorttitutkimus, jossa kerättiin prospektiivisesti tietoja 7 738 peräkkäisestä potilaasta, joille tehtiin sydänleikkaus huhtikuun 2003 ja helmikuun 2009 välisenä aikana. Näistä 1 856 potilasta, joilla oli leikkausta edeltävä anemia, verrattiin 5 882 potilaaseen, joilla ei ollut anemiaa (kontrolliryhmä). Maailman terveysjärjestön mukaan anemia määriteltiin hemoglobiinipitoisuudeksi\u2009<\u200913 g/dl miehillä ja <12 g/dl naisilla. Monimuuttujamenetelmillä kontrolloimatonta valikoinnin harhaa arvioitiin propenssikorjausmenetelmällä.", "Kokonaiskuolleisuus oli 2,1 %. Leikkausta edeltävä anemia liittyi kuoleman (4,6 % vs. 1,5 %, p\u2009<\u20090.0001) ja postoperatiivisen munuaisten toimintahäiriön (18,5 % vs. 6,5 %, p\u2009<\u20090.0001) riskin kolminkertaistumiseen. Aneemisen ja ei-aneemisen ryhmän välillä oli myös merkittävä ero postoperatiivisen aivohalvauksen (1,9 % vs. 1,1 %, p\u2009=\u20090.008), eteisvärinän (36,7 % vs. 33 %, p\u2009=\u20090.003) ja sairaalassaoloaikojen pituudessa (54 % vs. 36,7 %, p\u2009<\u20090.0001). Taipumuskorjatussa monimuuttujaisessa logistisessa regressiossa preoperatiivinen anemia oli riippumaton kuolleisuuden (odds ratio [OR] 1,44, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,02-2,03), postoperatiivisen munuaisten toimintahäiriön (OR 1,73, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,43-2,1) ja sairaalassaoloaikojen pituuden \u2009> \u2009> \u20097 päivää (OR 1,3, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,15-1,47) ennustaja.

**Tulos**

Lisääkö preoperatiivinen anemia kuolleisuutta ja postoperatiivista sairastuvuutta sydänleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.1610**

Angiogeneesi ja makrofagien rekrytoituminen kohtuun ovat keskeisiä piirteitä kohdun dekidualisaatiossa; progesteronin välittämät kohdun muutokset, jotka mahdollistavat alkion istutuksen ja raskauden alkamisen. Tässä tutkimuksessa luonnehdimme verisuonten endoteelin kasvutekijän reseptori-1:n (VEGFR-1) ilmentymistä peri-implantaatiokohdun makrofageissa ja endoteelisoluissa ja määrittelimme, tarvitaanko VEGFR-1:n toimintaa dekiduaalisessa angiogeneesissä, makrofagien rekrytoinnissa ja/tai raskauden alkamisessa.", "VEGFR-1:n ilmentyminen kohdun endoteelisoluissa ja makrofageissa määritettiin immunohistokemiallisesti. Jatkuvan VEGFR-1:n salpauksen vaikutuksen arvioimiseksi aikuisille naarashiirille annettiin VEGFR-1:n salpaavaa vasta-ainetta, MF-1:tä, 3 \xa0 päivän välein 18 \xa0 päivän ajan. Kuuden annoksen jälkeen naaraat astutettiin, ja viimeinen MF-1-annos annettiin alkion 3,5. päivänä. Endoteelisolut ja makrofagit määritettiin määrällisesti alkiopäivänä 7,5. Raskaus analysoitiin alkion päivinä 7,5 ja 10,5.", "F4/80(+) -makrofageja havaittiin koko stroomassa, ja niitä oli runsaasti kohdun limakalvon luumenin ja rauhasten vieressä ennen alkion istutusta, ja ne hajosivat koko dekiduaassa istutuksen jälkeen. VEGFR-1-ekspressio rajoittuu kohdun endoteelisoluihin. F4/80(+)-makrofageja havaittiin usein VEGFR-1(+)-endoteelisolujen vieressä primaarisessa dekiduaalisessa vyöhykkeessä. Jatkuva VEGFR-1:n esto korreloi dekiduaalisuonten verisuonten ja makrofagien tiheyden huomattavan vähenemisen kanssa, mutta se ei vaikuta alkion implantoitumiseen tai raskauden säilymiseen alkion 10,5. päivään asti.

**Tulos**

Häiritseekö vEGFR-1:n salpaaminen peri-implantaation aikaista dekiduaalista angiogeneesiä ja makrofagien rekrytointia?

**Esimerkki 9.1611**

Vaikka VO₂huippu on yleensä suurempi juostessa kuin pyöräillessä, maksimaalisen rasituksen aikainen ilmanvaihto (VE) on pienempi juostessa kuin pyöräillessä. Keuhkojen toimintatilavuuksien (OLV) erot maksimaalisen juoksun ja pyöräilyn välillä voivat olla yksi selitys aiemmin havaituille eroille V E:ssä, ja tämä voi johtua esimerkiksi kehon asennon eroista, "Kysyimme, eroavatko OLV:t maksimaalisen juoksun ja pyöräilyn välillä ja johtuuko tämä ero vartalon ja lonkan kulmasta harjoituksen aikana.", "Kahdeksantoista miestä suoritti kolme porrastettua maksimaalista harjoitustestiä: yhden juostessa, yhden pyöräillessä pudotusasennossa (eli lonkan äärimmäinen taivutus) ja yhden pyöräillessä pystyasennossa (eli istuen rintakehä pystyasennossa). Lepovirtaus-tilavuusominaisuudet mitattiin kussakin kehon asennossa, jota käytettiin harjoituksen aikana. V E maksimaalisen juoksun aikana (148,8 ± 18,9 L min(-1)) oli yleensä pienempi kuin pyöräilyn aikana pudotusasennossa (158,5 ± 24,7 L min(-1); p = 0,07) ja pystyasennossa (158,5 ± 23,7 L min(-1); p = 0,06). Keuhkojen sisäänhengitys- ja uloshengitystilavuudet (EILV, EELV) olivat merkittävästi suuremmat pudotuspyöräilyn aikana kuin juoksun aikana (87,1 ± 4,1 ja 35,8 ± 6,2 vs. 83,9 ± 6,0 ja 33,0 ± 5,7 % FVC), mutta vain EILV oli suurempi pystyasennossa pyöräilyn aikana kuin juoksun aikana (88,2 ± 3,5 % FVC). OLV ja V E eivät eronneet pyöräilyasentojen välillä.

**Tulos**

Vaikuttaako harjoitustila keuhkojen toimintamääriin mutta ei vartalon ja lonkan kulma maksimaalisen harjoituksen aikana?

**Esimerkki 9.1612**

F-fluoridodeksiglukoosin (F-FDG) fysiologinen imeytyminen normaalissa paksusuolessa voi vaikeuttaa syövän tai tulehduksellisen suolistosairauden tunnistamista suolistossa PET- ja tietokonetomografiakuvantamisella (CT). Aiemmissa tutkimuksissa F-FDG:n otto on paikallistettu suolen luumeniin, jossa on pääasiassa bakteereja. Pyrimme selvittämään, voisiko antibiootilla tapahtuva esikäsittely vähentää F-FDG:n ottoa terveessä paksusuolessa.", "Kolmekymmentä potilasta, joille tehtiin PET/CT-kuvaus ei-ruoansulatuskanavan lymfooman vuoksi, valittiin satunnaisesti saamaan rifaksimiinia 550 mg kahdesti päivässä kahden päivän ajan ennen kuvausta (post-rifaksimiini). Heidän PET/CT-kuviaan verrattiin heidän aiemmassa tutkimuksessaan otettuihin kuviin (pre-rifaksiini). Skannausten välillä verrattiin paksusuolen maksimaalista vakiovalotusarvoa (SUVmax) ja koko paksusuolen F-FDG-valotusarvoa. Radiologi pisteytti kaikki PET/CT-kuvat sokkona. Sama peräkkäisten kuvien vertailu tehtiin myös 30 potilaalle, jotka eivät saaneet antibiootteja.", "Samojen potilaiden 30:tärifaksiiminin jälkeistä kuvaa verrattiin 30:een pre-rifaksiiminin kuvaan. SUVmax-arvo paksusuolessa oli merkitsevästi alhaisempi potilaanrifaksiinin jälkeisissä kuvissa kuin heidän pre-rifaksiinikuvissaan (P=0,002). Niiden kuvien prosenttiosuus, joissa paksusuolen F-FDG:n hyväksikäyttö oli yli asteen 1, oli merkitsevästi pienempirifaksiimin jälkeisissä kuvissa kuin pre-rifaksiimin kuvissa (P<0,05). Sitä vastoin kontrollipotilaiden parittaisissa peräkkäisissä kuvissa ei ollut merkittävää eroa eikä niiden kuvien prosentuaalinen osuus, joissa paksusuolen F-FDG-kuvaus oli yli asteen 1, vähentynyt.

**Tulos**

Vaimentaako rifaksimiini suoliston 18F-FDG:n taustapitoisuutta PET/CT-kuvauksissa?

**Esimerkki 9.1613**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli analysoida kokonaiskomplikaatioita, varhaisia ja myöhäisiä komplikaatioita, jotka olivat seurausta laskimoportti-implantoinnista vuosina 1998-2008 Rostockin yliopiston kirurgian laitoksella Saksassa. Eri implantointitekniikoita verrattiin onnistumisprosentin, komplikaatioiden määrän ja leikkauksen keston osalta. Tuloksia analysoitiin myös osallistuneiden kirurgien koulutustason perusteella.", "Retrospektiivinen analyysi 1423 laskimoportti-implantoinnista vuosina 1998-2008.", "Kokonaiskomplikaatioiden osuus oli 13,8 prosenttia. Varhaisista komplikaatioista 4,7 %:lla pneumothorax oli yleisin. Myöhäiskomplikaatioiden osuus oli 9,1 %. Yleisimpiä olivat infektiot (4,9 %), joita seurasi katetrin toimintahäiriö (3,5 %). 1322 laskimoportti-implantaatiota tehtiin punkteeraamalla solislaskimon laskimo ja Seldingerin tekniikalla. 101 toimenpidettä suoritettiin suoralla sisäänmenolla, jossa päälaskimo leikattiin ja katetri asetettiin avoimesti. Avoimessa ryhmässä leikkausaika oli merkittävästi pidempi kuin punktioryhmässä (46,5 \u2009min vs. 38,7 \u2009min, p\u2009= \u20090,005). Myöhäiskomplikaatioita (9,6 % vs. 2 %, p\u2009=\u20090.01) ja kokonaiskomplikaatioita (14,5 % vs. 4 %, p\u2009=\u20090.005) esiintyi merkittävästi enemmän punktioryhmässä kuin avoimen pääsyn ryhmässä. Ensisijainen onnistumisprosentti avoimen pääsyn ja punktion välillä oli 100 % ja 96,8 %. Komplikaatioiden määrä oli riippumaton kirurgin kokemuksesta. Kokonaiskomplikaatioiden ja myöhäiskomplikaatioiden määrä kuitenkin vähenee merkittävästi tehtyjen leikkausten määrän myötä.

**Tulos**

Onko [ Laskimoportti-implantointi ihanteellinen opetusoperaatio - 1423 tapauksen analyysi ]?

**Esimerkki 9.1614**

On oletettu, että MCM-proteiineja (minikromosomien ylläpito), jotka ovat replikatiivisia kontrollitekijöitä, voidaan käyttää kasvainten lisääntymisen havaitsemiseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia MCM:n ilmentymistä paksusuolen syöpäkudoksissa ja korreloida se kliinisten tulosten kanssa.", "Tutkimukseen osallistui 145 paksusuolen syöpäpotilasta, joille tehtiin kuratiivinen leikkaus tammikuusta 2002 joulukuuhun 2004 Kurumen yliopistollisessa sairaalassa Fukuokassa, Japanissa. Seurannan mediaani oli 87 kuukautta. MCM7:n ilmentymistä kudoksissa tutkittiin immunohistokemiallisella värjäyksellä. MCM7:n merkintäindeksi (LI) laskettiin jakamalla positiivisesti värjäytyneiden solujen määrä laskettujen solujen kokonaismäärällä. Jaoimme näytteet kahteen ryhmään: positiiviset (MCM7 LI 76 % tai enemmän) ja negatiiviset (MCM7 LI alle 76 %).", "Dukes A ja B -tautia sairastavilla potilailla ei ollut merkittäviä eroja kokonaiselossaolossa (OS) tai uusiutumattomassa elossaolossa (RFS) MCM7-positiivisten ja MCM7-negatiivisten potilaiden välillä. Toisaalta Dukes C -tautia sairastavilla potilailla MCM7-positiivisten potilaiden OS- ja RFS-arvot olivat merkittävästi huonommat kuin MCM7-negatiivisten potilaiden.

**Tulos**

Onko minikromosomia ylläpitävä proteiini 7 riskitekijä uusiutumiselle Dukes C -kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1615**

On edelleen epävarmaa, vaikuttaako keskivaikea tai vaikea lihavuus (painoindeksi (BMI) ≥30 - <40 kg/m(2)) rintasyövän uusiutumiseen ja kuolleisuuteen.", "1199 naista, jotka rekrytoitiin 12 kuukauden kuluessa hormonireseptoripositiivisen (HR+), ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 negatiivisen (HER2-) invasiivisen rintasyövän diagnoosista, täytti kyselylomakkeen ja vuotuisen seurantalomakkeen joka 12. kuukausi viiden vuoden ajan. Liikalihavuuden vaikutus siihen, miten se vaikutti aikaan, jonka kuluessa syöpä uusiutuu paikallisesti tai etäältä, tai uuteen rintasyöpään tai rintasyöpäkuolemaan, määritettiin Cox-regression avulla. Analyysistä suljettiin pois naiset, jotka kuuluivat BMI:n äärimmäisiin luokkiin (<18,5 ja ≥40).", "Mukana olleista 1155 naisesta, joiden keski-ikä oli 58,4 ± 11,6 vuotta, 53,8 prosentilla oli vaiheen 1 tauti ja 88,9 prosenttia sai suun kautta annettavaa adjuvanttia endokriinistä hoitoa (OAET) kahden vuoden kuluessa diagnoosista. Tapahtuman todennäköisyys oli merkittävästi yhteydessä keskivaikeaan tai vaikeaan liikalihavuuteen (HR=1,71, 95 % CI, 1,12-2,62, p=0,014), vaiheen 1 ylittävään tautiin (HR=2,87, 95 % CI 1.73-4,75, p<0,001), OAET (HR=0,26, 95%CI 0,14-0,46, p<0,001), mastektomia (HR=3,28, 95%CI 1,98-5,44, p<0,001) ja sädehoito (HR=2,12, 95%CI 1,24-3,63, p=0,006). Vaiheen 1 taudin osalta vain keskivaikea tai vaikea liikalihavuus (HR 3,23, 95 %CI 1,48-7,03, p=0,003) ja OAET:n käyttö (HR 0,41, 95 %CI 0,17-0,98, p=0,046) liittyivät merkitsevästi tapahtumaan.

**Tulos**

Liittyykö lihavuus huonompaan ennusteeseen naisilla, joilla on hormonireseptoripositiivinen rintasyöpä?

**Esimerkki 9.1616**

Eturauhassyöpä on yksi yleisimmistä monitahoisista sairauksista, ja se on miesten yleisin kuolinsyy. Eturauhassyöpään liittyvien geenien ja biomarkkereiden tunnistaminen on näin ollen tärkeää, koska niillä voidaan saada tietoa taudin etenemisen taustalla olevista mekanismeista ja edistää varhaista diagnoosia ja tehokkaiden hoitojen kehittämistä.", "Tässä tutkimuksessa esitimme geeniekspressioprofiilien ja proteiinien vuorovaikutusverkoston integroivan analyysin systemaattisella tasolla paljastaaksemme sairauteen liittyviä geeniehdokkaita ja eturauhassyövän etenemisen biomarkkereita.". Ensin rekonstruoimme ihmisen eturauhassyövän proteiini-proteiini-interaktioverkon (HPC-PPIN), ja verkko integroitiin sitten eturauhassyövän geeniekspressiotietoihin eturauhassyövän eri vaiheisiin liittyvien moduulien tunnistamiseksi. Lopuksi moduulikandidaattimoduulien biomarkkerit validoitiin sen eturauhassyövän etenemistä ennustavan kyvyn perusteella.", "Eturauhassyövälle tunnistettiin erilaisia vaihekohtaisia moduuleja.", "Prostatasyöpään tunnistettiin erilaisia vaihekohtaisia moduuleja. Näistä moduuleista transkriptio Androgeenireseptorin (AR) ydinsignalointi ja epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) signalointireitti osoittautuivat eturauhassyövän etenemisen kohteena oleviksi reiteiksi. Tunnistetut tautiin liittyvät geeniehdokkaat osoittivat eturauhassyövän etenemistä paremmin ennustavia ominaisuuksia kuin julkaistut biomarkkerit. Toiminnallisen rikastumisanalyysin yhteydessä havaittiin, että mielenkiintoista oli, että tautiin liittyvät geeniehdokkaat olivat rikastuneet tumaan ja että potentiaalisille transkriptiotekijöille oli koodattu erilaisia toimintoja, esimerkiksi AR:n, Mycin ja ESR1:n kaltaisille avaintoimijoille ja Sp1:n kaltaiselle piilotetulle toimijalle, jota pidettiin potentiaalisena uutena eturauhassyövän biomarkkerina.

**Tulos**

Paljastuuko integratiivisesta analyysistä eturauhassyövän etenemiseen liittyviä sairauteen liittyviä geenejä ja biomarkkereita?

**Esimerkki 9.1617**

NI-marginaalit on valittava tarkoituksenmukaisesti, jotta voidaan hallita hoitovaikutusten heikkenemisen riskiä ei-erinvertaisuustutkimuksissa (non-inferiority (NI) trials). Tarkoituksenamme oli tutkia, suojaako NI-marginaalien nykyinen valinta riittävästi hoitovaikutuksen heikkenemiseltä keskimäärin.", "Nykyistä käytäntöä heijastavat NI-tutkimukset koottiin yhteen, ja kunkin tutkimuksen osalta NI-marginaali muunnettiin heikkenemisen todennäköisyydeksi. Heikentymisen todennäköisyys laskettiin simuloinnin avulla ehdollisena todennäköisyytenä sille, että hoito on haitallista, kun se on todettu tutkimuksessa ei-haitalliseksi. Sen jälkeen tutkittiin sen jakautumista NI-tutkimusten kesken, jotta voitiin arvioida mahdollinen heikkenemisen riski.", "NI-marginaalin mediaani (alempi/ylempi kvartiili) 112:ssa NI-tutkimuksessa, joissa oli binäärinen lopputulos, vastasi odds-suhdetta 0,57 (0,45, 0,66), kun taas 38:ssa NI-tutkimuksessa, joissa oli jatkuva lopputulos, Cohenin d oli -0,42 (-0,54, -0,31) ja 24:ssä eloonjäämiseen perustuvassa NI-tutkimuksessa vaarasuhde oli 0,82 (0,73, 0,86). Kaiken kaikkiaan hajoamisen todennäköisyyden mediaani oli 56 % (45 %, 62 %).

**Tulos**

Suojaako huonommuuden ( NI ) marginaalien valinta hoidon vaikutusten heikkenemiseltä keskimäärin -- rekisteröidyistä ja julkaistuista NI-tutkimuksista tehty havainnointitutkimus?

**Esimerkki 9.1618**

Paksusuolen polyyppien ohitusprosenttia ja siihen liittyviä tekijöitä ei ole vielä selvästi tunnistettu. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tarkastella polyyppien ohitusprosenttia sekä potilas- että polyyppitasolla ja analysoida ohitusprosenttiin vaikuttavia tekijöitä, kuten endoskopistoon, toimenpiteeseen, potilaaseen ja polyyppiin liittyviä tekijöitä.', 'Elokuusta 2011 elokuuhun 2013 otettiin retrospektiivisesti mukaan potilaat, joille tehtiin elektiivinen toinen kolonoskopia sellaisten polyyppien resektiota varten, jotka eivät olleet riittävän pieniä, jotta niitä olisi voitu resektoida pelkällä biopsiapiikillä ensimmäisessä kolonoskopiassa.', 'Ohitusprosentti potilastasolla oli 59,2 % (234/395) ja polyypitasolla 27,9 % (578/2 068). Ohitusprosentissa ei ollut merkittävää eroa endoskopistien kokemuksen tai potilaiden ominaisuuksien mukaan. Menetelmän osalta ohitusprosentti oli korkeampi, kun kolonoskopia tehtiin iltapäivällä (OR 1,632, p=0,046). Todettiin, että polyyppien ohitusprosentti kasvoi, kun polyypit olivat pieniä (OR 4,595, p<0,001 <5 mm/OR 3,447, p<0,001 5-10 mm), litteitä tai sessiilejä (OR 2,406, p<0,001 litteissä/OR 1,768, p=0,002 sessiileissä) ja sijaitsivat vasemmassa paksusuolessa (OR 1,391, p=0,007).

**Tulos**

Onko [ Tekijät, jotka vaikuttavat polyyppien ohitusprosenttiin tandem-kolonoskopiatutkimuksessa ]?

**Esimerkki 9.1619**

Aseptiseen reisiluun varren irtoamiseen liittyy edelleen monia kysymyksiä. Systeemiset ja paikalliset immuunivasteet implantoitua "vierasesinettä" kohtaan ovat yksi irtoamisen syistä. Tutkimuksen tarkoituksena oli mitata metalli-ionien (Ti, Co, Cr, Mo, Ni, Al) pitoisuuksia löystyneiden reisiluun varsien ympärillä ja verrata niiden pitoisuuksia sementoimattomien ja sementoitujen implanttien ympärillä.", "Tässä artikkelissa raportoidaan 50 lonkkamaljasta, jotka oli leikattu varren irtoamisen vuoksi 50 potilaalla, joiden keski-ikä oli 57 vuotta (21-87 vuotta). Tutkimuksessa käytettiin 25 sementoitua (Co, Cr29, Mo, Ni) ja 25 sementoimatonta (Ti, Al) kantaa. Keskimääräinen seuranta lonkan primaariproteesista revisioon oli 10,1 vuotta (0,5-17 vuotta). Toimenpiteen aikana varren ympäriltä otettiin arpikudosta metalli-ionien analysointia varten.", "Titaanin ja alumiinin pitoisuudet sementoimattomien löystyneiden varsien ympärillä olevissa pehmytkudoksissa olivat korkeammat kuin sementoitujen varsien ympärillä (p < 0,001 ja p < 0,001). Molempien varretyyppien välillä ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja sen metallin ionien osalta, josta sementoidut implantit oli valmistettu (Co, Cr, Mo, Ni).

**Tulos**

Onko metalliromun pitoisuus pehmytkudoksissa löystyneen reisiluun varren vieressä suurempi sementoimattomissa kuin sementoiduissa implantteissa?

**Esimerkki 9.1620**

Rintasyöpäpotilaiden, joilla ei ole erityyppistä rintasyöpää (NST), ennuste ja hoito riippuvat muutamista vakiintuneista parametreista, kuten kasvaimen koosta, histologisesta asteesta, imusolmukevaiheesta, estrogeenireseptorin, progesteronireseptorin ja HER-2/neu:n ilmentymisestä sekä proliferaatioindeksistä. Alkuperäisessä Nottinghamin prognostisessa indeksissä (NPI, Nottingham Prognostic Index) käytetään kolmiportaista luokitusjärjestelmää, jossa rintasyöpäpotilaat jaetaan hyvään, kohtalaiseen ja huonoon ennustearvoon. Tutkimuksemme tavoitteena oli käyttää vankkaa immunohistokemiallista menetelmää ER:n, PR:n, HER-2/neu:n, Ki-67:n, p53:n ja Bcl-2:n määrittämiseksi ja havainnoida eroja näiden merkkiaineiden ilmentymisessä, kun potilaat stratifioidaan alkuperäisen kolmiportaisen Nottinghamin prognostiikkaindeksin mukaisesti.", "Arkistostamme haettiin parafiinilohkoja 120:ltä potilaalta, joilla oli diagnosoitu rintasyövän, NST. Tutkimuksessa mukana olleet tapaukset olivat naispuolisia potilaita, jotka oli aiemmin hoidettu modifioidulla radikaalilla mastektomialla ja kainaloleikkauksella.", "Tutkimuksemme osoittaa, että hyvän ennusteen merkkiaineiden, kuten ER:n, PR:n ja Bcl-2:n, ilmentyminen on yleisempää hyvän ja kohtalaisen NPI:n ryhmissä. Sitä vastoin HER-2/neu:n, joka on epäsuotuisan ennusteen merkkiaine, yliekspressio on yleisempää kohtalaisen ja huonon NPI:n ryhmissä. Ki-67:llä mitattu korkea proliferaatioindeksi esiintyy kohtalaisen ja huonon NPI:n ryhmissä, kun taas matala proliferaatioindeksi esiintyy hyvän NPI:n ryhmissä.

**Tulos**

Tuoko rintasyöpäpotilaiden luokittelu Nottinghamin ennusteindeksin mukaan esiin merkittäviä eroja immunohistokemiallisessa merkkiaine-ekspressiossa?

**Esimerkki 9.1621**

Mekaaninen tuki lisää sekä verenvuoto- että tromboottisten tapahtumien riskiä, mutta laitetuen riskistä potilailla, joilla on lähtötilanteessa alttius näihin tapahtumiin, tiedetään vain vähän. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia niiden potilaiden tuloksia, joilla oli hematologinen lähtötilanne ja joille oli asennettu jatkuvan virtauksen LVAD-istute (CF-LVAD).", "Tarkastelimme takautuvasti 286 potilaan tietoja, joille oli asennettu CF-LVAD-istute Columbian yliopiston lääketieteellisessä keskuksessa huhtikuun 2008 ja joulukuun 2013 välisenä aikana. Mukaan otettiin potilaita, joilla oli diagnosoitu seuraavat hematologiset tilat: idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP), tekijä V Leiden, kohonnut tekijä VIII, hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT) tai määrittelemätön hyperkoaguloituva tila.", "Tutkimusjakson aikana implantoidusta 286 CF-LVAD-potilaasta 12:lla katsottiin olevan merkittävä hematologinen sairaus, joka altisti joko verenvuodoille tai tromboottisille tapahtumille. Tutkimukseen osallistui 5 potilasta, joilla oli ITP, 1 potilas, jolla oli tekijä V Leiden, 1 potilas, jolla oli kohonnut tekijä VIII, 2 potilasta, joilla oli HIT, ja 3 potilasta, joilla oli määrittelemätön hyperkoaguloituva tila. Potilaita tuettiin yhteensä 168,46 kuukauden ajan, ja mediaani oli 10,76 kuukautta (IQR 4,78-21,36 kuukautta). Tromboottisia (0,57 tapahtumaa potilasvuotta kohti), neurologisia (0,36 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja verenvuototapahtumia (0,64 tapahtumaa potilasvuotta kohti) esiintyi runsaasti. Aktuaarinen eloonjäämisaste 6 ja 12 kuukauden kohdalla oli 81,8 %, mutta laski 49 %:iin 2 vuoden kohdalla.

**Tulos**

Aiheuttavatko aiemmat hematologiset sairaudet korkean sairastuvuuden ja kuolleisuuden potilailla, joita tuetaan jatkuvavirtauksisilla vasemman kammion apulaitteilla?

**Esimerkki 9.1622**

Osoitimme hiljattain, että magneettikuvauskuvauksessa tulehdus on yleistä varhaisessa vaiheessa olevien niveltulehduspotilaiden kliinisesti turpoamattomissa nivelissä. Tässä tutkimuksessa arvioimme tämän subkliinisen tulehduksen merkitystä radiografisen etenemisen kannalta.", "113 varhaisniveltulehduspotilaan 1130 nivelelle (yksipuoliset nivelet 2-5, ranne ja nivelet 1-5) tehtiin kliininen tutkimus ja 1,5 \u2005T:n magneettikuvaus lähtötilanteessa sekä röntgenkuvat lähtötilanteessa ja vuoden kuluttua. Kaksi lukijaa pisteytti magneettikuvaukset synoviitin, luuydinödeeman (BME) ja tenosynoviitin osalta nivelreuman (RA) magneettiresonanssikuvauksen (MRI) pisteytysjärjestelmän (RAMRIS) mukaisesti. Radiografinen eteneminen yhden vuoden aikana määritettiin käyttämällä Sharp-van der Heijden pisteytysmenetelmää.", "Potilastasolla BME, synoviitti ja tenosynoviitti olivat yhteydessä radiografiseen etenemiseen riippumatta tunnetuista riskitekijöistä (p=0,003, 0,001 ja 0,011). Kaikista ei-turvotetuista nivelistä (n=932) 232 nivelessä (26 %) oli subkliininen tulehdus (≥1 MRI-tulehduspiirre). Nämä nivelet jakautuivat 91 %:lle potilaista. Röntgenkuvaus eteni 4 prosentissa ei-turvoksissa olevista nivelistä, joissa oli subkliininen tulehdus, verrattuna 1 prosenttiin ei-turvoksissa olevista nivelistä, joissa ei ollut subkliinistä tulehdusta (suhteellinen riski (RR) 3,5, 95 % CI 1,3-9,6). Samanlaisia havaintoja tehtiin erikseen BME:n (RR5,3, 95 % CI 2,0-14,0), synoviitin (RR3,4, 95 % CI 1,2-9,3) ja tenosynoviitin (RR3,0, 95 % CI 0,7-12,7) osalta.

**Tulos**

Liittyykö magneettikuvauksella havaittu subkliininen niveltulehdus radiografiseen etenemiseen?

**Esimerkki 9.1623**

(1) Vertailla ihanteellisia DS:n ja %FEV1:n raja-arvoja 1 ja 3 \xa0h\xa0:n kohdalla sairaalahoitoon joutumisen/tapauksen uusiutumisen ennustamiseksi keskivaikeaa tai vaikeaa astman pahenemisvaihetta sairastavilla henkilöillä (2) Kehittää monimuuttujainen regressiomalli, jossa käytetään DS:ää, %FEV1:tä, demografisia ja kliinisiä muuttujia sairaalahoitoon joutumisen/tapauksen uusiutumisen ennustamiseksi.", "Henkilöt, joilla on akuutti astman pahenemisvaihe (FEV1-arvo < 50 % ennusteesta standardoidun hoidon 30 \xa0min \xa0:aa seuranneena: 5 \xa0mg sumutettua albuterolia; 0,5-1,5 \xa0mg sumutettua ipratropiumia; ja 50 \xa0mg suun kautta otettavaa prednisonia). Kaikilta tutkittavilta mitattiin %FEV1 ja DS lähtötilanteessa ja tunneittain 3 \xa0 tunnin ajan. Vertailimme vastaanottokäyrien (AUC) alapuolella olevaa pinta-alaa (AUC) 1 ja 3 \xa0h \xa0h \xa0DS- ja %FEV1-mittausten välillä sekä AUC:ta DS:n ja %FEV1:n muutokselle lähtötilanteen ja tunnin 3 välillä. Määritimme ihanteelliset raja-arvot %FEV1:lle ja DS:lle herkkyyden ja spesifisyyden maksimoimiseksi. Herkkyyttä, spesifisyyttä, positiivista ja negatiivista ennustearvoa sekä positiivista ja negatiivista todennäköisyyssuhdetta (LR) verrattiin %FEV1:n ja DS:n välillä. Kehitimme monimuuttujaisen regressiomallin, jossa tutkittiin tiettyjen demografisten ja kliinisten muuttujien yhteyttä sairaalahoitoon/uusintoihin.", "Analyysiin otettiin mukaan 142 potilasta. AUC oli suurin 3-h\xa0DS:n osalta (0,721), ja seuraavaksi suurin oli 3-h\xa0%FEV1 (0,669). Optimaaliset raja-arvot olivat DS 2 ja FEV1 42 %. Näihin liittyi yhdistetyn lopputuloksen +LR 3,06 ja 2,48. Logistinen regressio osoitti, että lähtötason DS, 3-h\xa0DS, DS:n muutos ja hapen käyttö tunnilla 3 olivat kaikki yhteydessä yhdistettyyn lopputulokseen.

**Tulos**

Ovatko toistuva hengenahdistuspisteytys ja FEV1-prosenttiosuus vaatimattomia sairaalahoidon/uusimisen ennusteita potilailla, joilla on akuutti astman pahenemisvaihe?

**Esimerkki 9.1624**

Arvioida, vaikuttaako mykiömäisen erilaistumisen esiintyminen histopatologisiin löydöksiin, vaiheen jakautumiseen tai uusiutumisasteeseen naisilla, joilla on endometrioidityyppinen 1. asteen endometriokarsinooma.", "Kyseessä oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, joka koski kaikkia potilaita, joilla oli tammikuun 2005 ja joulukuun 2012 välisenä aikana 1. asteen endometrioidityyppinen endometriokarsinooma.". Potilaat eroteltiin sen mukaan, oliko heillä mukinoosia erilaistumista vai ei, ja sitten potilaita verrattiin keskenään.", "655 potilaasta 137:llä (20,9 %) oli mukinoosia erilaistumista ja 518:lla (79,1 %) sitä ei ollut. Verrattuna ryhmään, jossa ei ollut mukinoosia erilaistumista, ryhmä, jossa oli mukinoosia erilaistumista, oli diagnoosihetkellä vanhempi (keskiarvo: 61,1 vs. 58,5 vuotta, OR, 95 % CI; 1,03, 1,01-1,05) ja siinä oli todennäköisemmin myometriumin invasiota (61,3 % vs. 51,5 %, OR, 95 % CI; 1,49, 1,01-2,19). Muut histopatologiset löydökset, kuten kasvaimen koko, kohdunkaulan stroomainvaasio, lisäkudoksen mukanaolo, LVI ja/tai positiivisten imusolmukkeiden esiintyminen, olivat samanlaisia ryhmien välillä. Syöpäsolujen erilaistuminen ei vaikuttanut vaiheen jakautumiseen, sillä suurin osa potilaista oli vaiheessa 1A (85,4 % vs. 86,3 %). Koko ryhmän PFS:n mediaani on vielä saavuttamatta. Koko tutkimusjoukon keskimääräinen PFS oli 94,7 kuukautta. Keskimääräisessä PFS:ssä ei ollut eroa, kun verrattiin ryhmää, jossa oli limakalvon erilaistumista, ryhmään, jossa ei ollut limakalvon erilaistumista (98 vs. 93,4 kuukautta, p=0,07).

**Tulos**

Vaikuttaako mykiömäinen erilaistuminen vaiheeseen tai uusiutumisriskiin potilailla, joilla on 1. asteen , endometrioidityyppinen , endometriokarsinooma?

**Esimerkki 9.1625**

Keuhkosyöpä on maailmanlaajuisesti merkittävin syöpäkuolleisuuden syy, mutta taudin taustamekanismeja ei tunneta täysin. Kopiomuutokset (copy number variations, CNV) ovat lupaavia geneettisiä muunnoksia tutkittavaksi, koska niillä voi olla vaikutusta syöpään.", "Tässä teimme pilottitutkimuksen, jossa analysoimme systemaattisesti CNV:iden assosiaatioita kahdessa keuhkosyöpäaineistossa: Environment And Genetics in Lung cancer Etiology (EAGLE) ja Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (PLCO) -aineistoissa. Käytimme ennalta laadittua assosiaatiomenetelmää testataksemme tietokokonaisuudet erikseen ja teimme yhdistetyn analyysin testataksemme näiden kahden tietokokonaisuuden välisen assosiaation yhdenmukaisuutta. Lopuksi tunnistimme 167 riskin SNP-locia ja 22 CNV:tä, jotka liittyvät keuhkosyöpään, ja yhdistimme ne rekombinaatiokeskittymiin. Funktionaalisen annotaation ja biologisen merkityksen analyysit osoittivat, että muutamat ennustamistamme riskilokuksista saivat tukea muista tutkimuksista ja saattavat olla potentiaalisia ehdokaslokuksia keuhkosyöpätutkimuksissa.

**Tulos**

Tunnistetaanko kopiolukuvaihtelun kanssa yhdistetyllä analyysillä keuhkosyövän riskilokuksia?

**Esimerkki 9.1626**

Kumulatiivinen elinikäinen altistuminen mahdollisesti traumaattisille tapahtumille ja vakaville elämän stressitekijöille on yhdistetty sekä mielenterveys- että fyysisiin terveysongelmiin; vähemmän tiedetään kuitenkin siitä, miten altistuminen mahdollisesti traumaattisille tapahtumille ja vakaville elämän stressitekijöille liittyy terveydenhuollon käyttöön. Tutkimme, liittyykö suurempi määrä mahdollisesti traumaattisia tapahtumia ja vakavia elämän stressitekijöitä lisääntyneeseen lääkärikäyntien ja sairaalassa vietettyjen öiden määrään.", "Osallistujat poimittiin Health and Retirement Study -tutkimuksesta, joka on prospektiivinen ja kansallisesti edustava tutkimus yli 50-vuotiaista aikuisista Yhdysvalloissa (n=7168). Analysoimme tiedot käyttämällä yleistettyä lineaarista mallia, jossa oli gammajakauma ja log-linkki.", 'Suurempi määrä mahdollisesti traumaattisia tapahtumia ja vakavia elämän stressitekijöitä liittyi lisääntyneisiin lääkärikäynteihin ja sairaalassa vietettyihin öihin. Kymmenen pisteen asteikolla jokainen ylimääräinen mahdollisesti traumaattinen tapahtuma tai vakava elämän stressitekijä liittyi 8 prosentin lisäykseen lääkärikäyntien määrässä sen jälkeen, kun sosiodemografiset tekijät oli kontrolloitu (RR=1,08, 95 % CI=1,06-1,11; p<.001). Jokainen ylimääräinen mahdollisesti traumaattinen tapahtuma tai vakava elämän stressitekijä oli myös yhteydessä 18 prosentin lisäykseen sairaalassa vietettyjen öiden määrässä sen jälkeen, kun sosiodemografiset tekijät oli kontrolloitu (RR=1,18, 95 % CI=1,10-1,27; p<,001).

**Tulos**

Ovatko mahdollisesti traumaattiset tapahtumat ja vakavat elämän stressitekijät prospektiivisesti yhteydessä lääkärikäyntien ja yön yli kestävien sairaalakäyntien määrään?

**Esimerkki 9.1627**

DNA-metylaatio on tärkeä epigeneettinen muutos, joka liittyy geenien säätelyyn. Vaikka promoottoreiden voimakkaan DNA-metylaation tiedetään yleisesti liittyvän transkription tukahduttamiseen, monia DNA-metylaation näkökohtia ei vielä täysin tunneta, mukaan lukien DNA-metylaation ja ekspressiotasojen väliset kvantitatiiviset suhteet sekä promoottorin ja geenirungon metylaation yksilölliset roolit.", "Tässä esitämme ihmisen näytteistä ja solulinjoista saatujen koko genomin bisulfiittisekvensointi- ja RNA-sekvensointidatan integroidun analyysin. Havaitsemme, että vaikka promoottorin metylaatio korreloi käänteisesti geeniekspression kanssa, kuten yleisesti on havaittu, repressiivinen vaikutus on selvä vain geeneissä, joiden DNA-metylaatiotaso on hyvin korkea. Tilastollisen mallintamisen avulla havaitsemme, että DNA-metylaatio kertoo yleisesti geenin ilmentymisluokasta, mutta geenirungon metylaatio on parempi indikaattori kuin promoottorimetylaatio. Nämä havainnot ovat siinä mielessä yleisiä, että yhdestä näytteestä tai solulinjasta rakennettu malli voi sopia tarkasti toisesta näytteestä tai solulinjasta saatuihin, näkemättömiin tietoihin. Lisäksi havaitsemme, että promoottorin ja geenirungon metylaation redundanssi on minimaalinen, ja jompikumpi riittää merkitsemään matalaa ilmentymistä. Lopuksi saamme lisää mallinnustehoa integroimalla histonimodifikaatiotiedot DNA-metylaatiotietoihin ja osoittamalla, että kumpikaan tietotyyppi ei täysin korvaa toista.

**Tulos**

Paljastuuko useiden yksilöiden koko genomin bisulfiittisekvensoinnilla promoottorin ja geenirungon metylaation toisiaan täydentävät roolit transkription säätelyssä?

**Esimerkki 9.1628**

Neutrofiilien lisääntynyt CD64-ilmentyminen on hyödyllisin akuuttien bakteeri-infektioiden ja systeemisen tulehduksen merkkiaine. Ei kuitenkaan tiedetä, onko CD64 mukana akuutin haimatulehduksen (AP) patogeneesissä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, onko CD64:llä osuutta vakavassa akuutissa haimatulehduksessa (SAP) ja onko se siten sopiva merkkiaine SAP:n merkkiaineeksi.", "SAP indusoitiin rotille vatsakalvon sisäisellä L-arginiini-injektiolla. CD64:n ilmentyminen rottien haimassa määritettiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (qRT-PCR) ja immunohistokemiallisesti. Lisäksi CD64:n mRNA-ekspressiota perifeerisen veren leukosyyteissä 21:ltä lievää akuuttia haimatulehdusta (MAP) sairastavalta potilaalta ja 10:ltä SAP-potilaalta tutkittiin qRT-PCR:llä sairaalaan tulon yhteydessä ja remissiovaiheen aikana.", "CD64:n mRNA- ja proteiiniekspressio haimassa oli merkittävästi korkeampi SAP:a sairastavilla rottilla verrattuna kontrolleihin. CD64-ekspressio oli korkeampi SAP-potilailla kuin MAP-potilailla. Remission aikana CD64-mRNA väheni sekä MAP- että SAP-potilailla. CD64-ekspression pinta-ala käyrän alla SAP:n havaitsemiseksi oli parempi kuin sekä Ransonin että Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II -pisteet.

**Tulos**

Onko cD64:n ilmentyminen lisääntynyt potilailla, joilla on vaikea akuutti haimatulehdus: kliininen merkitys?

**Esimerkki 9.1629**

Sepsis on yleinen sairaus, jonka esiintyvyys lisääntyy jatkuvasti maailmassa. Sairaudet, kuten diabetes mellitus, voivat pahentaa tilannetta. Diabeetikoilla on lisääntynyt riski sairastua tavallisiin infektioihin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia glibenklamidin merkitystä lipopolysakkaridien (LPS) aiheuttamaan sydänlihasvaurioon streptotsotosiinin indusoimilla diabeettisilla hiirillä (STZ-hiiret).", "LPS:ää käytettiin endotoksemian indusoimiseen STZ-hiirillä. Syke ja keskimääräinen valtimopaine mitattiin MPA-HBBS:llä. Seerumin adrenaliinipitoisuus mitattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). Sydänlihasvaurio tutkittiin valo- ja läpäisyelektronimikroskoopilla ja TUNEL-värjäyksellä. Makrofagien infiltraatio mitattiin immunohistokemiallisesti. Interleukiini-1β:n (IL-1β) ja tuumorinekroositekijä-α:n (TNF-α) pitoisuudet STZ-hiirten sydänlihaskudoksessa ja seerumissa sekä primääriviljeltyjen peritoneaalisten makrofagien ehdollisessa väliaineessa määritettiin ELISA-testillä. Nalp3- ja kaspaasi-1-proteiinipitoisuudet mitattiin Western blotting -analyysillä.", "STZ:n antaminen vähensi C57BL/6-hiirten ruumiinpainoa ja lisäsi verensokeria. LPS-injektio aiheutti sykkeen ja keskimääräisen valtimopaineen laskua sekä seerumin epinefriinipitoisuuden nousua C57BL/6-hiirillä. Verrattuna kontrollihiiriin ilman STZ-hoitoa LPS aiheutti STZ-hiirissä vakavamman sydänlihasvaurion ja makrofagi-infiltraation, jota lievennettiin glibenklamidin esikäsittelyllä. LPS-stimulaatio lisäsi IL-1β- ja TNF-α-pitoisuuksia sekä sydänkudoksessa että seerumissa. Glibenklamidin esikäsittely esti merkittävästi pro-inflammatoristen sytokiinien seerumitasoja. Joko korkea glukoosi tai LPS lisäsivät IL-1β- ja TNF-α-tasoja peritoneaalisten makrofagien ehdollisessa väliaineessa. Glibenklamidihoito esti korkean glukoosin ja LPS:n aiheuttaman IL-1β-tason nousun. Lisäksi Nalp3- ja kaspaasi-1-tasot nousivat selvästi korkean glukoosin ja LPS:n vaikutuksesta, ja glibenklamidihoito esti molemmat proteiinit merkittävästi.

**Tulos**

Vaimentaako glibenklamidi lipopolysakkaridien aiheuttamaa sydänlihasvauriota streptotsotokiini-indusoitujen diabeettisten hiirten kohdalla?

**Esimerkki 9.1630**

Tutkitaan H19:n mRNA-tasojen yhteyttä istukan mRNA-tasojen ja makrosomian riskin välillä.", "Istukat kerättiin 37:ltä makrosomiaa sairastavalta ja 37:ltä vastaavalta vastasyntyneeltä, joilla oli normaali syntymäpaino (kontrollit), jotka olivat syntyneet Changzhoun naisten ja lasten terveyssairaalassa, Jiangsun maakunnassa, Kiinan kansantasavallassa 1. maaliskuuta - 30. kesäkuuta 2008. H19:n mRNA-tasot kyseisistä istukoista mitattiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Yksinkertaisia ja moninkertaisia logistisia regressiomalleja käytettiin makrosomian kehittymisen riskitekijöiden tutkimiseen. Kaikki analyysit tehtiin käyttäen Stata 10.0 -ohjelmaa (StataCorp, College Station, Texas, USA).", "Keskimääräinen H19-mRNA-taso makrosomia-ryhmässä oli 1,450 ±0,456, kun taas kontrolliryhmässä se oli 2,080 ±1,296. Studentin t-testin tuloksen perusteella H19-mRNA-tasossa oli merkitsevä ero makrosomian ryhmän ja kontrolliryhmän välillä (p = 0,008). Mahdollisten sekoittavien tekijöiden kontrolloinnin jälkeen makrosomian monimuuttujainen korjattu kertoimen suhde (OR) H19 mRNA-tason korkeimpaan tertiiliin kuuluvilla oli 0,12 (95 % CI: 0,02-0,59) verrattuna matalimpaan tertiiliin kuuluviin (p lineaarisen trendin osalta = 0,009).

**Tulos**

Ovatko äidin H19:n mRNA-ekspressiotasot käänteisesti yhteydessä makrosomian riskiin?

**Esimerkki 9.1631**

Toksoplasmoosin hoidon päätavoite kohdistuu folaatin biosynteettisiin reitteihin, eikä se ole muuttunut viimeisten 50 vuoden aikana. Näiden kemoterapeuttisten aineiden teho rajoittuu Toxoplasma gondii -bakteerin yhteen elinkiertovaiheeseen, niiden toksisuus on huomattava, ja uusien hoitomuotojen löytäminen on ensisijaisen tärkeää, koska näitä aineita vastaan kehittyvä resistenssi uhkaa. Osoitamme nyt, että auranofiini, suun kautta annosteltava kultaa sisältävä yhdiste, joka on FDA:n hyväksymä nivelreuman hoitoon, tehoaa Toxoplasma gondii -kasvintuhoojiin in vitro (IC50\u200a=\u200a0,28 µM) ja in vivo (1 mg/kg).", "Auranofiini esti ihmisen esinahan fibroblastien sisällä tapahtuvan RH-takyotsoiittien lisääntymisen. Auranofiini esti 0,4 µM:n annoksella replikaatiota, mitattuna 24 tunnin kuluttua infektoituneiden fibroblastien prosenttimäärällä (10,94 % vs. 24,66 % kontrolleista; p\u200a=\u200a0,0003), eikä sillä ollut vaikutusta loisen invaasioon (16,95 % vs. 12,91 % p\u200a=\u200a0,4331). 18 tunnin kuluttua 62 prosenttia auranofiinilla käsitellyistä solunulkoisista loisista ei ollut elinkelpoisia verrattuna kontrolliin ATP-elinvoimaisuusmäärityksen avulla (p\u200a=\u200a0,0003). In vivo käytettiin aiemmin standardoitua kanan alkion akuutin toksoplasmoosin mallia. Neljäntoista päivän ikäisiin kananalkioihin ruiskutettiin korioallantoisen laskimon kautta 1 × 104 virulentin RH-kannan takyotsoiittia. Hoitoryhmä sai yhden annoksen auranofiinia inokulaation yhteydessä (1 mg/kg arvioitua ruumiinpainoa). Viidentenä päivänä auranofiinilla käsitellyt kanan alkiot olivat 100-prosenttisesti suojattuja kuolemalta (p\u200a=\u200a0,0002), ja niiden loiskuormitus oli merkittävästi vähentynyt histopatologisesti, immunohistokemiallisesti ja reaaliaikaisella PCR:llä kvantifioidulla loisten määrällä määritettynä.

**Tulos**

Onko auranofiini erittäin tehokas Toxoplasma gondii -bakteeria vastaan in vitro ja in vivo akuutin toksoplasmoosin kokeellisessa mallissa?

**Esimerkki 9.1632**

Alzheimerin taudissa (AD) aivojen fosfo-tau-kertymät vaihtelevat hippokampuksen sisällä. Laminaattispesifiset taumuutokset Alzheimerin taudin yhteydessä voivat heijastaa fosfo-taun transsynaptista leviämistä neuroanatomisia reittejä pitkin.", "Tutkia taun laskeuman malleja hammaskiilteen sisäisissä (IML) ja ulommissa (OML) molekyylikerroksissa ja niiden kliinisiä ja neuropatologisia korrelaatioita.", "98 peräkkäistä Columbian yliopiston aivopankin ruumiinavauksessa otettua aivoa värjättiin fosfo-taun varalta AT-8:lla. Värjäytymistiheys arvioitiin korkeaksi ja matalaksi IML:ssä ja OML:ssä. Näissä 98 aivossa havaittiin neljä mallia: High IML&OML, n = 44; High OML Only (n = 35); High IML Only (n = 5); ja Low IML&OML (n = 14). Näiden neljän ryhmän demografisia, kliinisiä ja neuropatologisia ominaisuuksia verrattiin keskenään.", "Korkean IML&OML-arvon omaavilla tutkittavilla oli korkeampi todennäköisyys täyttää CERADin kriteerit lopullisen Alzheimerin taudin osalta (93 % vs. 66 %, p < 0,01) ja heillä oli korkeampi Braak-vaiheen mediaani (6 vs. 5, p < 0,01) ja varhaisempi keski-ikä (65,9 vs. 73,7 v, p = 0,02), ja oireiden kesto oli samanlainen. Logistisen regression avulla korkean IML&OML:n ja Alzheimerin taudin välinen yhteys säilyi merkittävänä sen jälkeen, kun demografiset tiedot oli korjattu, mutta ei oireiden kestoa. Niillä 70 henkilöllä, joilla oli selvä AD, korkea IML&OML oli yhteydessä nuorempaan alkamisikään (keskimääräinen ero 3,7 vuotta, 95 %CI -6,7-0,7, p < 0,01), kun demografiset tiedot ja oireiden kesto oli korjattu.

**Tulos**

Liittyykö taun laminaarinen jakautuminen hippokampuksessa Alzheimerin tautiin ja sairastumisikään?

**Esimerkki 9.1633**

Toisin kuin keskimmäisen aivovaltimon alueen aivohalvauksia, etummaisen aivovaltimon alueen aivohalvauksia (ACAS) esiintyy harvoin. ACAS:n harvinaisuus suhteessa keskimmäisen aivovaltimon alueen aivohalvauksiin saattaa selittyä ACA:n ja keskimmäisen aivovaltimon anatomian eroilla, jotka vaikuttavat niiden virtauksen suuntaamien embolioiden määrään. Tarkoituksenamme oli selvittää, liittyykö ACA:n anatomian ja erityisesti A1-segmentin halkaisijan vaihtelu emboliseen ACAS:iin.", "Boston Medical Centeriin otetut peräkkäiset potilaat, joilla oli embolinen ACAS, käytiin läpi. Ipsilateraalisen ja kontralateraalisen A1:n halkaisijat, M1:n halkaisijat ja kaulavaltimon sisäisen haarautumiskulmat mitattiin tietokonetomografia-angiografiakuvista ja magneettikuvausangiografiakuvista. Vertailimme näitä mittauksia ACAS-tapausten ja peräkkäisten embolisten keskimmäisen aivovaltimon alueen aivohalvausten välillä.", "Tutkimukseen osallistui 55 henkilöä (27 ACAS-tapausta, 28 keskimmäisen aivovaltimon alueen aivohalvausta), joiden keski-ikä oli 69 vuotta. Monimuuttujaregressioanalyysissä suuremmat ipsilateraaliset A1:n halkaisijat (odds ratio per 1 mm:n lisäys: 8,5; 95 %:n luottamusväli 1,4-53,3) ja ipsilateraalinen A1/M1:n halkaisijasuhde (odds ratio per 10 %:n lisäys: 1,8; 95 %:n luottamusväli 1,2-2,9) liittyivät ACAS-tapaukseen, kun taas suuremmat ipsilateraaliset M1:n halkaisijat suojasivat ACAS-tapaukselta (odds ratio per 1 mm:n lisäys: 0,8; 95 %:n luottamusväli 0,0-0,9).

**Tulos**

Ennustaako suurempi A1/M1-läpimitan suhde embolista etummaisen aivovaltimon alueellista aivohalvausta?

**Esimerkki 9.1634**

Laskimonsisäistä immunoglobuliinia (IVIg) on käytetty useiden autoimmuunisairauksien, kuten multippeliskleroosin (MS), hoitoon, mutta sen vaikutusmekanismi on edelleen hämärä. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että interleukiini-11:n (IL-11) mRNA:t nousevat IVIg:n vaikutuksesta MS-potilaan T-soluissa. Sekä IVIg:n että IL-11:n on osoitettu parantavan kokeellista autoimmuuni enkefalomyeliittiä (EAE), joka on MS-taudin eläinmalli. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, tapahtuvatko IVIg:n suojaavat vaikutukset EAE:ssa IL-11:stä ja IL-11-reseptorista (IL-11R) riippuvaisen mekanismin kautta.", "Mittasimme IL-11:n pitoisuutta hiirten verenkierrossa ja IL-11:n mRNA-ekspressiota eri elimissä IVIg-hoidon jälkeen. Tämän jälkeen teimme EAE-tutkimuksia testataksemme IVIg:n tehoa villityyppisillä (WT) hiirillä ja IL-11-reseptorin puutteellisilla hiirillä (IL-11Rα-/-). Lisäksi arvioimme myeliinispesifisiä Th1- ja Th17-vasteita sekä selkäydintulehdusta ja demyelinaatiota WT- ja IL-11Rα-/-hiirillä IVIg-hoidon kanssa ja ilman sitä. Tutkimme myös hiiren rekombinanttisen IL-11:n suoria vaikutuksia imusolmukkeen mononukleaaristen solujen IL-17:n tuotantoon.", "IVIg-hoito aiheutti dramaattisen nousun (>1000-kertainen nousu) IL-11:n pitoisuuksissa verenkierrossa ja IL-11:n mRNA:n ilmentymisen huomattavan kasvun maksassa. Lisäksi havaitsimme, että IL-11Rα-/-hiiret, toisin kuin WT-hiiret, vaikka ne olivat aluksi suojattuja, olivat vastustuskykyisiä IVIg:n antamalle täydelliselle suojalle EAE:n aikana, ja niille kehittyi tauti, jonka esiintyvyys ja vakavuus olivat samankaltaisia kuin kontrollikäsitellyillä IL-11Rα-/-hiirillä, vaikka ne aluksi osoittivat suojaa. Havaitsimme, että myeliinille reagoivien T-solujen Th17-sytokiinituotanto valuvissa imusolmukkeissa oli IL-11Rα-/-hiirillä IVIg:n vaikutuksesta muuttumatonta, mutta WT-hiirillä se oli heikentynyt. Lopuksi IL-11:n osoitettiin estävän suoraan imusolmukesolujen IL-17-tuotantoa viljelyssä.

**Tulos**

Edellyttääkö kokeellisen autoimmuunisen enkefalomyeliitin optimaalinen vaimentaminen laskimonsisäisellä immunoglobuliinilla ehjää interleukiini-11-reseptoria?

**Esimerkki 9.1635**

Vaikean astman hoito suun kautta otettavilla kortikosteroideilla (OCS) saattaa tukahduttaa hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin toimintaa.", "Tässä tutkimuksessa olemme tarkistaneet, voiko OCS:n korvaaminen hyvin suurilla annoksilla tiklesonidia palauttaa lisämunuaisen toiminnan menettämättä taudin hallintaa.', 'Viidellä potilaalla, joilla oli vaikea, hallitsematon astma huolimatta OCS-hoidosta, inhaloitavat ja systeemiset glukokortikosteroidit korvattiin hyvin suurilla kiksesonidiannoksilla (1600-2400 µg/vrk). Astmaoireet ja keuhkojen toiminta arvioitiin lähtötilanteessa sekä 28., 56. ja 70. hoitopäivänä, kun taas kortisolin ja adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) aamupitoisuudet mitattiin lähtötilanteessa sekä 28. ja 56. hoitopäivänä.", "Kaikilla potilailla astmaoireiden hallinta Asthma Control Test -kyselylomakkeella mitattuna parani 70 päivässä keskiarvosta 9,4 pisteestä 19,8 pisteeseen. Neljällä tutkittavalla voima uloshengitystilavuus 1 s:ssä parani asteittain koko tutkimuksen ajan ja oli keskimäärin 585 ml 70 päivän aikana. ACTH-tasot normalisoituivat kolmella potilaalla 28 päivän seurannan jälkeen ja kaikilla potilailla 56 päivän jälkeen. Kortisolitaso normalisoitui neljällä potilaalla 28 päivän jälkeen ja yhdellä koehenkilöllä 56 päivän jälkeen, kun he olivat saaneet kiksesonidihoitoa.

**Tulos**

Palautetaanko hypotalamuksen aivolisäke-lisämunuais-akseli, kun siirrytään systeemisistä steroideista ciclesonidiin?

**Esimerkki 9.1636**

Arvioida D-vitamiinin ja immunoglobuliini G:n alaluokkien pitoisuuksia lapsilla ja nuorilla, joilla on tyypin 1 diabetes mellitus ja autoimmuuninen kilpirauhastulehdus tai ei.", "213 tyypin 1 diabetesta sairastavan potilaan joukossa kilpirauhaspesifisiä autovasta-aineita esiintyneet tapaukset muodostivat ryhmän 1 [n=19, M/N: 7/12, mediaani-ikä 13 vuotta (10,1-14,7)]. Kontrolliryhmäksi nimettiin 19 iän, sukupuolen ja diabeteksen keston suhteen vastaavaa tapausta, joilla oli tyypin 1 diabetes ilman muita systeemisiä sairauksia [ryhmä 2, M/F: 7/12, mediaani-ikä 12,9 vuotta (10,5-14,9)].", "Kilpirauhashormonien, D-vitamiinin, IgG:n kokonaismäärän ja IgG:n alaluokkien sekä IgG:n alaluokkien ja IgG:n kokonaismäärän suhdeluvun pitoisuudet olivat samanlaiset ryhmien välillä. Ryhmän 1 viidessä tapauksessa (26 %) IgG4-tasot olivat > + 2 SDS, kun taas ryhmässä 2 ei ollut yhtään tällaista tapausta (p=0,046). Näillä viidellä potilaalla oli samanlaiset kliiniset piirteet mutta korkeammat IgG4-pitoisuuksien mediaanit ja IgG4:n ja kokonais-IgG:n suhdeluvut verrattuna ryhmiin 1 ja 2 kuuluviin henkilöihin, joiden IgG4-pitoisuudet olivat < + 2 SDS.

**Tulos**

Liittyykö tyypin 1 diabetes mellitusta sairastavien lasten ja nuorten autoimmuuninen kilpirauhastulehdus kohonneeseen IgG4-arvoon mutta ei matalaan D-vitamiinipitoisuuteen?

**Esimerkki 9.1637**

Myelodysplastisessa oireyhtymässä (MDS) toistuvasti mutatoituneet geenit ovat patogeenisia tekijöitä, ja ne liittyvät voimakkaasti kliiniseen fenotyyppiin ja ennusteeseen. Ei tiedetä, ennustavatko tämäntyyppiset mutaatiot MDS-potilaiden allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeisiä tuloksia.', 'Käytimme massiivisesti rinnakkaista sekvensointia tutkiaksemme 87:ltä MDS-potilaalta ennen HSCT:tä kerätyistä kasvainnäytteistä 40:n toistuvasti mutaationa esiintyvän MDS-geenin koodaavia mutaatioita.', 'Mutaatioita tunnistettiin 92 prosentilla potilaista, ja ne olivat yleisimmin ASXL1- (29 %), TP53- (21 %), DNMT3A- (18 %) ja RUNX1- (16 %) geeneissä. Yhden muuttujan analyyseissä ainoastaan TP53-mutaatiot liittyivät lyhyempään kokonaiselossaoloaikaan (OS; riskisuhde [HR], 3,74; P < .001) ja etenemisvapaaseen elossaoloaikaan (HR, 3,97; P < .001). Kun näihin päätetapahtumiin liittyvät kliiniset muuttujat oli korjattu, TP53- (HR, 2,30; P = 0,027), TET2- (HR, 2,40; P = 0,033) ja DNMT3A- (HR, 2,08; P = 0,049) mutaatiot liittyivät heikentyneeseen OS:ään. Monimuuttuja-analyysissä, johon sisältyivät kliiniset muuttujat, kompleksinen karyotyyppi ja kandidaattigeenit, TP53:n (HR, 4,22; P ≤ .001) ja TET2:n (HR, 1,68; P = .037) mutaatiot liittyivät kumpikin itsenäisesti lyhyempään käyttöikään. Lähes puolella potilaista (46 %) oli mutaatio TP53:ssa, DNMT3A:ssa tai TET2:ssa, ja niiden osuus kuolemantapauksista oli 64 %. Kolmen vuoden käyttöikä ilman näitä mutaatioita oli 59 % (95 %:n CI 43-72 %), kun taas 19 % (95 %:n CI 9-33 %) oli potilailla, joilla oli näitä mutaatioita.

**Tulos**

Ennustavatko somaattiset mutaatiot huonoa lopputulosta myelodysplastista oireyhtymää sairastavilla potilailla hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen?

**Esimerkki 9.1638**

On esitetty, että äidin liikalihavuus periytyy jälkeläisten liikalihavuuteen tuleville sukupolville.", "Määrittää, onko vastasyntyneen rasvamassan (FM: keskus- vs. perifeerinen) sijainti yhteydessä vastasyntyneen kokonais-FM:ään ja vaikuttaako äidin liikalihavuus tähän suhteeseen.", "Vastasyntyneen kehon koostumusta ja ihopoimujen paksuutta arvioitiin terveillä vastasyntyneillä (n\u2009=\u2009371; 1-3 vuorokauden ikäiset). Lineaarisilla regressiomalleilla tutkittiin FM:n kokonaispaksuuden ja FM:n sijainnin (keskeinen vs. perifeerinen) välistä suhdetta. FM:n sijainti laskettiin ihopoimujen perusteella: perifeerinen oli (hauislihaksen ja kolmipäisen hauislihaksen)/2 summa, ja keskeistä edusti lanneselkäinen ihopoimu.", "FM:n sijainnin ja äidin liikalihavuuden välillä havaittiin merkitsevä vuorovaikutus. Kun kaikki ennustetekijät pidetään vakiona, ei-lihaville äideille syntyneillä jälkeläisillä 0,5 \u2009 mm:n lisäys keskushermon FM:ssä ennusti 15 \u2009 g suurempaa kokonais-FM:ää, kun taas 0,5 \u2009 mm:n lisäys perifeerisessä FM:ssä ennusti 66 \u2009 g suurempaa kokonais-FM:ää. Lihaville äideille syntyneillä jälkeläisillä 0,5 \u2009 mm:n lisäys sentraalisessa FM:ssä ennusti 56 \u2009 g:n kokonais-FM:ää, kun taas 0,5 \u2009 mm:n lisäys perifeerisessä FM:ssä ennusti 14 \u2009 g:n lisäystä kokonais-FM:ään.

**Tulos**

Vaikuttaako äidin lihavuus vastasyntyneen rasvamassan sijainnin ja kokonaisrasvamassan väliseen suhteeseen?

**Esimerkki 9.1639**

CXXC-domeeniproteiini 4 (CXXC4) toimii Wnt-signaloinnin negatiivisena säätelijänä ja säätelee myös DNA-metylaatiota varten tarvittavan TET2-proteiinin (TET2) ilmentymistä. Tässä tutkimuksessa havaittiin CXXC4:n ja TET2:n mRNA:n tasot, jotta voitaisiin määrittää niiden yhteys myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavien potilaiden eloonjäämiseen.', 'TET2- ja CXXC4-mRNA:n tasot analysoitiin 154 MDS-potilaan ja 50 kontrollihenkilön luuydinnäytteistä qRT-PCR:llä, minkä jälkeen nämä tasot yhdistettiin MDS-potilaiden kliinispatologisiin ominaisuuksiin ja eloonjäämiseen.', 'TET2- ja CXXC4-mRNA:n tasot olivat MDS-potilailla merkitsevästi alhaisemmat kuin kontrollihenkilöillä (P=0,009 ja P<0,001, vastaavasti). Potilailla, joilla oli pitkälle edennyt WHO:n alatyyppi (esim. RAEB-1 ja RAEB-2), CXXC4-mRNA:n taso oli korkeampi (P=0,020) verrattuna potilaisiin, joilla oli varhaisen vaiheen alatyyppi (esim. RA, RARS, RCMD, RCMD-RS, 5q-oireyhtymä ja MDS-U). Lisäksi CXXC4 mRNA:n tasot olivat yhteydessä luuytimen blastitasoihin (P=0,014) ja neutrofiilien määrään (P=0,039). CXXC4 mRNA:n tasot sekä hemoglobiini- ja IPSS-sytopeniat olivat yhteydessä MDS-potilaiden kokonaiselossaoloon (P=0,025) mutta eivät leukemiattomaan elossaoloon. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että potilaiden ikä sekä hemoglobiinitasot ja luuydinverenkierron blastipitoisuus olivat riippumattomia riskitekijöitä MDS-potilaiden eloonjäämiselle.

**Tulos**

Ovatko cXXC4-mRNA-tasot yhteydessä myelodysplastista oireyhtymää sairastavien potilaiden kliinispatologisiin parametreihin ja eloonjäämiseen?

**Esimerkki 9.1640**

Is weight-training exercise intervention harmful to women with or at risk of breast cancer-related lymphoedema?", "Systematic review with meta-analysis of randomised trials.", "Women with or at risk of breast cancer-related lymphoedema.", "Progressive weight-training exercise.", "Ensisijaiset tulokset olivat käsivarren lymfedeeman vaikeusaste (tilavuusero) ja esiintyvyys.". Toissijaisia tuloksia olivat ylä- ja alaraajojen lihasvoima, elämänlaatu ja painoindeksi.", "Mukaan otettiin yksitoista tutkimusta kahdeksasta tutkimuksesta, joihin osallistui 1091 naista. Suhteellisen hitaasti etenevä voimaharjoittelu, jonka intensiteetti oli matala tai kohtalainen, paransi merkittävästi yläraajojen voimaa (SMD 0,93, 95 % CI 0,73-1,12) ja alaraajojen voimaa (SMD 0,75, 95 % CI 0,47-1,04) lisäämättä käsivarren tilavuutta (SMD -0,09, 95 % CI -0,23-0,05) tai rintasyöpään liittyvän lymfaturvotuksen esiintyvyyttä (RR 0,77, 95 % CI 0,52-1,15). Merkittäviä vaikutuksia ei havaittu painoindeksin osalta (SMD -0,10, 95 % -0,31-0,11). Jotkin elämänlaadun näkökohdat saattavat parantua painoharjoittelun myötä. Osallistujat käyttivät kaikissa tutkimuksissa painevaatteita ja saivat ohjausta; yhdessäkään tutkimuksessa ei käytetty korkean intensiteetin painoharjoittelua.

**Tulos**

Onko painoharjoittelu haitallista naisille, joilla on rintasyöpään liittyvä lymfedeema : järjestelmällinen katsaus?

**Esimerkki 9.1641**

Diabeettinen nefropatia on edelleen yleisin syy loppuvaiheen munuaistautiin, ja se on tyypin 2 diabeteksen tärkein kuolleisuuden syy. Insuliiniherkkyys on tärkeä munuaisterveyteen vaikuttava tekijä tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla, mutta nuorista on vain vähän tietoa. Oletimme, että mitattu insuliiniherkkyys (glukoosi-infuusionopeus [GIR]) olisi yhteydessä DN:n varhaisiin merkkeihin, jotka heijastuvat arvioituna glomerulussuodatusnopeutena (eGFR) ja albumiini-kreatiniinisuhteena (ACR), tyypin 2 diabetesta sairastavilla nuorilla.", "Tyypin 2 diabeetikoilla (n = 46), liikalihavilla (n = 29) ja laihoilla (n = 19) murrosikäisillä nuorilla (n = 19) (n = 19) mitattiin gir hyperinsulinemia-euglykeemisten clamppeja käyttäen. ACR mitattiin ja GFR arvioitiin Bouvet'n yhtälöllä (yhdistetty kreatiniini ja kystatiini C).", "Tyypin 2 diabetesta sairastavilla nuorilla oli huomattavasti pienempi GIR ja korkeampi eGFR ja ACR kuin lihavilla tai laihoilla nuorilla. Lisäksi 34 prosentilla tyypin 2 diabeetikoista nuorista oli albuminuriaa (ACR ≥30 mg/g) ja 24 prosentilla hyperfiltraatiota (≥135 ml/min/1,73 m2). Kun ACR- ja eGFR-arvot luokiteltiin tiileihin, tyypin 2 diabetesta sairastavilla nuorilla, jotka kuuluivat ACR- ja eGFR-arvojen korkeimpiin tiileihin, oli vastaavasti pienempi GIR-arvo kuin keskimmäisiin ja mataliin tiileihin kuuluvilla nuorilla sen jälkeen, kun iän, sukupuolen, Tannerin vaiheen, BMI:n ja HbA1c:n suhteen oli tehty säätö (P = 0,02 ja P = 0,04). GIR, mutta ei HbA1c, LDL tai systolinen verenpaine, oli yhteydessä eGFR:ään myös sukupuolen ja Tanner-vaiheen säätämisen jälkeen (β ± SE: -2,23 ± 0,87; P = 0,02).

**Tulos**

Onko insuliiniherkkyys tärkeä munuaisterveyteen vaikuttava tekijä tyypin 2 diabetesta sairastavilla nuorilla?

**Esimerkki 9.1642**

Tutkitaan insuliinitarpeen laskun kliinistä merkitystä naisilla, joilla on jo olemassa oleva tai avoin raskausdiabetes.", "Tammikuun 2010 ja tammikuun 2013 välisenä aikana synnyttäneille naisille, joilla oli jo olemassa oleva raskausdiabetes, tehtiin takautuva katsaus 139 raskaudesta. Tapauksina pidettiin naisia, joiden insuliinintarve oli laskenut 15 prosenttia tai enemmän raskauden loppuvaiheessa mitatusta päivittäisestä kokonaisannoksesta (n = 35). Ensisijainen lopputulos koostui istukan toimintahäiriön kliinisten merkkiaineiden yhdistelmästä, johon kuuluivat preeklampsia, pieni raskausikä (SGA, ≤5. prosenttipiste raskausikään nähden), kuolleena syntyminen (>20 viikkoa) ja ennenaikainen synnytys (≤30 viikkoa).', 'Yhteensä 25,2 prosentilla naisista insuliinin tarve laski > 15 prosenttia, ja nullipariteetti oli ainoa ennustaja lähtötilanteessa (odds ratio [OR] 2,5 [95% CI 1,1-5,7], P = 0,03). Insuliinitarpeen lasku oli yhteydessä lisääntyneeseen riskiin sairastua preeklampsiaan (OR 3,5 [1,1-10,7], P < 0,05) ja istukan toimintahäiriön kliinisten merkkiaineiden yhdistelmään (4,4 [1,73-11,26], P = 0,002). Vaikka laskeva insuliinin tarve liittyi korkeampaan SGA:n määrään (3,4 [1,0-11,3], P = 0,048), se ei liittynyt muihin haitallisiin vastasyntyneiden tuloksiin. Vastasyntyneiden teho-osastolle joutuminen (15,5 [3,1-77,6], P = 0,001) ja synnytyksen aikaistaminen (mediaani 37,7 viikkoa [IQR 34,3-38,4] vs. 38,3 viikkoa [37,4-38,9], P = 0,014) olivat kuitenkin yleisempiä tässä ryhmässä.

**Tulos**

Liittyykö insuliinin tarpeen väheneminen synnytystulosten heikkenemiseen naisilla, joilla on jo ennestään diabetes?

**Esimerkki 9.1643**

mikroRNA:t (miRNA:t) ovat lyhyitä RNA:ita, jotka säätelevät geeniekspressiota eri prosesseissa, kuten immuunivasteessa. Muuttunut immuunivaste on keskeinen tapahtuma keliakian (CD) patogeneesissä, ja miRNA:illa voisi olla merkitystä keliakiapotilaiden synnynnäisen ja adaptiivisen gluteenivasteen moduloinnissa.", "We compared miRNA profiles in duodenal biopsies of controls and CD patients by miRNA array.", "We compared miRNA profiles in duodenal biopsies of controls and CD patients by miRNA array. Erilaisesti ilmentyvät miRNA:t validoitiin kontrolleissa, Marsh 3A-B- ja Marsh 3C -potilailla kvantitatiivisella PCR:llä (qPCR). Kohdegeenien ilmentymistä arvioitiin qPCR:llä, western blottingilla ja immunohistokemiallisesti, ja gliadiinin vaikutusta arvioitiin in vitro -stimulaatiokokeilla pohjukaissuolen koepaloissa.', 'Seitsemän miRNA:ta tunnistettiin merkittävästi alasreguloituneiksi aikuisten CD-potilaiden pohjukaissuolessa verrattuna kontrolleihin. qPCR validoi miR-192-5p:n, miR-31-5p:n, miR-338-3p:n ja miR-197:n vähentyneen ilmentymisen erityisesti potilailla, joilla oli vaikeampia histologisia vaurioita (Marsh 3C). Mahdollisten miRNA-kohteiden in silico -analyysissä tunnistettiin useita synnynnäiseen ja adaptiiviseen immuniteettiin osallistuvia geenejä. Näistä kemokiini C-X-C-motiivin ligand 2 (CXCL2) ja NOD2 osoittivat Marsh 3C -potilailla merkittävästi lisääntynyttä mRNA- ja proteiinitasoa ja merkittävää käänteistä korrelaatiota säätelevän miR-192-5p:n kanssa. Lisäksi haarukkapään laatikko P3 (FOXP3), Run-aiheinen transkriptiotekijä 1 ja interleukiini-18 (vastaavasti miR-31-5p:n, miR-338-3p:n ja miR-197:n kohteet) osoittivat kohoamista CD-potilailla. Lisäksi CXCL2:n ja NOD2:n, FOXP3:n, miR-192-5p:n ja miR-31-5p:n ilmentymisen muutokset johtuivat gliadiinialtistuksesta CD-potilailla.

**Tulos**

Vaikuttavatko miRNA:t synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin proteiinien ilmentymiseen keliakiassa?

**Esimerkki 9.1644**

BDNF-geeni (brain-derived neurotrophic factor) on ehdokasgeeni masennuslääkkeiden terapeuttisessa vasteessa. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää BDNF:n alleelivaihtelun vaikutuksia vasteeseen esitalopraamihoitoon 3 \xa0 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja 6 viikon loppupisteessä.", "Mukana oli 187 kaukasialaista henkilöä, joilla oli masennus; 153 heistä suoritti 6 viikon tutkimuksen loppuun. Kliininen arviointi suoritettiin Montgomeryn ja Asbergin masennuksen arviointiasteikolla (MADRS) ennen 3-6 viikon hoitoa ja sen jälkeen.", "3 \xa0 viikon hoidon jälkeen Met-kantajilla havaittiin huomattavasti parempi hoitovaste ja Val/Val-homotsygoottien suurempi masennuslääkkeen vastustuskyky. Suhteessa Val/Val-homotsygootteihin (59,78 \xa0 %) huomattavasti suurempi osa Met-kantajista (77,94 \xa0 %) reagoi esitalopraamihoitoon (χ (2)\u2009= \u20095,88, p\u2009= \u20090,015). 6 \xa0 viikon kuluttua havaittiin sama tulosmalli, mutta tämä vaikutus ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (χ (2)\u2009=\u20092.07, p\u2009=\u20090.15).

**Tulos**

Liittyykö BDNF Val ( 66 ) Met -polymorfismi esitalopraamivasteeseen masennuspotilailla?

**Esimerkki 9.1645**

Dopaminergisen lääkityksen ja subtalamuksen ytimen syväaivostimulaation (STN-DBS) motorisia vaikutuksia Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on tutkittu hyvin, mutta niiden vaikutuksia aistien käsittelyyn ei tunneta yhtä hyvin. Tässä tutkimme levodopan ja STN-DBS:n vaikutusta kuulonkäsittelyyn.", "Rytminen kuulostimulaatio (RAS) esitettiin 1 ja 6 Hz:n välisillä taajuuksilla passiivisessa kuunteluparadigmassa. Korkean tiheyden EEG-tallenteita saatiin ennen (levodopa ON/OFF) ja 5 kuukautta STN-leikkauksen jälkeen (ON/OFF STN-DBS). Vertailimme 12:lla PD-potilaalla RAS:n herättämiä auditiivisia herätepotentiaaleja (AEP) iänmukaisiin kontrolleihin. Auditiivisen P1/N1-kompleksin amplitudisuppressiota käytettiin auditiivisen portin avautumisen indikaattorina.", "Parkinson-potilailla esiintyi merkittävästi suurempia AEP-amplitudia (P1, N1) ja pidempiä AEP-latensseja (N1) verrattuna kontrolleihin. Dopaminergisen lääkityksen tai STN-DBS:n keskeyttämisellä ei ollut välitöntä vaikutusta näihin AEP:iin. Kroonisella STN-DBS:llä oli kuitenkin merkittävä vaikutus parkinsonilaisten potilaiden epänormaaleihin auditiivisiin porttiominaisuuksiin ja se palautti fysiologisen P1/N1-amplitudin vaimenemisprofiilin vasteena RAS:lle lisääntyvillä ärsykenopeuksilla.

**Tulos**

Parantaako subtalamuksen syväaivostimulaatio Parkinsonin taudin auditiivisen aistinvaraisen portin alijäämää?

**Esimerkki 9.1646**

Akuuttiin keuhkovaurioon liittyy korkea kuolleisuus, koska tehokkaita hoitostrategioita ei ole. Mekaaninen ventilaatio itsessään voi aiheuttaa ventilaattorin aiheuttaman keuhkovaurion. Keuhkoverisuonten esteen toiminnalla, jota säätelee osittain kaveoliini-1:n ja solujen välisen adheesiomolekyylin-1:n (ICAM-1) Src-kinaasi-riippuvainen fosforylaatio, on ratkaiseva merkitys ALI:n tunnusmerkkinä olevan proteiini-/neutrofiilirikkaan keuhkoödeeman kehittymisessä. Amidisidoksisilla paikallispuudutteilla, kuten ropivakaiinilla, on anti-inflammatorisia ominaisuuksia kokeellisessa ALI:ssa. Oletimme, että ropivakaiini saattaa heikentää tulehdusta bakteeriendotoksiinin ja hyperinflaation aiheuttaman ALI:n "kaksoisiskumallissa" estämällä Src-riippuvaista signalointia.", "C57BL/6 (WT) ja ICAM-1 (-/-) -hiiret altistettiin joko normaalille suolaliuokselle (NS) tai lipopolysakkaridille (LPS, 10 \xa0mg) 1 \xa0 tunnin ajan. Laskimonsisäistä 0,33 \xa0mg/kg ropivakaiinia tai Vehikkeliä seurasi mekaaninen ventilaatio normaalilla (7 \xa0ml/kg, NTV) tai suurella hengitystilavuudella (28 \xa0ml/kg, HTV) 2 \xa0 tunnin ajan. ALI:n mittarit (keuhkojen ylimääräinen vesi (ELW), ekstravaskulaarinen plasmaekvivalentti, läpäisevyysindeksi, myeloperoksidaasiaktiivisuus) arvioitiin, ja keuhkot homogenisoitiin fosforyloituneen ja kokonais-Src:n, ICAM-1:n ja kaveoliini-1:n Western blot -analyysiä varten. Lisäkokeissa arvioitiin ropivakaiinin vaikutuksia LPS:n aiheuttamaan Src:n, ICAM-1:n ja kaveoliini-1:n fosforylaatioon/ekspressioon ihmisen keuhkojen mikrovaskulaarisissa endoteelisoluissa (HLMVEC).", "Pelkällä LPS:llä hoidetuilla WT-hiirillä ELW-arvo lisääntyi 49 prosenttia kontrollieläimiin verrattuna (p\u2009=\u20090.001), mitä ropivakaiini lievitti (p\u2009=\u20090.001). Pelkkä HTV-ventilaatio lisäsi ALI-mittauksia jopa enemmän kuin LPS, eikä ropivakaiini muuttanut tätä vaikutusta. LPS ja hyperinflaatio ("double-hit") lisäsivät kaikkia ALI-parametreja (ELW, EVPE, permeabiliteetti-indeksi, MPO-aktiivisuus) 3-4-kertaisesti kontrolliin verrattuna, ja ropivakaiini taas vähensi niitä. Keuhkojen homogenaattien sekä pelkällä LPS:llä käsiteltyjen HLMVEC:ien Western blot -analyysit osoittivat, että Src-aktivoituminen/ekspressio sekä ICAM-1-ekspressio ja kaveoliini-1-fosforylaatio vähenivät. ICAM-1 (-/-) -hiirillä LPS:n lisääminen pelkkään HTV-ventilaatioon tai ropivakaiini eivät vaikuttaneet ALI:n kehittymiseen.

**Tulos**

Vaimentaako ropivakaiini endotoksiinin ja hyperinflaation välittämää akuuttia keuhkovauriota estämällä varhaisen alkuvaiheen Src-riippuvaista signalointia?

**Esimerkki 9.1647**

Soluista vapautuvat eksosomit voivat siirtää sekä toiminnallisia proteiineja että RNA:ta solujen välillä. Tässä tutkimuksessa testasimme hypoteesia, jonka mukaan lihassolut saattavat välittää erityisiä signaaleja lipidien aiheuttaman insuliiniresistenssin aikana eksosomaalisen reitin kautta.", "Eksosomeja kerättiin C57Bl/6-hiirten nelipäisistä lihaksista, joita ruokittiin 16 viikon ajan joko tavanomaisella ruokavaliolla (SD) tai 20 % palmuöljyllä rikastetulla SD:llä (HP), sekä C2C12-soluista, jotka altistuivat 0.5 mmol/l palmitaattia (EXO-Post Palm), oleaattia (EXO-Post Oleate) tai BSA:ta (EXO-Post BSA).", "HP:llä ruokitut hiiret olivat lihavia ja insuliiniresistenttejä, ja niiden luurankolihaksessa (SkM) esiintyi muuttunutta insuliinin indusoimaa Akt-fosforylaatiota. Niillä oli myös vähentynyt Myod1:n ja Myogin ilmentyminen ja lisääntynyt Ccnd1-mRNA:n määrä, mikä osoittaa, että palmuöljyllä oli syvä vaikutus SkM:n homeostaasiin insuliiniresistenssin lisäksi. HP-ruokittu hiiren SkM eritteli enemmän eksosomeja kuin SD-ruokittu hiiren SkM. Tämä toistettiin in vitro käyttämällä C2C12-soluja, joita oli esikäsitelty palmitaatilla, palmuöljyn runsaimmalla tyydyttyneellä rasvahapolla. HP-ruokituista hiiristä, EXO-Post-palmusta ja EXO-Post-oleaatista saadut eksosomit indusoivat myoblastien proliferaatiota ja muuttivat solusykliin ja lihasten erilaistumiseen osallistuvien geenien ilmentymiä, mutta eivät muuttaneet insuliinin indusoimaa Akt-fosforylaatiota. Lipidomianalyysit osoittivat, että palmitaatilla käsitellyistä soluista peräisin olevat eksosomit olivat rikastuneet palmitaatilla, mikä osoittaa, että eksosomit todennäköisesti siirtävät palmuöljyn haitallisen vaikutuksen lihassolujen välillä siirtämällä lipidejä. Lihaksen eksosomit kulkeutuivat in vivo eri kudoksiin, kuten haimaan ja maksaan, mikä viittaa siihen, että SkM voisi siirtää erityisiä signaaleja eksosomaalisen reitin kautta keskeisiin aineenvaihduntakudoksiin.

**Tulos**

Osallistuvatko eksosomit lihaksen homeostaasin muutokseen hiirten lipidien aiheuttaman insuliiniresistenssin aikana?

**Esimerkki 9.1648**

B7-H1 on B7-perheen yhteisestä inhiboivasta molekyylistä, joka ilmentyy poikkeavasti munasarjasyöpäsoluissa ja soluttautuvissa makrofageissa/dendriittisten solujen kaltaisissa soluissa, ja sillä on kriittinen rooli munasarjasyöpien immuunipuolustuksessa. Th1-solujen kehittymistä indusoiva IL-12 vaikuttaa immunomoduloivasti munasarjasyövän hoitoon. Ei ole kuitenkaan selvitetty, sääteleekö IL-12 B7-H1:n ilmentymistä ihmisen munasarjasyöpään liittyvissä makrofageissa. Siksi tutkimme IL-12:n vaikutuksia B7-H1:n ilmentymiseen munasarjasyöpään assosioituneissa makrofageissa ja mahdollisia mekanismeja.", "PMA-indusoituja THP-1-alkuisia makrofageja tai ihmisen monosyyttiperäisiä makrofageja käsiteltiin rekombinantilla IL-12:lla (rIL-12) tai infektoitiin ihmisen IL-12-geeniä kantavalla adenoviruksella (Ad-IL-12-GFP) 24 tunnin ajan, minkä jälkeen niitä viljeltiin yhdessä SKOV3-munasarjasyöpäsolulinjan kanssa toiset 24 tuntia. Makrofagit kerättiin reaaliaikaista PCR:ää ja Western blot -menetelmää varten B7-H1:n ilmentymisen ja NF-κB-signalointireitin aktivoitumisen havaitsemiseksi. Lisäksi supernatantit kerättiin IL-12:n, IFN-γ:n ja IL-10:n määrittämiseksi ELISA-testillä. Lisäksi IFN-γ:llä käsiteltyjä monosyyttiperäisiä makrofageja viljeltiin yhdessä SKOV3:n kanssa ja määritettiin B7-H1:n ilmentyminen. Lisäksi B7-H1:n ilmentymistä monosyyttiperäisissä makrofageissa arvioitiin myös sen jälkeen, kun NF-κB-signalointi oli estetty.", "B7-H1:n ilmentyminen oli merkitsevästi säänneltyä monosyyttiperäisissä makrofageissa, joita oli hoidettu rIL-12:lla tai Ad-IL-12-GFP:llä verrattuna kontrolliryhmiin (p<0.05), johon liittyi IFN-γ:n huomattava ylössäätely (p<0,05), IL-10:n huomattava alasäätely (p<0,05) ja NF-κB-signaloinnin aktivoituminen. B7- H1:n nouseva säätely estettiin kuitenkin estämällä NF-κB-signalointireitti (p<0,05). B7- H1:n ilmentyminen lisääntyi (p<0,05) myös monosyyttiperäisissä makrofageissa, joita oli käsitelty IFN-γ:llä ja joita oli kokulturoitu SKOV3:n kanssa. Sitä vastoin B7-H1:n ilmentyminen THP-1:stä peräisin olevissa makrofageissa väheni merkittävästi, kun niitä käsiteltiin samalla tavalla kuin monosyyttiperäisiä makrofageja (p<0,05), ja myös IL-10:n ilmentyminen väheni merkittävästi, mutta IFN-γ:n ilmentyminen oli lähes olematonta.

**Tulos**

Sääteleekö iL-12 B7-H1-ekspressiota munasarjasyöpään liittyvissä makrofageissa vaikuttamalla NF-κB-signalointiin?

**Esimerkki 9.1649**

A-vitamiinilla on tärkeä rooli rasva-aineenvaihdunnassa. Aiemmin raportoimme, että krooninen A-vitamiinin syöttö (129 mg/kg) kahden kuukauden ajan normalisoi hyperkolesterolemisten lihavien rottien plasman HDL-kolesteroli (HDL-C) -pitoisuudet normalisoimalla maksan skavenger-reseptoriluokan B-tyypin 1 (SR-BI) ilmentymistä. Tässä raportissa esitämme hypoteesin, että annos, joka on pienempi kuin 129 mg A-vitamiinia/kg, alentaisi tehokkaasti myös plasman HDL-C-pitoisuutta näillä rotilla.", "RCT:hen liittyvien proteiinien aktiivisuuden ja ilmentymisen muutoksia analysoitiin yhdessä veriparametrien kanssa viiden kuukauden ikäisillä urospuolisilla laihoilla ja liikalihavilla rotilla, joille oli annettu 2.6 (kontrolliryhmä), 26, 52 ja 129 mg A-vitamiinia/kg retinyylipalmitaattina 20 viikon ajan.", "Lihavien rottien A-vitamiinilisäys alensi plasman HDL-C-pitoisuutta ja samalla lisääntyi maksan SR-BI:n ilmentyminen ja lipaasiaktiivisuus verrattuna siihen, mitä havaittiin kontrolliruokavaliolla ruokituilla lihavilla rotilla, joita hoidettiin 2,6 mg:lla A-vitamiinia/kg ruokavaliota.". Lisäksi A-vitamiinilisä annoksilla 52 ja 129 mg/kg ruokavaliota vähensi plasman lesitiinikolesteroliasyylitransferaasiaktiivisuutta ja lisäsi maksan ATP-sitovan kasettikuljettajaproteiinin A1 ilmentymistä lihavilla rotilla. Mielenkiintoista on, että suurinta osaa näistä muutoksista ei havaittu laihoilla rotilla, joita ruokittiin A-vitamiinilla rikastetulla ruokavaliolla.

**Tulos**

Muuntaako A-vitamiinilla rikastettu ruokavalio käänteistä kolesterolin kulkeutumista WNIN/Ob-kantaan kuuluvilla hyperkolesteroleemisilla lihavilla rotilla?

**Esimerkki 9.1650**

Video-EEG-seuranta epilepsian valvontayksikössä (EMU) on rajallinen kliininen resurssi. Tieto EMU:ssa oleskelun pituutta (LOS) ennustavista tekijöistä voi antaa palveluntarjoajille mahdollisuuden hyödyntää tehokkaammin EMU:n vuodeosastotilaa.", "Colorado yliopiston sairaalan kaikkien peräkkäisten EMU:n vastaanottojen tiedot 1. joulukuuta 2010 ja 31. toukokuuta 2011 väliseltä ajalta (n = 142) käytiin takautuvasti läpi.", "Ennen vastaanottoa tiedossa olleisiin muuttujiin keskittyvät univariaattianalyysit osoittivat, että EMU:n oleskelun pituus (tunteina) ei ollut merkittävässä yhteydessä potilaan ikään, tapahtumatyyppien lukumäärään tai epilepsialääkkeiden lukumäärään vastaanotettaessa. Potilaiden, jotka otettiin EMU:hun tapahtumien luonnehdinnan vuoksi, keskimääräinen elinajanjakso oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi kuin niiden potilaiden, jotka oli otettu sisään osana leikkausta edeltävää arviointia. Potilailla, jotka ilmoittivat <= 1 kohtauksen viikossa, oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi keskimääräinen elinajanjakso kuin potilailla, jotka ilmoittivat >= 1 kohtauksen päivässä. Nämä muuttujat ennustivat myös merkitsevästi kokonaispituusaikaa (p < 0,0001 ja p = 0,03) monimuuttuja-analyysissä.

**Tulos**

Vaikuttavatko sairaalaan tuloa edeltävät kliiniset tekijät epilepsian valvontayksikössä oleskelun pituuteen?

**Esimerkki 9.1651**

Nykyiset näkemykset solujen kehityksen hallinnasta perustuvat käsitykseen, jonka mukaan fenotyypit määräytyvät transkriptioaktiivisuuden verkostojen perusteella. Transkriptomiikan tuoman suuren tietomäärän pitäisi mahdollistaa näiden verkostojen määrittely solukohtaisten transkriptiosignatuurien analysoinnin avulla. Tässä testataan tätä periaatetta soveltamalla vertailevan anatomian analogiaa solutasolla ja etsimällä konservoituneita transkriptiosignaaleja eli konservoituneita pieniä geenisäätelyverkostoja (GRN) juurikarvoissa (RH) ja siitepölyputkissa (PT), kahdessa filamenttisessa apikaalisesti kasvavassa solussa, jotka ovat silmiinpistävä esimerkki rakenteen ja toiminnan säilymisestä kasveissa.', 'Kehitimme uuden menetelmän kasvavien ja kypsien juurikarvasolujen eristämiseksi, analysoimme niiden transkriptomia mikrosiruanalyysillä ja vertasimme sitä siitepöly- ja muihin yksittäisten solujen transkriptomitietoihin. Pääkomponenttianalyysi osoittaa tilastollisen yhteyden RH- ja PT-solujen datasettien välillä, mikä viittaa kasvin apikaalisten kasvavien solujen yhteiseen transkriptioprofiilimalliin, jossa on päällekkäisiä profiileja ja selviä yhtäläisyyksiä pienten GTPaasien, vesikkelivälitteisen kuljetuksen ja erilaisten spesifisten aineenvaihdunnallisten vasteiden tasolla. Lisäksi RH- ja PT-solujen välillä yhteissäänneltyjen geenien cis-säätelyelementtien analyysi paljasti konservoituneita sitovia sekvenssejä, joita todennäköisesti tarvitaan apikaalisen merkistön muodostavien geenien ilmentymiseen. Tähän sisältyi merkittävä määrä motiiveja, jotka liittyvät tiettyyn transkriptiovasteeseen anaerobioosin yhteydessä.

**Tulos**

Määrittääkö Arabidopsiksen juurikarvojen ja siitepölyn transkriptioprofiilien profilointi apikaalisen solukasvun tunnusmerkit?

**Esimerkki 9.1652**

Vaikka unihäiriöitä esiintyy paljon, ne jäävät usein tunnistamatta ja hoitamatta, koska arvioinnissa ja hoidossa on esteitä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia unihäiriöihin liittyvien valitusten yhteyttä sydän- ja verisuonitauteihin, niihin liittyviin riskitekijöihin ja tulehdukseen yhteisössä ja määrittää unihäiriöiden vaikutus itse koettuun fyysiseen terveyteen.", "Otos koostuu n\u200a=\u200a10.000 osallistujasta, jotka olivat 35-74-vuotiaita ja jotka kuuluivat väestöpohjaiseen yhteisölliseen otokseen Saksassa. Analysoitiin unihäiriöitä koskevien valitusten ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden ja sairauksien, tulehduksen biomarkkereiden, masennuksen, ahdistuneisuuden ja fyysisen terveydentilan poikkileikkausyhteyksiä.", "19 prosenttia otoksestamme ilmoitti kliinisesti merkittäviä unihäiriöitä. Sopeuttamattomissa analyyseissä unihäiriöiden vakavuus lisääntyi naissukupuolen, alhaisen sosioekonomisen aseman, ilman parisuhdetta elämisen, sydän- ja verisuonitautien, masennuksen, ahdistuneisuuden, huonon fyysisen terveydentilan sekä kohonneiden C-reaktiivisen proteiinin ja fibrinogeenin pitoisuuksien myötä. Monimuuttujakorjauksen jälkeen vahvat yhteydet sepelvaltimotautiin, sydäninfarktiin ja dyslipidemiaan säilyivät. Valitukset unihäiriöistä vaikuttivat vahvasti ja itsenäisesti itse koettuun huonoon fyysiseen terveyteen masennuksen, ahdistuneisuuden ja lääketieteellisen tautitaakan lisäksi.

**Tulos**

Ovatko unihäiriöihin liittyvät valitukset yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin : tuloksia Gutenberg Health Study -tutkimuksesta?

**Esimerkki 9.1653**

Alloreaktiivisten luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) ennustavasta merkityksestä leukemiapotilaiden elinsiirtojen tuloksiin on raportoitu ristiriitaisia tuloksia.', 'Analysoimme prospektiivisesti 97 CML-potilaan luovuttaja- ja vastaanottajaparien ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) tyypitystä ja luovuttajien KIR-tyypitystä selvittääksemme NK-solujen ennustavaa roolia T-solu-replisiittisen haploidenttisen elinsiirron yhteydessä tapahtuvassa uusiutumisessa.', 'Potilailla, joilla oli luokan I ligandit luovuttajan inhiboivalle KIR-geenille, oli pienemmät molekulaariset ja hematologiset uusiutumisprosentit (P = 0,003 ja P = 0,015, vastaavasti). Molekulaarisen ja hematologisen uusiutumisen riski oli merkitsevästi pienempi potilailla, joilla oli HLA-C1C2 tai C2C2 ja jotka ottivat vastaan KIR2DS1-geenin omaavia luovuttajia, tai potilailla, joilla oli HLA-Bw4 ja jotka ottivat vastaan KIR3DS1-geenin omaavia luovuttajia ("vastaanottaja, jolla on merkityksellinen KIR-ligandi luovuttajan aktivoivalle KIR-geenille", n=25), verrattuna muihin elinsiirroissa mukana olleisiin potilaisiin (n=72, P=0,009 ja P=0,009, vastaavasti). Lisäksi luokan I ligandin esiintyminen luovuttajan aktivoivan KIR:n vastaanottajilla vaikutti osaltaan siihen, että relapsien määrä väheni potilailla, joilta puuttui luokan I ligandi luovuttajan inhiboivan KIR:n vastaanottajalla (P=0,04 ja P=0,03).

**Tulos**

Korreloiko hLA- ja KIR-genotyypin määritys kroonista myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden T-soluja sisältävän haploidenttisen elinsiirron jälkeiseen relapsiin?

**Esimerkki 9.1654**

Setuksimabi yhdistetään usein sädehoitoon pitkälle edenneessä SCCHN:ssä. Vaihtoehtoiset reitit, joilla EGFR:n esto ohitetaan setuksimabilla, saattavat jättää varjoonsa tämän yhdistelmän tehon. Teimme tämän tutkimuksen tutkiaksemme dasatinibin mahdollista roolia tässä skenaariossa.", "SCC5-, SCC25-, SCC29-, FaDu- ja A431-solulinjojen solujen proliferaatiota arvioitiin in vitro setuksimabi- ja dasatinibihoidoilla. FaDu- ja A431-soluissa dasatinibi yhdessä setuksimabin kanssa johti suurempaan proliferaatioon kuin setuksimabi yksinään. Tämän jälkeen FaDu- ja A431-solut istutettiin atyymisten hiirten ihonalaiskudokseen, jotka säteilytettiin 30 \u2009Gy:llä 10 fraktiossa 2 viikon ajan, ja niitä hoidettiin setuksimabilla ja dasatinibilla. Kasvaimen kasvu, DNA-synteesi ja angiogeneesi määritettiin. EGFR-, RAS-GTP-aktiivisuus, fosforyloitujen AKT-, ERK1/2- ja SRC-proteiinien tasot sekä VEGF:n eritys määritettiin in vitro.", "Dasatinibin lisääminen setuksimabiin ja sädehoitoon lisäsi kasvaimen kasvua, DNA-synteesiä ja angiogeneesiä, jotka liittyivät RAS-, AKT- ja ERK1/2-aktivoitumiseen ja SRC:n estoon FaDu- ja A431-soluissa.

**Tulos**

Vaikuttaako dasatinibi heikentävästi setuksimabin vaikutukseen yhdessä fraktioidun sädehoidon kanssa FaDu- ja A431-alkuisissa ksenograft-kasvaimissa?

**Esimerkki 9.1655**

Arvioida glykoituneen albumiinin (GA) ja muiden riskitekijöiden ennustearvoa diabeettisen retinopatian (DR) etenemisessä.", "Tähän retrospektiiviseen pitkittäistutkimukseen osallistui tyypin 2 diabetesta sairastavia henkilöitä, joille oli tehty silmänpohjakuvaus kahdesti viiden vuoden välein tammikuun 2006 ja joulukuun 2012 välisenä aikana ja joilta oli mitattu peräkkäin hemoglobiini A1c- (HbA1c) ja GA-pitoisuudet 3 tai 6 kuukauden välein. Tutkittavat jaettiin kahteen ryhmään, joissa oli tai ei ollut DR:n etenemistä. HbA1c:n ja GA:n keskiarvo laskettiin erikseen kaikkien mitattujen arvojen summana jaettuna arvojen lukumäärällä koko tutkimusjakson aikana.", "359:stä koehenkilöstä etenemisryhmässä diabeteksen kesto oli merkittävästi suurempi (8.41±5,72 vs. 6,46±5,77, P<0,01), lähtötason HbA1c (9,13±2,71 vs. 8,41±2,32, P<0,05), paastoplasman glukoosi (8,71±2,78 vs. 7,94±2,63, P<0,05), 2h-postprandiaalinen glukoosi (15,12±11,20 vs. 13,13.14±4,72, P<0,05), eGFR (114,81±39,15 vs. 103,23±32,18, P<0,01), keskimääräinen HbA1c (8,32±1,69 vs. 7,39±1,35, P<0,01) ja keskimääräinen GA (22,66±5,92 vs. 19,83±5,18, P<0,01) kuin ryhmässä, jossa ei ollut etenemistä. DR:n etenemisestä kärsivien henkilöiden esiintymistiheys kasvoi selvästi, kun lähtötason HbA1c, keskimääräinen HbA1c ja keskimääräinen GA kasvoivat edellä mainittujen kolmen glukoosiparametrin kvartiilien osituksen mukaisesti. Monimuuttujainen binäärinen logistinen regressioanalyysi osoitti, että DR:n etenemiseen vaikuttavia tekijöitä olivat DR:n esiintyminen lähtötilanteessa (OR=0,391, P=0,005), keskimääräinen HbA1c (OR=1,389, P=0,021), keskimääräinen GA (OR=1,087, P=0,039) ja eGFR (OR=1,008, P=0,045). Keskimääräisen HbA1c:n ja GA:n optimaaliset raja-arvot DR:n etenemisen ennustamiseksi olivat 7,27 % ja 21,85 %.

**Tulos**

Ennustaako seerumin glykoitunut albumiini diabeettisen retinopatian etenemistä - viiden vuoden retrospektiivinen pitkittäistutkimus?

**Esimerkki 9.1656**

Tässä tutkimuksessa mitattiin bakteerien biofilmien vaikutusta silmälääkkeen diffuusioon silikonihydrogeeli-sideharsolinssien läpi in vitro.", "Tutkimuksessa tutkittiin yleisesti käytetyn steroidin, deksametasonin, kulkeutumista silikonihydrogeeli-pehmeiden piilolinssien läpi. Deksametasonin diffuusio mitattiin spektrofotometrillä 18 tunnin ajan ja kvantifioitiin standardikäyrän avulla. Tämä määritys tehtiin kontrolli- ja Staphylococcus epidermidis -biofilmillä päällystetyillä piilolinsseillä, jotka koostuivat lotrafilcon A:sta ja metafilconista. Biofilmit muodostettiin aivosydäninfuusioliemessä, jota täydennettiin D-glukoosilla.", "Esitetyt tiedot validoivat yksinkertaisen in vitro -mallin, jolla voidaan mitata paikallisen terapeuttisen lääkkeen tunkeutumista silikonihydrogeelistä valmistettujen pehmeiden piilolinssien läpi. Tämän mallin avulla mittasimme deksametasonin diffuusion vähenevän jopa 88 prosenttia S. epidermidis -biofilmillä päällystettyjen silikonihydrogeelilinssien läpi verrattuna vertailulinsseihin.

**Tulos**

Estävätkö Staphylococcus epidermidis -biofilmit deksametasonin diffuusion piilolinssien läpi in vitro?

**Esimerkki 9.1657**

Ribosomaalisen RNA:n prosessoinnin 1 homologin B (RRP1B) yliekspressio indusoi transkriptioprofiilin, joka ennustaa tarkasti potilaan lopputuloksen rintasyövässä. Mekanismi, jolla RRP1B moduloi transkriptiota, on kuitenkin epäselvä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin RRP1B:n kromatiiniin sitoutumisominaisuuksia sen määrittämiseksi, miten se säätelee metastaasiin liittyvää transkriptiota. Genomin laajuisten RRP1B:n sitoutumiskohtien tunnistamiseksi tehtiin korkean läpimenon ChIP-seq ihmisen rintasyöpäsolulinjassa MDA-MB-231 ja HeLa-soluissa käyttämällä endogeenisen RRP1B:n vasta-aineita. ChIP-seq:lla tutkittiin myös globaaleja muutoksia repressiivisissä merkinnöissä, kuten histoni H3:n lysiini-9-trimetylaatiossa (H3K9me3). Näiden näytteiden analyysissä tunnistettiin 339 sitoutumisaluetta MDA-MB-231-soluissa ja 689 RRP1B:hen sitoutuvaa aluetta HeLa-soluissa. Näistä 136 aluetta oli yhteisiä molemmille solulinjoille. Näiden RRP1B:hen sitoutuvien alueiden geeniekspressioanalyysit osoittivat, että RRP1B:n sitoutuminen kromatiiniin johtaa ensisijaisesti transkription tukahduttamiseen. ChIP-reChIP-määritykset osoittivat, että RRP1B miehittää yhdessä heterokromatiiniin assosioituneiden proteiinien, tripartit-motiivin sisältävän proteiinin 28 (TRIM28/KAP1) ja heterokromatiiniproteiini 1-α:n (CBX5/HP1α) kanssa lokuksia, joissa geenien ilmentyminen on vähentynyt. RRP1B:n miehitys näissä lokuksissa liittyi myös korkeampiin H3K9me3-tasoihin, mikä viittaa TRIM28/HP1α-kompleksin välittämään heterokromatinisaatioon. Lisäksi RRP1B:n ylössäätely, joka liittyy metastaasin tukahduttamiseen, aiheutti globaaleja muutoksia histonimetylaatiossa.

**Tulos**

Muokkaako metastaasiin liittyvä proteiini ribosomaalinen RNA:n prosessointi 1 homolog B ( RRP1B ) metastaasia histonimetylaation säätelyn kautta?

**Esimerkki 9.1658**

DNA-viivakoodit ovat lyhyitä yksilöllisiä sekvenssejä, joita käytetään DNA- tai RNA-näytteiden merkitsemiseen multipleksoiduissa syväsekvensointikokeissa. Demultipleksointivaiheen aikana viivakoodit on havaittava ja niiden sijainti tunnistettava. Joissakin tapauksissa (esim. PacBio SMRT:ssä) viivakoodin ja DNA-kontekstin sijaintia ei ole tarkasti määritelty. Monet lukukerrat alkavat genomi-insertin sisältä, joten vierekkäiset alukkeet saattavat jäädä huomaamatta. Asiaa mutkistavat entisestään viivakoodisekvenssien ja viite-DNA:n väliset sattumanvaraiset samankaltaisuudet. Tämän vuoksi tarvitaan vankka strategia viivakoodilukujen havaitsemiseksi ja suuren määrän väärien positiivisten tai negatiivisten lukemien välttämiseksi.Tämänkaltaisissa massan päättelyongelmissa FDR-menetelmät (false discovery rate) ovat tehokkaita ja tasapainoisia ratkaisuja. Koska olemassa olevia FDR-menetelmiä ei voida soveltaa tähän ongelmaan, esitämme mukautetun FDR-menetelmän, joka soveltuu viivakoodattujen lukujen havaitsemiseen, ja ehdotamme mahdollisia parannuksia.", "Analyysissämme viivakoodisekvensseissä oli paljon sattumanvaraisia samankaltaisuuksia Mus musculus -referenssi-DNA:n kanssa. Tämä ongelma korostui, kun viivakoodisekvenssin pituus väheni ja viivakoodien määrä joukossa kasvoi. Tässä artikkelissa esitelty menetelmä hallitsee hännän alueeseen perustuvaa väärän löydön osuutta, jotta viivakoodatut ja viivakoodittomat lukemat voidaan erottaa toisistaan. Menetelmä auttaa määrittämään suurimman hyväksyttävän vähimmäisetäisyyden lukujen ja viivakoodisekvenssien välillä. Konseptin osoittamiskokeilussa havaitsimme viivakoodit oikein 83 prosentissa lukemista, ja tarkkuus oli 89 prosenttia. Herkkyys parani 99 prosenttiin 99 prosentin tarkkuudella, kun viereinen alukesekvenssi sisällytettiin analyysiin. Analyysi parani entisestään, kun käytettiin parittaista päätestrategiaa. Analysoimalla tietoja C57BL/6-hiirten melanosyyttien Atp1a1-geenissä ultraviolettivalolla indusoitujen ja ouabaiiniresistenssiä aiheuttavien sekvenssivarianttien osalta havaitsimme, että näytteiden välillä ei ollut merkkejä DNA-materiaalin ristikontaminaatiosta.

**Tulos**

Parannetaanko viivakoodattujen lukujen havaitsemista korkean läpimenon DNA-sekvensointidatassa hallitsemalla väärän löydön määrää?

**Esimerkki 9.1659**

Vetyperoksidin (H2O2) aiheuttamien vasokonstriktoristen vasteiden molekyylimekanismeja ei ole selvitetty selvästi luurankolihaksen arterioleissa.", "Wistar-Kyoto-rottien eristettyjen, kanyloidun ja paineistettujen gracilis-lihaksen arteriolojen (GA) halkaisijan muutokset määritettiin eri testiolosuhteissa. H2O2 (10-100 µM) aiheutti GA:ssa pitoisuudesta riippuvia supistuksia, jotka estettiin endoteelin poistamisella tai fosfolipaasi A:n antagonisteilla (PLA; 100 µM 7,7-dimetyyli-(5Z,8Z)-eikosadieenihappo), proteiinikinaasi C:n (PKC; 10 µM kelerytriini), fosfolipaasi C:n (PLC; 10 µM U-73122) tai Src-perheen tyrosiinikinaasin (Src-kinaasi; 1 µM Src-inhibiittori-1) vaikutuksesta. Tromboksaani A2:n (TXA2; 1 µM SQ-29548) tai epäspesifisen syklo-oksygenaasin (COX) estäjän indometasiinin (10 µM) antagonistit muuttivat supistukset laajentumiksi. COX-1:n estäjä (SC-560, 1 µM) vähensi supistumista ja muuntumista laajentumaksi enemmän kuin COX-2:n estäjä (celecoxib, 3 µM). H2O2 ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia Fura-2:lla mitatuissa valtimoiden Ca(2+)-tasoissa.

**Tulos**

Aiheuttaako vetyperoksidi luurankolihaksen valtimoiden supistumisen aktivoimalla arakidonihapporeittiä?

**Esimerkki 9.1660**

Tupakointi on merkittävä ateroskleroottisten sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, joka aiheuttaa merkittävän osan tupakointiin liittyvistä kuolemantapauksista. Tarkkaa mekanismia, jolla tupakointi aiheuttaa tämän patologian, ei ole kuitenkaan täysin selvitetty. Koska ateroskleroottisissa vaurioissa on havaittu DNA:n kaksoissäikeiden katkeamisia (DSB), jotka ovat DNA:n haitallisin vaurio, oletimme, että tupakoinnin ja DSB:iden välillä on suora yhteys. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, aiheuttaako tupakointi DSB:itä ja kumoaako tupakoinnin lopettaminen DSB:t in vivo tutkimalla perifeerisiä mononukleaarisia soluja (MNC).", "DNA:n oksidatiivisen modifikaation ja DSB:iden immunoreaktiivisuus lisääntyi ihmisen ateroskleroottisissa leesioissa mutta ei viereisellä normaalilla alueella. Vapaaehtoisten verestä eristetyissä ihmisen MNC-soluissa DSB:t voidaan havaita sytologisesti näkyvinä "polttopisteinä" käyttämällä histoni H2AX:n fosforyloidun muodon (γ-H2AX) vasta-ainetta. Nuorilla terveillä aktiivisilla tupakoitsijoilla (n = 15) havaittiin lisääntynyt γ-H2AX-fokusten määrä verrattuna tupakoimattomiin (n = 12) (fokusten määrä/solu: mediaani 0,37/solu; interkvarttiiliväli [IQR], 0,31-0,58 vs. 4,36/solu; IQR, 3,09-7,39, p<0,0001). Tupakoinnin lopettaminen 1 kuukauden ajan vähensi γ-H2AX-fokusten määrää (mediaani, 4,44/solu; IQR, 4,36-5,24 - 0,28/solu; IQR, 0,12-0,53, p<0,05). γ-H2AX-fokusten lukumäärän ja uloshengityksen hiilimonoksidipitoisuuden välillä todettiin positiivinen korrelaatio (r = 0,75, p<0,01).

**Tulos**

Kumoaako tupakoinnin lopettaminen DNA:n kaksoissäiekatkoksia ihmisen mononukleaarisoluissa?

**Esimerkki 9.1661**

Ikääntyminen ja krooninen alkoholinkäyttö vaikuttavat molemmat DNA:n metylaatioon, mutta vielä ei tiedetä, muuttaako krooninen alkoholinkäyttö myös DNA:n hydroksimetylaatiota, joka on äskettäin löydetty epigeneettinen merkki, joka syntyy metyylisytosiinin hapettumisen seurauksena. Lisäksi ei ole testattu, muokkaavatko ikääntyminen ja alkoholi yhdessä tätä epigeneettistä ilmiötä ja vaikuttavatko ne siten itsenäisesti geeniekspressioon.", "Vanhoja (18 \xa0 kuukautta) ja nuoria (4 \xa0 kuukautta) uros C57BL/6-hiiriä ruokittiin pareittain 5 \xa0 viikon ajan joko alkoholia sisältävällä nestemäisellä Lieber-DeCarli-ruokavaliolla (18 % energiasta) tai isokalorisella Lieber-DeCarli-vertailuruualla. DNA:n globaali hydroksimetylaatio ja DNA-metylaatio analysoitiin maksan DNA:sta uudella nestekromatografia-tandem-massaspektrometriamenetelmällä. Tet-entsyymien maksan mRNA-ekspressio mitattiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla.", "Nuorilla hiirillä lievä krooninen alkoholialtistus vähensi merkittävästi globaalia DNA:n hydroksimetylaatiota kontrollihiiriin verrattuna (0,22\xa0±\xa00.01 vs. 0,29\xa0±\xa00.06 %, p\xa0=\xa00.004). Alkoholi ei muuttanut merkittävästi hydroksimetyylisytosiinitasoja vanhoilla hiirillä. Kontrolliruokavaliota saaneilla vanhoilla hiirillä havaittiin DNA:n globaalin hydroksimetylaation vähenemistä verrattuna kontrolliruokavaliota saaneisiin nuoriin hiiriin (0,24 \xa0± \xa00,02 vs. 0,29 \xa0± \xa00,06 %, p\xa0= \xa00,04). Tämä malli viittaa ikääntymisen ja alkoholin väliseen vuorovaikutukseen DNA:n hydroksimetylaation määrittämisessä (pinteraction \xa0=\xa00.009). Tet2:n ja Tet3:n ilmentyminen väheni vanhoissa hiirissä nuoriin verrattuna (p\xa0<\xa00.005).

**Tulos**

Muuttuvatko ikääntyminen ja alkoholi yhdessä maksan DNA:n hydroksimetylaatiota?

**Esimerkki 9.1662**

Arvioidaksemme kroonisen aivo-selkäydinverisuonten vajaatoiminnan (CCSVI) ja kroonisen laskimosairauden (CVD) välistä yhteyttä.", "Mukana oli 55 henkilöä, joilla oli CCSVI ja jotka olivat iältään yli 18-vuotiaita, ja 186 kontrollihenkilöä, joilla ei ollut CCSVI:tä.". Kukin tutkittava arvioitiin väridoppler-sonografialla Zambonin viiden kriteerin mukaisesti, kaksi neurologia tutki hänet ja haastateltiin ad hoc -suunnitellulla lomakkeella. Neurologit ja ultraäänitutkimuksen tekijät olivat keskenään sokkoutettuja. CVD luokiteltiin CEAP:n mukaisesti.", "Keski-ikä oli 42 vuotta (SD\u2009=\u20099) tapauksissa ja 43 vuotta (10) kontrolleissa (p\u2009=\u2009ns). Kertoimien suhdeluvut CCSVI-henkilöillä olivat 0,6 (0,2-2,2) CEAP 1:n osalta, 0,9 (0,2-4,5) CEAP 2:n osalta ja 1,0 (0,6-1,9) suonikohjujen perhehistorian osalta. CVD:n ja suonikohjujen perhehistorian esiintyvyys oli samanlainen tapausten ja kontrolliryhmien välillä kunkin Zamboni-kriteerin osalta.

**Tulos**

Liittyykö krooninen aivo-selkäydinlaskimoiden vajaatoiminta kroonisiin laskimotukoksiin : tapaus-verrokkitutkimus?

**Esimerkki 9.1663**

Granulaatiokudoksen uudelleenmuodostus ja myofibroblastinen erilaistuminen ovat kriittisen tärkeitä tapahtumia haavan paranemisen aikana. Tupakointi vaikuttaa haitallisesti ientaskukudoksen korjautumiseen. Tutkimukset, joissa arvioidaan tupakansavun vaikutuksia näihin tapahtumiin, puuttuvat kuitenkin.", "Käytimme vapaasti kelluvissa ja pidättyneissä kollageenigeeleissä viljeltyjä ientaskun fibroblasteja simuloidaksemme granulaatiokudosvaiheen alku- ja loppuvaiheita kudoksen korjauksen aikana. Kollageenigeelin supistumista stimuloitiin seerumilla tai transformoivalla kasvutekijällä-β1. Tupakansavukondensaattia (CSC) käytettiin arvioimaan tupakansavun vaikutuksia geelin supistumiseen. Alfa-sileän lihasaktiinin, β1-integriinin, matriksin metalloproteinaasi-3:n ja sidekudoksen kasvutekijän proteiinipitoisuudet arvioitiin Western blot -menetelmällä. Prostaglandiini E(2) (PGE(2)) -tasot määritettiin ELISA-testillä. Aktiinin organisoitumista arvioitiin konfokaalimikroskopialla.", "CSC vähensi seerumin ja transformoivan kasvutekijä-β1:n aiheuttamaa kollageenigeelin supistumista hillityissä kollageenigeeleissä. CSC muutti myös aktiinin stressisäikeiden kehittymistä fibroblasteissa, joita viljeltiin hillityissä kollageenigeeleissä. CSC vähensi voimakkaasti PGE(2)-tasoja kolmiulotteisissa soluviljelmissä. CSC ei kuitenkaan muuttanut muita granulaatiokudoksen uudelleenmuodostukseen ja myofibroblastiseen erilaistumiseen osallistuvia proteiineja, kuten alfa-sileän lihaksen aktiinia, β1-integriiniä, matriksin metalloproteinaasi-3:a ja sidekudoksen kasvutekijää.

**Tulos**

Estääkö tupakansavun kondensaatti kollageenigeelin supistumista ja prostaglandiini E2:n tuotantoa ihmisen ientaskun fibroblasteissa?

**Esimerkki 9.1664**

Vastasyntyneiden verenmyrkytyksestä kärsivillä lapsilla on suurentunut varhaisen kuoleman ja pitkäaikaisen neurologisen kehityksen viivästymisen riski. Tässä asiakirjassa analysoidaan ja esitetään yhteenveto vastasyntyneiden sepsiksen lyhyen ja pitkän aikavälin seurauksia koskevista tiedoista, jotka perustuvat 12 tutkimukseen, jotka on julkaistu tammikuun 2000 ja 1. huhtikuuta 2012 välisenä aikana ja jotka koskivat 3669 sepsistä sairastavaa vastasyntynyttä.

**Tulos**

Osoittaako meta-analyysi, että vastasyntyneiden sepsiksen saaneiden lasten kuolleisuuden ja vakavien komplikaatioiden riski on suurempi?

**Esimerkki 9.1665**

Testata syöttösolujen roolia suolistotulehduksessa ja paksusuolitulehduksessa käyttämällä kokeellisena mallina interleukiini (IL)-10-puutteisia hiiriä.", "Masto-solupuutteiset (Kit (W-sh/W-sh) ) hiiret risteytettiin IL-10-puutteisten hiirien kanssa, jotta saatiin kaksois-kokoonpainonpoistohiiriä (DKO). DKO-hiirten kasvua, limakalvovaurioita ja koliitin tilaa verrattiin niiden IL-10-puutteellisiin lajitovereihin.", "DKO-hiirillä oli IL-10-puutteellisiin lajitovereihin verrattuna pahentunut koliitti, mikä näkyi lisääntyneenä patologisena pistemääränä, korkeampana myeloperoksidaasipitoisuutena, lisääntyneinä Th1-tyyppisinä pro-inflammatorisina sytokiineina ja tulehdussignaalien välittämisenä, kohonneena oksidatiivisena stressinä sekä voimakkaana mykiösolukatoina. Lisäksi syöttösolujen puutos johti lisääntyneisiin limakalvovaurioihin, lisääntyneeseen suoliston läpäisevyyteen ja epiteelin tiukkojen liitosten heikkenemiseen. Mastonisolujen puutos oli yhteydessä myös systeemiseen tulehdukseen, mikä ilmeni DKO-hiirten korkeampina seerumin tuumorinekroositekijä α:n ja interferoni γ:n pitoisuuksina kuin IL-10-puutteisilla hiirillä.

**Tulos**

Pahentaako syöttösolujen puutos tulehduksellisia suolisto-oireita interleukiini-10-puutteisilla hiirillä?

**Esimerkki 9.1666**

Stathmin on ubiquitäärinen sytosolista säätelyä harjoittava fosfoproteiini, jota yli-ilmentyy ihmisen eri pahanlaatuisissa kasvaimissa. Stathminin tärkein fysiologinen tehtävä on häiritä mikrotubulusten dynamiikkaa edistämällä mikrotubulusten depolymerisaatiota tai estämällä tubuliinin heterodimeerien polymerisaatiota. Stathminilla on tärkeä rooli monien solutoimintojen säätelyssä sen mikrotubuluksia destabiloivan aktiivisuuden seurauksena. Tällä hetkellä on arvostettu stathminin kriittisiä rooleja syöpäsoluissa sekä lymfosyyteissä. Tässä katsauksessa käsitellään stathminia ja mikrotubulusten dynamiikkaa syövän kehityksessä ja hypoteesataan niiden mahdollista yhteyttä epiteeli-mesenkymaaliseen siirtymään (EMT).", "PubMed-haulla, jossa käytettiin sellaisia termejä kuin "stathmin", "microtubule dynamics", "epithelial-mesenchymal transition", "EMT", "malignant potential" ja "cancer", etsittiin englanniksi julkaistuja asiaankuuluvia tutkimuksia. Tarkasteltiin yli 100 asiaan liittyvää artikkelia.", "Kirjallisuudessa dokumentoitiin selvästi stathminin ja sen mikrotubuluksia destabiloivan aktiivisuuden yhteys syövän kehitykseen. Erityinen mekanismi on kuitenkin huonosti ymmärretty. Mikrotubulusten hajoaminen on olennaista EMT:lle, joka on ratkaiseva prosessi syövän kehityksen aikana. Mikrotubulusta destabiloivana proteiinina stathmin voi edistää syöpäsolujen pahanlaatuista potentiaalia käynnistämällä EMT:n.

**Tulos**

Edistääkö stathmin mikrotubuluksen dynamiikkaa destabiloimalla syöpäsolujen pahanlaatuista potentiaalia epiteeli-mesenkymaalisen siirtymän kautta?

**Esimerkki 9.1667**

Sydän- ja verisuonitaudit ovat tyypin 1 diabeteksen johtava kuolleisuuden syy. Kaulavaltimon intima-media paksuus (IMT) on hyväksytty subkliinisen ateroskleroosin merkkiaineeksi. Tämän prospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli arvioida viiden päivän opetusohjelman jälkeisen diabeettisen perustietämyksen ja IMT:n välistä suhdetta potilailla, joilla on (DM1) ja joita hoidetaan intensiivisellä funktionaalisella insuliinihoidolla (IFIT) taudin alusta alkaen.", "Analyysiin sisältyi 79 koehenkilöä, jotka olivat iältään 23,4 ± 5,1-vuotiaita ja joilla oli äskettäin diagnosoitu DM1, ja jotka osallistuivat Poznanin prospektiiviseen tutkimukseen (PoProStu). Potilaat osallistuivat viiden päivän strukturoituun IFIT-koulutusohjelmaan diagnoosin yhteydessä, minkä jälkeen he suorittivat 20 kysymyksestä koostuvan testin. 11 vuoden seuranta-ajan jälkeen arvioimme mikroangiopatian ja subkliinisen makroangiopatian esiintymistä. Oikean yhteisen kaulavaltimon IMT määritettiin korkearesoluutioisella ultraäänitutkimuksella ja laskettiin automaattisesti Carotid Analyzer for Research -ohjelmalla.", "11 vuoden seurannan jälkeen intima-mediapaksuuden mediaani oli 560 (IQR: 520-630) μm. Löysimme negatiivisen korrelaation diabetestiedon ja IMT:n välillä seurannan lopussa (r=-0,27, p=0,017). Monimuuttujaisessa lineaarisessa regressiomallissa lähtötilanteen diabetestiedon testitulos oli yhteydessä IMT:hen seurannassa riippumatta sukupuolesta, iästä, tupakointitilanteesta, verenpainetaudin ja diabeettisen munuaissairauden esiintymisestä (kaikki seurannassa) sekä seurannan keskimääräisistä LDL-kolesterolipitoisuuksista ja HbA1c-tuloksista (β=-8, 95 % CI -16, -1, p=0,037).

**Tulos**

Onko diabeteksen perustiedot 5 päivän opetusohjelman jälkeen subkliinisen makroangiopatian itsenäinen ennustaja tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ( Poznan Prospective Study )?

**Esimerkki 9.1668**

Tässä tutkimuksessa käytettiin äärimmäistä fenotyyppivalintaa kahden trabekulaarisen luun fenotyypin määrittelemiseksi kiinalais-amerikkalaisista ja valkoihoisista naisista koostuvassa kohortissa. Trabekulaarilevypredominoiva fenotyyppi on yleisempi kiinalaisamerikkalaisilla, kun taas sauvapredominoiva fenotyyppi on tyypillisempi valkoihoisille. Näiden fenotyyppisten yhteyksien kestävyys suhteessa elämäntapatekijöihin viittaa siihen, että tällä ominaisuudella voi olla geneettinen perusta ja että näitä fenotyyppejä voidaan hyödyntää tulevissa geneettisissä tutkimuksissa.", "Kaukasialaisiin verrattuna kiinalaisilla amerikkalaisilla on enemmän levymäistä trabekulaarista luuta, kun sitä mitataan yksilöllisellä trabekulan segmentoinnilla (ITS). Nämä havainnot viittaavat rodun väliseen fenotyyppiseen eroon, joka saattaa soveltua geneettiseen analyysiin. Pyrimme tunnistamaan yhden ITS-levyjen piirteen, jota voitaisiin käyttää geneettisissä tutkimuksissa, toteuttamalla äärimmäisen fenotyyppivalintastrategian, jolla määriteltiin numeerisesti kaksi erillistä fenotyyppiä - levymäinen ja sauvamainen - ja määrittelimme, olivatko valitut fenotyyppiset yhteydet riippumattomia elämäntapatekijöistä, jotta voisimme tehdä tulevia geneettisiä tutkimuksia.', 'Aiemmin kuvattua kohorttia, joka koostui 146 kiinalais-amerikkalaisesta ja valkoihoisesta naisesta, joilla oli korkearesoluutioinen perifeerinen kvantitatiivinen tietokonetomografiakuvantaminen ja ITS-analyysit, tutkittiin logistisella regressiolla ja vastaanottimen operaattorin ominaisanalyyseillä.', 'Sääriluun levyn ja sauvan (TPR) välinen suhde oli paras ITS-erottelukykyinen rodun erottelukyky. Äärimmäisen fenotyyppisen valinnan avulla määriteltiin numeerisesti kaksi TPR-suhteen fenotyyppiä: plate-like korkeimpaan kvartiiliin kuuluvaksi TPR-suhteen arvoksi (≥1,336) ja rod-like alimpaan kvartiiliin kuuluvaksi TPR-suhteen arvoksi (≤0,621). Naiset, joilla oli plate-like-fenotyyppi, olivat 25,7 kertaa todennäköisemmin (95 % CI 7,3-90,1) kiinalais-amerikkalaisia kuin naiset, joilla oli rod-like-morfologia. Kun perustuslailliset ja elämäntapaan liittyvät muuttujat oli kontrolloitu, korkeimpaan ja matalimpaan TPR-suhteen kvartiiliin kuuluvat naiset olivat 85,0 kertaa todennäköisemmin (95 % CI 12,7-568,0) kiinalais-amerikkalaisia.

**Tulos**

Onko trabekulaarisen levyn kaltainen fenotyyppi yliedustettuna kiinalais-amerikkalaisilla naisilla verrattuna valkoihoisiin?

**Esimerkki 9.1669**

Ihmisen toiminta aiheuttaa metallipilaantumista maailmanlaajuisesti. Kasvit voivat imeä ja kerätä näitä metalleja juuristonsa kautta, mikä aiheuttaa stressiä kasvin sisällä olevien liiallisten metallipitoisuuksien seurauksena. Etyleeni on useiden kasviprosessien säätelijä, ja monet bioottiset ja abioottiset stressit vaikuttavat siihen. Etyleenipitoisuuksien on havaittu lisääntyneen liialliselle metallialtistukselle altistumisen jälkeen, mutta on edelleen epäselvää, miten lisääntyneet etyleenipitoisuudet saavutetaan molekyylitasolla. Tässä tutkimuksessa tutkittiin kadmiumille (Cd) altistumisen vaikutuksia etyleenin ja sen esiasteen 1-aminosyklopropaani-1-karboksyylihapon (ACC) tuotantoon sekä ACC-syntaasin (ACS) ja ACC-oksidaasin (ACO) monigeeniperheiden ilmentymiseen Arabidopsis thalianassa.', 'Lisääntynyt etyleenin vapautuminen Cd-altistuksen jälkeen oli suoraan mitattavissa järjestelmässä, jossa käytettiin kivivillaa viljeltyjä kasveja; etyleenin esiasteen ACC:n lisääntyneet tasot yhdessä etyleeniin reagoivien geenien korkeampien mRNA-tasojen kanssa: ACO2, ETR2 ja ERF1 osoittivat myös lisääntynyttä etyleenin tuotantoa vesiviljelyssä. Taustamekanismien osalta havaittiin, että ACO2:n ja ACO4:n, ACO-monigeeniperheen runsaimmin ilmentyneiden jäsenten, transkriptiotasot kasvoivat Cd-altistuksen yhteydessä. ACC-synteesi on etyleenin biosynteesin nopeutta rajoittava vaihe, ja sekä ACS2:n että ACS6:n transkriptiotasot kasvoivat eniten, ja niistä tuli Cd-altistuksen jälkeen runsaimpia isoformeja, mikä viittaa niiden merkitykseen Cd:n aiheuttamassa etyleenin tuotannon lisääntymisessä.

**Tulos**

Riippuvatko kadmiumin aiheuttama etyleenin tuotanto ja vasteet Arabidopsis thalianassa ACS2- ja ACS6-geenien ilmentymisestä?

**Esimerkki 9.1670**

Arvioida ympäristön rikastamisen (EE) vaikutusta muistiin, sytokiineihin ja aivoista peräisin olevaan neurotrofiseen tekijään (BDNF) sellaisten aikuisten rottien aivoissa, jotka olivat saaneet kokeellisen pneumokokin aiheuttaman aivokalvontulehduksen imeväisiässä.", "Syntymän jälkeisenä päivänä 11 eläimet saivat joko keinotekoista selkäydinnestettä (CSF) tai Streptococcus pneumoniae -suspensiota intrasisternaalisesti 1 × 10(6) CFU/mL, ja eläimet pysyivät emojensa luona, kunnes ne täyttivät 21 vuorokautta. Eläimet jaettiin seuraaviin ryhmiin: kontrolli, kontrolli + EE, aivokalvontulehdus ja aivokalvontulehdus + EE. EE aloitettiin 21 päivän iässä ja sitä jatkettiin 60 päivän ikään (aikuisuuteen) asti. EE koostui suuresta häkistä, jossa oli kolme kerrosta, luiskia, juoksupyöriä ja erimuotoisia ja -rakenteisia esineitä. 60 päivän iässä eläimet satunnaistettiin ja niille suoritettiin totuttelu avoimen kentän tehtävään ja step-down inhibitoriseen välttämistehtävään. Tehtävien jälkeen hippokampus ja aivoselkäydin eristettiin analysointia varten.", "Aivokalvontulehdusryhmässä ei ollut eroa avokenttätehtävän harjoitus- ja testijaksojen välillä, mikä viittaa tottumismuistin heikkenemiseen; aivokalvontulehdus + EE -ryhmässä suoritus oli merkittävästi erilainen, mikä osoittaa tottumismuistin säilymistä. Asteittaisessa estävässä välttämistehtävässä aivokalvontulehdusryhmän käyttäytymisessä ei ollut eroja harjoittelu- ja testijaksojen välillä, mikä osoitti vastenmielisyysmuistin heikkenemistä; päinvastoin, aivokalvontulehdus + EE-ryhmässä havaittiin eroja, mikä osoitti vastenmielisyysmuistin säilymistä. Molemmissa aivokalvontulehdusryhmissä IL-4-, IL-10- ja BDNF-tasot olivat kohonneet hippokampuksessa ja BDNF-tasot CSF:ssä.

**Tulos**

Palauttaako ympäristön rikastuttaminen lapsuuden aivokalvontulehduksen aiheuttamat kognitiiviset puutteet?

**Esimerkki 9.1671**

Adjuvantti kemoterapia parantaa mahasyöpäpotilaiden selviytymistä. Adjuvanttisen kemoterapian ajoituksen ja eloonjäämisen välistä yhteyttä ei kuitenkaan ole tutkittu.", "Mukaan otettiin potilaat, joilla oli D2-resektoitu 2. ja 3. vaiheen mahasyöpä ja jotka saivat adjuvanttista kemoterapiaa vuosina 2005-2011 Yonsein yliopiston terveydenhuoltojärjestelmässä. Potilaat ryhmiteltiin leikkauksen ja liitännäissytostaattihoidon välisten aikavälien mukaan.", "840 potilaan joukossa leikkauksen ja liitännäissytostaattihoidon aloittamisen välinen aika oli alle 4 viikkoa 337 potilaalla (40,1 %) (varhainen ryhmä), 4-8 viikkoa 467 potilaalla (55,6 %) (väliryhmä) ja yli 8 viikkoa 36 potilaalla (4,3 %) (myöhäinen ryhmä). Viiden vuoden RFS oli 55,7 % varhaisessa ryhmässä, 54,4 % keskiryhmässä ja 43,6 % myöhäisessä ryhmässä (p = 0,076). Vastaavat 5 vuoden OS-luvut olivat 63,4, 62,8 ja 51,7 % (p = 0,037).

**Tulos**

Vaikuttaako adjuvanttisen kemoterapian oikea ajoitus eloonjäämiseen potilailla, joilla on vaiheessa 2 ja 3 oleva mahasyöpä?

**Esimerkki 9.1672**

Deksmedetomidiinin (DEX) on todettu vaikuttavan keskushermoston (CNS) tulehdusreaktion modulointiin. Mekanismi on kuitenkin vielä huonosti tunnettu. Tässä tutkimuksessa arvioimme DEX:n vaikutuksia lipopolysakkaridin (LPS) aiheuttamaan mikroglian aktivaatioon ja selvitämme sen mahdollisen signalointireitin, joka liittyy sen anti-inflammatorisiin vaikutuksiin.", "BV2- ja primaarisia mikroglioita esikäsiteltiin erilaisilla DEX-pitoisuuksilla (0-01, 0-1, 1 ja 10 μM) ja/tai PD98059:llä 1 tunnin ajan, minkä jälkeen mikroglioita inkuboitiin LPS:llä (1 μg/ml) 24 tunnin ajan. Typpioksidin (NO) tuotanto ja indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) ilmentyminen mitattiin Griess-reagenssilla ja reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla. Lisäksi tutkittiin kahta solunsisäistä signalointikaskadia, mukaan lukien solunulkoisen signaalin säätelemä kinaasi (ERK1/2) ja c-Junin N-terminaalinen kinaasi (JNK), western blot -analyysillä.", "Deksmedetomidiini heikensi merkittävästi LPS:n aiheuttamaa NO-tuotantoa ja iNOS:n ilmentymistä sekä BV2-soluissa että primaarisissa mikrogliasoluissa. Lipopolysakkaridi aktivoi sekä ERK1/2- että JNK-signaalireittejä; DEX:llä oli kuitenkin spesifinen estävä vaikutus ERK1/2:een eikä JNK:hon. Mielenkiintoista on, että primaarisen mikroglian ja BV2-solujen käsittely DEX:llä yhdessä ERK1/2:n estäjän (PD98059) kanssa lisäsi LPS:n aiheuttaman NO-tuotannon ja iNOS-ekspression heikentymistä.

**Tulos**

Estääkö deksmedetomidiini indusoituvaa typpioksidisyntaasia lipopolysakkaridi-stimuloidussa mikrogliassa tukahduttamalla solunulkoisen signaalin säätelemää kinaasia?

**Esimerkki 9.1673**

Angiopoietiini-2, joka on stimuloidun endoteelin erittämä proteiini ja endoteelia stabiloivan Tie2-reseptorin antagonisti, vaikuttaa osaltaan septisen monielinhäiriön patofysiologiaan. Testasimme keuhko-endoteelispesifisen RNA-interferenssiin perustuvan angiopoietiini-2:n kohdentamisstrategian terapeuttista potentiaalia sepsiksessä.", "Laboratorio- ja eläintutkimus.", "Medical School Hannoverin, Hannoverin nefrologian ja verenpainetaudin osaston ja Silence Therapeutics GmbH:n, Berliinin tutkimuslaboratoriot.", "C57Bl/6-hiiret".', 'Keuhkojen endoteelispesifistä angiopoietiini-2:n pientä häiritsevää RNA:ta annettiin sekä ennen sepsiksen induktiota (cecal ligation and puncture tai lipopolysakkaridit) että sen jälkeen laskimoon.', 'Angiopoietiini-2:n pieni häiritsevä RNA oli erittäin spesifinen ja vähensi angiopoietiini-2:n ilmentymistä septisen hiiren keuhkoissa jopa 73,8 % (p = 0,01) ja lisäsi Tie2:n fosforylaatiota sekä kontrolloiduissa että septisissä eläimissä. Angiopoietiini-2:n pieni häiritsevä RNA vähensi keuhkojen interleukiini-6:n transkriptiota, solujen välisen adheesiomolekyylin ilmentymistä, neutrofiilien infiltraatiota ja verisuonten vuotoa. Sepsiksen ilmenemismuodot vähenivät myös kaukaisissa elimissä, kuten munuaisissa, joissa munuaisten toiminta parani vaikuttamatta paikalliseen angiopoietiini-2-tuotantoon. Lopuksi angiopoietiini-2:n pieni interferoiva RNA lievitti sairauden vakavuutta ja paransi eloonjäämismahdollisuuksia paksusuolen ligaatiossa ja punktion yhteydessä sekä esihoitona että pelastustoimenpiteenä.

**Tulos**

Parantaako keuhkoihin kohdistettu RNA-interferenssi angiopoietiini-2:ta vastaan useiden elinten toimintahäiriöitä ja kuolemaa sepsiksessä?

**Esimerkki 9.1674**

Osteosarkooman (OS) oireyhtymämuodot muodostavat alle 10 prosenttia kaikista tämän pahanlaatuisen kasvaimen rekisteröidyistä tapauksista. Yksilöllinen OS-alttius on mahdollinen myös kasvainalttiusgeenien matalan penetranssin alleelien periytymisen kautta, yleensä ilman näyttöä oireyhtymästä. Tällaiseen kasvainalttiuden ei-syndroomaattiseen muotoon liittyviä geneettisiä variantteja on vaikea tunnistaa, koska osteosarkoomatapausten esiintyvyys on pieni ja potilaat ovat geneettisesti heterogeenisiä. Kartoitimme hiljattain merkittävän OS-alttiuden QTL:n hiiren kromosomille 14 vertailemalla alfa-säteilyn aiheuttamaa osteosarkoomaa hiirikannoissa, jotka eroavat toisistaan kasvainalttiuden suhteen.", "Hiiren osteosakooman kasvainspesifiset alleelikadot kartoitettiin kromosomia 14 pitkin mikrosatelliittimerkkiaineita ja SNP-allelotyypitystä käyttäen. Ehdokasgeenien etsintä kartoitetulla alueella tarkennettiin PosMed-tiedonlouhinnan ja mRNA-ekspressioanalyysin avulla normaaleissa osteoblasteissa. Rb1:n kantaspesifisen promoottorivariantin vaikutusta mRNA-ekspressioon testattiin reportterimäärityksen avulla.", "BALB/cHeNhg-kannasta peräisin oleva yleinen Rb1-alleeli tunnistettiin säteilyn aiheuttaman OS-riskin tärkeimmäksi määrittäjäksi tässä lokuksessa. Lisääntynyt OS-riski on yhteydessä promoottorin alueella olevaan kuusinukleotidiseen deleetioon, jonka ennustetaan muuttavan WT1- ja SP1-transkriptiotekijöiden sitoutumiskohtia. Sekä in vitro -reportteri että in vivo -ekspressiomääritykset vahvistivat, että tämä promoottorivariantti vähentää geenin ilmentymistä noin 1,5-kertaisesti. Rb1:n ilmentymisen 50 prosentin väheneminen hiirissä, joilla on ehdollinen hemizygoottinen Rb1-deleetio, aiheuttaa merkittävän nousun OS-esiintyvyydessä alfa-säteilytyksen jälkeen.

**Tulos**

Vaikuttaako Rb1-promoottorivariantti, jonka aktiivisuus on alentunut, osteosarkooma-alttiuteen säteilytetyillä hiirillä?

**Esimerkki 9.1675**

Androgeenireseptorilla (AR) on tärkeä rooli miesten rintasyövässä (MBC). Lisäksi endokriininen hoito on tärkein hoito estrogeenireseptoripositiivisessa (ER) pitkälle edenneessä rintasyövässä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia AR:n roolia MBC:n hoidossa ja ennusteessa sekä analysoida AR:n ja tamoksifeenihoidon vaikutuksen välistä yhteyttä MBC-potilailla.", "AR-proteiinitasot ja muut kasvaimen ominaisuudet (esim. ER:n (ESR1), PR:n (PGR), AR:n, HER2:n (ERBB2) ja Ki-67:n (MKI67) ilmentyminen) määritettiin rintasyöpäkudoksessa 102:lta MBC:tä sairastavalta potilailta immunohistokemiallisella analyysillä. Lisäksi AR-statuksen ja kliinispatologisten piirteiden välistä yhteyttä analysoitiin χ(2)-testillä. Yhteys eloonjäämiseen analysoitiin aluksi Kaplan-Meierin menetelmällä ja log-rank-testillä, ja Coxin regressioanalyysia käytettiin muiden ennusteindikaattoreiden korjaamiseen.", "Korkea AR:n ilmentyminen ei korreloinut T-vaiheen, histologisen asteen, HER2-statuksen ja muiden sukupuolihormonireseptorien statuksen kanssa, mutta se oli yhteydessä imusolmukemetastaaseihin (P=0,032). AR-positiivisilla potilailla oli merkittävästi lyhyempi 5 vuoden kokonaiselossaoloaika (OS) (P=0,045) ja 5 vuoden taudista vapaa elossaoloaika (DFS) (P=0,026) kuin AR-negatiivisilla potilailla. Sitä vastoin tamoksifeenihoitoa saaneiden potilaiden osalta AR-negatiivisilla potilailla kliinisen hyödyn osuus oli suurempi kuin AR-positiivisilla potilailla (P=0,025). Lisäksi TTP:n ja OS:n mediaanit erosivat merkittävästi toisistaan (P=0,02 TTP:n osalta; P=0,029 OS:n osalta).

**Tulos**

Ennustaako androgeenireseptorin ilmentyminen miesten rintasyövässä huonompaa lopputulosta ja huonoa vastetta tamoksifeenihoitoon?

**Esimerkki 9.1676**

Selvittää perifeeristen hermojen, mukaan lukien hermojuuret, ultraäänitutkimuksen (US) piirteitä potilailla, joilla on erityyppinen Charcot-Marie-Toothin tauti (CMT), ja selvittää US-löydösten, kliinisten piirteiden ja hermojohtumistutkimusten (NCS) parametrien välinen yhteys CMT1A:ssa.', 'Keskihermon, suraalihermon ja ison korvalehtihermon sekä C6-hermojuuren ultraäänitutkimus tehtiin potilaille, joilla oli CMT1A (n=20), MPZ:hen liittyvä CMT (n=3), NEFL:ään liittyvä CMT (n=4), EGR2:een liittyvä CMT (n=1), ARHGEF10:een liittyvä CMT (n=1), ja kontrolleille (n=30). CMT1A-potilailla analysoimme US-löydösten ja seuraavien parametrien välisiä korrelaatioita: ikä, CMT-neuropatiapisteytys (CMTNS) ja keskihermon NCS-indeksit.", "Kaikkien hermojen poikkileikkauspinta-alat (CSA) olivat CMT1A-potilailla merkitsevästi suuremmat kuin kontrolleilla. MPZ:hen liittyvässä CMT:ssä suurentuneita CSA-arvoja havaittiin keskihermossa ranteessa ja suuressa korvalehtihermossa, kun taas NEFL:ään liittyvää CMT:tä sairastavilla potilailla ne eivät olleet suurentuneet. CMT1A-potilailla CMTNS:n ja keskihermon tai ison korvalehtihermon CSA:n välillä oli positiivinen korrelaatio. CMT1A-potilaiden keskihermoissa havaittiin negatiivinen korrelaatio hermon johtumisnopeuden ja CSA:n välillä.

**Tulos**

Kuvaako hermojen ultraääni perifeerisen hermon laajentumista potilailla, joilla on geneettisesti erilainen Charcot-Marie-Toothin tauti?

**Esimerkki 9.1677**

ΔNp63, p63:n splice-variantti, yli-ilmentyy ja onkogeeninen monissa syövissä, kuten haima- ja rintasyövässä, ja se edistää solujen selviytymistä estämällä apoptoosia. Vaikka ΔNp63:n välittämä onkogeeninen toiminta osteosarkoomassa tunnetaan huonosti, vaikka sillä on merkitystä kasvainten synnyssä.", "P63:n isomuotojen ilmentymistasot osteosarkoomasolulinjoissa tunnistettiin kvantitatiivisilla tekniikoilla. Ekspressioprofilointia mikroarray-, siRNA-välitteisten toimintakyvyn menetys- ja kromatiiniimmunoprecipitaatiomääritysten avulla käytettiin uusien ΔNp63α-kohteiden tunnistamiseksi p63-nullissa osteosarkooma SaOS-2-soluissa, jotka oli muunnettu ilmentämään ΔNp63α:ta. SaOS-2-ΔNp63α-solujen fenotyyppiä arvioitiin haavan paranemis-, pesäkkeenmuodostus- ja proliferaatiomäärityksillä.", "Vertailevissa ekspressioanalyyseissä tunnistettiin ΔNp63α vallitsevaksi p63-isoformiksi, jota invasiiviset OS-solulinjat ilmentävät. SaOS-2-ΔNp63α-solujen fenotyyppiset analyysit in vitro osoittavat, että ΔNp63α antoi kasvainsolujen tumorigeeniset ominaisuudet. Lisäksi osoitamme, että osteosarkoomasoluissa ΔNp63α säätelee suoraan transkriptiotekijää GLI2, joka on osa siili-signalointireittiä, ja että ΔNp63α:n ja GLI2:n väliset toiminnalliset vuorovaikutukset antavat OS-soluille onkogeenisiä ominaisuuksia.

**Tulos**

Parantaako δNp63α osteosarkoomasolujen onkogeenistä fenotyyppiä indusoimalla GLI2:n ilmentymistä?

**Esimerkki 9.1678**

Tasapainoisten translokaatioiden kantajilla on suuri riski saada epätasapainoisia sukusoluja, mikä voi johtaa toistuviin keskenmenoihin tai syntymävirheisiin. Preimplantaatiodiagnostiikkaa (PGD) tarjotaan usein tasapainoisten alkioiden valitsemiseksi. Valinta tehdään nykyisin pääasiassa blastomeerien CGH-analyysin avulla. Nykyisessä menetelmässä ei oteta huomioon solusyklin vaihetta, vaikka eri genomialueiden kopiolukumäärät vaihtelevat S-vaiheessa.", "Solulinjoja, jotka on saatu kolmelta potilaalta, joilla oli erilaisia kromosomipoikkeavuuksia, käytettiin arvioimaan yksittäisten solujen CGH-analyysin tarkkuutta. Eri solusyklin vaiheet lajiteltiin virtaussytometrialla, ja kustakin solulinjasta poimittiin 10 yksittäistä solua solusyklin vaihetta kohti, koko genomi monistettiin ja analysoitiin BAC-matriiseilla, jotka ovat yleisimmin käytetty alusta PGD-tarkoituksiin. Toisin kuin G-vaiheessa, jossa poikkeavuudet tunnistettiin tehokkaasti, alle puolet koettimista kiinnostavilla alueilla osoitti poikkeavuuden esiintymisen 17 S-vaiheen solussa, mikä johti heikentyneeseen tarkkuuteen.

**Tulos**

Vaikuttaako S-vaihe yhden solun segmentaalisen aneuploidian havaitsemiseen?

**Esimerkki 9.1679**

Analysoida, liittyykö peroksisomi proliferaattorin aktivoidun reseptorin gamma (PPARγ2) rs1801282 (Pro12Ala) polymorfismi vasteeseen pegyloidulle interferoni-alfa- ja ribaviriinihoidolle HIV:n ja C-hepatiittiviruksen (HCV) kanssa yhteisinfektoituneilla potilailla ja pystyykö se ennustamaan HCV-hoidon lopputulosta.', 'Retrospektiivinen seurantatutkimus.', 'Kaksisataa kahdeksankymmentäviisi naiivia potilasta, jotka aloittivat HCV-hoidon, genotyypitettiin PPARγ2- ja interleukiini 28B-polymorfismien osalta. Geneettiset tiedot analysoitiin dominoivan periytymismallin mukaisesti. Pysyvä virologinen vaste (SVR) määriteltiin HCV:n viremian osoittamattomuudeksi 24 viikon ajan HCV-hoidon päättymisestä.", "Muuttujat, jotka olivat merkitsevästi yhteydessä SVR:ään monimuuttuja-analyysissä, olivat HCV-genotyyppi (GT) 3 {korjattu kertoimen suhde [aOR] = 7,66 [95 prosentin luottamusväli (95 % CI): 3,96-14,81] P < 0.001}, HCV-virusmäärät < 500 000 IU/ml [aOR = 2,20 (95 %:n CI: 1,16-4,15] P = 0,015), ei/lievä maksafibroosi (F < 2) [aOR = 1,92 (95 %:n CI: 1,08-3,42) P = 0.026], IL28B rs12980275 AA-genotyyppi [aOR = 2,70 (95 % CI: 1,54-4,71) P < 0,001] ja PPARγ2 rs1801282 CG/GG-genotyyppi [aOR = 2,93 (95 % CI: 1,27-6,72) P = 0,011]. Kun PPARγ2 rs1801282 -genotyyppi otettiin mukaan päätöspuuanalyysiin, HCV-GT3-potilaiden, joilla oli CG/GG-genotyyppi, SVR-arvo kasvoi 80,3 prosentista 100 prosenttiin. GT1/4-potilailla rs12980275 AA:n kantajilla SVR oli kasvanut 58,7 prosentista 78,6 prosenttiin, ja rs12980275 AG/GG:n kantajilla SVR oli kasvanut 28,7 prosentista 35,7 prosenttiin. Oikein luokiteltujen potilaiden kokonaisprosenttiosuus oli 71,6 %, ja vastaanottimen käyttöominaiskäyrien alapuolinen pinta-ala oli 0,766 ± 0,028.

**Tulos**

Liittyykö pPARγ2 Pro12Ala-polymorfismi pysyvään virologiseen vasteeseen HIV/HCV-koinfektoituneilla potilailla, jotka saavat HCV-hoitoa?

**Esimerkki 9.1680**

Yksilöiden välinen vaihtelu ja lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että veri-aivoesteen lääkekuljettajat välittävät ihmisen metadonin aivojen biologista jakautumista. In vitro- ja eläinkokeet viittaavat siihen, että metadoni on efflux-kuljettaja P-glykoproteiinin substraatti ja että P-glykoproteiinivälitteinen kuljetus vaikuttaa aivoihin pääsyyn ja farmakologiseen vaikutukseen. Tässä tutkimuksessa testattiin, onko metadoni transporterin substraatti ihmisillä [oikaistu].", "Terveet vapaaehtoiset saivat metadonia suun kautta (N=16) tai suonensisäisesti (N=12) eri ristiinkytkentäprotokollien mukaisesti sen jälkeen, kun metadonia ei ollut annettu mitään (kontrolli) tai kun oli annettu validoitua P-glykoproteiinin estäjää syklosporiinia (4,5 mg/kg suun kautta kahdesti päivässä 4 päivän ajan tai 5 mg/kg suonensisäisesti 2 tunnin aikana). Metadonin ja metaboliittien pitoisuudet plasmassa ja virtsassa mitattiin massaspektrometrisesti. Metadonin vaikutuksia mitattiin mioosin ja lämpöanalgesian avulla (maksimaalisesti siedetty lämpötila ja verbaalisella analogisella asteikolla mitatut lämpötilat).", "Siklosporiini pienensi marginaalisesti mutta merkittävästi metadonin pitoisuuksia plasmassa ja näennäistä oraalista puhdistumaa, mutta sillä ei ollut vaikutusta metadonin munuaispuhdistumaan tai maksan N-demetylaatioon. Siklosporiinilla ei ollut vaikutusta miosiin tai R-metadonin pitoisuuden ja miosin välisiin suhteisiin joko suun kautta otetun tai laskimoon annetun metadonin jälkeen. Huippumioosi oli samanlainen kontrollihenkilöillä ja siklosporiinilla hoidetuilla henkilöillä suun kautta otetun metadonin jälkeen (1,4±0,4 ja 1,3±0,5 mm/mg) ja IV-metadonin jälkeen (3,1±1,0 ja 3,2±0,8 mm). Metadoni nosti maksimaalisesti siedettävää lämpötilaa, mutta analgesian testausta häiritsi siklosporiiniin liittyvä kipu.

**Tulos**

Vaikuttaako syklosporiinin estämä aivojen lääkekuljetus kliiniseen metadonin farmakodynamiikkaan?

**Esimerkki 9.1681**

Arvioida kliinisesti arvioidun verenhukan (EBL) tarkkuutta verrattuna todelliseen verenhukkaan (ABL) korvaavissa leikkauksissa.", "Tämä prospektiivinen tutkimus tehtiin Sri Ramachandran lääketieteellisessä keskuksessa huhtikuun 2011 ja huhtikuun 2013 välisenä aikana. Tutkimukseen otettiin mukaan 140 potilasta, joille tehtiin lonkan tai polven totaaliproteesi, ja sisäänottokriteereinä olivat potilaat, joiden hemoglobiini oli yli 100 g/ml ja hyytymisprofiili normaaleissa rajoissa. Poissulkukriteereinä olivat verihiutaleiden tai hyytymisenestolääkkeiden käyttö, verenvuotohäiriöt, tromboottinen episodi ja hematologiset häiriöt. Mukana oli 65 miestä ja 75 naista. Tässä tutkimuksessa konsultit saivat vapaasti käyttää mitä tahansa kliinistä menetelmää verenhukan arvioimiseksi, mukaan lukien verellä kastuneiden moppien ja sideharsojen palojen laskeminen (arvioimalla kaikkien moppien ja sideharsojen sisältämän veren määrän), imupulloihin menneen veren mittaaminen ja veren mittaaminen leikkauskentällä ja sen ympäristössä. ABL laskettiin Grossin kaavan muunnelman perusteella käyttäen hematokriittiarvoja.", "42 tapauksessa 140:stä EBL ylitti ABL:n.", "42 tapauksessa 140:stä EBL ylitti ABL:n. Näissä tapauksissa verenhukan ero oli negatiivinen (tai DIFF-BL<0), ja ne sisällytettiin yliarviointiryhmään, jonka osuus tutkimuspopulaatiosta oli 30 %. Lopuista 98 tapauksesta (70 %) ABL ylitti EBL:n. Sen vuoksi heidät sijoitettiin aliarviointiryhmään, jonka verenhukan ero oli positiivinen (DIFF-BL>0). Havaitsimme, että kun keskimääräinen verenhukka oli pieni, arviointitarkkuus oli korkea. Mutta kun keskimääräinen verenhukka ylitti 500 ml, tarkkuusaste laski merkittävästi. Tämä viittasi siihen, että kliininen arviointi on epätarkka verenhukan kasvaessa.

**Tulos**

Aliarvioivatko kirurgit usein verenhukan määrän korvausleikkauksissa?

**Esimerkki 9.1682**

Onkolyyttiset virukset ovat lupaava hoitomuoto syöpiä vastaan, joilla on hankittu lääkeresistenssi. Heikko teho rajoittaa kuitenkin sen kliinistä käyttöä. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia, voisiko autofagian farmakologinen modulointi parantaa lääkkeille vastustuskykyisten keuhkosyöpäsolujen onkolyyttistä Newcastlen tautiviruksen (NDV) kantaa NDV/FMW-viroterapiaa.', 'NDV/FMW-infektion vaikutusta autofagian koneistoon A549-keuhkosyöpäsolulinjoissa, jotka ovat resistenttejä sisplatiinille (A549/DDP) tai paklitakselille (A549/PTX), tutkittiin havaitsemalla GFP-mikrotubulus-assosioituneen proteiini 1:n kevytketju 3:n (GFP-LC3) pistekohtia, kaksoiskalvovesikkelien muodostumista ja LC3:n lipidoimattoman muodon (LC3-I) muuntumista fosfatidyylietanoliamiinin konjugoituneeksi muodoksi (LC3-II). Autofagian estäjän klorokiinin (CQ) ja autofagiaa indusoivan rapamysiinin vaikutuksia NDV/FMW:n välittämään kasvainvastaiseen aktiivisuuteen arvioitiin sekä soluviljelmissä että hiirissä, joissa oli lääkkeille vastustuskykyisiä keuhkosyöpäsoluja.", "Osoitamme, että NDV/FMW laukaisee autofagian A549/PTX-soluissa heikentämällä luokan I PI3K/Akt/mTOR/p70S6K-reittiä, joka estää autofagiaa. Päinvastoin, NDV/FMW-infektio heikentää autofagista prosessia A549/DDP-soluissa negatiivisen säätelyreitin aktivoinnin kautta. Lisäksi yhdistelmä CQ:n kanssa tai ATG5:n tyrmäys lisää merkittävästi NDV/FMW:n välittämiä kasvainvastaisia vaikutuksia A549/DDP-soluissa, kun taas rapamysiini parantaa merkittävästi NDV/FMW:n onkolyyttistä tehoa A549/PTX-soluissa. Mielenkiintoista on, että autofagian modulointi ei lisää viruksen jälkeläisiä näissä lääkeresistenteissä soluissa. Tärkeää on, että CQ tai rapamysiini tehostaa merkittävästi NDV/FMW:n onkolyyttistä aktiivisuutta hiirissä, joilla on A549/DDP- tai A549/PTX-soluja.

**Tulos**

Parantaako autofagian farmakologinen modulointi Newcastlen tautiviruksen välittämää onkolyysiä lääkeresistenteissä keuhkosyöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.1683**

Tutkia ompelusiltatekniikan tehokkuutta nelipäisen jänteen repeämän korjauksessa urareemipotilailla.", "Maaliskuun 2010 ja syyskuun 2012 välisenä aikana 10 urareemipotilasta (14 puolta), joilla oli nelipäisen jänteen repeämä, hoidettiin ompelusiltatekniikalla. Heistä 8 oli miehiä ja 2 naisia, iältään 30-62-vuotiaita (keskiarvo 54,2 vuotta). Uremian kesto oli 3-11 vuotta (keskiarvo 5,5 vuotta): nelipäisen jänteen repeämän kesto oli 5 päivästä 2 kuukauteen (mediaani 12 päivää). Kuudella tapauksella oli trauma, ja yhdellä tapauksella oli diabetes. Vasen puoli oli kyseessä kahdessa tapauksessa, oikea puoli neljässä tapauksessa ja molemmat puolet neljässä tapauksessa. Polvien aktiivinen liikelaajuus (ROM) oli (115,0 +/- 8,3) astetta taivutuksessa ja (72,5 +/- 21,2) astetta ojennuksessa. Lysholmin pistemäärä oli 19,5 +/- 16,3. Röntgenkuvissa näkyi patellan siirtyminen alaspäin. Magneettikuvaus osoitti epäjatkuvuuden distaalisen quadricepsjänteen ja patellan yläpään välillä.", "Leikkausaika oli 30-50 minuuttia (keskiarvo 40,3 minuuttia). Leikkaushaava parani primaarisesti kaikilla potilailla ilman komplikaatioita. Kaikkia potilaita seurattiin 12-25 kuukautta (keskimäärin 16,3 kuukautta). Seurannan aikana ei todettu nelipäisen jänteen uudelleen repeämistä tai sisäisen kiinnityksen irtoamista. Viimeisessä seurannassa polvien aktiivinen liikelaajuus oli (121,0 +/- 7,9) astetta fleksiossa, eikä siinä ollut merkittävää eroa leikkausta edeltävään arvoon verrattuna (t = -2,075, P = 0,058); aktiivinen liikelaajuus oli (8,2 +/- 6,1) astetta ekstensiossa, jossa oli merkittävää eroa leikkausta edeltävään arvoon verrattuna (t = 11,702, P = 0,000). Lysholmin pistemäärä oli 84,6 +/- 12,4, mikä osoitti merkittävää eroa verrattuna leikkausta edeltävään pistemäärään (t = -16,226, P = 0,000). American Knee Societyn pisteytyksen (KSS) mukaan tulokset olivat erinomaiset neljällä puolella, hyvät yhdeksällä puolella ja tyydyttävät yhdellä puolella, ja erinomaisen ja hyvän kokonaisprosentti oli 92,9 %. Viimeisessä seurannassa polven aktiivinen ROM, Lysholmin pistemäärä ja KSS-pistemäärä olivat merkitsevästi paremmat nuorilla potilailla (< 45 vuotta) kuin vanhemmilla potilailla (> tai = 45 vuotta) ja potilailla, jotka leikattiin varhaisessa vaiheessa (< 2 viikkoa) kuin potilailla, jotka leikattiin myöhäisessä vaiheessa (> tai = 2 viikkoa) (P < 0,05).

**Tulos**

Onko [ Ompeleen siltaustekniikan tehokkuus quadriceps jänteen repeämän korjauksessa ureemisilla potilailla ]?

**Esimerkki 9.1684**

Sydämen allograftin vaskuliopatia on tärkein syy siirteen pettämiseen ja kuolemaan sydämensiirron (HTx) saaneilla; HTx:n aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan etiologian (iskeeminen kardiomyopatia [ICM] tai muu kuin ICM), sydämen allograftin vaskuliopatian etenemisen ja HTx:n jälkeisten haittatapahtumien välistä yhteyttä ei ole kuitenkaan tutkittu.', 'Otimme retrospektiivisesti mukaan 165 HTx-potilasta, joita seurattiin HTx:n jälkeen vähintään kahdella virtuaalisella histologisella ja intravaskulaarisella ultraäänitutkimuksella, ja ryhmittelimme heidät ICM:ksi (n=46) tai ei-ICM:ksi (n=119). Sepelvaltimoiden plakkitilavuus analysoitiin virtuaalihistologia-intravaskulaarisen ultraäänen avulla, ja sydän- ja verisuonitapahtumatiedot - sydäninfarktin, sydämen vajaatoiminnan ja rytmihäiriöiden vuoksi tapahtuneen sairaalahoidon, revaskularisaation, uudelleensiirron ja kuoleman, mukaan lukien sydän- ja verisuonitautien aiheuttama kuolema - kerättiin kaikkien tutkittavien potilasasiakirjoista. ICM-potilailla oli merkittävästi suurempi plakin tilavuus sekä ensimmäisessä (P=0,040) että seurantatutkimuksessa (P=0,015) verisuonensisäisessä ultraäänitutkimuksessa. Perinteisten sepelvaltimoiden riskitekijöiden monimuuttujakorjauksen jälkeen ICM oli merkittävästi yhteydessä plakin etenemiseen (odds ratio 3,10; CI 1,17-9,36; P=0,023). Kymmenen vuoden kardiovaskulaarisista tapahtumista vapaa elossaoloaika oli 50 % ICM-potilailla verrattuna 84 %:iin potilailla, joilla ei ollut ICM:ää (log-rank-testi P=0,003). Monimuuttujaisessa Coxin suhteellisessa vaaratekijäanalyysissä ICM oli merkitsevästi yhteydessä suurempaan tapahtumamäärään HTx:n jälkeen (vaarasuhde 2,02; 95 % CI 1,01-4,00; P=0,048).

**Tulos**

Liittyykö iskeeminen kardiomyopatia sepelvaltimoiden plakin etenemiseen ja suurempaan tapahtumamäärään sydämensiirron jälkeen?

**Esimerkki 9.1685**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia keuhkosyöpäpotilaiden tupakointitilannetta ja vahvistaa keuhkosyöpäleikkaukseen tulevien potilaiden tupakointiriski.", "Teimme takautuvan tutkimuksen keuhkosyöpäleikkaukseen tulevista potilaista. Toukokuun 2004 ja maaliskuun 2013 välisenä aikana laitoksessamme leikattiin 716 keuhkosyöpäpotilasta. Tupakointistatuksen perusteella potilaat luokiteltiin kolmeen ryhmään: tupakoimattomiin, aiemmin tupakoinut ja nykyisin tupakoiviin. Poissulkukriteerien perusteella tutkittiin lopulta yhteensä 670 potilasta tupakointistatuksen ja leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden välisen yhteyden selvittämiseksi. Lisäksi tutkittiin tupakoinnin vaikutusta eloonjäämiseen leikkauksen jälkeen.", "Tupakoimattomia oli 254, tupakoitsijoita 246 ja nykyisiä tupakoitsijoita 170 henkilöä. Naispotilaiden, adenokarsinooman ja IA-vaiheen syövän osuus oli suurin tupakoimattomien keskuudessa. Hengitystoiminta oli merkittävästi heikentynyt aiemmilla ja nykyisillä tupakoitsijoilla. Hengitys- ja sydänkomplikaatioita todettiin harvemmin tupakoimattomilla (11,4 %), ja niitä esiintyi 17,1 prosentilla aiemmista tupakoitsijoista ja 21,2 prosentilla nykyisistä tupakoitsijoista (p = 0,0226). Univariaattianalyysi osoitti, että tupakointi oli merkittävästi huono ennustetekijä kokonaiselossaolon kannalta. Tupakoimattomien, tupakoitsijoiden ja nykyisten tupakoitsijoiden viiden vuoden elossaololuvut olivat 81,4, 65,4 ja 68,8 prosenttia (p = 0,0003).

**Tulos**

Onko tupakointi perioperatiivinen riskitekijä ja ennustetekijä keuhkosyöpäkirurgiassa?

**Esimerkki 9.1686**

Helicobacter pylori -infektio on vahvin tunnettu riskitekijä mahalaukun adenokarsinooman synnylle. H. pylori -bakteerin aiheuttama mahalaukun epiteelin tumorigeeninen transformaatio on erittäin monimutkainen prosessi, jota ohjaa bakteerin virulenssin ja isäntätekijöiden aktiivinen vuorovaikutus, jonka monet näkökohdat ovat edelleen hämärän peitossa. Tässä työssä tutkittiin H. pylorin aiheuttamaa p53-kasvainsuppressorin hajoamista.", "P53-proteiinin ilmentymistä mahalaukun koepaloissa arvioitiin immunohistokemiallisesti. Mahasoluja viljeltiin yhdessä korkean ja matalan mahalaukun riskin alueilta eristettyjen H. pylori -kantojen kanssa, ja p53:n, p14ARF:n ja sytotoksiiniin assosioituneen geenin A (CagA) ilmentymistä arvioitiin immunoblottaamalla. siRNA:ta käytettiin ARF-BP1- ja Human Double Minute 2 (HDM2) -proteiinien aktiivisuuden estämiseen.', 'Analyysimme osoitti, että H. pylori -kannat, jotka ilmentävät suuria määriä CagA-virulenssitekijää ja joihin liittyy suurempi mahasyövän riski, tukahduttavat voimakkaammin p53:a verrattuna matalan riskin kantoihin in vivo ja in vitro. Havaitsimme, että bakteerin CagA-proteiinin indusoimaa p53:n hajoamista välittävät isännän HDM2- ja ARF-BP1 E3-ubikitiiniligaasit, kun taas p14ARF-proteiini torjuu H. pylorin indusoimaa signalointia.

**Tulos**

Aiheuttaako bakteerien CagA-proteiini p53-proteiinin hajoamisen p14ARF-riippuvaisella tavalla?

**Esimerkki 9.1687**

D-vitamiini ja D-vitamiinireseptori (VDR) näyttävät olevan tärkeitä immunologisia säätelijöitä tulehduksellisissa suolistosairauksissa (IBD). Myös autofagian puutteet on yhdistetty IBD:hen, ja mielenkiintoista on, että ATG16L1:n kaltaisten geenien polymorfismit on yhdistetty lisääntyneeseen riskiin. Vaikka D-vitamiini, mikrobiomi ja autofagia osallistuvat kaikki IBD:n patogeneesiin, on edelleen epäselvää, liittyvätkö nämä prosessit toisiinsa vai toimivatko ne toisistaan riippumatta.', 'Tutkimme suoliston epiteelin VDR:n vaikutuksia ja mekanismeja terveissä ja tulehtuneissa tiloissa käyttäen soluviljelymalleja, ehdollista VDR:n tyrmäyshiirimallia (VDR(ΔIEC)), koliitin malleja ja ihmisnäytteitä.', 'Suoliston epiteelin VDR:n puuttuminen vaikuttaa mikrobikokoonpanoon ja lisää alttiutta dekstraanisulfaattinatriumin aiheuttamalle koliitille. Suoliston epiteelin VDR alentaa ATG16L1:n ja lysotsyymin ilmentymistä ja heikentää Panethin solujen antimikrobista toimintaa. Gain- ja loss-of-function-testit osoittivat, että VDR-tasot säätelevät ATG16L1:n ja lysotsyymin toimintaa transkription ja translaation tasolla. Lisäksi suoliston epiteelin VDR:n alhaiset tasot korreloivat vähentyneen ATG16L1:n ja suoliston Bacteroidesin edustuksen kanssa IBD-potilailla. Butyraatin (suolistomikrobien fermentointituote) antaminen lisää suoliston VDR-ekspressiota ja hillitsee tulehdusta koliitin mallissa.

**Tulos**

Johtaako suoliston epiteelin D-vitamiinireseptorin deleetio puutteelliseen autofagiaan koliitissa?

**Esimerkki 9.1688**

Tiedetään, että sympaattisen hermoaktiivisuuden lisääntyminen, joka perustuu parasympaattisen hermoaktiivisuuden vähenemiseen, liittyy yli 30 minuuttia kestävien henkisten tehtävien aiheuttamaan väsymykseen. Autonomisen hermotoiminnan mittaamiseksi ja väsymystason arvioimiseksi sekä kliinisissä että teollisissa ympäristöissä tarvitaan kuitenkin lyhyempiä koejaksoja ja herkempiä mittausmenetelmiä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luoda parannettu menetelmä väsymyksen aikaansaamiseksi ja sen ja autonomisen hermotoiminnan välisen yhteyden arvioimiseksi.", "Tutkimukseen osallistui 28 tervettä naisopiskelijaa. Käytimme kana pick-out -testiä (KPT) lyhyenä verbaalisena kognitiivisena tehtävänä ja rekisteröimme elektrokardiografiaa (EKG) autonomisen hermoaktiivisuuden mittaamiseksi. Koejärjestely koostui 16-minuutin EKG-jaksosta: Tehtävää edeltävä lepotila, jossa silmät olivat auki 3 min ja silmät suljettuina 3 min, 4-minuutin KPT ja tehtävän jälkeinen lepotila, jossa silmät olivat auki 3 min ja silmät suljettuina 3 min.", "Lähtötilanteen väsymyksen tunne, joka mitattiin visuaalisella analogia-asteikolla ennen koetta, liittyi parasympaattisen sinusmodulaation vähenemiseen, kuten matalien taajuuksien komponenttitehon (LF) ja korkeiden taajuuksien komponenttitehon (HF) suhde osoitti, KPT: n aikana. LF/HF-suhde KPT:n jälkeisen levon aikana silmät auki oli yleensä suurempi kuin KPT:n aikana ja korreloi väsymyksen tunteen kanssa. Väsymyksen tunne korreloi negatiivisesti log-muunnetun HF:n kanssa, joka on parasympaattisen sinusmodulaation indeksi, KPT:n jälkeisen levon aikana silmät auki.

**Tulos**

Korreloiko väsymys kognitiivisen haasteen aiheuttaman parasympaattisen sinusmodulaation vähenemisen kanssa?

**Esimerkki 9.1689**

Vaikka vain harvoissa tutkimuksissa on tarkasteltu erikseen aasialaisamerikkalaisten alaryhmien sydän- ja verisuonitauteja, aasialaisamerikkalaisia koskevat rajalliset tiedot viittaavat vahvasti siihen, että joillakin alaryhmillä on kohonnut riski. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin muokattavissa olevia sydän- ja verisuonitautien riskitekijäprofiileja aasialaisen etnisyyden funktiona.", "Tähän kuvailevaan poikkileikkausluonteiseen pilottitutkimukseen osallistui Aasian ja Amerikan yhdysvaltalaisia naisia (N=147) Koillis-Floridassa, mukaan lukien kambodžalaisia (n=39), kiinalaisia (n=36), filippiiniläisiä (n=49) ja vietnamilaisia (n=23). Riskitekijöihin kuuluivat verenpaine, painoindeksi, vyötärönympärys ja veren rasva-arvot.", "Filippiiniläisillä osallistujilla (41 %) oli ≥4 riskitekijää, kun taas kambodžalaisilla 21 %, vietnamilaisilla 13 % ja kiinalaisilla 0 %. Kiinalaisilla oli huomattavasti enemmän osallistujia (44 %), joilla ei ollut CVD-riskitekijöitä, verrattuna kaikkiin muihin alaryhmiin. Lihavuusaste (18 %), keskimääräinen BMI: 26 ± 5 kg/m(2) ja keskimääräiset triglyseridit (173 ± 103 mg/dl) olivat korkeimmat filippiiniläisillä (n=49). Kiinalaisilla (n=36) lihavuus oli vähäistä (4 %), heidän BMI:nsä oli keskimäärin 23 ± 3 kg/m(2), ja heillä oli vähiten riskitekijöitä sekä alhaisimmat triglyseridit (88 ± 44 mg/dl). Kambodžalaisilla (n=39; BMI 24 ± 3 kg/m(2)) ja vietnamilaisilla (n=23; BMI: 22 ± 3 kg/m(2)) oli alhainen lihavuusaste, mutta epäterveellisten lipidien ja verenpainetaudin määrä oli filippiiniläisten kanssa verrattavissa.

**Tulos**

Sopiiko yksi koko kaikille : sydän- ja verisuoniterveyden erot etnisen alkuperän mukaan aasialaisamerikkalaisilla naisilla?

**Esimerkki 9.1690**

Määrittää, merkitseekö CT-angiografian (CTA) pistemäinen merkki verenvuotokomplikaatioita spontaanin aivoverenvuodon (ICH) leikkauksen aikana ja sen jälkeen.", "Kahden keskuksen tutkimuksessa, joka koski peräkkäisiä spontaaneja ICH-potilaita, joille suoritettiin CTA, jota seurasi kirurginen hematooman poisto, kaksi kokenutta lukijaa (jotka oli sokkoutettu kliinisille ja kirurgisille tiedoille) tarkistivat CTA-kuvat pistemäisen merkin esiintymisen varalta. Sokeat arvioijat arvioivat aktiivisen intraoperatiivisen ja postoperatiivisen verenvuodon. Pilkkumerkin ja aktiivisen intraoperatiivisen verenvuodon, postoperatiivisen uudelleenvuodon ja jäljellä olevan ICH-määrän välistä yhteyttä arvioitiin käyttämällä yksimuuttujaista ja monimuuttujaista logistista regressiota.", "Yhteensä 95 potilasta täytti sisäänottokriteerit: 44 lobaarista, 17 syvää, 33 pikkuaivojen ja 1 aivorungon ICH:tä; ≥1 pistemäinen merkki tunnistettiin 32 potilaalla (34 %). Pilkkumerkki oli ainoa aktiivisen verenvuodon riippumaton merkkiaine leikkauksen aikana (odds ratio [OR] 3,4; 95 %:n luottamusväli [CI] 1,3-9,0). Pilkkumerkki (OR 4,1; 95 % CI 1,1-17), naissukupuoli (OR 6,9; 95 % CI 1,7-37) ja trombosyyttien käyttö (OR 4,6; 95 % CI 1,2-21) ennustivat leikkauksen jälkeistä verenvuotoa. Suuremmat jäännöshematoomat ja postoperatiivinen verenvuodon uusiutuminen olivat yhteydessä korkeampaan kotiutumiskuolleisuuteen (OR 3,4; 95 % CI 1,1-11) ja suuntaukseen, jonka mukaan kuolleisuus lisääntyi kolmen kuukauden kuluttua (OR 2,9; 95 % CI 0,9-8,8).

**Tulos**

Ennustaako cT-angiografian pistemäinen merkki aivoverenvuodossa aktiivista verenvuotoa leikkauksen aikana?

**Esimerkki 9.1691**

Oletimme, että kaksitasoisen nenän kautta tapahtuvan jatkuvan positiivisen hengitystiepaineen CPAP:n (SiPAP) lyhytaikainen käyttö verrattuna tavanomaiseen nenän kautta tapahtuvaan CPAP:hen (nCPAP) samalla keskimääräisellä hengitystiepaineella hengitysvaikeusoireyhtymästä toipuvilla imeväisillä, joilla on jatkuva hapentarve, parantaisi hiilidioksidin poistumista ilman, että hapentarve muuttuisi.', 'Sokkouttamaton, satunnaistettu, havainnointitutkimus, jossa on neljä jaksoa.', 'Tason III vastasyntyneiden teho-osasto; pienipainoiset imeväiset, jotka tarvitsevat CPAP:tä ja happea toipuessaan hengitysvaikeusoireyhtymästä.', 'Imeväiset, jotka tarvitsivat nenän kautta annettavaa CPAP:tä >24\u2005 tuntia ennen tutkimukseen osallistumista ja joiden hengitettävän hapen tarve (FiO2) oli 0,25-0,5, satunnaistettiin nCPAP:n tai SiPAP:n käyttöön. Tutkimuksessa käytettiin ristiintaulukointia, jossa oli neljä 1 tunnin hoitojaksoa siten, että jokainen lapsi sai molemmat hoidot kahdesti. Happisaturaatiota (SaO2), transkutaanista hiilidioksidia (tcCO2) ja elintoimintoja seurattiin jatkuvasti. Polysomnografiset tallenteet analysoitiin apnean, bradykardian ja hapen kyllästymättömyyden osalta.", "Kaksikymmentä pienipainoista vastasyntynyttä, jotka saivat 0,3 ± 0,04 % lisähappea 6 cm H2O:n CPAP-hengityspumpulla, tutkittiin keskimäärin 33\u2005 päivän iässä (±23\u2005 päivää, SD). TcCO2:ssa tai muissa fysiologisissa parametreissa ei ollut eroja lukuun ottamatta keskimääräistä verenpainetta, joka oli alhaisempi nCPAP:n aikana (52,3±8,3 vs. 54,4±9,1\u2005mm\u2005Hg; ±SD; p<0,01). Lyhyissä tai pitkittyneissä uniapneoissa, bradykardiassa tai merkittävissä desaturaatiotapahtumissa ei havaittu eroja.

**Tulos**

Parantaako kaksitasoinen CPAP-hoito kaasujen vaihtoa verrattuna tavanomaiseen CPAP-hoitoon hengitysvaikeusoireyhtymästä toipuvien vastasyntyneiden hoidossa?

**Esimerkki 9.1692**

High mobility group box 1 (HMGB1) on systeemisen tulehduksen myöhäinen välittäjä. Solunulkoisella HMGB1:llä on keskeinen patogeeninen rooli kriittisissä sairauksissa. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia plasman HMGB1-pitoisuuksien ja huonon lopputuloksen riskin välistä yhteyttä potilailla, joilla on vakava tylppä rintakehävamma.", "HMGB1:n plasmapitoisuudet mitattiin plasmassa potilailla, joilla oli vakava tylppä rintakehävamma (AIS\u2009≥\u20093), kvantitatiivisella entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä neljänä ajankohtana seitsemän päivän ajan sairaalaan tulon jälkeen, ja dynaamisia vapautumismalleja seurattiin. Biomarkkerien tasoja verrattiin sepsistä sairastavien ja ei-sepsistä sairastavien potilaiden välillä sekä monielinhäiriöoireyhtymää (MODS) sairastavien ja ei-MODS-potilaiden välillä. Ennusteeseen liittyviä tekijöitä analysoitiin käyttämällä monimuuttujaista logistista regressioanalyysiä. Lyhytlomake 36:ta käytettiin potilaiden elämänlaadun arviointiin 12 kuukautta vamman jälkeen.", "Plasman HMGB1-pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat sekä sepsiksen että MODS-ryhmän potilaiden trauman jälkeisenä 3., 5. ja 7. päivänä verrattuna ei-sepsiksen ja ei-MODS-ryhmän potilaiden vastaaviin. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että HMGB1-pitoisuudet ja ISS olivat itsenäisiä sepsiksen ja MODS:n riskitekijöitä potilailla, joilla oli vakava tylppä rintakehän trauma.

**Tulos**

Liittyvätkö korkeat plasman korkeat liikkuvuusryhmän box 1 -pitoisuudet sepsiksen riskiin vakavissa tylpissä rintakehän traumapotilailla: prospektiivinen kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.1693**

AID/APOBEC:t ovat deaminaaseja, jotka vaikuttavat sytosiiniin monilla eri reiteillä, ja jotkin niistä on yhdistetty syövän geneettisten muutosten syntyyn. Niistä APOBEC1 on perheen ainoa jäsen, joka kohdistuu fysiologisesti RNA:han, sillä se on Apolipoproteiini B:n mRNA:n muokkauskompleksin katalyyttinen alayksikkö. APOBEC1 on yhdistetty syövän kehittymiseen hiirillä, mutta sen onkogeenisiä mekanismeja ei vielä tunneta hyvin.", "Analysoimme, aiheuttaako APOBEC1:n ilmentyminen mutatori-fenotyypin selkärankaisissa soluissa todennäköisesti genomisen DNA:n suoran kohdentumisen kautta. Osoitamme, että se kykenee lisäämään stabiilisti lisätyn reportterigeenin inaktivoitumista kanan solulinjassa, josta puuttuu muita AID/APOBEC-proteiineja, ja lisäämään imatinibille resistenttien kloonien määrää ihmisen kroonisen myelooisen leukemian solumallissa indusoimalla mutaatioita BCR-ABL1-fuusiogeeneissä. Lisäksi havaitsimme, että ruokatorven adenokarsinoomissa, kasvaintyypissä, jossa APOBEC1 ilmentyy, esiintyy AID/APOBEC-mutaatioiden tunnusmerkki, joka jäljittelee APOBEC1:n in vitro suosimaa tunnusmerkkiä.

**Tulos**

Aiheuttaako RNA:n muokkausentsyymi APOBEC1 somaattisia mutaatioita ja onko ruokatorven adenokarsinoomassa yhteensopiva mutaatioiden tunnusmerkki?

**Esimerkki 9.1694**

Huolimatta siitä, että imetyksen merkitys lasten terveydelle on osoitettu, imetyskäytännöt ovat Vietnamissa edelleen epätyydyttäviä. Tällä hetkellä on vain vähän näyttöä imetyksen merkityksestä imeväisikäisen sairastavuuden ehkäisyssä Vietnamissa. Jotta päättäjille saataisiin maakohtaisia tietoja imetysystävällisten politiikkojen ja ohjelmien tukemiseksi, analysoitiin poikkileikkaustietoaineistoa, jotta voitaisiin tutkia imetyskäytäntöjen ja ripulin ja akuutin hengitystieinfektion (ARI) esiintyvyyden välistä yhteyttä 0-5 kuukauden ikäisten imeväisten keskuudessa.", "Tiedot sosiodemografisista ominaisuuksista, imeväisten ruokintakäytännöistä sekä ripulin ja ARI:n esiintyvyydestä saatiin 6 068:lta äiti-lapsi-parilta 11:ssä Vietnamin provinssissa vuonna 2011. Monimuuttujaista logistista regressiota käytettiin tutkimaan imetyskäytäntöjen ja lasten sairauksien välisiä yhteyksiä.", "Keskimäärin ripulin esiintyvyys 0-5 kuukauden ikäisillä lapsilla oli 5,3 % ja ARI:n esiintyvyys 24,5 % vastaavasti. Vaikka puolet imeväisistä imettiin tunnin kuluessa syntymästä, 73,3 prosenttia sai esiripuliruokaa kolmen ensimmäisen päivän aikana syntymästä. Vain 20,2 prosenttia 0-5 kuukauden ikäisistä lapsista sai yksinomaan rintaruokaa, kun taas 32,4 prosenttia sai pääasiassa rintaruokaa ja 47,4 prosenttia osittain rintaruokaa. Sekoittavien tekijöiden huomioon ottamisen jälkeen imetyksen varhainen aloittaminen oli yhteydessä ripulin vähäisempään esiintyvyyteen [mukautettu kertoimen suhde (AOR) \u2009=\u20090,74 (95 % CI 0,58, 0,93)], kun taas esiruokinta oli yhteydessä suurempaan esiintyvyyteen [AOR\u2009=\u20091,53 (95 % CI 1,15, 2,03)]. Verrattuna yksinomaan rintaruokittuihin imeväisiin, pääasiassa [AOR\u2009=\u20091.52 (95 % CI 1.05, 2.21)] tai osittain rintaruokituilla imeväisillä [AOR\u2009=\u20091.55 (95 % CI 1.07, 2.24)] oli suurempi todennäköisyys sairastua ripuliin. Esiripuliin [AOR\u2009=\u20091.16 (95 % CI 1.01, 1.33)] ja osittaiseen imetykseen [AOR suhteessa yksinomaiseen imetykseen\u2009=\u20091.24 (95 % CI 1.03, 1.48)] liittyi suurempi ARI:n esiintyvyys. Yksinomaisen imetyksen suojavaikutus ripulia vastaan väheni lapsen iän myötä, mutta ARI:n osalta tämä vaikutus näyttää pysyneen vakiona.

**Tulos**

Ovatko epätyydyttävät imetyskäytännöt yhteydessä imeväisten sairauksiin Vietnamissa?

**Esimerkki 9.1695**

Allerginen nuha on sairaalloinen sairaus, jota potilaat ja lääkärit usein unohtavat. Tätä atopiatyyppiä ei ole tutkittu riittävästi Yhdistyneissä arabiemiirikunnissa.", "Tämä poikkileikkaustutkimus, väestöpohjainen havainnointitutkimus tehtiin seitsemässä Arabiemiirikunnassa (Abu Dhabi, Dubai, Sharjah, Ajman, Umm Al-Quwain, Ras Al-Khaimah ja Fujairah). Siinä käytettiin Euroopan yhteisön hengitystieterveyskyselyä (ECRHS II) allergisen nuhan seulontaan tällä alueella asuvilla ihmisillä.", "Allergisen nuhan oireita oli 85:llä (7 %) 1229:stä tutkitusta henkilöstä. Vain 33 (39 %) potilasta sai hoitoa. Seitsemänkymmentäkuusi (89 %) potilasta sairasti astmaa. Kolmekymmentäseitsemän (44 %) potilasta oli moniherkkiä. Oireita pahensivat pöly (59 %), ruoho/pöly (44 %) ja eläinten läheisyys (21 %). Talvi oli pahin vuodenaika (37 %), sitten kevät (30 %), syksy (18 %) ja kesä (15 %). Ruoho-/pölyallergiat keskittyivät talveen, kevääseen ja kesään (p\u2009≤\u20090.001). Pöly ei ollut vuodenaikasidonnainen (p\u2009≥\u20090.121), ja eläinallergia oli pahempi talvella (p\u2009=\u20090.024) ja keväällä (p\u2009=\u20090.044). Kevätoireet olivat harvinaisempia kantakaupungissa asuvilla (p\u2009=\u20090.003).

**Tulos**

Onko allergisen nuhan esiintyvyys ja laukaiseva tekijä Yhdistyneissä arabiemiirikunnissa?

**Esimerkki 9.1696**

Myöhään alkavaan astmaan liittyy vakavampi tauti ja suurempi sairastuvuus kuin nuoremmilla astmapotilailla. Tämä saattaa osittain johtua siitä, että astma tunnistetaan liian vähän iäkkäillä aikuisilla, mutta näyttöä potilaan iän vaikutuksesta astman diagnostiseen arviointiin erikoislääkärin vastaanotolla on niukasti.", "Tutkia potilaan iän vaikutusta diagnostisten testien tyyppiin ja osuuteen astman erikoislääkärin arvioinnissa.', 'Analysoitiin tiedot kliinisestä populaatiosta, joka koostui kaikista potilaista, jotka 12 kuukauden aikana lähetettiin peräkkäin erikoislääkärin vastaanotolle astman arviointia varten.', 'Yhteensä 224 potilasta, joilla oli astma tai astmaepäily, lähetettiin 12 kuukauden aikana; 86 aikuista oli iältään alle 35-vuotiaita, 95 iältään 35-55-vuotiaita ja 43 iältään yli 55-vuotiaita. Oireet olivat samankaltaisia, mutta yli 35-vuotiaiden aikuisten keuhkojen toiminta oli heikompaa kuin nuorempien aikuisten, ja he olivat useammin tupakoitsijoita. Regressioanalyysi osoitti kuitenkin, että vanhempi ikä oli yhteydessä pienempään todennäköisyyteen saada diagnostinen arvio palautuvuustestillä, keuhkoputkien haastetesteillä tai uloshengityksen NO:n mittauksella, riippumatta siitä, oliko astmadiagnoosi tiedossa, oliko tupakointitottumukset ja keuhkojen toiminta lähetteen tekohetkellä.

**Tulos**

Vaikuttaako potilaan ikä aikuisten astman erikoislääkärin arvioinnin tasoon?

**Esimerkki 9.1697**

Toimiva vacuolaarinen adenosiinitrifosfataasi (v-ATPaasi) -kompleksi säätelee kanonista Wnt/β-kateniinisignalointia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa v-ATPaasin jakautuminen ihmisen ja hiiren haiman sisäisten epiteelin sisäisten kasvainten (PanIN) malleissa ja arvioida sen roolia Wnt/β-kateniinisignaalin välityksessä.", "Arvioimme v-ATPaasin immunomerkintämallia ihmisen PanIN-näytteissä ja hiiren PanIN-1- ja PanIN-2-leesioissa, jotka saatiin Ptf1a(Cre/+); LSL-Kras(G12D) -hiiristä. Wnt/β-kateniinin signalointia tutkittiin primaarisissa PanIN-soluissa tutkimalla sen pintareseptorin, matalan tiheyden lipoproteiinireseptoriin liittyvän proteiini-6:n (LRP6), ja sen solunsisäisen efektorin, fosforoimattoman β-kateniinin, fosforyloidut tasot. Primaaristen PanIN-solujen vastetta epidermiselle kasvutekijälle (EGF) arvioitiin v-ATPaasin estäjän konkanamysiinin puuttuessa ja läsnä ollessa.", "Etenevissä (PanIN-2), mutta ei varhaisissa (PanIN-1) vaurioissa v-ATPaasi omaksui polarisoituneen fenotyypin. V-ATPaasin estäminen häiritsi Wnt/β-kateniinisignaalin kulkua primaarisissa PanIN-soluissa huolimatta huomattavasti korkeammista Wnt-solupinnan ydinseptorin LRP6:n kokonais- ja aktivoituneista tasoista. Vakkuaarisen adenosiinitrifosfataasin salpaaminen vähensi merkittävästi PanIN:n etenemistä määrittävän EGF-reseptorin kokonais- ja aktivoituneita tasoja. EGF-reseptorin ja sen solunsisäisen välittäjän, p44/42 mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin, aktivoituminen väheni myös v-ATPaasin estolla. Tämä johti vähentyneeseen proliferaatioon vastauksena EGF-ligandiin.

**Tulos**

Rajoittaako vacuolaarisen adenosiinitrifosfataasin polarisaatio siirtymistä korkea-asteisiin haiman sisäisiin epiteelin sisäisiin kasvainvaurioihin?

**Esimerkki 9.1698**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia unihäiriöiden määrää, pitkittäistä paranemista ja riskitekijöitä neljän yleisen ortopedisen trauman jälkeen.", "1095 potilaan toiminnallista tilaa arvioitiin prospektiivisesti validoiduilla kyselylomakkeilla potilailla, joilla oli akuutti proksimaalinen humerusmurtuma (n = 111), distaalinen radiusmurtuma (n = 440), sääriluun tasanteen murtuma (n = 109) ja nilkkamurtuma (n = 435). Potilaiden ilmoittamia univaikeuksia verrattiin kunkin potilaan yleiseen toiminnalliseen ja emotionaaliseen tilaan 3, 6 ja 12 kuukautta hoidon jälkeen.", "Univaikeuksia kolmen kuukauden seurannassa raportoi 41 % potilaista, joilla oli proksimaalinen humerusmurtuma, 25 % potilaista, joilla oli distaalinen radiusmurtuma, 36 % potilaista, joilla oli tibial plateau, ja 19 % potilaista, joilla oli nilkkamurtuma. 12 kuukauden seurannassa alle 20 % potilaista, joilla oli kaikki murtumatyypit, ilmoitti univaikeuksista. 12 kuukauden seurannassa SF-36:n mielenterveysluokka distaalisen radiusmurtuman saaneilla potilailla (P = 0,001) ja lyhyt tuki- ja liikuntaelimistön toimintakyvyn arviointiluokka Emotionaalinen luokka sääriluun tasomurtuman saaneilla potilailla (P = 0,024) ja nilkkamurtuman saaneilla potilailla (P ≤ 0,001) olivat itsenäisiä huonon unen ennustajia, kun taas vastaavat toiminnallisen tilan luokat eivät olleet.

**Tulos**

Liittyykö murtuman jälkeinen unihäiriö pikemminkin henkiseen hyvinvointiin kuin toiminnalliseen tulokseen?

**Esimerkki 9.1699**

Ottaen huomioon D-vitamiinin puutteen luonnehdinnan ektooppisen rasvakertymän riskitekijänä arvioitiin seerumin 25-hydroksi-D3-vitamiinin [25(OH)D3]-pitoisuuksien yhteyttä ei-alkoholiperäiseen rasvamaksasairauteen (NAFLD) kiinalaisilla miehillä, joilla oli normaali painoindeksi (BMI) ja maksan toimintaa kuvaavat entsyymimerkkiaineet.", "Analyysia varten tunnistettiin yhteensä 514 osallistujaa (22-79-vuotiaat), joilla oli normaali painoindeksi ja maksaentsyymit. Vatsan ultraäänitutkimus suoritettiin NAFLD:n diagnosoimiseksi, ja rasvamaksaindeksi (FLI) laskettiin maksan steatoosin kvantifioimiseksi. Seerumin 25(OH)D3-tasot määritettiin sähkökemioluminesenssi-immunomäärityksellä.", "Koko tutkimuspopulaatiossa seerumin 25(OH)D3-tasojen keskiarvo oli 15,32 ± 5,77 ng/ml. Kun seerumin 25(OH)D3-tasoja verrattiin ei-NAFLD-henkilöiden (n=438) ja NAFLD-henkilöiden (n=76) välillä, jälkimmäisillä todettiin kuitenkin merkitsevästi alhaisemmat tasot (15,65±5,89 ng/ml vs. 13,46±4,65 ng/ml, P=0,002). Lisäksi seerumin 25(OH)D3-tasojen havaittiin korreloivan merkitsevästi FLI:n kanssa iän ja BMI:n säätämisen jälkeen (r=-0,108, P=0,014). Logistinen regressio osoitti, että seerumin 25(OH)D3-tasot korreloivat itsenäisesti NAFLD:n kanssa (OR: 0,937, 95 % CI: 0,884-0,993, P=0,028). Lisäksi vaiheittainen regressioanalyysi osoitti, että seerumin 25(OH)D3-tasot olivat käänteisesti yhteydessä FLI:hen (β=-0,055, P=0,040).

**Tulos**

Onko seerumin D-vitamiini yhteydessä ei-alkoholiperäiseen rasvamaksasairauteen kiinalaisilla miehillä, joilla on normaalipaino ja maksaentsyymit?

**Esimerkki 9.1700**

Hunajan on jo antiikin ajoista lähtien tiedetty omaavan antimikrobista potentiaalia poistaa infektioita palovammoja aiheuttavia bakteereja vastaan. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida vastavalmistetun hunajavoiteen tehoa palohaavainfektioiden hoidossa. Kokeellinen (ei-vertaileva) tutkimus suoritettiin Fauji Foundation Hospitalin ihotautien poliklinikalla Rawalpindissä marraskuusta 2009 lokakuuhun 2010.", "Eri pakistanilaisten kukkalähteiden (Acacia nilotica species indica, Zizyphus, Helianthus annuus ja Carisa opaca) hunajanäytteiden antimikrobista aktiivisuutta tutkittiin kiekkodiffuusiomenetelmällä vasten vasten vastikään eristettyjä palovammahaavoja infektoivia bakteereja. Voidetta, joka sisälsi 20 % aktiivista antimikrobista hunajaa, käytettiin suvereenina lääkkeenä. Yhteensä tutkittiin kaksikymmentä potilasta, joilla oli toisen asteen palovammahaavoja eri puolilla kehoa. Haavoihin levitettiin ohut kerros hunajaa sideharsoon kahdesta kolmeen kertaa päivässä, kunnes haava oli täysin parantunut.", "Mikrobiologisessa tutkimuksessa havaittiin, että pakistanilaisilla hunajanäytteillä oli erittäin lupaava antimikrobinen aktiivisuus kaikkia testattuja haavoja infektoivia mikro-organismeja vastaan. Kliiniset tutkimukset osoittivat, että hunajavoiteen paikallinen käyttö kontrolloi merkittävästi patogeenisten bakteerien aiheuttamia infektioita, ja jopa 100 prosentin paranemistuloksia havaittiin kaikissa palovammahaavoissa keskimääräisen paranemisajan puitteissa 8,15 (3-18) päivän ajanjakson aikana.

**Tulos**

Onko 20 % aktiivista antimikrobista hunajaa sisältävän äskettäin muotoillun voiteen tehokkuus palovammahaavainfektioiden hoidossa?

**Esimerkki 9.1701**

Vertailla histologisesti kapselilevyjen kokoa ja ulkonäköä femtosekuntilaser-avusteisen kaihileikkauksen ja tavanomaisen kaihileikkauksen jälkeen.", "100 potilaan 100 silmään, joilla oli visuaalisesti merkittävä kaihi, tehtiin femtosekuntilaser-kapsulotomia tai kapselorhexis, jonka tavoiteltu halkaisija oli 5,0 mm, yhden kokeneen kirurgin toimesta. Läpimitta, pinta-ala, ympyrämäisyys ja leikkauksen laatu tutkittiin histologisesti valomikroskopialla ja pyyhkäisyelektronimikroskopialla.", "Manuaalisen ja femtosekuntilaser-kapsulakiekkoryhmän keskimääräinen läpimitta ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi toisistaan (manuaalinen 4,91 ± 0,34; femtosekuntilaser: 4,93 ± 0,03; p = 0,58). Kapselilevyjen keskimääräinen pinta-ala oli 18,85 ± 2,69 mm2 manuaalisessa ryhmässä ja 19,03 ± 0,26 mm2 femtosekuntilaserryhmässä (p = 0,64). Femtosekuntiryhmän kapselit (0,95 ± 0,02) olivat merkitsevästi pyöreämpiä kuin manuaaliryhmän kapselit (0,81 ± 0,07; p&lt;0,0001). Femtosekuntilaser-kapselikiekoissa oli enemmän sahanterän kaltainen rakenne, joka luotiin yksittäisten laserpisteiden avulla. Histologinen tutkimus yhdistettynä prospektiiviseen videoanalyysiin paljasti silmän hengitysliikkeen kapselotomian aikana mahdollisena riskitekijänä uusintarepeämille.

**Tulos**

Paljastuuko in vivo femtosekuntilaserilla tuotettujen kapselotomioiden histologinen arviointi radiaalisten kapselirepeämien mahdollisesta syystä?

**Esimerkki 9.1702**

Tässä pilottitutkimuksessa, joka on ensimmäinen laatuaan, selvitettiin kliinisiä tuloksia glaukooman drainage-implanttileikkauksesta, jota täydennettiin ruiskutettavalla ristisilloitetulla hyaluronihapolla (HA) vaikeasta glaukoomasta kärsivillä potilailla.", "Kyseessä oli retrospektiivinen karttatutkimus, johon osallistui 10 silmää 10:ltä vaikeasta glaukoomasta kärsivältä potilaalta (glaukoomaa aiheuttava näkökenttäpuutos oli pahempi kuin -20 dB), joille oli aiemmin tehty GDI-leikkaus, jota täydennettiin ristisilloitetulla HA:lla, ja jonka seuranta-aika oli 2 vuotta. Leikkauksen onnistuminen määriteltiin silmänpaineeksi (IOP) &lt;21 mmHg, jonka lasku oli ≥40 % (määritelmä A) tai ≥50 % (määritelmä B) lähtötilanteen IOP:stä kahdella peräkkäisellä seurantakäynnillä, IOP &gt;5 mmHg kahdella peräkkäisellä seurantakäynnillä, eikä glaukooman uusintaleikkausta eikä valon havaitsemisen näkökyvyn menetystä.', 'Keskimääräinen ± SD lähtötason IOP ennen GDI:tä oli 38,5 ± 10,7 mm Hg, ja keskimääräinen IOP viimeisellä seurantakäynnillä oli 13,0 ± 5,0 mm Hg, ja keskimääräinen paineen lasku oli 24,4 ± 10,9 mm Hg (62 %; p = 0,005). Määritelmän A mukaan elinaikatauluanalyysi osoitti, että kokonaismenestysaste oli 80 %, kun taas määritelmän B mukaan menestysaste oli 50 % 24 kuukauden seurannan jälkeen. Komplikaatioita esiintyi harvoin, eivätkä ne olleet vakavia. Itse verkkomuotoisesta HA-hoidosta johtuvia komplikaatioita ei havaittu.

**Tulos**

Onko pilottitutkimus glaukooman tyhjennysimplanttileikkauksesta, jota täydennetään verkkomaisella hyaluronihappogeelillä vaikeassa glaukoomassa?

**Esimerkki 9.1703**

Otoskleroosipotilaiden (OSO), normaalien luiden (HOB) ja normaalin stapesin (NSO) osteoblastien fenotyyppisten ominaisuuksien tunnistaminen ja vertailu, jotta voidaan määrittää mahdollinen syy OSO:n hypermineralisaatiolle ja arvioida bisfosfonaatin, alendronaatin, mahdollisia vaikutuksia.', 'OSO- (n = 11), NSO- (n = 4) ja HOB- (n = 13) -viljelmistä tutkittiin proliferaatio, adheesio, mineralisaatio ja geeniekspressio 10(-10)M-10(-8)M alendronaatin kanssa ja ilman sitä.', 'Akateeminen sairaala.', 'Viljelmät sovitettiin yhteen iän, sukupuolen ja läpivientiluvun suhteen. Solujen kiinnittyminen ja proliferaatio + alendronaatti määritettiin Coulter-laskennalla soluja laskemalla ja tritioidun tymidiinin ottoa mittaamalla. 7, 14 ja 21 vuorokauden viljelyssä + alendronaatti määritettiin kalsiumpitoisuus ja geeniekspressio kvantitatiivisella käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla (qRT-PCR).", "OSO:lla oli huomattavasti enemmän soluja kiinnittymässä mutta vähemmän proliferaatiota kuin NSO:lla tai HOB:lla. Kalsinoituminen lisääntyi merkittävästi OSO:ssa verrattuna HOB:hen ja NSO:hon. NSO:n ja HOB:n solujen adheesio- ja proliferaatioluvut olivat samanlaiset. Alendronaatin annosriippuvainen vaikutus OSO:n adheesioon, proliferaatioon ja mineralisaatioon havaittiin, ja tuloksena oli NSO:n ja HOB:n tasoja vastaavat tasot. Kaikki viljelmät ekspressoivat osteoblastispesifisiä geenejä, kuten RUNX2:ta, alkalista fosfataasia, tyypin I kollageenia ja osteokalsiinia. Osteopontin oli kuitenkin dramaattisesti vähentynyt, 9,4-kertaisesti 14 päivän kohdalla, OSO:ssa NSO:han verrattuna. Ydintekijä κB:n ligandin reseptoriaktivaattori/osteoprotegeriini (RANKL/OPG), joka on tärkeä luun resorptiossa, oli koholla OSO:ssa, kun taas OPG-tasot olivat pienentyneet. Alendronaatilla ei ollut juurikaan vaikutusta geeniekspressioon HOB:ssä, mutta OSO:ssa se lisäsi osteopontin-tasoja ja vähensi RANKL/OPG-tasoja.

**Tulos**

Normalisoiko alendronaatti in vitro otoskleroottisten ja normaalien ihmisen stapediaalisten osteoblastien ominaisuuksien erot?

**Esimerkki 9.1704**

Kisspeptiini ja naloksoni stimuloivat lisääntymisakselia, kun taas morfiini estää sen toimintaa. Olemme tutkineet kisspeptiini-10:n keskitetyn injektion vaikutusta plasman keskimääräiseen testosteronipitoisuuteen morfiinilla tai naloksonilla esikäsitellyillä rotilla.', 'Tässä kokeellisessa tutkimuksessa 60 urospuolista Wistar-rottaa, jotka jaettiin 12 ryhmään (n=5 ryhmää kohti), saivat suolaliuosta, kisspeptiiniä (1 nmol, ICV), naloksonia (2 mg/kg, ihon alle), morfiinia (5 tai 10 mg/kg, sc) tai kisspeptinin, morfiinin ja naloksonin samanaikaista antoa kello 09:00 - 09:30. Samanaikaisesti annetuissa ryhmissä kisspeptiini annettiin 15 minuuttia morfiini- tai naloksonipistosten jälkeen. Verinäytteet otettiin 60 minuuttia injektioiden jälkeen häntälaskimon kautta. Plasman testosteronipitoisuus mitattiin rotan testosteronin ELISA-pakkauksella.", "Kisspeptiinin keskitetty injektio tai naloksonin ihonalainen injektio nosti merkittävästi plasman testosteronipitoisuuden keskiarvoa suolaliuokseen verrattuna, kun taas eri morfiiniannosten (5 tai 10 mg/kg) ihonalaiset injektiot laskivat testosteronia merkittävästi suolaliuokseen verrattuna. Tulokset osoittivat, että morfiini vaimensi merkittävästi testosteronin nousua kisspeptiini-injektion jälkeen verrattuna kisspeptiiniin, kun taas kisspeptiini/naloksoni-ryhmässä havaittiin stimuloiva additiivinen vaikutus verrattuna joko naloksiiniin tai kisspeptiiniin.

**Tulos**

Vaimentaako morfiini testosteronivasteet urosrottien keskitettyyn kisspeptiini-injektioon?

**Esimerkki 9.1705**

Lääkkeiden aiheuttaman rytmihäiriöriskin havaitseminen on lääkeyhtiöiden ja sääntelyviranomaisten ensisijainen huolenaihe. Lisääntynyt riski liittyy QT-välin pidentymiseen kehon pinta-EKG:ssä. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kammion repolarisaation ja siten QT-intervallien muutosten ennustamiseen voidaan tarvita useita ionikanavien vuorovaikutuksia. Tässä tutkimuksessa yritämme ennustaa ihmisen kliinisen TQT-tutkimuksen (TQT-tutkimus) tuloksen käyttämällä useiden ionikanavien seulontaa, joka on käytettävissä lääkekehityksen alkuvaiheessa.", "Ionivirran vähenemistä mitattiin TQT-tutkimuksen läpikäyneiden markkinoille saatettujen lääkkeiden läsnä ollessa hERG-, CaV1.2-, NaV1.5-, KCNQ1/MinK- ja Kv4.3/KChIP2.2-kanaville koodattujen kanavien osalta. Seulonta suoritettiin kahdella alustalla - IonWorks Quattro (kaikki 5 kanavaa, 34 yhdistettä) ja IonWorks Barracuda (hERG ja CaV1.2, 26 yhdistettä). Tuloksena saatuihin tietoihin sovitettiin pitoisuus-vaikutus-käyrät, joiden avulla laskettiin kunkin virran prosentuaalinen väheneminen tietyllä pitoisuudella. Tämän jälkeen suoritettiin toimintapotentiaalisimulaatiot käyttäen kymmenen Tusscherin ja Panfilovin (2006), Grandin ym. (2010) ja O'Haran ym. (2011) ihmisen kammion toimintapotentiaalimallia, jotka tahdistettiin 1 Hz:n taajuudella ja ajettiin tasaiseen tilaan eri pitoisuuksille.", "Vertailimme simuloituja toimintapotentiaalin kestoennusteita TQT-tutkimuksissa havaittuun QT-ajan pidentymiseen. Arvioiduilla pitoisuuksilla simulaatioilla oli taipumus aliarvioida havaittua QT-ajan pidentymistä. Kun otettiin huomioon laajempi pitoisuusalue ja tavanomaiset patch clamp -tiedot hERG:n seulontatietojen sijaan, ennustettiin ≥5 ms:n pidentymistä jopa 79 %:n herkkyydellä ja 100 %:n spesifisyydellä.

**Tulos**

Ennustetaanko perusteellisen QT-tutkimuksen tulosta käyttämällä ionikanavien seuloihin perustuvia toimintapotentiaalisimulaatioita?

**Esimerkki 9.1706**

Ylimääräinen rasvakudos on tulehduksen lähde. Polykystinen munasarjojen oireyhtymä (PCOS) on proinflammatorinen tila, ja siihen liittyy usein pelkkää ylimääräistä vatsaontelon rasvoittumista (AA) ja/tai rehellistä lihavuutta.", "Määrittää glukoosin nauttimisen vaikutus sytokiinien vapautumiseen mononukleaarisoluista (MNC) naisilla, joilla on PCOS ja joilla on ja ei ole ylimääräistä AA:ta ja/tai lihavuutta.", "Poikkileikkaustutkimus.", "Akateeminen lääketieteellinen keskus.".', '23 naista, joilla oli PCOS (seitsemän normaalipainoista naista, joilla oli normaali AA, kahdeksan normaalipainoista naista, joilla oli ylimääräinen AA, kahdeksan lihavaa), ja 24 ovulaatiokontrollia (kahdeksan normaalipainoista naista, joilla oli normaali AA, kahdeksan normaalipainoista naista, joilla oli ylimääräinen AA, kahdeksan lihavaa).', 'Kolmen tunnin 75 g:n oraalinen glukoosinsietokykytesti (OGTT).', 'Kehonkoostumus mitattiin röntgenkuvantamisen kaksoisenergia-absorptiometrialla. Insuliiniherkkyys johdettiin OGTT:stä (ISOGTT). TNFα:n, IL-6:n ja IL-1β:n vapautuminen mitattiin paastonaikaisista ja 2 tuntia glukoosin nauttimisen jälkeen otetuista verinäytteistä eristettyjen viljeltyjen MNC:iden supernatanteista.", "Insuliiniherkkyys oli alhaisempi liikalihavilla henkilöillä PCOS-statuksesta riippumatta ja normaalipainoisilla PCOS-naisilla normaalipainoiseen kontrolliryhmään verrattuna kehonkoostumuksen statuksesta riippumatta. Vastauksena glukoosin nauttimiseen MNC:stä peräisin olevan TNFα:n, IL-6:n ja IL-1β:n vapautuminen väheni molemmissa normaalipainoisissa kontrolliryhmissä, mutta ei vähentynyt kummassakaan normaalipainoisessa PCOS-ryhmässä eikä liikalihavilla naisilla PCOS-statuksesta riippumatta. Yhdistetyissä ryhmissä sytokiinivasteet korreloivat negatiivisesti insuliiniherkkyyden kanssa ja positiivisesti vatsan rasvan ja androgeenien kanssa.

**Tulos**

Sääteleekö polykystisten munasarjojen oireyhtymässä liiallinen rasvoittuminen mononukleaarisoluista peräisin olevaa sytokiinivastausta glukoosin nauttimiseen?

**Esimerkki 9.1707**

Paksusuolen syövän (CC), Crohnin taudin (CD) ja divertikuliitin (DD) kolektomian jälkeiset leikkausalueen infektiot vaikuttavat merkittävästi sekä välittömään postoperatiiviseen kulkuun että pitkäaikaisiin tautikohtaisiin tuloksiin. Tavoitteenamme on profiloida diagnoosin vaikutus segmentaalisen kolektomian jälkeiseen SSI:hen käyttämällä National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) -tietokokonaisuutta.", "NSQIP-tiedot vuosilta 2006-2011 tutkittiin, ja mukaan otettiin segmentaaliset kolektomiatoimenpiteet, jotka tehtiin Crohnin taudin, DD:n ja paksusuolen pahanlaatuisuuden diagnoosien vuoksi. SSI-komplikaatioita verrattiin diagnooseittain käyttäen univariaattista ja monimuuttuja-analyysiä.", "Analyysiin otettiin mukaan 35 557 kolektomiatapausta. CD:llä oli korkein postoperatiivisen SSI:n osuus (17 vs. 13 % DD vs. 10 % CC; p\u2009<\u20090.001). Käyttämällä CC:tä vertailuryhmänä ja kontrolloimalla useita muuttujia monimuuttuja-analyysi osoitti, että CD-ryhmässä oli suurentunut riski saada vähintään yksi SSI (odds ratio (OR)\u2009=\u20091.38, p\u2009≤\u20090.001), syvän viiltohaavan SSI:n (OR\u2009=\u20091.85, p\u2009=\u20090.03) ja elintilan SSI:n (OR\u2009=\u20091.51, p\u2009=\u20090.02).

**Tulos**

Onko Crohnin tauti mutta ei divertikuliitti riippumaton riskitekijä leikkausalueen infektioille kolektomian yhteydessä?

**Esimerkki 9.1708**

Dopamiini ja kortikotropiinia vapauttava hormoni (CRH; tunnetaan myös nimellä kortikotropiinia vapauttava tekijä) ovat keskeisiä välittäjäaineita stressin ja riippuvuuden välisessä vuorovaikutuksessa. Toistuva kokaiinihoito voimistaa glutamatergista siirtoa rotan basolateraalisessa amygdala-/korteksiradassa D1 -tyyppisten dopamiinireseptoreiden ja CRH-tyypin 2α-reseptoreiden (CRF2 α-reseptorit) synergistisen vaikutuksen kautta. Oletimme, että tätä havaittua synergismiä voitaisiin instrumentoida heteromeereillä, jotka sisältävät dopamiinin D1-reseptoria ja CRF2 α -reseptoria.", "D1 /CRF2 α -reseptorin heteromerisaatio osoitettiin HEK293T-soluissa käyttämällä koimmunoprecipitaatiota, BRET- ja FRET-määrityksiä sekä käyttämällä heteromeerin mobilisointistrategiaa. D1-reseptoreiden kykyä signaloida kalsiumin kautta, kun ne ekspressoitiin yksin tai yhdessä CRF2 α -reseptoreiden kanssa, arvioitiin kalsium-mobilisaatiomäärityksellä.", 'D1 /CRF2 α -reseptorin heteromeerit havaittiin HEK293T-soluissa. Yksittäin ilmentyneinä D1-reseptorit sijaitsivat enimmäkseen solun pinnalla, kun taas CRF2 α-reseptorit kerääntyivät solunsisäisesti. Mielenkiintoista oli, että molempien reseptorien yhteisekspressio edisti D1-reseptorin kohdentumista solunsisäisesti ja CRF2 α-reseptorin kohdentumista solupinnalle. D1 / CRF2 α -reseptorien heteromerisaatio säilytti molempien reseptorien cAMP:n kautta tapahtuvan signaloinnin, mutta vaihtoi D1-reseptorin signalointiominaisuuksia, sillä heteromeerinen D1-reseptori kykeni mobilisoimaan solunsisäisen kalsiumin D1-reseptoriagonistilla stimuloitaessa.

**Tulos**

Kootaanko dopamiini D1- ja kortikotropiinia vapauttavan hormonin tyyppi-2α-reseptorit toiminnallisesti vuorovaikutteisiksi komplekseiksi elävissä soluissa?

**Esimerkki 9.1709**

Korkean herkkyyden C-reaktiivinen proteiini (Hs-CRP) ja adiponektiini (APN) ovat kaksi kriittistä sytokiinia, joilla on käänteisiä vaikutuksia ateroskleroosin käynnistymiseen ja etenemiseen. Tutkimuksemme tarkoituksena oli tutkia Hs-CRP- ja ANP-suhteen (Hs-CRP/APN-suhde) arvoa ateroskleroosin etenemisen arvioinnissa.", "Sata kuusikymmentä peräkkäistä osallistujaa, joille tehtiin ultraäänellä mitattu kaulavaltimon intima-media-paksuus (CIMT), otettiin mukaan ja joista otettiin paastoverinäytteet plasman Hs-CRP- ja APN-tasoja, seerumin lipidiprofiilien tasoja ja paastoverensokerin arviointia varten. Muut antropometriset tiedot ja kliininen tila kerättiin kyselylomakkeella. Kaikki osallistujat jaettiin neljään ryhmään lähtötilanteen Hs-CRP/APN-suhteen mukaan, ja heille tehtiin CIMT-mittaus 6 kuukauden välein. CIMT:n kasvua ja yhdistettyjä kardiovaskulaarisia päätetapahtumia verrattiin 24 kuukauden seurannan jälkeen.", "Lähtötilanteessa painoindeksi (BMI), tupakointi, diabeettinen mellitus, statiinien käyttö, Hs-CRP ja APN korreloivat itsenäisesti Hs-CRP/APN-suhteen kanssa Spearmanin rank-korrelaation avulla analysoituna. Tupakointi, seerumin LDL-C-pitoisuus, plasman Hs-CRP-pitoisuus ja Hs-CRP/APN-suhde korreloivat positiivisesti CIMT:n kanssa, kun taas statiinien käyttö ja plasman APN-pitoisuus korreloivat negatiivisesti CIMT:n kanssa moninkertaisella lineaarisella regressioanalyysillä. 24 kuukauden seurannan jälkeen CIMT:n eteneminen oli huomattavinta lähtötilanteen Hs-CRP/APN-suhteen neljännessä kvartiilissa. Lisäksi yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli suurempi neljännessä kvartiilissa verrattuna kolmeen muuhun alempaan kvartiiliin.

**Tulos**

Liittyykö lisääntynyt Hs-CRP:n ja adiponektiinin suhde karotiksen intima-median paksuuden lisääntymiseen?

**Esimerkki 9.1710**

Arvioida perifeerisen veren näytteiden fluoresenssi in situ -hybridisaation (FISH) käyttökelpoisuutta kroonista myelooista leukemiaa (CML) sairastavien potilaiden sytogeneettisen hoitovasteen arvioinnissa.", "Ensimmäisessä yrityksessä analysoimme 62 luuydinnäytettä käyttäen interfaasifysikaalista FISH-menetelmää ja vertasimme tuloksia tavanomaisen sytogenetiikan tuloksiin. Toisessa vaiheessa analysoimme 60 parillista luuydin- ja perifeerisen veren näytesarjaa interfaasi-FISH:llä.", "Interfaasi-FISH:n tulokset vastasivat tavanomaisen sytogenetiikan tuloksia luuytimestä useimmilla potilailla, ja eroja löytyi vain vähän (r =.98). Vertailu luuytimen ja perifeerisen veren näytteiden interfaasi-FISH:n välillä osoitti, että näiden kahden näytelähteen välillä oli vahva korrelaatio (r =.97).

**Tulos**

Onko fluoresenssi in situ -hybridisaatio perifeerisen veren näytteistä luotettava menetelmä sytogeneettisen vasteen arvioimiseksi kroonisessa myelooisessa leukemiassa?

**Esimerkki 9.1711**

Vasta-aineiden kehittyminen ja yliherkkyys asparaginaasille ovat yleisiä ja voivat heikentää asparaginaasin vaikutusta. Tavoitteenamme oli selvittää asparaginaasin vasta-aineiden tai yliherkkyysreaktioiden ja tapahtumattoman elossaolon (EFS) välinen yhteys.", "Sata viisikymmentäneljä lasta, joilla oli akuutti lymfoblastileukemia, sai Escherichia coli -asparaginaasia 10 000 IU/m(2) lihaksensisäisesti kolme kertaa viikossa yhdeksän annosta moniagenttisen induktio- ja reinduktiovaiheen aikana ja seitsemän kuukausittaista annosta jatkohoidon aikana. Erwinia-asparaginaasia käytettiin kliinisen yliherkkyyden yhteydessä E coli -bakteerille, mutta ei subkliinisen vasta-aineiden kehittymisen yhteydessä. Plasman antiasparaginaasivasta-ainepitoisuudet mitattiin induktiopäivänä 29 152 potilaalta.", "Vasta-aineita oli havaittavissa 54 potilaalla (35,5 %), joista 30:llä (55,6 %) esiintyi yliherkkyyttä asparaginaasille. Niistä 98 potilaasta, joilla ei ollut havaittavia vasta-aineita, 18:lla (18,4 %) oli allergisia reaktioita. Potilailla, joilla oli vasta-aineita, oli suurempi todennäköisyys saada reaktio kuin potilailla, joilla ei ollut vasta-aineita (P <.001). Niistä 50 potilaasta, jotka kokivat allergisia reaktioita (mukaan lukien kaksi, joiden vasta-aineita ei mitattu), 36:lle (72,0 %) annettiin myöhemmin Erwinia-asparaginaasia; seitsemän (19,4 %) reagoi tähän valmisteeseen. EFS ei eronnut niiden potilaiden välillä, joilla oli vasta-aineita, eikä niiden välillä, joilla ei ollut vasta-aineita (P =.54), ja neljän vuoden EFS (+/- 1 SE) oli 83 % +/- 6 % ja 76 % +/- 5 %. Samoin EFS ei eronnut niiden potilaiden välillä, joille kehittyi allergisia reaktioita, eikä niiden välillä, joille ei kehittynyt allergisia reaktioita (P =,68), ja 4 vuoden arviot olivat 82 % +/- 6 % ja 78 % +/- 5 %.

**Tulos**

Vaikuttaako yliherkkyys tai vasta-aineiden kehittyminen asparaginaasille lapsuusiän akuutin lymfaattisen leukemian hoitotulokseen?

**Esimerkki 9.1712**

Arvioida vinorelbiinin turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma (KS).", "Joulukuusta 1994 toukokuuhun 1997 Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors -ryhmässä otimme mukaan 36 potilasta, joilla oli AIDSiin liittyvä KS ja joiden tauti oli edennyt yhden tai useamman systeemisen kemoterapiaohjelman jälkeen. Potilaita hoidettiin vinorelbiinillä 30 mg/m(2) kahden viikon välein laskimonsisäisenä boluksena.", "35 arvioitavasta potilaasta kolmella (9 %) oli kliininen täydellinen vaste ja 12:lla (34 %) osittainen remissio, jolloin objektiivinen kokonaisvaste oli 43 % (95 %:n luottamusväli 26 %-61 %). Niiden 15 potilaan osalta, jotka saivat objektiivisen vasteen, vasteen keston mediaani hoidon alusta etenemisen kehittymiseen oli 176 päivää, kun taas etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 151 päivää ja elossaoloajan mediaani 35 arvioitavissa olevan potilaan osalta 216 päivää. Vinorelbiini sai aikaan vasteita myös potilailla, jotka olivat tulleet vastustuskykyisiksi muita vinkala-alkaloideja sisältäville hoidoille. Vinorelbiini oli kaiken kaikkiaan hyvin siedetty. Toksisuus, mukaan lukien neurologinen toksisuus, oli lievää ja palautuvaa. Neutropenia oli yleisin annosta rajoittava toksisuus.

**Tulos**

Onko vinorelbiini tehokas ja turvallinen lääke AIDSiin liittyvään Kaposin sarkoomaan : vaiheen II tutkimuksen tulokset?

**Esimerkki 9.1713**

Selvittää, muuttuvatko testosteronitasot, kun naiset, joilla on polykystisten munasarjojen oireyhtymä (PCOS), vanhenevat.", "Seurantatutkimus poikkileikkaustutkimus kohortista naisia, joilla oli PCOS, joka oli todettu 20-25 vuotta sitten.", "Naiset, joilla oli PCOS, rekrytoitiin ensisijaisesti lääkärin vastaanoton rekistereistä vuosien 1970 ja 1990 välisenä aikana. Ikään, rotuun ja asuinalueeseen nähden sopivien kontrolliryhmien tunnistamiseen käytettiin äänioikeusnauhoja ja kotitalousluetteloita.", "Kahdeksankymmentäneljä 20-57-vuotiasta PCOS-tautia sairastavaa naista ja 37 iältään vastaavaa kontrolliryhmää osallistui tutkimukseen, jossa tutkittiin PCOS-tautia sairastavien naisten sydän- ja verisuonitautiriskiä.', 'Kliiniset tiedot kerättiin kyselylomakkeella ja paastoverinäytteet otettiin satunnaisesti koko kuukautiskierron ajan.', 'Kokonais- ja ei-SHBG:hen sitoutuneen testosteronin pitoisuudet.', 'Kokonais- ja ei-SHBG:hen sitoutuneen testosteronin pitoisuudet olivat samankaltaiset 20-42-vuotiailla PCOS:ää sairastavilla naisilla, mutta ne olivat alentuneet noin 50 prosenttia 42-47-vuotiailla naisilla ja pysyivät vakaina yli 47-vuotiailla naisilla. Testosteronitasot olivat kohonneet nuoremmilla ja vanhemmilla PCOS:ää sairastavilla naisilla verrattuna kontrolleihin, mutta olivat samanlaiset kuin kontrolleilla 42-47-vuotiailla naisilla.

**Tulos**

Laskevatko seerumin testosteronipitoisuudet keski-iässä naisilla, joilla on polykystisten munasarjojen oireyhtymä?

**Esimerkki 9.1714**

Tutkia munasarjojen androgeenin liikakäytön ja kasvuhormoni (GH)/insuliinin kaltainen kasvutekijä-1 (IGF-1) -akselin heikentyneen toiminnan välistä suhdetta ei-lihavilla naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatautioireyhtymä (PCOS).", "Prospektiivinen, kontrolloitu kliininen tutkimus.", "Reproductive Endocrine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Jinling Hospital, Nanjing University School of Clinical Medicine.".', 'Kuusi PCOS-potilasta, joilla oli sekä klomifeeniresistenssi että gonadotropiinien hyperreaktiivisuus, ja kuusi kontrolliryhmää, joilla oli säännölliset syklit, ja jotka vastasivat toisiaan iän ja painoindeksin (BMI) suhteen.', 'Näille PCOS-taudista kärsiville naisille tehtiin molemminpuolinen munasarjojen kiilaresektio (OWR) ovulaation aikaansaamiseksi kirurgisesti. Kontrolleille ja PCOS-potilaille järjestettiin GH-stimulaatiokoe suun kautta otettavalla L-dopalla ennen OWR:ää ja uudelleen 6 kuukautta myöhemmin OWR:n jälkeen.", "Plasman GH-, IGF-1-, FSH-, LH-, testosteroni-, androstenedioni-, estradioli-, progesteroni-, prolaktiini-, insuliini- ja glukoosipitoisuudet.", "GH:n perustasot ja GH:n ja GH-IGF-1:n suhteen vastekäyrän alapuoliset pinta-alat L-dopalle olivat PCOS-potilailla ennen leikkausta merkitsevästi alhaisemmat kuin kontrolleilla. PCOS-potilaiden OWR vähensi selvästi heidän androstedioni- ja testosteronitasojaan ja insuliini-glukoosisuhdettaan ja lisäsi GH- ja GH-IGF-1-vasteet L-dopaan.

**Tulos**

Vaikuttaako androgeenin liikakäyttö kasvuhormoni/insuliinin kaltainen kasvutekijä-1-akselin muuttumiseen ei-lihavilla naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatautioireyhtymä?

**Esimerkki 9.1715**

Arvioimme, onko eturauhassyöpäsolujen havaitsemisella imusolmukkeissa pesäkkeellä toteutetulla käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ennustearvoa seerumin eturauhasspesifisen antigeenin (PSA) uusiutumisen suhteen potilailla, joille on tehty radikaali eturauhasen poistoleikkaus.", "Arvioimme eturauhassyöpäsolujen esiintymistä eturauhasspesifisen membraaniantigeenin RT-PCR:llä ja PSA-analyysillä 38:lta radikaali eturauhasen poistoleikkauksella hoidetulta potilaalta, joilla oli paikallinen eturauhassyöpä.". Nested RT-PCR-määrityksen tuloksia verrattiin biokemialliseen uusiutumiseen.", "Nested RT-PCR oli positiivinen imusolmukkeissa kahdella potilaalla 18:sta (11 %), joilla oli pT2a-vaiheen tauti, ja viidellä potilaalla 20:sta (25 %), joilla oli pT2b-vaiheen tauti. Kaikilla 7 potilaalla oli biokemiallinen uusiutuminen. Havaitsimme merkittävän eron Kaplan-Meierin uusimisvapaan aktuaarisen todennäköisyyskäyrän Kaplan-Meier-käyrässä niiden potilaiden kohdalla, joilla oli positiivinen ja negatiivinen pesäkkeellinen RT-PCR-tulos eturauhaspesifisen membraaniantigeenin, PSA:n ja eturauhaspesifisen membraaniantigeenin-PSA:n osalta imusolmukkeissa (p = 3,02x10(-7), 2,23x10(-7) ja 3,02x10(-7)). Seerumin PSA:n, Gleasonin pistemäärän ja perifeerisen veren preoperatiivisen RT-PCR-määrityksen monimuuttuja-analyysi osoitti, että eturauhaspesifisen membraaniantigeenin, PSA:n ja imusolmukkeissa olevan eturauhaspesifisen membraaniantigeenin-PSA:n pesäkkeinen RT-PCR olivat riippumattomia uusiutumisen ennustajia (p = 0,0089, 0,0075 ja 0,0089).

**Tulos**

Ennustaako mikrometastaattisten eturauhassyöpäsolujen havaitseminen imusolmukkeissa käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla biokemiallista uusiutumista patologisen T2-eturauhassyövän vaiheessa?

**Esimerkki 9.1716**

Laitoksessamme saadut kontrolloimattomat kliiniset kokemukset viittaavat siihen, että pieni annos aprotiniinia voisi hillitä liiallista verenvuotoa kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen (CPB) jälkeen. Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa selvitettiin matala-annoksisen aprotiniinin tehoa sydänleikkauksen jälkeisen verenvuodon hoidossa.", "Mukaan otettiin sata seitsemänkymmentäyksi potilasta, joille tehtiin sydänleikkaus CPB:llä. Neljäkymmentäneljä potilasta (26 %) sai teho-osastolla huomattavaa verenvuotoa (>100 ml/h) ja sai joko aprotiniinia (200 000 KIU bolus + 100 000 KIU/h 8 tunnin ajan) tai lumelääkettä liiallisen verenvuodon tavanomaisen hoidon lisäksi.", "Keskimääräinen verenvuoto ennen tutkimuslääkkeen antoa ei eronnut aprotiniini- (200 ml) ja lumelääkeryhmän (212,5 ml) välillä. Verenvuoto väheni merkittävästi ajan myötä ja samalla tavalla molemmissa ryhmissä. Potilaista 95 prosenttia tarvitsi verensiirtoja molemmissa ryhmissä. Siirrettyjen verituotteiden mediaani oli 13 ja 8 yksikköä potilasta kohti aprotiniini- ja lumelääkeryhmissä (p = NS).

**Tulos**

Onko matala-annoksinen aprotiniini tehoton liiallisen verenvuodon hoidossa kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.1717**

Rinta-aortan ohimenevää tukkeutumista vaativien leikkausten seurauksena voi olla halvaantuminen. Rotille kehitettiin paraplegian rotta malli, jonka ominaispiirteitä ovat viivästynyt paraplegia ja ohimenevä iskeeminen toimintahäiriö, jotta voitiin selvittää, parantaako iskeeminen esivalmistelu (IPC) neurologista lopputulosta.", "Rotille tehtiin rinta-aortan ylemmän laskevan rinta-aortan pallotukos. Yhdelle ryhmälle (2 minuutin IPC, n = 19) annettiin 2 minuutin IPC ja toiselle ryhmälle (5 minuutin IPC, n = 19) annettiin 5 minuutin IPC 48 tuntia ennen 10 minuutin tukkeutumista. Kontrolliryhmälle (n = 31) ei annettu IPC:tä ennen 10 minuutin okluusiota.", "Paraplegia ilmeni 68 prosentilla kontrollieläimistä (21 paraplegiaa 31:stä: 6 viivästynyttä ja 15 välitöntä paraplegiaa). Sekä 2-minuuttisen IPC:n että 5-minuuttisen IPC:n ryhmissä paraplegian esiintyvyys väheni kontrolliryhmiin verrattuna (32 %, p = 0,011 ja 26 %, p = 0,009).

**Tulos**

Suojaako iskeeminen esivalmistelu paraplegialta ohimenevän aortan tukkeutumisen jälkeen rotalla?

**Esimerkki 9.1718**

Vertailla leikkauksen jälkeisiä analgeettisia vaikutuksia 50 mg:n diklofenaakilla p.o. ennen leikkausta ja nivelsisäisellä ropivakaiinilla, joka ruiskutetaan diagnostisen päiväkirurgisen polven artroskopian jälkeen selkäydinpuudutuksessa.', 'Satunnaistetussa, kaksoissokkotutkimuksessa 200 avohoitopotilasta, joiden fyysinen status oli ASA 1-2 ja ikä 18-60 vuotta, sai joko 50 mg diklofenaakkia p.o. tai lumelääkettä tuntia ennen leikkausta (100 potilasta ryhmää kohti) ja nivelensisäisiä injektioita joko 20 ml 0,5-prosenttista ropivakaiinia tai 20 ml 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta (50 potilasta kummassakin esilääkitysryhmässä). Potilaat saivat 50 mg diklofenaakkia p.o. prn ja tarvittaessa 0,1 mg x kg(-1) oksikodonia im leikkauksen jälkeiseen kivunlievitykseen. Potilaat kotiutettiin 50 mg:n diklofenaakkitablettien kanssa, ja heille annettiin paperiarkki, jossa oli polvikivun VAS-asteikot ja kyselylomake otetuista kipulääkkeistä. Potilaat arvioivat VAS-pistemääränsä kahdeksan tuntia leikkauksen jälkeen sekä ensimmäisen ja toisen postoperatiivisen vuorokauden alussa ja lopussa.", "Ainoa tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin, kun diklofenaakkiryhmät yhdistettiin ja niitä verrattiin yhdistettyihin lumelääkkeen esilääkitysryhmiin. Polvikivun VAS-pisteet kahdeksan tunnin kuluttua leikkauksesta olivat 19+/-22 kahdessa diklofenaakin esilääkitysryhmässä ja 32+/-28 kahdessa lumelääkeryhmässä (P = 0,001).

**Tulos**

Lievittääkö diklofenaakin esilääkitys mutta ei nivelensisäinen ropivakaiini kipua polven päiväleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.1719**

Selvittää, miten alaleuan etummainen eteneminen (ADM) vaikuttaa spontaaniin hengitykseen nenän kautta terveillä vapaaehtoisilla ihmisillä, jotka oli rauhoitettu laskimonsisäisellä midatsolaamilla.", "Neljällä koehenkilöllä, joilla esiintyi nenähengitystä midatsolaamin rauhoituksen aikana (laskimonsisäinen annos: 0.09+/-0,02 mg x kg(-1), keskiarvo +/- SD), mitattiin hengitystaajuus (RR), nenän sisäänhengityksen huippuilmavirtaus (V(nIpeak)), nenän uloshengityksen huippuilmavirtaus (V(nEpeak), työvuorosuhde (Ti/Ttot) ja nenän vastus (Rn) ennen ADM:ää ja sen jälkeen. Nenän vastus laskettiin jakamalla nenämaskin ja orofaryngeaalisen paineen erotus ilmavirran nopeudella nenän sisäänhengitysilmavirran huipussa.", "RR, V(nIpeak) ja V(nEpeak) kasvoivat ADM:n jälkeen (P<0,001). Sitä vastoin Ti/Ttot laski ADM:n jälkeen (P<0,001). Näin ollen ADM vähensi Rn:ää 30,4+/-40,8:sta 5,0+/-5,6:een (cm H2O x l(-1) x sek(-1)) (keskiarvo +/- SD) (P<0,001). Näillä neljällä koehenkilöllä ei havaittu hengitysilman virtausta suun kautta ennen ADM:ää eikä sen jälkeen.

**Tulos**

Helpottaako alaleuan eteneminen nenähengitystä midatsolaamilla rauhoitetuilla ihmisillä?

**Esimerkki 9.1720**

Angiotensiini II stimuloi verisuonten sileiden lihassolujen (VSMC) kasvua, ja sitä pidetään tärkeänä välittäjänä intiman paksuuntumisessa verisuonivaurion jälkeen. Viimeaikaiset todisteet ovat osoittaneet, että VSMC:n apoptoosilla on merkittävä rooli vasteessa pallovammalle, ja siksi tutkimme angiotensiinikonvertaasin (ACE) eston vaikutusta VSMC:n apoptoosiin ja verisuonivaurion muodostumiseen rottien pallovammamallissa.", "Urospuolisille Sprague-Dawley-rotille tehtiin kaulavaltimon pallovamma ja niille annettiin satunnaistetusti vakioruokavalio tai ruokavalio, jonka juomaveteen lisättiin 1 mg/ml kaptopriilia. Eläimet uhrattiin 2 ja 14 päivää vamman jälkeen, jolloin arvioitiin apoptoosi ja proliferaatio in situ terminaalisen deoksinukleotidyylitransferaasin välityksellä tapahtuvalla dUTP-biotiini-nick end -leimauksella (TUNEL) ja proliferoivan solun ydinantigeenin (PCNA) immunohistokemialla. Verisuonten poikkileikkaukset tehtiin 14 päivää vamman jälkeen mikroskooppisella morfometrialla ja solujen kokonaismäärät määritettiin.", "2 päivää pallovamman jälkeen kaptopriililla käsitellyillä eläimillä TUNEL-positiivisten VSMC-solujen prosenttiosuus mediaalisella alueella lisääntyi merkittävästi (12 +/- 4 % vs. 1 +/- 1 %; P < 0,05) verrattuna kontrolleihin. Tämä varhaisen apoptoosin lisääntyminen liittyi vähentyneeseen intimaalisolujen määrään 14 päivää vamman jälkeen (238 +/- 47 solua/poikkileikkaus vs. 449 +/- 75 solua/poikkileikkaus; P < 0,05) ja neointimaalimuodostuksen vähenemiseen (0,13 +/- 0,02 mm2 vs. 0,23 +/- 0,04 mm2; P < 0,05). Kaptopriilin anto ei muuttanut merkittävästi PCNA-positiivisten VSMC:iden fraktiota poikkileikkausta kohti 2 tai 14 päivää vamman jälkeen.

**Tulos**

Edistääkö aCE:n esto apoptoosia rotan kaulavaltimoiden pallovamman jälkeen?

**Esimerkki 9.1721**

Pyrimme tutkimaan kaliumkanavien osuutta forskoliinin ja 1,9-dideoksiforskoliinin vaikutuksessa kohdun supistuvuuteen tiineellä rotalla.", "16 päivän tiineyspäivinä olleiden rottien kohdun sarvien keskiosista otetut renkaat asetettiin elinkammioihin, jotka sisälsivät fysiologista suolaliuosta, jossa oli 5 % hiilidioksidia ilmassa (37 astetta C:ssa, pH noin 7,4) isometrisen jännityksen rekisteröintiä varten 2 g:n passiivisen jännityksen alaisena. Tutkittiin forskoliinin ja 1,9-dideoksiforskoliinin kumulatiivisten pitoisuuksien vaikutuksia adenylaattisyklaasin estäjän (MDL-12,330A, 10(-5) mol/l), epäselektiivisen kaliumkanavan salpaajan (tetrabutyyliammonium, 10(-4) mol/l) tai adenosiinitrifosfaatti-riippuvaisen kaliumkanavan salpaajan (glibenklamidi, 10(-5) mol/l) puuttuessa tai läsnä ollessa.', 'Sekä forskoliini että vähäisemmässä määrin 1,9-dideoksiforskoliini estävät kohdun supistuksia. Tetrabutyyliammonium, glibenklamidi ja MDL-12, 330A heikensivät forskoliinin vaikutuksia, kun taas glibenklamidi oli vähemmän tehokas 1,9-dideoksiforskoliinia vastaan.

**Tulos**

Ovatko adenylaattisyklaasi ja kaliumkanavat osallisina forskoliinin ja 1,9-dideoksiforskoliinin aiheuttamassa raskaana olevan rotan kohdun supistuvuuden estossa?

**Esimerkki 9.1722**

Bacillaarinen angiomatoosi on harvinainen pseudoneoplastinen angioproliferatiivinen leesio, jota esiintyy aids-potilailla. Tämä tila on yhdistetty Bartonella henselae- ja Bartonella quintana -infektioihin. Ihmisen herpesvirus 8:n (HHV-8) uskotaan olevan aiheuttaja Kaposin sarkoomalle, vasoproliferatiiviselle kasvaimelle, jota esiintyy myös yleisesti aids-potilailla. HHV-8:n esiintymistä tutkittiin kohortissa potilaita, joilla oli bakillaarinen angiomatoosi.", "Kahdeksan ihon tapausta, joissa oli biopsialla vahvistettu bakillaarinen angiomatoosi, tutkittiin HHV-8:n varalta käyttäen tavanomaista liuosfaasipolymeraasiketjureaktiota (PCR).", "Yhdessäkään bakillaarisessa angiomatoosissa ei ollut HHV-8-dna:ta.", "HHV-8:n DNA:ta ei ollut yhdessäkään bakillaarisessa angiomatoosissa.".

**Tulos**

Liittyykö hHV-8 ( KSHV ) bakillaariseen angiomatoosiin?

**Esimerkki 9.1723**

Tutkimme kudosplasminogeenin aktivaattorin ja iskemian yhteisvaikutusta keskimmäisen aivovaltimon (MCA) reaktiivisuuteen selvittääksemme, oliko MCA:n epänormaali toiminta 2 tunnin iskemian jälkeen pahempi rekombinanttiplasminogeenin aktivaattorilla (rtPA) perfusoiduissa valtimoissa.', 'Aivojen fokaalisen iskemian intraluminaalisen ompeleen mallilla aiheutettiin rotille 2 tunnin iskeeminen, jonka jälkeen tukkeutuneet MCA:t poistettiin ja niitä tutkittiin in vitro arteriografijärjestelmällä, joka mahdollisti transmuraalisen paineen (TMP) hallinnan ja luumenin halkaisijan mittaamisen. Valtimot olivat joko ei-iskeemisiä (kontrolli; n=8), ei-iskeemisiä ja perfusoitu 400 mikrog/ml rtPA:lla (rtPA; n=5), iskeemisiä (ISC; n=6) tai iskeemisiä ja perfusoitu 400 mikrog/ml rtPA:lla (ISC-rtPA; n=6). Yhden tunnin tasapainottamisen jälkeen 75 mmHg:n paineessa TMP nostettiin 125 mmHg:iin ja luumenin halkaisija mitattiin kussakin paineessa. Tämän jälkeen määritettiin reaktiivisuus asetyylikoliinille (ACh, 0,1-10,0 mikromol/l) ja serotoniinille (0,01-10 mikromol/l).", "Kontrollivaltimot reagoivat myogeenisesti paineeseen ja lisäsivät tonuksen määrää 18,5+/-3,8 %:sta 75 mmHg:n paineessa 24,8+/-3,0 %:iin 125 mmHg:n paineessa (P<0,05), mikä pienensi läpimittaa 241+/-7:stä 232+/-6:een mikromooliin. Sitä vastoin kaikkien muiden ryhmien tonus väheni 125 mm Hg:n paineessa, mikä osoitti myogeenisuuden häviämistä. Kunkin ryhmän prosentuaalinen tonus 75 ja 125 mm Hg:n välillä oli rtPA, 16,0+/-4,5 % vs. 11,8+/-3,8 %; ISC, 23,5+/-4,5 % vs. 13. 5+/-3,1 %; ja ISC-rtPA, 23,5+/-4,2 % verrattuna 12,3+/-3,2 %:iin (P<0,05 kaikissa). Lumenin läpimitan prosentuaalinen kasvu kullakin ACh-pitoisuudella väheni kaikissa ryhmissä kontrolliin verrattuna; ISC-rtPA-valtimot reagoivat vähiten, mikä viittaa rtPA:n additiiviseen vaikutukseen iskeemisissä valtimoissa. Lumenin läpimitan prosentuaalinen kasvu 10(-5)mol/l ACh:lla oli 23+/-4 % kontrollissa verrattuna 15+/-2 %:iin rtPA:ssa; 17+/-3 % ISC-valtimoissa (P<0,05) ja 8+/-2 % ISC-rtPA-valtimoissa (P<0,01). Herkkyys serotoniinille väheni yhtä paljon kaikissa ryhmissä verrattuna kontrolliin: EC(50) (mikromol/l) oli 0,06+/-0,01 kontrollissa, 0,17+/-0,02 rtPA:ssa, 0,22+/-0,07 ISC:ssä ja 0,16+/-0. 04 ISC-rtPA:ssa (P<0,05).

**Tulos**

Lisääntyykö aivovaltimon reaktiivisuuden postiskeeminen heikentyminen kudosplasminogeeniaktivaattorin läsnäollessa?

**Esimerkki 9.1724**

Keuhkoputkien karsinoidikasvaimet voidaan jakaa tyypillisiin ja epätyypillisiin karsinoideihin niiden histologisten ja kliinisten piirteiden perusteella. Epätyypillisillä karsinoideilla on yleensä vähemmän ennustettava biologinen käyttäytyminen, ja niiden ennuste on huonompi kuin tyypillisten karsinoidien. Kirjoittajat tutkivat apoptoosia ja apoptoosia säätelevien Bcl-2-, Bax-, Bak- ja Mcl-1-proteiinien ilmentymistä 21 tyypillisessä ja 10 epätyypillisessä bronkopulmonaalisessa karsinoidikasvaimessa. Näiden kasvaintyyppien kasvua erottavien piirteiden löytämiseksi tutkittiin myös p53-proteiinin ja proliferaatiomarkkerin Ki-67 ilmentymistä. Lopuksi parametreja verrattiin kliinisiin seurantatietoihin.", "31 bronkopulmonaalista karsinoidikasvainta tutkittiin käyttämällä apoptoosin toteamiseksi DNA:n 3'-loppumerkintää (TUNEL) ja immunohistokemiallisia värjäysmenetelmiä Bcl-2:n, Baxin, Bakin, Mcl-1:n, p53:n ja Ki-67:n toteamiseksi formaliiniin kiinnitetyissä, parafiiniin upotetuissa kudosnäytteissä.", "Apoptoosi-indeksit (AI) olivat yleisesti ottaen alhaisia (keskiarvo 0,18 %), mutta korkeampia AI-indeksejä (> 0,5 %) havaittiin huomattavasti useammin epätyypillisissä kuin tyypillisissä karsinoideissa (P < 0,008) yhdessä lyhentyneen elossaoloajan kanssa (P < 0. 008). Apoptoosin ja Bcl-2-, Bax-, Bak- tai Mcl-1-ekspression välillä ei havaittu yhteyttä. P53-proteiinin ilmentymistä havaittiin vain kolmessa epätyypillisessä karsinoidissa, joiden AI oli myös merkittävästi korkeampi kuin p53-negatiivisten kasvainten (P < 0,03). Ki-67-indeksillä mitatut proliferaatiomäärät olivat epätavallisen alhaisia; korkeimmat proliferaatiomäärät havaittiin epätyypillisissä karsinoideissa. AI:n ja Ki-67-indeksien välillä oli positiivinen korrelaatio (P < 0,01).

**Tulos**

Onko epätyypillisillä bronkopulmonaalisilla karsinoideilla taipumusta lisääntyneeseen apoptoottiseen ja proliferatiiviseen aktiivisuuteen?

**Esimerkki 9.1725**

Terlipressiini alentaa portaalipainetta. Sen vaikutuksia suonikohjujen paineeseen on kuitenkin tutkittu vain vähän. Tässä tutkimuksessa selvitettiin terlipressiinin variksen, splanktonin ja systeemisen hemodynamiikan vaikutuksia.", "Tutkittiin 20 kirroosipotilasta, joilla oli ruokatorven variksia asteen II-III ja portaalipaine > tai =12 mmHg. Saatiin maksalaskimon painegradientti, variksenpaine ja systeemiset hemodynaamiset parametrit. Lähtötasomittausten jälkeen kaksoissokkohoidossa 14 potilasta sai 2 mg/iv terlipressiini-injektion ja kuusi potilasta lumelääkettä. Samat mittaukset toistettiin 60 minuuttia myöhemmin.", "Ryhmien välillä ei havaittu demografisia tai biokemiallisia eroja perustilassa. Terlipressiini sai aikaan merkittävän laskun variksensisäisessä paineessa 20,9+4,9:stä 16,3+/-4,7 mmHg:iin (p<0,01, -21+/- 16 %), variksen painegradientissa 18,9+/-4,8:sta 13,5+/-6,0 mmHg:iin (p<0.01, -28+/-27 %), arvioitu suonikohjujen seinämäjännitys 78+/-29:stä 59+/-31 mmHg x mm:iin (p<0,01, -27+/-22 %) ja maksalaskimon painegradientti 19,4+/-4,5:stä 16,8+/-5 mmHg:iin (p<0,01, -14+/-12 %) 60 minuutissa. Muutos variksenpaineessa 60 minuutin terlipressiinin annon jälkeen oli suurempi kuin muutos kiilamaksa-laskimopaineessa (-4,7 mmHg vs. -0,5 mmHg, p<0,0001). Terlipressiini aiheutti myös merkittävää sykkeen ja sydänindeksin laskua sekä keskimääräisen valtimopaineen ja perifeerisen verisuoniresistanssin nousua.

**Tulos**

Vähentääkö terlipressiini tehokkaammin suonikohjujen painetta kuin portaalipainetta kirroosipotilailla?

**Esimerkki 9.1726**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, parantaako ylipainehappihoito (HBOT) palautumista liikunnan aiheuttaman lihasvamman jälkeen.", "Terveet mieshenkilöt (N = 24) jaettiin satunnaisesti joko lumelääkeryhmään tai HBOT-ryhmään. Koehenkilöiltä testattiin oikean kyynärpään taivuttajien maksimaalinen isometrinen voima (ennen harjoitusta). Kukin koehenkilö suoritti sitten kyynärpään taivuttajalihasryhmän suuritehoisen eksentrisen harjoituksen viivästyneen lihasarkuuden (DOMS) aikaansaamiseksi. Seitsemänä peräkkäisenä päivänä tämän harjoituksen jälkeen koehenkilöt altistettiin 2,5 ATA:n hyperbaariselle ympäristölle 60 minuutin ajan, jolloin he saivat joko normoksisen seoksen (P(I)O2 = 0,2 ATA; plaseboryhmä) tai hyperoksisen kaasuseoksen (P(I)O2 = 2,5 ATA; HBOT-ryhmä). Ennen eksentristä harjoittelua ja päivittäin seuraavien 10 d:n ajan mitattiin kyynärpään taivuttajalihasten maksimaalinen isometrinen lihasvoima, oikean olkavarren ympärysmitta ja koetun lihasarkuuden arviointi.', 'Isometrinen voima väheni merkittävästi harjoitusta edeltävästä 25,1 +/- 3,8 kp:n tasosta harjoituksen jälkeiseen 12,0 +/- 4,6 kp:n tasoon HBOT-ryhmässä ja 24,6 +/- 3,4 kp:n tasosta 12,5 +/- 3,7 kp:n tasoon lumelääkeryhmässä. Kymmenen päivän toipumisjakson aikana lihasvoiman palautumisnopeudessa ei ollut eroa näiden kahden ryhmän välillä. Koettu arkuus oli suurimmillaan noin 48 tunnin kuluttua harjoituksesta, eikä ryhmien välillä ollut eroa. Myös harjoituksen aiheuttama käsivarren ympärysmitan kasvu oli samanlaista molemmissa ryhmissä.

**Tulos**

Vaikuttaako ylipainehappihoito viivästyneestä lihasarkuudesta toipumiseen?

**Esimerkki 9.1727**

Keuhkojen puhallus aiheuttaa sydän- ja verisuonitautien suppressiota rintakehän sisäisen paineen nousun ja hermostollisten mekanismien kautta. Mekanismien tutkimiseksi mitattiin sykkeen (HR) ja valtimoverenpaineen (AP) vasteet keuhkojen puhallukseen ennen ja jälkeen keuhkoputkien suihkuttamisen lidokaiinilla hengitystierefleksin tukahduttamiseksi. Tutkimukseen osallistui kolmekymmentä naista. Yhden ryhmän (n = 20, ryhmä BT) henkitorvet intuboitiin kaksilumenisten putkien avulla. Toinen ryhmä (n = 10, ryhmä TT) sai tavallisen endotrakeaaliputken. Kaikkia tutkittiin yleisanestesiassa käyttäen typpioksidia, isofluraania ja lihasrelaksaatiota tiopentaali-induktion jälkeen. Jokaisen potilaan hengitystiepainetta nostettiin 3 s ajan, ja HR:n ja AP:n muutokset mitattiin. Keuhkojen puhallus toistettiin sen jälkeen, kun 5 ml 4-prosenttista lidokaiinia oli ruiskutettu pääkeuhkoputkiin yksipuolisesti ryhmässä BT tai kaksipuolisesti ryhmässä TT. Kardiovaskulaarisissa vasteissa ei ollut merkittäviä eroja vasemman ja oikean keuhkon puhalluksen välillä, kun paine oli 20 ja 30 cm H(2)O. Molemmat keuhkot 20 cm H(2)O:n paineella puhallettuina aiheuttivat sydämen sykkeen nousun ja AP:n merkittävästi suuremman laskun kuin yksipuolisessa puhalluksessa. Keuhkoputkien anestesia poisti sydämen sykkeen nousun, mutta ei AP:n laskua. Keuhkojen puhallus 30 cm H(2)O:n paineella aiheutti merkittävää HR:n ja AP:n laskua, johon paikallispuudutus ei vaikuttanut. Nämä tulokset osoittavat, että keuhkojen puhalluksen aiheuttamat kardiovaskulaariset vasteet nukutetuilla ihmisillä ovat pääasiassa rintakehän sisäisen paineen nousun suora vaikutus, vaikka hengitysteiden mekanoreseptoreiden stimulaation kautta indusoitu sympaattinen afferentti aktiivisuus vaikuttaa osaltaan.

**Tulos**

Tukahduttaako lidokaiinilla tehty paikallinen hengitystieanestesia osittain kardiovaskulaariset vasteet keuhkojen puhallukseen?

**Esimerkki 9.1728**

Aiemmassa työssämme oli osoitettu somatoanalinen refleksi. Koska typpioksidilla on tärkeä rooli sisäisen peräaukon sulkijalihaksen rentoutumisen välittäjänä, tarkoituksenamme oli tutkia, estääkö paikallinen somatoterminen stimulaatio sisäisen peräaukon sulkijalihaksen toimintaa stimuloimalla typpioksidin vapautumista nitrergisten neuronien välityksellä ja miten se estää sitä, sekä selvittää mahdollista mekanismia.", "Sisäisen peräaukon sulkijalihaksen aktiivisuutta mitattiin nukutetuilla kaneilla jatkuvasti perfusoitujen, avoimen kärjen manometristen menetelmien avulla. Paikallinen somatoterminen stimulaatio saatiin aikaan asettamalla sähkölämmityssauva 1 cm:n etäisyydelle ihoalueesta oikealle popliteaalialueelle. Reaktioita manipuloitiin edelleen esikäsittelemällä kaneja typpioksidin synteesiin liittyvillä agonisteilla tai antagonisteilla.", "Anaalin sisäisen sulkijalihaksen motiliteetti ennen paikallista somatotermistä stimulaatiota ja sen aikana oli merkittävästi erilainen (tooninen paine (keskiarvo +/-keskiarvon keskivirhe), 5.,.4 +/- 0,3 vs. 4,9 +/- 0,3 mmHg, P = 0,0195; faasinen paine, 3,9 +/- 0,6 vs. 2,9 +/- 0,4 mmHg, P = 0,0002; faasisten supistusten taajuusjakauma (huipusta huipulle -väli), 28,9 +/- 3,7 vs. 65,3 +/- 10,4 sekuntia, P = 0,0001). Vaste alkoi noin minuutin kuluttua paikallisesta somatotermisestä stimulaatiosta, kun ihon lämpötila oli 41 +/- 0,3 astetta C. Anaalista vastetta ei havaittu, kun paikallista somatotermistä stimulaatiota sovellettiin kontrollialueelle. Paikallisen somatotermisen stimulaation aiheuttamaa peräaukon sisäisen sulkijalihaksen rentoutumista ei estänyt esikäsittely atropiinilla, propranololilla tai fentolamiinilla (tooninen paine, 5,8 +/- 1 vs. 5,2 +/- 0,8 mmHg, P = 0.038; faasinen paine 4,2 +/- 0,9 vs. 3,1 +/- 0,6 mmHg, P = 0,020; huipusta huippuun -väli 27,2 +/- 4,3 vs. 52,9 +/- 14,5 sekuntia, P = 0,043), mutta se estettiin kokonaan esikäsittelyllä typpioksidisynteesin estäjällä. Typpioksidisynteesin estäjän vaikutus voitiin kumota esikäsittelyllä L-arginiinilla (tooninen paine, 6 +/- 0,7 vs. 5,6 +/- 0,7 mmHg, P = 0,047; faasinen paine, 4,7 +/- 0,7 vs. 3,9 +/- 0,5 mmHg, P = 0,048; huippu-huippu -intervalli, 23,8 +/- 3 vs. 33 +/- 3,7 sekuntia, P = 0,048) mutta ei D-arginiinilla.

**Tulos**

Estääkö paikallinen somatoterminen stimulaatio peräaukon sisäisen sulkijalihaksen motiliteettia typpioksidin nitrergisen neuraalisen vapautumisen kautta?

**Esimerkki 9.1729**

Liukoinen piidioksidi, joka on kaikkialla ravinnossa esiintyvä ainesosa, voi olla ravinnon alumiinin luonnollinen ligandi ja ehkäistä sen kertymistä ja myrkyllisyyttä eläimissä. Aiemmat tutkimukset alumiinin imeytymisen ja myrkyllisyyden estämisestä liukoisen piidioksidin avulla ovat kuitenkin tuottaneet ristiriitaisia tuloksia. Tunnistimme äskettäin liukoisen piidioksidipolymeerin, oligomeerisen piidioksidin, jolla on paljon suurempi affiniteetti alumiiniin kuin monomeerisellä piidioksidilla ja joka voi olla mukana alumiinin sitomisessa.', 'Käyttämällä (26)Al:a merkkiaineena tutkimme oligomeerisen ja monomeerisen piidioksidin vaikutuksia alumiinin biologiseen hyötyosuuteen (tutkimus 1) ja vertasimme oligomeerisen ja monomeerisen piidioksidin piin saatavuutta ihmisen ruoansulatuskanavassa (tutkimus 2).', 'Tutkimuksessa 1 kolme tervettä vapaaehtoista nautti kukin pelkkää alumiinia (kontrolli), alumiinia oligomeerisen piidioksidin (17 mg) kanssa ja alumiinia monomeerisen piidioksidin (17 mg) kanssa. Tutkimuksessa 2 viisi tervettä vapaaehtoista nautti sekä oligomeerisen että monomeerisen piidioksidin muotoja (34 mg). Seerumin- ja virtsanäytteistä analysoitiin alumiini ja pii.", "Oligomeerinen piidioksidi vähensi alumiinin saatavuutta 67 % (P = 0,01) kontrolliin verrattuna, kun taas monomeerinen piidioksidi ei vaikuttanut (P = 0,40). Monomeerinen piidioksidi imeytyi helposti ruoansulatuskanavasta ja erittyi sitten virtsaan (53 %), kun taas oligomeerinen piidioksidi ei imeytynyt eikä erittynyt havaittavasti.

**Tulos**

Estääkö oligomeerinen mutta ei monomeerinen piidioksidi alumiinin imeytymistä ihmisissä?

**Esimerkki 9.1730**

Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että solunsisäiset transduktioreitit ja neurotrofiset tekijät osallistuvat masennuslääkkeiden vaikutukseen. Näissä reiteissä tapahtuva sopeutuminen voi viime kädessä vaikuttaa neuronien elektrofysiologisiin ja morfologisiin ominaisuuksiin. Olemme aiemmin osoittaneet, että toistuvalla sähköärsytysstimulaatiolla, joka on turvallinen ja tehokas masennuslääkehoito, on syvällisiä vaikutuksia rotan hippokampuksen synaptiseen liitettävyyteen ja plastisuuteen. Tässä tutkimme, ovatko nämä elektrofysiologiset ominaisuudet yhteisiä kemiallisen masennuslääkkeen, fluoksetiinin, kanssa.", "Vertailla kahden hyvin erilaisen masennuslääkehoidon elektrofysiologisia ja kognitiivisia vaikutuksia: toistuva sähköpaineluärsytys (rECS) ja serotoniinispesifisen takaisinoton estäjän (SSRI), fluoksetiinin, krooninen antaminen.", "Rotat altistettiin joko rECS:lle tai päivittäiselle fluoksetiinin annostelulle 15 vuorokauden ajan.". Tämän jälkeen eläimet nukutettiin ja hammaskentän eksitatorisen postsynaptisen potentiaalin (fEPSP) ominaisuudet mitattiin ennen ja jälkeen pitkäaikaisen potentiaation (LTP) indusoimisen korkeataajuisella perforanttireitin stimulaatiolla. Erillisessä kokeessa määritettiin rECS:n ja kroonisen fluoksetiinin annon vaikutukset Morrisin vesisulakkeessa suoritettavan avaruudellisen oppimistehtävän omaksumiseen ja säilyttämiseen.", "Krooninen fluoksetiinin anto ja rECS aiheuttivat samanarvoisia lisäyksiä dentaatin fEPSP:ssä verrattuna vastaaviin kontrolliryhmiin. LTP:n induktio heikentyi molemmissa ryhmissä. Fluoksetiinihoito ei sitä vastoin vaikuttanut spatiaaliseen oppimiseen, mutta se heikkeni merkittävästi rECS:n jälkeen.

**Tulos**

Onko toistuvalla ECS:n ja fluoksetiinin antamisella samanlaiset vaikutukset hippokampuksen synaptiseen plastisuuteen?

**Esimerkki 9.1731**

Arvioimme kvantitatiivisesti kollageenin ja sileän lihaskudoksen matriisin suhdetta virtsanjohtimen ja lantion liitoksen tukkeutumisessa ja vertasimme suhdetta tukkeutumisasteeseen, potilaan ikään ja postoperatiiviseen munuaisten palautumiseen.", "Analysoimme 65 potilaan, joilla oli virtsanjohtimen ja lantion liitoksen tukkeuma, ja 6 normaalin kontrolliryhmän histologisia leikkauksia. Morfologisia ja toiminnallisia luokitusjärjestelmiä mukautettiin munuaistukoksen asteen määrittämiseksi. Sileän lihaksen ja kollageenikudoksen tutkimiseksi leikkeet värjättiin Massonin trikromilla. Kollageenin ja sileän lihaksen kaksi erillistä populaatiota tunnistettiin, ja kudosmatriisisuhde laskettiin värikuva-analyysin avulla.", "Keskimääräinen kudosmatriisisuhde plus tai miinus keskihajonta oli 1,32+/-0,79 kaikilla potilailla, joilla oli virtsanjohtimen ja lantion liitoskohdan obstruktio, mutta vain 0,30+/-0,10 normaaleissa kontrolleissa (p <0,0001). Näytti siltä, että mitä pienempi kudosmatriisin suhde oli, sitä paremmin leikkauksen jälkeinen hydronefroosi parani (r = -0,50, p = 0,0001). Munuaistoiminnan parempi palautuminen pyeloplastian jälkeen havaittiin kudosmatriisisuhteen pienentyessä (r = -0,43, p = 0,0004). Jaoimme potilaat kudosmatriisisuhteen mukaan ryhmiin 1--suhde 1 tai vähemmän, 2--suhde suurempi kuin 1-1,5 ja 3--suhde suurempi kuin 1,5 määrittääksemme yksityiskohtaisemman ja kliinisesti sovellettavissa olevan korrelaation kudosmatriisisuhteen ja postoperatiivisten munuaisten toiminnallisten muutosten välillä. Ryhmässä 1 havaittiin parempi postoperatiivisen munuaistoiminnan paraneminen kuin ryhmässä 3 (p = 0,002). Myös kudosmatriisisuhde kasvoi potilaan iän myötä (r = 0,33, p = 0,007).

**Tulos**

Auttaako kollageenin ja sileän lihaksen suhde ennusteen ennustamisessa pyeloplastikan jälkeen?

**Esimerkki 9.1732**

Heikentynyt insuliiniherkkyys on yhdistetty krooniseen sydämen vajaatoimintaan (CHF). Liikunnalla on suotuisa vaikutus insuliiniherkkyyteen terveillä henkilöillä. Sitä käytetään myös liitännäishoitona CHF-potilailla. Tutkimme satunnaistetun hoidon vaikutusta seerumin lipidipitoisuuksiin ja insuliiniherkkyyteen celiprololilla, joka on verisuonia laajentava beeta(1)-adrenoseptoriantagonisti, 200 mg kerran vuorokaudessa (n=20) tai lumelääkkeellä (n=11), CHF-potilailla. Lisäksi kaikki koehenkilöt osallistuivat 6 kuukauden mittaiseen liikuntaharjoitteluprotokollaan. Kolmetoista tutkittavaa celiprololiryhmässä ja kahdeksan tutkittavaa kontrolliryhmässä sai lisäksi beeta(1)-adrenoseptoriantagonistia osana räätälöityä CHF-hoitoa. Insuliiniherkkyys määritettiin hyperinsulinemisen euglykeemisen clamp-testin avulla (diabeetikoita ei otettu huomioon, n=11 celiprololiryhmässä ja n=8 lumelääkeryhmässä).", "Insuliiniherkkyysindeksi (ISI) nousi 33 % (P<0,05) celiprololiryhmässä ja 17 % (NS) kontrolliryhmässä. Keskimääräinen nousu koko ryhmässä oli 20 % [68,2+/-11,5:stä 81,7+/-10,7 ml/min/kg (mU/l), P<0,05]. Kokonaiskolesterolitasossa ei havaittu muutosta. HDL-kolesterolipitoisuus nousi 12 % (0,98+/-0,05:stä 1,10+/-0,05 mmol/l:ään, P<0. 005) ja HDL:n ja kokonaiskolesterolin suhde 15 % ja HDL/LDL-kolesterolin suhde 16 % (P<0,005). Seerumin paaston HDL-kolesterolipitoisuuden nousu oli suurempaa selliprololihoitoryhmässä (P<0,05). Lähtötilanteessa ISI korreloi maksimaalisen hapenottokyvyn (r=0. 65, P<0,0001) ja painoindeksin (r=-0,55, P<0,001) kanssa. ISI:n muutos korreloi heikosti lihaskuntokyvyn paranemisen kanssa (r=0,53, P<0,05).

**Tulos**

Lisääkö seliprololi liikunnan vaikutusta insuliiniherkkyyteen ja seerumin rasva-arvoihin kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa?

**Esimerkki 9.1733**

Tunnistetaan aikuisen ja kehittyvän jyrsijän silmän solut, jotka ilmentävät geeniä, joka koodaa plasminogeenin aktivaattori-inhibiittori-1:tä (PAI-1), joka on tärkeä osa fibrinolyyttistä järjestelmää.", "PAI-1:n mRNA:ta paikallistettiin kryostaatti-ohutleikkeistä in situ hybridisaatioanalyysin avulla käyttäen spesifisiä 35S-merkittyjä riboprobeja.". PAI-1:n aktiivisuus testattiin kammionesteessä käyttäen yksivaiheista käänteistä zymografiaa.", "Aikuisen silmässä PAI-1 mRNA:ta havaittiin yksinomaan sädekehien epiteelisoluissa, ensisijaisesti niiden kärjissä. Lisäksi PAI-1:n aktiivisuutta havaittiin kammionesteessä. PAI-1 mRNA:ta havaittiin ensimmäisen kerran sädekehän epiteelissä alkion 18,5. päivänä, jolloin sädekehä on saavuttanut pitkälle edenneen kehitysvaiheen. PAI-1 mRNA:ta havaittiin myös verkkokalvon gangliosolukerroksessa postnataalipäivinä 1-4, jolloin angiogeneesi tapahtuu.

**Tulos**

Paikallistuuko plasminogeenin aktivaattori-inhibiittori-1:n mRNA jyrsijän silmän sädekehän epiteeliin?

**Esimerkki 9.1734**

Sen määrittämiseksi, aiheuttaako kolestanoli sarveiskalvon endoteelin ja linssin epiteelisolujen kuoleman in vitro.", "Sarveiskalvon endoteelin ja linssin epiteelisoluja viljeltiin minimaalisessa välttämättömässä elatusaineessa, jossa oli 10 % nautaeläinten sikiöseerumia ja joka sisälsi 10 mikrogrammaa/ml kolesterolia etanolissa, 10 mikrogrammaa/ml kolestanolia etanolissa tai 1 %:n etanolia. Nämä solut, jotka värjättiin käyttäen terminaalisen deoksinukleotidyylitransferaasin (TdT) dUTP-nick-end labeling (TUNEL) -menetelmää, analysoitiin lasersytometrillä. Solujen ICE- ja CPP32-proteaasien aktiivisuus mitattiin myös.", "Sekä sarveiskalvon endoteeli- että linssiepiteelisoluissa, joita viljeltiin 10 mikrog/ml kolestanolilla, havaittiin merkittävää elinkelpoisuuden menetystä. Näiden 10 mikrog/ml kolestanolia viljeltyjen solujen tumat värjäytyivät useammin kuin 10 mikrog/ml kolesterolia tai 1 % etanolia saaneiden solujen tumat. Apoptoottisen DNA:n pirstoutumisen kvantitatiivinen analyysi vahvisti, että kolestanoli indusoi näiden solujen apoptoosia ajasta riippuvaisella tavalla. Interleukiini-1beta-konvertoivan entsyymin (ICE) ja CPP32-proteaasin aktiivisuus 10 mikrog/ml kolestanolia saaneilla soluilla oli merkittävästi suurempi kuin kontrollisoluilla havaitut aktiivisuudet.

**Tulos**

Aiheuttaako kolestanoli sarveiskalvon endoteeli- ja linssiepiteelisolujen apoptoosia?

**Esimerkki 9.1735**

Tutkitaan ihmisen sidekalvon fibroblastien vaikutusta ihmisen perifeerisen veren eosinofiilien eloonjäämiseen ja toiminnalliseen aktiivisuuteen.", "Eosinofiilit puhdistettiin negatiivisella immunoselektiolla [magneettisesti aktivoitu solusorturi (MACS), puhtaus > 97 %] vapaaehtoisilta, joilla oli lievä atopia. Fibroblasteja kasvatettiin terveiden luovuttajien sidekalvonäytteistä. Eosinofiilejä viljeltiin konfluenttisten sidekalvon fibroblastien monokerroksissa tai pelkällä elatusaineella. Eosinofiilien eloonjäämistä arvioitiin trypan sinisen poissulkemistestillä. Eosinofiilien kiinnittymistä arvioitiin laskemalla kiinnittyneet solut viljelmien pesun jälkeen. Eosinofiilien elinkelpoisuutta ja tarttuvuutta kokoviljelmässä arvioitiin myös granulosyyttien ja makrofagien kolonioita stimuloivan tekijän (GM-CSF), interleukiinin (IL)-3:n ja IL-5:n neutraloivien vasta-aineiden läsnä ollessa. Yhteiskulturoidut eosinofiilit aktivoitiin lipopolysakkaridilla (LPS) 4 päivän viljelyn jälkeen, ja eosinofiiliperoksidaasin (EPO) vapautuminen määritettiin niiden aktivoitumisen merkkiaineeksi.", "Eosinofiilien elinkelpoisuus oli konjunktivaalisten fibroblastien kanssa yhteenkulturoiduissa eosinofiileissä merkitsevästi lisääntynyt 35,9 % (P = 0,004) ja 12,8 % (P = 0,003) vastaavasti 4. ja 8. päivänä.". Fibroblastikonditionoitu väliaine ei lisännyt eosinofiilien eloonjäämistä. Eosinofiilien eloonjäämisen lisääntymistä kokoviljelyssä estivät osittain anti-GM-CSF (P = 0,019), anti-IL-3 (P = 0,033) tai anti-IL-5 (P = 0,011), kun taas pelkkä anti-GM-CSF vähensi eosinofiilien tarttumista (P = 0,034). LPS-aktivointi eosinofiileissä, joita viljeltiin 4 päivää sidekalvon fibroblastien kanssa, aiheutti suuremman EPO:n vapautumisen kuin tuoreissa eosinofiileissä (P = 0,01).

**Tulos**

Parantavatko sidekalvon fibroblastit perifeerisen veren eosinofiilien selviytymistä ja toiminnallista aktiivisuutta in vitro?

**Esimerkki 9.1736**

Määritettiin alle 50-vuotiaiden naisten seulonnan tehokkuus, jos heillä oli merkittävä rintasyöpä suvussaan.", "Yhdistyneessä kuningaskunnassa sijaitsevien 22 rintayksikön, joiden todettiin pystyvän toimittamaan tietoja, tulokset kartoitettiin ja koottiin yhteen alueellisten tietohallinnoijien tai rintasyövän erikoislääkäreiden kautta.", "Analysoitiin 8783 seulotun naisen tiedot ja 9075 seurantavuoden tiedot.", "Analysoitiin 8783 seulotun naisen ja 9075 seurantavuoden tiedot. Syövän ilmaantuvuus oli 11,3/1000/vuosi. Syövän toteamisprosentti oli 4,78/1000 yleisessä seulonnassa ja 4,52/1000 satunnaiseulonnassa. Mediaani-ikä diagnoosin tekohetkellä oli 43 vuotta. Välivaiheen syöpien määrä oli 2,45/1000. Vertailu National Health Servicen 50-64-vuotiaille naisille suunnattuun rintojen seulontaohjelmaan osoitti, että syövän havaitsemisaste ja duktaalisen in situ -syövän esiintyvyys olivat samankaltaisia. Tässä tutkimuksessa seulonnassa havaittujen syöpien patologiset ominaisuudet viittaavat vahvasti siihen, että näiden naisten ennuste on suotuisampi kuin silloin, kun syöpä olisi todettu oireenmukaisesti.

**Tulos**

Onko naisten, joilla on suvussaan rintasyöpä, seulonta -- British Familial Breast Cancer Groupin tulokset?

**Esimerkki 9.1737**

Metotreksaatti on säästänyt steroideja joillakin kroonista sarkoidoosia sairastavilla potilailla. Halusimme selvittää, voiko metotreksaatti olla steroidia säästävä sarkoidoosin kortikosteroidihoidon ensimmäisen vuoden aikana.", "Potilaat, joilla oli uusi oireinen tauti neljän viikon kuluessa prednisonihoidon aloittamisesta, satunnaistettiin saamaan joko metotreksaattia tai lumelääkettä seuraavan vuoden ajan. Heitä käytiin kuukausittain, ja prednisoniannosta pienennettiin ennalta määritellyn aikataulun mukaisesti.", "24:stä mukana olleesta potilaasta vain 15 sai vähintään kuuden kuukauden hoidon. Koska metotreksaatti vaikuttaa vaikuttavan vasta kuuden kuukauden kuluttua, arvioitiin vain ne potilaat, jotka saivat vähintään kuusi kuukautta hoitoa. Prednisonin määrä vuorokaudessa väheni molemmissa ryhmissä: metotreksaatti (ensimmäiset 6 kk: Mediaani 26 (vaihteluväli 15-37) mg/vrk); toiset 6 kuukautta 8 (1-22) mg/vrk, p < 0,01) ja lumelääke (ensimmäiset 6 kuukautta 28 (24-33) mg/vrk; toiset 6 kuukautta 16 (11-22) mg/vrk, p < 0,02), ja metotreksaattipotilaat käyttivät vähemmän prednisonia kuin lumelääkepotilaat viimeisten kuuden kuukauden aikana (p < 0,01). Metotreksaattia saaneiden potilaiden painonnousu oli myös vähäisempää. Metotreksaatin ja lumelääkkeen välillä ei ollut eroa toksisuudessa. Eroa metotreksaatin ja lumelääkkeen välillä ei havaittu, kun analysoitiin kaikkia potilaita (mukaan lukien keskeyttäneet potilaat).

**Tulos**

Onko metotreksaatti steroidi säästävä akuutissa sarkoidoosissa : kaksoissokkoutetun, satunnaistetun tutkimuksen tulokset?

**Esimerkki 9.1738**

Määritetään, aiheuttaako jatkuvan elektrodipastakaistan käyttö prekordiaalisissa johtimissa muutoksia elektrokardiografiseen jäljitykseen verrattuna riittävään määrään elektrodipastaa ja aiheuttaako edellinen tila yhtenäisiä morfologioita V1:stä V6:een.', "Verrattiin esikordiaalijohtimissa olevien elektrokardiografisten aaltojen amplitudia ja morfologiaa elektrokardiografisissa jäljityksissä, jotka tehtiin tavanomaisen (kontrolliryhmä) tai liiallisen (jatkuva kaistale) elektrodipastan käytön yhteydessä.", "Yhdelläkään tutkituista 106 potilaasta ei havaittu QRS-morfologian yhdenmukaisuutta V1:stä V6:een. Elektrokardiografiset muutokset, jotka tunnistettiin jatkuvalla elektrodipastakaistalla tehdyissä kuvauksissa ja jotka osoittivat tilastollista merkitsevyyttä kontrolliryhmään verrattuna, olivat seuraavat: P-aallon inversio V1:ssä; T-aallon inversio V1:ssä, V2:ssa ja V3:ssa; R-aaltojen ilmaantuminen V1:ssä ja V2:ssa; S-aaltojen katoaminen V1:ssä; S-aaltojen ilmaantuminen V5:ssä ja V6:ssa; lähes kaikkien aaltojen amplitudin muutokset kaikissa johdoissa.

**Tulos**

Analysoidaanko jatkuvan elektrodipastanauhan vaikutuksia elektrokardiogrammin prekordiaalisiin johtoihin?

**Esimerkki 9.1739**

Verisuonten endoteelin kasvutekijä (VEGF) on hypoksiaa aiheuttava endoteelisolujen spesifinen mitogeeni, joka on angiogeeninen in vivo ja jota säännellään useissa pahanlaatuisissa kasvaimissa. VEGF:ää voidaan käyttää ennustemerkkinä, mutta kirurgisen trauman vaikutusta seerumin VEGF-pitoisuuksiin (S-VEGF) ei tunneta, ja se saattaa vähentää VEGF:n arvoa seerumin merkkiaineena.", "Seurasimme S-VEGF-pitoisuuksia entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä leikkauspotilailla.', 'Kahdeksantoista suuren leikkauksen läpikäyneellä potilaalla S-VEGF:n pitoisuus oli hieman koholla leikkausta edeltävään tasoon verrattuna (mediaani 9,5 pg/ml) ensimmäisenä (mediaani 35 pg/ml; P = 0,0002) ja kolmantena (mediaani 19 pg/ml; P = 0,004) postoperatiivisena päivänä, mutta ei myöhemmissä näytteissä. Kahdeksalla potilaalla pienen leikkauksen jälkeen mitatut tasot eivät eronneet leikkausta edeltävistä tasoista (P = 0,14).

**Tulos**

Lisäävätkö suuret leikkaukset verisuonten endoteelin kasvutekijän seerumipitoisuuksia vain tilapäisesti?

**Esimerkki 9.1740**

Laktoferriinilisäys estää ultraviolettivalo B:n (UV-B) aiheuttamaa hapettumista ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluviljelmissä. Tutkiaksemme laktoferriiniä sisältävien silmätippojen suojaavaa vaikutusta UV-B:n aiheuttamia sarveiskalvovaurioita vastaan in vivo, tutkimme laktoferriinin tehoa rotan UV-B-keratiittimallissa.", "Sprague-Dawley-rotat säteilytettiin >10 kJ/m2 nukutuksen jälkeen, minkä jälkeen sarveiskalvon epiteelivika havaittiin 24 tunnin kuluttua säteilytyksestä. Ennen tai jälkeen annettiin Vehikkeli- tai laktoferriiniä sisältäviä silmätippoja, minkä jälkeen sarveiskalvon epiteelivaurio pisteytettiin fluoresceiinivärjäyksen perusteella.", "Jälkihoito laktoferriinillä ei estänyt sarveiskalvon vaurion laajuutta eikä vaikuttanut haavan paranemiseen.", "Jälkihoito laktoferriinillä ei estänyt sarveiskalvon vaurion laajuutta eikä vaikuttanut haavan paranemiseen. Laktoferriinin esikäsittely paikallisesti annostelemalla esti kuitenkin rotilla UV-B-säteilyn aiheuttaman sarveiskalvon epiteelivian kehittymisen.

**Tulos**

Suojaako laktoferriini UV-B-säteilyn aiheuttamilta sarveiskalvon epiteelin vaurioilta rotilla?

**Esimerkki 9.1741**

Arvioida interleukiini-10:n (IL-10) ja interleukiini-6:n (IL-6) seerumin preoperatiivisten pitoisuuksien kliinistä merkitystä potilailla, joilla on resektiokelpoinen hepatosellulaarinen karsinooma (HCC).", "IL-10 on immunosuppressiivinen tekijä ja IL-6 on monitoiminen sytokiini, jolla on rooli isännän puolustusmekanismeissa. Molempien on raportoitu olevan yhteydessä taudin ennusteeseen joissakin ihmisen kiinteissä kasvaimissa. Niiden roolia ihmisen HCC:ssä ei ole tutkittu.", "Preoperatiiviset seeruminäytteet tutkittiin 67:ltä HCC-potilaalta, joille tehtiin potentiaalisesti parantava resektio, ja 27:ltä normaalilta terveeltä luovuttajalta. IL-10:n ja IL-6:n pitoisuudet määritettiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä. Seerumin IL-10:n ja IL-6:n kliinistä merkitystä arvioitiin ja sitä verrattiin tavanomaisiin kliinispatologisiin tekijöihin.", "IL-10:n ja IL-6:n pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat HCC-potilailla kuin terveillä henkilöillä. IL-10- ja IL-6-tasojen välillä ei ollut korrelaatiota. Kasvaimen resektio johti IL-10- ja IL-6-tasojen laskuun. Yksilöllisen analyysin mukaan potilailla, joilla oli korkeat IL-10-tasot, oli huonompi taudista vapaa eloonjääminen, mutta IL-6-tasoilla ei ollut korrelaatiota taudista vapaan eloonjäämisen kanssa. Monimuuttuja-analyysissä IL-10-tasot tunnistettiin resektion jälkeisen lopputuloksen ennustajaksi vakiintuneiden kliinisten riskitekijöiden lisäksi.

**Tulos**

Onko seerumin interleukiini-10 mutta ei interleukiini-6 yhteydessä kliiniseen lopputulokseen potilailla, joilla on resektiokelpoinen hepatosellulaarinen karsinooma?

**Esimerkki 9.1742**

Viime aikoina on useissa raporteissa kuvattu rekombinanttisten bakulovirusten kykyä transdusoida erilaisia nisäkässoluja. Mekanismeja, jotka liittyvät bakuloviruksen pääsyyn kyseisiin soluihin, ei kuitenkaan ole vielä juurikaan tutkittu, erityisesti virionien ensisijaista sitoutumisvaihetta solukalvoon.', 'Tässä raportissa keskityttiin ensisijaisiin viruksen ja solun välisiin vuorovaikutuksiin, jotka johtavat ihmisen 293-solujen in vitro-transduktioon käyttämällä polyedriinistä poistettua bakulovirusta, jossa on CMV-ohjattu beetagalaktosidaasigeeni (BacLacZ).', '8 tunnin ajan seurattu tartuntanopeus ja transduktionopeus, kun infektioiden lukumäärä oli jopa 800, olivat kumpikin ei-kyllästettävissä. Lämpötilat 37 °C:sta 4 °C:een heikensivät dramaattisesti BacLacZ:n mutta ei adenoviruksen soluun kiinnittymistä. Kilpailevat infektiot, jotka suoritettiin ylimääräisellä LacZ:tä ilmentämättömällä baculoviruksella, eivät juuri kilpailleet 1/1-suhteessa. Solun pinnalle adsorptoituvan sitoutumisprosessin mukaisesti sekä virus- että solukalvojen väliset sähköstaattisten varausten kautta tapahtuvat vuorovaikutukset näyttivät olevan kriittisiä BacLacZ:n transduktion kannalta. Polybreenin lisääminen soluihin ennen infektiota tai sen aikana esti sekä viruksen sitoutumisen että LacZ-geenin siirron, mikä viittaa solun pinnalla olevien negatiivisesti varautuneiden epitooppien osallistumiseen. Voimakkaasti varautuneen hepariinin samanaikainen läsnäolo kumosi BacLacZ:n sitoutumisen solun pintaan ja sen jälkeisen geeninsiirron. BacLacZ:n suora in vitro -sidonta hepariinipylväisiin mutta ei BSA-pylväisiin voitiin osoittaa sen jälkeen, kun infektiivinen BacLacZ-virus oli eluoitunut korkeassa suolamolaarisuudessa.

**Tulos**

Vaatiiko bakulovirusvektori sähköstaattisia vuorovaikutuksia, mukaan lukien heparaanisulfaatti, tehokkaaseen geeninsiirtoon nisäkässoluissa?

**Esimerkki 9.1743**

Makrofageilla näyttää olevan tärkeä rooli glomeruloskleroosin kehittymisessä. Sekä ihmisillä että kokeellisissa glomeruloskleroosin (FSGS) eläinmalleissa makrofagien infiltraatiota mesangiumiin on pidetty keskeisenä tekijänä FSGS:n kehittymisessä.", "Tässä tutkimuksessa arvioimme vasoaktiivisten aineiden vaikutusta monosyyttien migraatioon suodattimen läpi modifioidussa Boydenin kammiossa sekä viljellyn glomerulaarisen endoteelisolukerroksen läpi (in vitro -malli glomerulaarisesta mesangiumista). Tutkimukset tehtiin sekä valo- että pyyhkäisyelektronimikroskooppisesti. Arvioimme vasoaktiivisten aineiden, kuten histamiinin, prostaglandiini (PG) E2:n, angiotensiini II:n, endoteliini-1:n, verihiutaleita aktivoivan tekijän ja interleukiini-1:n (IL) vaikutusta monosyyttien/makrofagien siirtymiseen endoteelisolukerroksen ja gelatiinilla päällystetyn suodattimen läpi. Lisäksi arvioimme syklisen adenosiini 3',5' syklisen monofosfaatin (cAMP) ja PGE2:n vaikutusta monosyyttien vasoaktiivisten aineiden aiheuttamaan migraatioon.", 'Histamiini lisäsi (P < 0,003) monosyyttien migraatiota suodattimen yli. Tämä histamiinin vaikutus oli annosriippuvainen. Histamiini pitoisuuksina 10(-8) - 10(-5) mol/l indusoi optimaalisen migraation suodattimen yli (kontrolli, 16,6 +/- 1,1 vs. histamiini, 10(-8) mol/l, 40,9 +/- 0,9 monosyyttiä/korkean tehon kenttä). Simetidiini, H2-reseptorin salpaaja, heikensi (P < 0,001) histamiinin vaikutusta monosyyttien migraatioon. PGE2 esti monosyyttien migraatiota annosriippuvaisesti. Histamiini lisäsi (P < 0,001) monosyyttien kulkeutumista glomerulaarisen endoteelisolukerroksen läpi (kontrolli, 1012 +/- 37 vs. 1711 +/- 163 cpm/kuoppa). Histamiini lisäsi myös hiiren makrofagien siirtymistä glomerulaarisen endoteelisolukerroksen läpi. PGE2 esti monosyyttien migraation endoteelisolukerroksen läpi sekä perustilassa että histamiinin stimuloimassa tilassa. Dibutyriilisyklinen (DBc) AMP vaimensi myös monosyyttien migraatiota sekä perus- että histamiinin stimuloimissa tiloissa. Sekä PGE2 että DBcAMP heikensivät myös monosyyttien IL-1-beeta-stimuloitua migraatiota. Angiotensiini II, endoteliini-1 ja verihiutaleita aktivoiva tekijä eivät muuttaneet monosyyttien migraatiota.

**Tulos**

Muokkaavatko vasoaktiiviset aineet monosyyttien siirtymistä glomerulaaristen endoteelisolujen läpi?

**Esimerkki 9.1744**

Tutkia verkkokalvon hermosäikeen paksuuden (NFLT) muutosta ennen makulareiän lasiaisleikkausta ja sen jälkeen tapauksissa, joissa oli tai ei ollut näkökenttäpuutoksia.", "23 silmän, joilla oli idiopaattinen makulareikä, NFLT mitattiin pyyhkäisevällä laserpolarimetrillä 12 kuukauden ajan leikkauksen jälkeen. NFLT jaettiin ylempään, alempaan, nasaaliseen ja temporaaliseen kvadranttiin. Kunkin kvadrantin keskimääräinen NFLT analysoitiin tilastollisesti ja sitä verrattiin näkökenttätestien tuloksiin.", "Kaikissa tapauksissa NFLT laski merkittävästi 3 kuukautta leikkauksen jälkeen, mutta kasvoi vähitellen 12 kuukauteen mennessä. Niissä tapauksissa, joissa oli näkökenttäpuutos, näkökenttäpuutosta vastaavan hermokuitukerroksen paksuus pieneni voimakkaasti, toisin kuin muissa kvadranteissa. Jopa tapauksissa, joissa näkökenttäpuutosta ei ollut, NFLT pieneni merkittävästi kuukauden kuluttua leikkauksesta, erityisesti nenän ja alemman kvadrantin alueella.

**Tulos**

Väheneekö [ Verkkokalvon hermokuitukerroksen paksuus idiopaattisen makulareiän lasiaisleikkauksen jälkeen ]?

**Esimerkki 9.1745**

Ihon ikääntymiseen vaikuttavat sisäiset ja ulkoiset tekijät. Erityisen tärkeä ulkoinen tekijä on ultraviolettisäteily, joka aiheuttaa ihon ennenaikaista vanhenemista. Sisäiseen ikääntymiseen vaikuttavat geneettiset tekijät ja hormonimuutokset. Vaihdevuosien aikana hormonitasapainon muutosten on oletettu tehostavan ihon ikääntymistä.

**Tulos**

Eikö systeemisillä estrogeeneillä ole todistettavaa myönteistä vaikutusta ihmisen ihon sidekudokseen?

**Esimerkki 9.1746**

Perinteistä sykkivää (CP) rullapumppua verrattiin tietokoneohjattuun biologisesti muuttuvaan sykkivään (BVP) ohitusmenetelmään, joka on suunniteltu palauttamaan sykkeen ja paineen sykevälivaihtelu sykkeestä sykkeeseen, kun hengitysrytmit ovat päällekkäin. Verrattiin näiden kahden ohitusmenetelmän vertailua, kun verisuonilaskimon O2-saturaatio (SjvO2) oli alle 50 prosenttia hypotermiasta lämpenemisen aikana. Alle 50 prosentin SjvO2-arvo uudelleenlämmittelyn aikana korreloi kognitiivisiin toimintahäiriöihin ihmisillä.", "Siat asetettiin CPB:hen 3 tunniksi käyttäen kalvo-oksigenaattoria, jossa käytettiin alfa-stat-happoemäsohjausta ja valtimosuodatusta. Kun apulsiivinen normoterminen CPB oli aloitettu, eläimet satunnaistettiin CP:hen (n = 8) tai BVP:hen (rullapumpun nopeutta säädettiin keskimäärin 2,9 jännitevirran modulaatiolla sekunnissa; n = 8), minkä jälkeen ne jäähdytettiin nenänielun lämpötilaan 28 C. Kun eläimet lämmitettiin uudelleen vakaaseen normotermiaan, SjvO2 mitattiin 5 minuutin välein. Määritettiin alle 50 %:n SjvO2:n keskiarvo ja kumulatiivinen pinta-ala.", "Lämpötiloissa ei ollut ryhmien välisiä eroja hypotermisen CPB:n tai uudelleenlämmityksen aikana. Keskimääräinen valtimopaine, valtimoiden osapaine O2 ja valtimoiden osapaine CO2 eivät eronneet ryhmien välillä. Hemoglobiinipitoisuus oli 0,4 g/dl:n sisällä ryhmien välillä kaikkina ajankohtina. Systolisen paineen vaihteluväli oli suurempi BVP:llä (41 +/- 18 mmHg) kuin CP:llä (12 +/- 4 mmHg). CP:llä havaittiin suurempi keskimääräinen ja kumulatiivinen pinta-ala alle 50 %:n SjvO2:n osalta (82 +/- 96 vs. 3,6 % +/- 7,3 % x min, p = 0,004; ja 983 +/- 1158 vs. 42 % +/- 87 % x min; p = 0,004, Wilcoxonin 2-näytteen testi).

**Tulos**

Parantaako biologisesti muuttuva pulssaatio kaulalaskimon happisaturaatiota uudelleenlämmittelyn aikana?

**Esimerkki 9.1747**

T1-virtsarakon kasvainten luokittelulla T1a- ja T1b-kasvaimiin sen perusteella, miten kasvain on tunkeutunut lihaksen limakalvon pinnalle ja sen ulkopuolelle, on katsottu olevan ennusteellista merkitystä. Selvitimme, erosivatko tulokset intravesikaalisen bacillus Calmette-Guerinin (BCG) antamisen jälkeen vaiheen T1a ja T1b alaluokkien välillä.", "T1-vaiheen virtsarakon kasvainten alkuperäisten transuretraalisten resektionäytteiden retrospektiivisen patologisen arvioinnin suoritti kaksi patologia. Kullekin tapaukselle määritettiin aste 1, 2 tai 3 ja vaihe T1a tai T1b. Seuranta alkoi transuretraalisesta resektiosta ja päättyi kuolemaan tai viimeiseen käyntiin. Kaplan-Meierin todennäköisyyttä ja log-rank-testiä käytettiin uusiutumisen ja etenemisen arvioimiseksi.", "Substaging tehtiin 49 potilaalle 55:stä (89 %), joilla oli T1-asteinen tauti. Tauti oli vaiheessa T1a 32:lla (65 %), vaiheessa T1b 17:llä (35 %), aste 3 45:llä (92 %) ja aste 2 neljällä (8 %) tapauksella. Seuranta-aika oli enimmillään 147 kuukautta (mediaani 71), ja 28 tapauksessa seuranta-aika oli vähintään 5 vuotta. Uusiutuminen todettiin 33 tapauksessa (67,3 %), joista 22:lla vaiheessa T1a (69 %) ja 11:llä vaiheessa T1b (65 %), seuranta-aikojen mediaani oli 11,3 kuukautta ja 8,6 kuukautta. Taudin eteneminen korkeampaan vaiheeseen todettiin 12 tapauksessa (24,4 %), joista 7:llä (22 %) oli vaihe T1a ja 5:llä (29 %) vaihe T1b, seuranta-aikojen mediaanit olivat 108 ja 120 kuukautta. Ero T1a- ja T1b-alaluokkien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä uusiutumattomien (p = 0,7203) ja etenemisvapaiden (p = 0,574) tulosten osalta.

**Tulos**

Vaikuttaako korkea-asteisen T1-siirtymäsolusyövän substageeraus laskimonsisäisen bacillus Calmette-Guerinin jälkeisiin tuloksiin?

**Esimerkki 9.1748**

Selvittääksemme kastraation vaikutusta hippokampuksen toimintaan olemme tutkineet in vivo synaptista siirtoa kastroidulla uroshiirellä. Tutkimme myös, voiko testosteronin antaminen kumota muutokset.", "Urospuoliset 12 viikon ikäiset C57BL/6J-hiiret jaettiin kolmeen koeryhmään; sham-kastraatio (kontrolli), kastraatioryhmä (Cast) ja kastraatio plus testosteronipropionaatti-ryhmä (Cast+TP). Kentän eksitatoriset postsynaptiset potentiaalit (fEPSP) herätettiin hippokampuksen CA1-alueella stimuloimalla kontralateraalisen hippokampuksen kommissuraalisia kuituja. Kentän EPSP:t herätettiin dentate gyrusin (DG) granulaarisissa soluissa stimuloimalla ipsilateraalisia perforanttipolun kuituja.", "Hippokampuksen CA1-pyramidisolukerroksen fEPSP:iden laminaarianalyysi ei eronnut merkittävästi kolmen koeryhmän välillä. Kuitenkin fEPSP:n paripulssin fasilitointi (PPF) lyhyillä ärsykkeiden välisillä väleillä (30-100 msec) tukahdutettiin merkittävästi Cast-ryhmässä. Tämä tukahduttaminen kumoutui testosteronin injektiolla (Cast+TP). CA1-pyramidineuroneiden pitkäaikainen potentiaatio (LTP) korkeataajuisella stimulaatiolla (HFS) ei eronnut merkittävästi kolmen koeryhmän välillä, kun taas primed burst -stimulaatiolla (PBS) aikaansaatu potentiaatio oli paljon heikompaa Cast-ryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Testosteronin injektio palautti PBS:n aiheuttaman potensoinnin kontrollitasolle. Synaptinen siirto perforanttisen radan ja hammasluun gyrus dentatessa (DG) sijaitsevien rakeisten solujen välillä ei eronnut merkittävästi kolmen koeryhmän välillä.

**Tulos**

Käännetäänkö testosteronikorvauksella muuttunut synaptinen siirto kastroidun uroshiiren hippokampuksessa?

**Esimerkki 9.1749**

Intratekaalinen magnesiumsulfaatin ja morfiinin samanaikainen infuusio lisää antinociceptiota normaaleilla rotilla; koska magnesium kuitenkin viivästyttää myös toleranssin alkamista, ei ole selvää, johtuuko tämä ylimääräinen antinociceptio voimistuneesta analgesiasta vai toleranssin vähenemisestä. Tutkimme intratekaalisen (IT) bolus-magnesiumsulfaatin ja morfiinin antinosiseptiivistä vuorovaikutusta morfiinille naiiveilla rotilla ja rotilla, joilla oli mekaanista allodyniaa kirurgisen viillon jälkeen. Intratekaalisen katetrin istuttamisen jälkeen rotille annettiin magnesiumia tai suolaliuosta ennen injektioita ja sen jälkeen morfiinia tai suolaliuosta. Morfiininaiivisilla rotilla magnesiumsulfaattibolus 281 ja 375 mikrog, jota seurasi morfiinin 0,25 tai 0,5 nmol:n IT-annos, lisäsi antinosiseptiivisen vaikutuksen huippuarvoa ja vasteen ja ajan välisen käyrän alapuolella olevaa pinta-alaa kaksi- tai kolminkertaisesti hännänliipaisutestissä verrattuna pelkkään morfiiniin. Vastaavasti viiltokipua sairastavilla rotilla magnesiumsulfaatin 188 ja 375 mikrog:n IT-bolus, jota seurasi 0,5 nmol morfiinia, vähensi mekaanista allodyniaa, kun taas pelkkä 0,5 nmol morfiinia ei vähentänyt. Tämä tutkimus viittaa siihen, että IT-magnesiumsulfaatti tehostaa morfiinin vaikutusta selkäytimen vaikutuskohdassa.

**Tulos**

Tehostaako magnesiumsulfaatti morfiinin antinosiseptistä vaikutusta selkäydintasolla?

**Esimerkki 9.1750**

Sikiön aivojen lämpötilan on todettu laskevan hypoksian aikana, mikä viittaa vahvasti aivojen O2-kulutuksen vähenemiseen ja aivoverenkierron lisääntymiseen. Nämä reaktiot saattavat suojata aivoja osittain hypoksisilta vaurioilta. Tässä tutkimuksessa tutkittiin, häviävätkö nämä kompensoivat mekanismit sikiön hypertermian aikana.", "Sikiön ajoittainen hypoksemia aiheutettiin antamalla matalan O2:n kaasuseoksia yhdeksälle lähiajan uuhelle. Sikiön aivojen ja kehon ytimen lämpötilavasteet mitattiin sikiön hypertermian kanssa ja ilman sitä, joka aiheutettiin kierrättämällä lämmintä vettä sikiön ympärille kohdussa kiinnitetyn muovikierukan läpi.", "Normaalilämpöisillä sikiöillä sikiön aivojen lämpötila suhteessa ytimen lämpötilaan laski 30 minuutin hypoksian aikana ja palautui sitten normaaliksi palautumisen aikana. Tämä vaste voidaan selittää aivojen hypometabolian ja lisääntyneen aivoverenkierron yhdistelmällä. Hypertermisillä sikiöillä (kohdunsisäinen lämmittäminen 1 tunnin ajan, jolloin kehon ydinlämpötila nousi 0,66 +/- 0,06 C ja aivojen lämpötila 0,61 +/- 0,10 C) seuraava hypoksiajakso ei kuitenkaan enää aiheuttanut aivojen lämpötilan alenemista suhteessa kehon ytimeen.

**Tulos**

Estääkö hypertermia aineenvaihdunnan ja aivovirtauksen reaktioita hypoksiaan sikiöaikaisessa lampaassa?

**Esimerkki 9.1751**

CD44 on solupinnan glykoproteiini, joka on laajalti levinnyt solunulkoiseen matriisiin. Vaihtoehtoisesta mRNA:n splikoinnista syntyneet CD44-isoformit ovat osallisina kasvainten etäpesäkkeissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia CD44s:n ja kahden splice-varianttimuodon, CD44-9v:n ja CD44-10v:n, ilmentymistä vulvan levyepiteelisolusyövässä (SCC) sekä sen korrelaatiota imusolmukemetastaasien ja taudittoman eloonjäämisen kanssa.", "Kolmekymmentäviisi SCC:n vulvan kasvainta arvioitiin CD44s:n, CD44-9v:n ja CD44-10v:n ilmentymisen osalta immunosytokemian avulla. Lisäksi tutkittiin yksi ei-metastaattinen LN. Tapauksissa, joissa oli LN-metastaaseja, arvioitiin metastaattinen LN sekä saman potilaan ei-metastaattinen LN.", "CD44s ja CD44-9v ilmentyivät kaikissa epiteeleissä - normaaleissa, dysplastisissa ja SCC:ssä. 9v-isoformien ilmentymisen voimakkuus ja jakautuminen muuttuivat kuitenkin invasiivista syöpää sisältävässä kudoksessa. CD44-9v:n ilmentyminen väheni karsinooman sisällä erilaistuneimmissa soluissa, pääasiassa potilailla, joilla tauti uusiutui tai jotka lopulta kuolivat tautiin (P = .031). Kaikki LN:iin metastasoituneet kasvaimet olivat immunoreaktiivisia myös CD44-9v:n suhteen. CD44-10v-ekspressiota esiintyi 78 prosentissa kasvaimista ja 56 prosentissa normaalista epiteelistä. Mielenkiintoista on, että CD44-10v:n kalvoekspressio, mutta ei sytoplasmaekspressio, korreloi taudin uusiutumisen kanssa (P = .035).

**Tulos**

Ovatko cD44-9v ja CD44-10v potentiaalisia molekyylimarkkereita vulvan levyepiteelisolusyövälle?

**Esimerkki 9.1752**

Viimeaikaiset tiedot osoittavat, että vakavassa akuutissa haimatulehduksessa on systeeminen tulehdusreaktio; sen sijaan kroonisen haimatulehduksen taustalla olevat tarkat immuunimekanismit ovat edelleen epäselviä.', 'Tutkiaksemme kroonisen haimatulehduksen kliinisiin piirteisiin liittyvää immuunivastetta tutkimme tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa), tuumorinekroositekijäreseptorin (TNFR)-p55 ja -p75 sekä indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) geeniekspressiota perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC) 18 potilaalla, joilla oli myöhäisvaiheessa oleva alkoholiperäinen krooninen haimatulehdus ja joilla oli erilainen taudin aktiivisuus (Balthazarin kriteerit).', 'Semikvantitatiivinen käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktio osoitti, että TNF-alfa- (P < 0,05), TNFR-p55- (P < 0,05) ja TNFR-p75- (P < 0,01) geenien ilmentyminen oli merkitsevästi lisääntynyt pitkälle edennyttä kroonista haimatulehdusta sairastavien potilaiden (11/18, joilla oli kalkkeutumia) stimuloimattomissa PBMC:ssä terveisiin kontrolleihin (n = 8) verrattuna. Lievää akuuttia haimatulehdusta sairastavien potilaiden ja inaktiivista rauhallista haimatulehdusta sairastavien potilaiden välillä ei havaittu merkittävää eroa. Lisäksi indusoituvan typpioksidisyntaasin ilmentymistä ei ollut havaittavissa.

**Tulos**

Kuvastaako sytokiinigeenien ilmentyminen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa systeemistä immuunivastetta alkoholiperäisessä kroonisessa haimatulehduksessa?

**Esimerkki 9.1753**

Haimatulehduksen vakavuutta näyttää pahentavan rauhasen verisuoniperfuusion heikentyminen. Varhainen kuolleisuus johtuu muutaman päivän kuluessa haimavamman akuuteista seurauksista ja sitä seuraavasta tulehdusreaktiosta. Koska vasoaktiiviset aineet, endoteliini mukaan lukien, näyttävät vaikuttavan varhaiskuolleisuuteen akuutissa haimatulehduksessa, testasimme hypoteesia, jonka mukaan endoteliinin vaikutuksen estäminen voisi muuttaa lopputulosta vakavan kokeellisen haimatulehduksen jälkeen.", "Kahdessa rottien ryhmässä haimatulehdus aiheutettiin infusoimalla haimakanavaan joko 4 tai 5 %:n natriumtaurokolaattiliuosta 1 mikrolitraa/g ruumiinpainoa (b.w.) intraduktaalisesti. Endoteliini A:n ja endoteliini B:n reseptoriantagonistien sekoitetta bosentaania (20 mg/kg painokiloa kohti) tai lääkettä injisoitiin laskimonsisäisesti 12 tunnin välein 3 d:n ajan alkaen 1 h sappihappopankreatiitin indusoimisesta. Tämän bosentaaniannoksen tiedetään estävän täysin eksogeenisen endoteliinin vaikutuksen. Eloonjäämistä seurattiin 7 d:n ajan. Tämän jälkeen eloonjääneet rotat teurastettiin ja haima valmistettiin histologista ja biokemiallista arviointia varten.", "Riippumatta hoitoprotokollasta (bosentaani vs. keittosuolaliuos) eloonjääminen ei eronnut eläimillä, jotka saivat joko 4 tai 5 % natriumtaurokolaattia. Vastaavat eloonjäämisprosentit olivat 62 % bosentaanin kanssa ja 77 % ilman bosentaania 4 %:n natriumtaurokolaattiryhmässä. Viiden prosentin natriumtaurokolaattiryhmässä eloonjäämisasteet olivat 20 % bosentaanin kanssa ja 27 % ilman bosentaania. Morfologiset ja biokemialliset muutokset olivat identtiset sekä kontrolli- että endoteliiniantagonistilla hoidetuilla rotilla.

**Tulos**

Parantaako endoteliiniantagonisti bosentaani eloonjäämistä rottien vaikeassa kokeellisessa haimatulehduksessa?

**Esimerkki 9.1754**

Primääristä sappikirroosia (PBC) sairastavien potilaiden maksan vahingoittuneiden solujen tunnistamiseksi ja ursodeoksikolihapon (UDCA) vaikutusten määrittämiseksi näihin soluihin tutkittiin lämpösokkiproteiinien (HSP) soluvälitteistä ilmentymistä PBC:ssä sekä ennen UDCA-hoitoa että sen jälkeen.', 'HSP70:n ja ubikitiinin ilmentymistä PBC:n maksassa (n=34) arvioitiin immunohistokemiallisesti sekä immunoblot-analyysillä, ja sitä verrattiin krooniseen virushepatiitti C-tyypin maksassa (n=9), primaariseen sklerosoivaan kolangiittiin (n=8) ja kontrolleihin (n=7).', 'Immunoblot-analyysi osoitti, että HSP70:n ja ubikitiinin ilmentyminen oli merkittävää PBC:ssä. Immunohistokemiallinen värjäytyminen sekä HSP70:lle että ubikitiinille havaittiin olevan voimakasta sapen epiteelisoluissa (BEC) ja kohtalaista sekä hepatosyyteissä että valtimoissa PBC:ssä. PBC:n sappiteiden HSP70:n ja ubikitiinin solumerkintäasteet olivat merkittävästi korkeammat (p<0,01) kuin kroonisessa virushepatiitti tyyppi C:ssä, primaarisessa sklerosoivassa kolangiitissa tai kontrolleissa. HSP70:n ja ubikitiinin leimautumisasteet sappiteissä ja hepatosyyteissä pienenivät merkitsevästi (p<0,01) UDCA-hoidon jälkeen PBC:ssä.

**Tulos**

Vähentääkö ursodeoksikolihappo lämpösokkiproteiinien ilmentymistä primaarisessa sappikirroosissa?

**Esimerkki 9.1755**

Lyhytaikainen estrogeenin anto parantaa verisuonten laajentumista ja sen on osoitettu parantavan liikuntakykyä. Ei kuitenkaan tiedetä, liittyykö pitkäaikainen estrogeenikorvaushoito liikuntakyvyn paranemiseen postmenopausaalisilla naisilla, joilla ei ole tunnettua sepelvaltimotautia.", "Tutkimme 248 postmenopausaalista naista, joilla ei ole tunnettua sepelvaltimotautia (keski-ikä 63,5 vuotta); 158 (64 %) oli nykyisiä tai aiempia hormonikorvaushoidon käyttäjiä ja 108 (44 %) oli nykyisiä hormonikorvaushoidon käyttäjiä. Liikuntakykyyn ja sydämen riskitekijöihin mahdollisesti vaikuttavat ominaisuudet mitattiin huolellisesti. Näitä olivat estrogeenikorvaushoidon kesto, kaikki Framinghamin riski-indeksin muuttujat, fyysinen aktiivisuus, painoindeksi, vyötärön ja lantion suhde, osteoporoosi ja sydänsairauksien esiintyminen suvussa. Mittasimme maksimaalisen hapenottokyvyn (MVO (2 )) ja anaerobisen kynnyksen objektiivisina liikuntakyvyn merkkeinä. Liikuntakyvyn ja HRT:n käytön välistä yhteyttä analysoitiin logistisella regressiolla, jossa kontrolloitiin sekoittavat muuttujat. Havaittiin, että MVO (2) -arvolla ja anaerobisella kynnyksellä mitattu kunto oli merkittävästi parempi naisilla, jotka olivat käyttäneet HRT:tä tällä hetkellä tai aiemmin, verrattuna naisiin, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet HRT:tä. Ikä tai fyysinen aktiivisuustaso eivät vaikuttaneet tähän kuntoeroon.

**Tulos**

Liittyykö pitkäaikainen estrogeenikorvaushoito liikuntakyvyn paranemiseen postmenopausaalisilla naisilla, joilla ei ole tunnettua sepelvaltimotautia?

**Esimerkki 9.1756**

Tutkimme eksokriinisen kudoksen kontaminaation vaikutusta eristettyjen Langerhanin haiman saarekkeiden vaskularisaatioprosessiin sen jälkeen, kun ne oli siirretty vapaasti syyrialaisiin kultahamstereihin.", "Kun eristäminen oli tehty muunnetulla kollagenaasin sulatustekniikalla, yhteensä 45 yksittäistä eksokriinisellä kudoksella kontaminoitunutta saareketta siirrettiin syngeenisesti yhdeksän eläimen selkäpuolen ihopoimukammioiden raidallisiin lihaksiin. Kontrollina käytettiin kuusikymmentäkuusi puhdistettua saarekesiirrettä, jotka oli siirretty yhdeksään muuhun eläimeen. Saarekkeiden tarttumista sekä angiogeneesin ja revaskularisaation prosessia analysoitiin 3, 5, 9 ja 13 päivänä siirron jälkeen käyttämällä intravitaalista fluoresenssimikroskooppista tekniikkaa.", "Eksokriinisellä kudoksella kontaminoitujen saarekkeiden tarttumisnopeus oli aluksi siirron jälkeen merkittävästi (P<0,05) alhaisempi verrattuna puhdistettuihin saarekkeisiin. Lisäksi funktionaalinen kapillaaritiheys, joka toimi siirteen verisuonituksen indikaattorina, todettiin merkittävästi (P<0,05) pienentyneeksi saastuneissa verrattuna puhdistettuihin saarekkeisiin. Eksokriinisen kudoksen kontaminaatioon liittyi lisäksi merkittävää leukosyyttien ja endoteelisolujen vuorovaikutusta siirteiden postkapillaarisissa laskimoissa, mikä lopulta johti kuudessa eläimessä yhdeksästä eläimestä siirtokohdan ylivoimaiseen epäspesifiseen tulehdukseen, johon liittyi saarekesiirteiden peräkkäinen menetys.

**Tulos**

Heikentääkö eristettyjen Langerhanin saarekkeiden eksokriininen kontaminaatio vapaan elinsiirron jälkeistä revaskularisaatioprosessia?

**Esimerkki 9.1757**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia C1-esteraasi-inhibiittorin (C1-INH) molekyylin vaikutusta ihmisen komplementin hyökkäykseen sian endoteelisolujen (SEC) kalvoon. Ihmisen C1-INH toimii komplementtireaktion estäjänä klassisen reitin ensimmäisessä vaiheessa nestemäisessä faasissa.', 'Rakennettiin ihmisen C1-INH:n pintaan sitoutuva muoto (C1-INH-PI), joka koostuu C1-INH:n täydestä koodaavasta sekvenssistä ja hajoamista nopeuttavan tekijän (CD55) glykosyylifosfatidyylinositoli-ankkurista (GPI), ja sen jälkeen valmistettiin vakaita kiinalaisen hamsterin munasarjakasvaimen (CHO) solulinjoja ja SEC-solulinjoja, jotka ilmentävät C1-INH-PI:tä, transfektoimalla rakennettua cDNA:ta. Transfektoitujen molekyylien perustoimintaa ksenopinnalla tutkittiin käyttämällä CHO-transfektantteja tarkoituksenmukaisuuden vuoksi. Tämän jälkeen arvioitiin C1-INH:n välittämän SEC:n suojauksen tehokkuutta ihmisen komplementilta in vitro hyperakuutin hylkimismallin avulla sian ja ihmisen välisestä epäsuhtaisesta ksenotransplantaatista.", "C1-INH-PI:llä varustettujen stabiilien CHO- ja SEC-transfektanttien virtaussytometriset profiilit osoittivat näiden molekyylien ilmentymisen olevan keskinkertaisella tasolla. C1-INH-tasot pienenivät merkittävästi fosfatidylinositoli-spesifisen fosfolipaasi C:n (PI-PLC) käsittelyn seurauksena, mikä viittaa siihen, että molekyylit olivat läsnä PI-ankkurimuodossa. Noin 51,3 x 10(4) ja 13,3 x 10(4) C1-INH-PI-molekyyliä estivät ihmisen komplementin välittämää solulyysiä noin 75 % CHO-solulla ja 60-65 % SEC-solulla. Lisäksi ihmisen C1-INH-molekyylien komplementtia estävä aktiivisuus ei ole homologisesti rajoitettu.

**Tulos**

Parantaako ihmisen C1-esteraasi-inhibiittorin pintaan sitoutunut muoto ksenograftin hylkimistä?

**Esimerkki 9.1758**

B7:ään sitoutuva CTLA4IgG estää tehokkaasti CD28/B7-reitin signalointia ja aiheuttaa antigeenispesifisten T-solujen reagoimattomuutta in vitro ja in vivo. Tutkimme, onko oblitteratiivisen bronkioliitin kehittyminen hiiren heterotopisessa hengitysteiden siirtomallissa T-soluista riippuvaista ja kumoako CTLA4IgG oblitteratiivisen bronkioliitin kehittymisen.', 'C3H/He- (H2k), BALB/C- (H2d) tai C57BL/6- (H2b) hiirten pääkeuhkoputkia sisältävät henkitorvet siirrettiin heterotopisesti BALB/C- tai BALB/C nu/nu -hiirten selässä oleviin ihonalaisiin taskuihin päivänä 0. Vastaanottajahiiriä ei hoidettu tai niille annettiin vatsansisäisesti joko CTLA4IgG:tä tai ihmisen IgG:tä eri aika- ja annosteluilla.", "Oblitteratiivisen bronkioliitin kehittyminen, joka johtaa lumenin obliteroitumiseen kuitukudoksella hiiren heterotopisessa hengitysteiden siirtomallissa, oli T-soluista riippuvainen, ja oblitteratiivisen bronkioliitin kehittyminen kumoutui merkittävästi CTLA4IgG-hoidolla. Allotransplanttien normaalit säikeiset pylväsmäiset hengitysteiden epiteelisolut kuitenkin hävisivät ja korvautuivat litteillä heikentyneillä epiteelisoluilla jopa CTLA4IgG-hoidon jälkeen. Osoitimme lisäksi, että CTLA4IgG-hoito ei johtanut luovuttajaspesifisen reagoimattomuuden induktioon.

**Tulos**

Estääkö CD28-B7 T-solujen costimulatory pathwayn estäminen oblitteratiivisen bronkioliitin kehittymisen hiiren heterotopisessa hengitystiemallissa?

**Esimerkki 9.1759**

Korkean resoluution mikroskopiaa varten soluja on analysoitava ohuiden lasipeitelevyjen läpi. Tämän vuoksi soluja on viljeltävä peitinlaseilla solujen morfologian säilyttämiseksi. Huomasimme, että solujen kiinnittyminen ja leviäminen ovat suhteellisen hitaita prosesseja, vaikka solut kasvatettiin pinnoitetuille peitinlaseille. Tämä hitaus on ongelma erityisesti silloin, kun käytetään synkronoituja solupopulaatioita.", "Tässä artikkelissa esitellään menetelmä, joka perustuu peitinlasien hehkupurkautuvaan hiilipinnoitteeseen, joka edistää solujen nopeaa kiinnittymistä ja leviämistä ja mahdollistaa solujen nopean analysoinnin levittämisen jälkeen. Hiilipinnoitetuilla peitinlaseilla saatuja tuloksia verrattiin muunlaisilla pinnoitteilla saatuihin tuloksiin. Testattiin kahta fibroblastilinjaa, epiteelisolulinjaa ja karsinoomasolulinjaa.

**Tulos**

Edistääkö peitinlasien päällystäminen hehkutetulla hiilellä solujen kiinnittymistä ja leviämistä todennäköisesti karboksyyliryhmien ansiosta?

**Esimerkki 9.1760**

Endometriumin kasvainten synnyn peräkkäisiä tapahtumia voidaan tutkia vertailemalla normaaleissa, premaligneissa ja pahanlaatuisissa kudoksissa havaittuja geneettisiä muutoksia. K-ras-mutaatioiden jakautumista mikrosatelliittistabiileissa ja epästabiileissa premaligneissa leesioissa tutkittiin sen määrittämiseksi, onko tämä geeni osallisena molemmissa kasvainten syntytavoissa.", "K-ras-mutaatioita analysoitiin polymeraasiketjureaktio-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) -menetelmällä ja suoralla sekvensoinnilla yhteensopivista endometriumin normaaleista, premaligneista (epätyypilliset hyperplasiat) ja adenokarsinoomakudoksista yksittäisiltä potilailta. Esikarsinoiden tunnistaminen pelkästään niiden ulkonäön perusteella epätyypillisiksi endometriumin hyperplasioiksi on hyvin subjektiivista; siksi suoritimme histopatologisen arvioinnin lisäksi molekyylitestejä (ei-sattumanvarainen X-inaktivaatio tai klonaalisesti muuttuneet mikrosatelliitit) esikarsinoiden odotetun piirteen eli monoklonaalisuuden havaitsemiseksi.", "Mikrosatelliittistabiileissa (kuusi 33:sta) ja epästabiileissa (kolme 23:sta) syövissä havaittiin samansuuruiset K-ras-mutaatiotaajuudet. Molemmissa tyypeissä K-ras-mutaatio monoklonaalisissa esisyövissä vastasi yleensä muutosta normaalista epäselvään (kaksi 12:sta) tai hyperplastiseen (10 12:sta) histologiaan. Yksittäisten potilaiden useiden neoplastisten kudosten K-ras-genotyyppien eroavaisuudet (kaksi kuudesta potilaasta) selittyvät poikkeustapauksissa joko monikeskuksisella premalignilla taudilla tai K-ras-mutaation hankkimisella myöhään neoplastisen etenemisen aikana.

**Tulos**

Esiintyykö k-ras-mutaatioita sekä mikrosatelliittivakaan että epästabiilin endometriumin karsinogeneesin premalignissa vaiheessa?

**Esimerkki 9.1761**

Kudosten kyky ottaa vastaan alastonta plasmidi-DNA:ta in vivo viittaa lähestymistapaan, jolla voidaan rekonstruoida systeemisiä aineenvaihdunnan puutteita ilman virusvektoreiden ja lipidi- DNA-kompleksien haittoja. Plasmidivälitteistä geeninsiirtoa luurankolihakseen tutkittiin keinona tarjota terapeuttinen insuliinin lähde.", "Urospuolisten Balb/c-hiirten vasikkalihaksiin ruiskutettiin neljä plasmidikonstruktiota, joista kukin sisälsi hiiren furiini-cDNA-siirtogeenin ja rotan proinsuliini-cDNA:n (joka oli muokattu siten, että sitä voidaan käsitellä furiinin avulla), joita ohjaavat neljä eri promoottoria. Insuliinin ja C-peptidin pitoisuudet mitattiin radioimmunomäärityksillä, joiden ristireaktiivisuus proinsuliinin ja osittain prosessoidun proinsuliinin suhteen oli minimaalinen.", "Lihaksensisäiset insuliinipitoisuudet kasvoivat jopa 3,6-kertaisiksi kontrolleihin verrattuna seitsemän päivää sen jälkeen, kun CMV:n, beeta-aktiinin, hsp70:n ja myoglobiinin promoottorikonstruktiot oli kertaalleen injektoitu. Optimaalinen annos useimmille konstruktioille oli 100 mikrogrammaa plasmidi-DNA:ta. Lihaksensisäinen plasmidi-injektio streptotsotokiini-indusoituun diabeettiseen Balb/c-hiireen nosti plasman insuliini- ja C-peptidipitoisuuksia ja vähensi hyperglykemiaa. Kaksi injektiota (100 mikrogrammaa plasmidi-DNA:ta kukin) aiheutti diabeettisilla hiirillä korkeampia plasman insuliinipitoisuuksia ja vähensi merkittävästi hyperglykemiaa kuin yksi injektio. Parhaat tulokset saatiin, kun plasmidipistokset annettiin 14 päivää ennen diabeteksen induktiota.

**Tulos**

Parantaako alastomien plasmidien välityksellä tapahtuva geeninsiirto luurankolihakseen diabetes mellitusta?

**Esimerkki 9.1762**

Jotta voitaisiin tutkia kateenkorvan läsnäolon tai puuttumisen merkitystä keuhkoverenpainetaudin (PH) kehittymisessä monokrotaliinin (MCT) antamisen jälkeen, MCT:n aiheuttaman PH:n (MCT-PH) astetta verrattiin atyymisten alasti elävien rottien (F344/N Jcl-rnu) ja niiden euthymisten (rnu/+) alateitse elävien rottien välillä.', "Keuhkojen histopatologiset tutkimukset interstitiaalisen turvotuksen, kongestiivisuuden, alveolien seinämän paksuuntumisen, tulehdussolujen infiltraation ja valtimoiden rappeutumisen osalta suoritettiin värjäämällä hematoksyliini-eosiinilla (HE), elastiini van Giesonilla ja Massonin trikromilla. Pienten keuhkovaltimoiden mediaalisen seinämän paksuutta ja oikean kammion vapaan seinämän painosuhdetta vasemman kammion ja septumin painosuhteeseen [RV/(LV + S) painosuhde] käytettiin PH:n asteen indekseinä. Toluidiinisinivärjäys suoritettiin keuhkojen interstitiumissa olevien syöttösolujen määrän arvioimiseksi.", "Interstitiaalinen turvotus oli merkittävästi vakavampaa MCT-injektoitujen eutyylisten rottien kuin MCT-injektoitujen atyylisten alastomien rottien kohdalla (p < 0,01); sitä vastoin alveolien seinämän paksuuntuminen oli vakavampaa MCT-injektoitujen atyylisten alastomien rottien kohdalla kuin MCT-injektoitujen eutyylisten rottien kohdalla (p < 0,05). MCT-PH:n aste, joka määritettiin pienten keuhkovaltimoiden mediaalisen seinämän paksuuden ja RV/(LV + S)-painosuhteen perusteella MCT-injektoiduilla atyymisillä alastomilla rotilla, oli merkittävästi vakavampi kuin MCT-injektoiduilla eutyymisillä rotilla (p < 0,05 ja p < 0,01). Masto-solujen määrä oli merkitsevästi suurempi MCT-injektoiduilla atyymisillä nude-rotilla kuin MCT-injektoiduilla eutyymisillä rotilla (p < 0,01). Pienten keuhkovaltimoiden mediaalisen seinämän paksuuden aste korreloi merkitsevästi RV/(LV + S)-painosuhteen kanssa (p < 0,05) sekä MCT-injektoiduilla rotilla syöttösolujen määrän kanssa.

**Tulos**

Kehittyykö atyymisille alastomille rotille vaikea keuhkoverenpainetauti monokrotaliinin antamisen jälkeen?

**Esimerkki 9.1763**

Allergiasairauksissa käytetyn Epicoccum nigrum (EN) -uutteen proteiinikoostumus ja allergeeninen teho vaihtelevat eräkohtaisesti. Tässä tutkimuksessa tutkittiin eri väliaineissa kasvatetun EN:n allergeeneja.", "EN:tä kasvatettiin viidessä eri ravintoainemediumissa pysyvinä viljelminä 25 celsiusasteen lämpötilassa 5-23 päivän ajan. Kasvumallia luonnehdittiin mittaamalla kuivapaino, proteiini- ja hiilihydraattipitoisuus. EN-uutteen antigeeni- ja allergeenipitoisuutta arvioitiin EN-positiivisten potilaiden seerumeilla ja kaniinilla kasvatetuilla vasta-aineilla.", "EN:n kasvattaminen Czapeck Dox -alustassa tuotti riittämätöntä materiaalia, kun taas Sabouraud's broth with yeast extract (SBY) -liemi hiivauutteella antoi maksimaalisen itiö-myceliaalimassan ja valkuaispitoisuuden. Perunadekstroosiliemi (PDB) ja perunadekstroosiagar (PDA) osoittivat suurempaa kuivapainoa ja proteiinia 7-9 päivän viljelmissä. SDS-PAGE erotteli 26, 22 ja 21 proteiinibändiä 13 päivän SBY-, 7 päivän PDB- ja 9 päivän PDA-viljelmien EN-uutteissa. IgE/IgG-immunoblotit osoittivat enemmän allergeenisia (25)/antigeenisiä (25) kaistoja SBY:ssä viljellyissä EN:ssä kuin muissa. Spesifisen IgE:n ELISA-testit ja intradermaaliset testit osoittivat, että 13. päivänä SBY:ssä viljellystä EN-uutteesta saatu uute oli tehokkain.

**Tulos**

Ovatko eri väliaineissa kasvatetun Epicoccum nigrumin allergeenit laadukasta lähtöaineistoa?

**Esimerkki 9.1764**

Tapahtumiin liittyvässä aivopotentiaalitutkimuksessa (ERP-tutkimus) tutkittiin, miten kasvojen tunnistamiseen liittyvät eri prosessointivaiheet heijastuvat ERP-modulaatioissa ja miten ärsykkeen toistot ja tarkkaavaisuus vaikuttavat näihin vaikutuksiin.", "ERP:t rekisteröitiin vasteena tuttujen kasvojen, tuntemattomien kasvojen ja talojen valokuviin. Osassa I osallistujien oli havaittava harvoin esitetyt kohteet (kädet), osassa II huomio suunnattiin joko kohti kuvallisia ärsykkeitä tai poispäin niistä.", "Kasvojen tuttuus ei vaikuttanut kasvospesifiseen N170-komponenttiin, joka ilmeni maksimaalisesti lateraalisissa temporaalielektrodeissa. Verrattuna tuntemattomiin kasvoihin tutut kasvot herättivät 300 ja 500 ms:n välisenä aikana ("N400f") tehostuneen negatiivisuuden, jota seurasi tehostunut positiivisuus 500 ms:n jälkeen ärsykkeen jälkeen ("P600f"). Toisin kuin "klassinen" N400, nämä vaikutukset jakautuivat parietokeskisesti. Ne vaimenivat, mutta olivat silti luotettavia, kun tuttuja kasvoja esitettiin toistuvasti. Kun huomio suunnattiin toiseen vaativaan tehtävään, N400f-ilmiötä ei saatu aikaan, mutta P600f-ilmiö säilyi.

**Tulos**

Erottelevatko tapahtumiin liittyvät aivopotentiaalit kasvojen havaitsemiseen ja tunnistamiseen liittyvät prosessointivaiheet toisistaan?

**Esimerkki 9.1765**

Selkäydinhermon ääreishermovasteet, joita kutsutaan yleisesti neurogeenisiksi motorisiksi herätepotentiaaleiksi (NMEP), ovat laajalti käytössä selkäytimen motorisen toiminnan seurannassa leikkauksen aikana. Lukuisat todisteet viittaavat kuitenkin siihen, että nämä vasteet ovat ensisijaisesti sensorisia eivätkä motorisia. Tämän kysymyksen ratkaisemiseksi käytettiin törmäystekniikkaa.", "Törmäystutkimuksia tehtiin 7 potilaalle leikkauksen aikana. Nouseva sensorisen (AS) ja motorisen toiminnan (AM) sarja herätettiin sääriluun takahermon stimulaatiolla popliteaalisessa fossa-alueessa. Lyhyen viiveen jälkeen korkea kaularangan selkärangan stimulaatio tuotti laskevan aisti- (DS) ja liikeaktiivisuuden (DM) sarjan. AM-vyöry nousi vain etusarven soluihin, kun taas AS- ja DS-vyöryt törmäsivät yhteen selkäytimessä. Ärsykkeiden väliset viiveet vaihtelivat siten, että ne vaikuttivat selkäytimen törmäyksen asteeseen. DS- ja DM-aktiivisuus, joka jäi jäljelle törmäyksen jälkeen, rekisteröitiin nilkan takimmaisista säärihermoista.", "18 ms:n tai sitä lyhyemmät ärsykkeiden väliset viiveet eivät johtaneet siihen, että perifeerisiä laskevia lentoja olisi ollut havaittavissa. Nämä havainnot olivat yhdenmukaisia kaikkien tutkittujen potilaiden kohdalla.

**Tulos**

Ovatko spinaalisesti herätetyt ääreishermovasteet pikemminkin sensorisia kuin motorisia?

**Esimerkki 9.1766**

Testata skannauslaserin densitometrian toteutettavuutta modifioidulla Rodenstockin skannauslaserophthalmoskoopilla (SLO) sauvojen ja käpyjen fotopigmenttijakauman mittaamiseksi verkkokalvosairauksia sairastavilla potilailla.", "Skannauslaserin densitometria suoritettiin käyttäen modifioitua Rodenstockin skannauslaserophthalmoskooppia. Fotopigmenttien jakauma laskettiin SLO:n 514 nm:n laserilla otetuista pimeäksi mukautetuista ja valkaistuista kuvista. Tämä aallonpituus absorboituu sauvojen ja käpyjen fotopigmentteihin. Erotus on mahdollista niiden erilaisen alueellisen jakautumisen vuoksi. Lisäksi verkkokalvon herkkyysprofiilien mittaamiseksi suoritettiin tummuusadaptaatio kaksivärisellä staattisella perimetrialla Tübingerin manuaalisella kehällä vaakasuoraa meridiaania pitkin yhden asteen välein.", "Potilaalla, jolla oli retiniitti pigmentosa, oli hieman vähentynyt fotopigmenttitiheys keskellä +/- 5 astetta, mutta ei havaittavaa fotopigmenttiä 5 asteen ylittävissä eksentrisyyksissä. Potilaalla, jolla oli käpyjen dystrofia, oli lähes normaali pigmenttitiheys +/- 5 asteen ulkopuolella, mutta huomattavasti vähentynyt fotopigmenttitiheys keskellä +/- 5 astetta. Potilaalla, jolla oli retinitis pigmentosa, oli normaali herkkyys punaiselle ärsykkeelle ja heikentynyt herkkyys vihreälle ärsykkeelle keskellä +/- 5 astetta. Seitsemän asteen ulkopuolella ei ollut mitattavaa toimintaa. Potilaalla, jolla oli käpyjen dystrofia, oli normaali herkkyys vihreälle ärsykkeelle foveaalisen keskuksen ulkopuolella ja heikentynyt herkkyys punaiselle ärsykkeelle foveaalisessa keskuksessa. Tämän potilaan, jolla oli sentraalinen skotooma, väriperimetrian tuloksiin vaikutti todennäköisesti eksentrinen fiksaatio.

**Tulos**

Osoittavatko pyyhkäisevän laserin densitometria ja väriperimetria vähentynyttä valopigmenttitiheyttä ja -herkkyyttä kahdella potilaalla, joilla on verkkokalvon rappeuma?

**Esimerkki 9.1767**

A deskriptiivinen tapauskatsaus.", "Anteriorisen lannerangan välilevyfuusion tulosten arviointi kivuliaiden välilevyjen vuoksi kiinteän posterolateraalisen selkärangan fuusion sisällä.", "Joillakin potilailla on edelleen kipua posterolateraalisen selkärangan fuusion jälkeen huolimatta näennäisesti kiinteästä arthrodesista. Yksi mahdollinen etiologia on kipu, joka johtuu fuusioitujen tasojen sisällä olevasta välilevystä.", "Retrospektiivinen katsaus 176 potilaaseen, joille oli tehty eturistisidefuusio, ja siinä paikannettiin 20 potilasta, joilla oli eturistisidefuusion tasoilla aiempi posterolateraalinen selkärangan fuusio. Kaikilla oli alaselkäkipu, kiinteä posterolateraalinen selkärangan fuusio ja kivulias välilevy (kivuliaita välilevyjä) posterolateraalisen selkärangan fuusion tasolla (tasoilla) mutta ei muualla. Kipua mitattiin numeerisella arviointiasteikolla, toimintakykyä Oswestry Disability Questionnaire -lomakkeella ja potilastyytyväisyyttä North American Spine Society Outcome Questionnaire -lomakkeella.", "Seurantatiedot olivat saatavilla 18 potilaasta (90 %). Keskimääräinen seuranta-aika oli 58 kuukautta (25-102 kuukautta). Mukana oli 10 miestä ja 8 naista. Keski-ikä oli 45 vuotta (26-72 vuotta). Diagnoosit olivat välilevyjen rappeuma, ytimen pulpoosityrä, spondylolisteesi ja selkärangan ahtauma. Kahdeksalla potilaalla oli edellisen posterolateraalisen selkärangan fuusion jälkeisiä vammoja, jotka aiheuttivat uusia oireita. Kahdella potilaalla oli yhden tason fuusio, 14:llä kahden tason fuusio ja yhdellä potilaalla kolmen ja neljän tason fuusio. Neljällä potilaalla oli yksi aiempi leikkaus, viidellä kaksi ja yhdeksällä kolme tai useampia. Kaikilla potilailla oli röntgenkuvassa kiinteä anteriorinen interbody-fuusio. Keskimääräinen numeerinen arviointiasteikko parani 7,9:stä ennen leikkausta 4,7:ään leikkauksen jälkeen (P<0,001). Oswestry Disability Questionnaire -kyselylomakkeen keskiarvo parani 56,3:sta ennen leikkausta 47,9:ään leikkauksen jälkeen (P = 0,04). Niistä 15 potilaasta, jotka eivät kyenneet työskentelemään ennen anteriorista korvakudosfuusioleikkausta, 5 palasi töihin. Kuusitoista potilasta (89 %) oli tyytyväisiä tuloksiinsa.

**Tulos**

Parantaako lannerangan anteriorinen fuusio diskogeenistä kipua tasoilla, joilla on aiemmin tehty posterolateraalinen fuusio?

**Esimerkki 9.1768**

Poikkileikkaustutkimus selkärangan kuormituksesta terveillä vapaaehtoisilla.", "Mitata lannerankaan kohdistuvia taivutus- ja puristusvoimia erilaisissa asennoissa, kun tuntematon kuormitus kohdistuu käsiin odottamatta.", "Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että äkilliset ja odottamattomat kuormitustapahtumat johtavat usein selkävaurioihin". Tällaisten tapahtumien on osoitettu lisäävän selkälihasten aktiivisuutta, mutta niiden vaikutuksia selkärankaan vaikuttavaan puristusvoimaan ja taivutusmomenttiin ei ole täysin kvantifioitu. Lisäksi aiemmissa tutkimuksissa on keskitytty vain pystyasentoon.", "Tässä tutkimuksessa 12 vapaaehtoista seisoi voimalevyn päällä, kun heidän käsiinsä annettiin 0, 2, 4 ja 6 kg:n painoja (miehillä 40 % vähemmän, naisilla 40 % vähemmän) yhdellä kolmesta eri tavalla: 1) siten, että vapaaehtoinen piti kädessään tyhjää laatikkoa, jossa oli kahvat ja johon tuntematon paino pudotettiin; 2) samalla tavalla kuin kohdassa 1, mutta vapaaehtoisella oli silmäside ja kuulokkeet aistivihjeiden eliminoimiseksi; tai 3) siten, että vapaaehtoinen liu'utti tuntemattomalla painolla varustettua laatikkoa sileältä pöydältä. Kokeet suoritettiin osallistujien seistessä pystyasennossa, osittain taipuneessa ja kohtalaisesti taipuneessa asennossa. Lihastoiminnasta johtuva selkärangan puristus kvantifioitiin selkä- ja vatsalihaksista tallennettujen elektromyografisten signaalien avulla. Selkärangan pitkällä akselilla ylöspäin vaikuttava aksiaalinen inertiavoima laskettiin pystysuorasta maan reaktiovoimasta. Osteoligamenttiseen selkärankaan vaikuttava taivutusmomentti kvantifioitiin vertaamalla lannerangan kaarevuusmittauksia ruumiiden lannerangan taivutusjäykkyysominaisuuksiin.", "Vatsalihasten supistumisen osuus selkärangan kokonaispuristuksesta oli pieni (keskimäärin 8 %), samoin kuin aksiaalinen inertiavoima (keskimäärin 2,5 %), ja molempien osuus oli suurin pystyasennossa. Huipputaivutusmomentit olivat suurempia taivutetuissa asennoissa, mutta ne eivät juurikaan kasvaneet kuormituksen luovutushetkellä missään asennossa. Selkärangan puristusvoimien huippuarvot kasvoivat 30-70 %, kun kuormat pudotettiin äkillisesti ja odottamatta laatikkoon, ja 20-30 %, kun ne liu'utettiin pöydältä, verrattuna kuormiin, joita pidettiin yksinkertaisesti staattisesti samassa asennossa (P < 0,001). Audiovisuaalisten vihjeiden poistamisella ei ollut juurikaan vaikutusta.

**Tulos**

Aiheuttaako äkillinen ja odottamaton kuormitus suuria voimia lannerankaan?

**Esimerkki 9.1769**

Vaikka glukoosin otto lisääntyy kroonisesti hypoperfusoituneessa, elinkelpoisessa sydänlihaksessa, glukoosin oton dynaamisia muutoksia suhteessa hapenkulutukseen "lyhytaikaisissa" horrostusmalleissa ei ole täysin tutkittu.", "14 nukutettua sikaa instrumentoitiin hydraulisella okkludentilla ja virtausanturilla proksimaaliseen LAD-valtimoon. Verenkiertoa vähennettiin noin 30 prosenttia 1 tunnin ajan. Sydänlihaksen verenvirtaus ja hapen, vapaiden rasvahappojen, glukoosin ja laktaatin otto määritettiin LAD:n alueella lähtötilanteessa sekä 10, 30 ja 60 minuutin iskemian jälkeen. LAD-alueelta otettiin transmuraalisia biopsioita ATP:n ja kreatiinifosfaatin (CP) määrittämiseksi ennen 15 ja 45 minuutin iskemiaa sekä 15 ja 45 minuutin kuluttua. Viidestä eläimestä määritettiin glykogeeni lähtötilanteessa ja 60 minuutin iskemian lopussa.", "LAD:n alueella sydänlihaksen hapenkulutus väheni 2,06 +/- 0,16 mikromoolista/min/gramma 1,46 +/- 0,13 mikromooliin/min/gramma (P < 0,05). 15 minuutin iskemiaan mennessä transmuraalinen kreatiinifosfaatti laski 7,48 +/- 0,76 mikromolista / g märkäpaino lähtötilanteessa 6,19 +/- 0,32 mikromoliin / g märkäpaino (P < 0,05), mutta normalisoitui 45 minuutin iskemiaan mennessä (7,39 +/- 0,56 mikromolia / g märkäpaino; NS). 10 ja 60 minuutin vakiovirtauksen vähentämisen välillä glukoosin otto prosentteina MVO2:sta kasvoi 3 +/- 2 %:sta 10 +/- 2 %:iin (P < 0,05), kun taas laktaatin otto kasvoi -9 +/- 9 %:sta -1 +/- 2 %:iin (P < 0,05). Glykogeeni väheni 27,8 +/- 3,7:stä lähtötilanteessa 16,9 +/- 1,2 mikromooliin/g märkäpainoa kohden iskemian lopussa.

**Tulos**

Lisääntyykö glukoosin otto suhteessa hapenkulutukseen lyhytaikaisen horroksen aikana?

**Esimerkki 9.1770**

Määrittää, lisääkö angiogeenisen kasvutekijän, perusfibroblastikasvutekijän (bFGF), lisääminen transmyokardiaalisen laserrevaskularisaation (TMR) angiogeenisia vaikutuksia.", "TMR on tutkimushoito sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on lääketieteellisesti refraktaarinen angina pectoris, johon ei voida käyttää perinteisiä hoitomuotoja.", "TMR on tutkimushoito. Eläimillä tehdyt histologiset ja verenvirtaustutkimukset ovat osoittaneet, että TMR tehostaa angiogeneesiä enemmän kuin iskeemisessä sydänlihaksessa normaalisti nähdään. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan TMR-kanaviin annosteltu bFGF tehostaa edelleen TMR:n angiogeneettisiä vaikutuksia.", "Krooninen iskemia luotiin 3 koiraryhmälle käyttämällä ameroidikonstriktoria proksimaalisessa LAD:ssa. bFGF-ryhmässä (n = 5) LAD:n alueelle luotiin ei-transmyokardiaalisia kanavia ja pluronigeeliin liuotettua bFGF:ää (100 ng/ml) ruiskutettiin kuhunkin kanavaan. TMR-ryhmässä (n = 7) transmyokardiaaliset kanavat luotiin ilman bFGF:ää. Kontrolliryhmässä (n = 7) oli iskemia ilman bFGF:n TMR:ää. Proliferoivien solujen merkitsemiseksi annettiin 5-bromi-2'-deoksiuridiinia (BrdU). Kahdeksan viikon eloonjäämisen jälkeen värillisiä mikropalloja ruiskutettiin sydänlihaksen alueellisen verenkierron arvioimiseksi.", "TMR ja TMR+bFGF lisäsivät verisuonten kokonaistiheyttä noin 40 % kontrolliryhmässä havaittuun verrattuna. Suurten verisuonten (sisähalkaisija > tai = 50 mikrometriä) määrä kuitenkin kaksinkertaistui bFGF:ää lisäämällä, ja tämä korreloi 50 prosentin lisäyksen kanssa proliferoivien verisuonisolujen tiheydessä ja verisuonten arvioidun kokonaispoikkipinta-alan kolminkertaistumisen kanssa. TMR lisäsi verenkiertoa LAD-alueella kontrolliryhmiin verrattuna, eikä bFGF-ryhmässä havaittu muuta hyötyä.

**Tulos**

Onko histologista näyttöä siitä, että perusfibroblastikasvutekijä tehostaa transmyokardiaalisen laserrevaskularisaation angiogeenisia vaikutuksia?

**Esimerkki 9.1771**

Syvät haavainfektiot ovat kasvava ongelma sydänleikkauspotilailla. Prospektiivinen infektioiden seuranta on näin ollen keino tunnistaa mahdolliset riskitekijät.", "Viiden kuukauden aikana 376 aikuispotilaalle, 260 miehelle ja 116 naiselle, joiden keski-ikä oli 62,6 vuotta (vaihteluväli 18-88), tehtiin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus (n=281) tai muu sydänkirurginen toimenpide (n=95). Jokaiselta potilaalta otettiin nenäviljelyt preoperatiivisesti sekä haavaviljelyt leikkauksen aikana ja sidosten vaihdon yhteydessä sen jälkeen. Lisäksi nenäviljelyt otettiin kaikelta lääketieteelliseltä ja hoitohenkilökunnalta. Endogeenisten ja eksogeenisten infektioreittien erottamiseksi toisistaan tehtiin DNA-sormenjälkianalyysi.", "Yhteensä 38 potilaalle (10,1 %) kehittyi haavainfektio, 14 potilaalle sattui syvä haavainfektio, 24 potilaalle pinnallinen. Viisi rintalastan haavainfektiota liittyi mediastiniittiin (1,3 %). Haavainfektion esiintyminen johti sairaalahoidon pidentymiseen (29,4+/-24 vs. 11,9+/-6,9 päivää, P=0,001), mutta ei lisännyt sairaalakuolleisuutta (4,4 % vs. 3,9 %). Lihavuus, diabetes mellitus ja Staphylococcus aureus -bakteerin nenäkuljetus osoittautuivat itsenäisiksi riskitekijöiksi, joiden kertoimet olivat 2,07, 2,26 ja 2,28. Yhtä lukuun ottamatta kaikissa rintalastan S. aureus -kolonisaatioissa DNA-sormenjälkianalyysi osoitti, että potilaan nenästä ja rintalastasta peräisin olevan S. aureuksen kuvio oli identtinen, mikä viittaa endogeeniseen infektioreittiin.

**Tulos**

Onko endogeeninen reitti merkittävä syvän rintalastan haavan infektioreitti?

**Esimerkki 9.1772**

Eteisväliseinävian korjauksen jälkeinen tulos riippuu suurelta osin vasemman eteiskammioläpän postoperatiivisesta toiminnasta. Tähän liittyvästä appositiovyöhykkeen ("halkio") roolista on keskusteltu: pitäisikö se sulkea (bileaflet-korjaus) vai olisiko se jätettävä koskematta (trileaflet-korjaus)? Tässä tutkimuksessa pyritään vastaamaan kysymykseen vertailemalla näiden kahden lähestymistavan mukaisesti hoidettujen potilaiden tuloksia.", "Tarkastelimme kaikkia potilaitamme, joille tehtiin täydellisen eteis-kammioväliseinän defektin korjaus vuosina 1984-1997, ja valitsimme ne potilaat, joiden kohdalla appositiovyöhykkeen sulkeminen olisi periaatteessa ollut mahdollista. Muodostettiin kaksi ryhmää, joilla oli samankaltaiset ominaisuudet: ryhmä I (n=63), jossa appositiovyöhyke jätettiin tarkoituksellisesti sulkematta osana trileaflet-korjausta (postoperatiivinen avoin appositiovyöhyke), ja ryhmä II (n=96), jossa appositiovyöhyke suljettiin elektiivisesti osana bileaflet AV-läpän korjausta (suljettu appositiovyöhyke). Koska siirryimme trileaflet-korjauksesta bileaflet-korjaukseen vuonna 1987, nämä kaksi ryhmää eroavat toisistaan koon ja seurannan pituuden suhteen. Tuloksia verrattiin eloonjäämisen ja vasemman eteiskammioläpän epäpätevyyden uusintaleikkausten välttämisen suhteen. Eteiskammioläpän myöhäistä toimintaa arvioitiin Echo-Doppler-menetelmällä. Tilastollisessa analyysissä käytettiin Khiin neliö- tai Fisherin tarkkaa testiä, Mann-Whitneyn testiä ja Kaplan-Meierin käyrien vertailussa log-rank-testiä. Eroa pidettiin tilastollisesti merkitsevänä, jos P-arvo oli 0,05 tai pienempi.", "Varhainen kuolleisuus oli 9,5 % (6/63) ryhmässä I ja 3,1 % (3/96) ryhmässä II (P=0,16). Aktuaarinen eloonjäämisaste 1, 4 ja 8 vuoden kuluttua oli 80,4, 68,4 ja 64,8 % ryhmässä I. Aktuaarinen eloonjäämisaste ryhmässä II oli 94,7, 92,1 ja 92,1 % (P=0,0002). Vapaus uusintaleikkauksesta vasemman eteiskammioläpän regurgitaation vuoksi oli 90,2, 85,6 ja 77,8 prosenttia ryhmässä I samalla aikavälillä. Ryhmässä II se oli vakio 97,9 % (P=0,0016). Uusintaleikkauksen yhteydessä vasemman eteiskammioläpän regurgitaatio esiintyi avoimen appositiovyöhykkeen kautta 63 prosentissa ryhmän I tapauksista. Seuranta on saatu päätökseen 96 prosentissa (126/131) tapauksista. Vasemman eteiskammioläpän inkompetenssin asteen lisääntyminen todettiin 28 %:lla (11/39) ryhmän I tapauksista ja 9 %:lla (8/87) ryhmän II tapauksista (P=0,0131).

**Tulos**

Parantaako appositiovyöhykkeen sulkeminen täydellisen eteis-kammioväliseinän vian korjauksen yhteydessä lopputulosta?

**Esimerkki 9.1773**

Lievään hyperhomokysteinemiaan (HHC) liittyy lisääntynyt ennenaikaisen aterotromboottisen aivoverisuonitaudin riski. Tutkimme lievän HHC:n hoidon kliinistä tehoa B(6)-vitamiinilla ja foolihapolla kardiovaskulaaritapahtumien esiintyvyyden suhteen.", "Tutkimme 224 peräkkäistä potilasta, joilla oli kliinisesti ilmeinen aterotromboottinen aivoverisuonitauti, joka oli alkanut ennen 56 vuoden ikää. Seuranta saatiin 203 potilaalta (90,6 %). Lähtötilanteessa 52:lla (25,6 %) oli metioniinikuormituksen jälkeen hyperhomokysteinaemia, ja he aloittivat hoidon B(6)-vitamiinilla (250 mg) ja foolihapolla (5 mg); 151:llä (74,4 %) oli normohomokysteinaemia (vertailuryhmä).", "Seurannan aikana (mediaani 57 kuukautta) 31:llä (20,5 %) normo- ja 11:llä (21,2 %) hyperhomokysteinaemiapotilaalla oli uusi kardiovaskulaarinen tapahtuma. Minkä tahansa sydän- ja verisuonitapahtuman karkea ilmaantuvuus henkilötyövuotta kohti oli samanlainen molemmissa ryhmissä (0,043 [CI, 0,029-0,057] normo- vs. 0,045 [CI, 0,021-0,069] hyperhomokysteinaemisten ryhmässä). Monimuuttujaiset Cox-regressioanalyysit osoittivat, että verenpainetauti ja kolesterolitasot liittyivät suurentuneeseen uusien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin kokonaisryhmässä [suhteellinen riski [RR] (kyllä vs. ei), 7,4 (3. 4-16,0) ja RR (per 1 mmol/l), 1,9 (CI, 1,4-2,7)]. Uusien sydän- ja verisuonitapahtumien korjattu RR hyper- verrattuna normohomokysteemisiin potilaisiin oli 0,96 (CI, 0,48-1,92).

**Tulos**

Liittyvätkö normohomokysteinaemia ja vitamiinihoitoinen hyperhomokysteinaemia samanlaiseen sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin potilailla, joilla on ennenaikainen aterotromboottinen aivoverisuonitauti . Prospektiivinen kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.1774**

Aivojen etuosan aktiivisuuden ja aivojen kortikotropiinia vapauttavan hormonin (CRH) järjestelmien epäsymmetriset mallit on molemmat erikseen yhdistetty normaalien ja epänormaalien tunnereaktioiden käsittelyyn. Aiemmat tutkimukset rhesusapinoilla osoittivat, että yksilöillä, joilla on äärioikea otsalohkon epäsymmetrinen aivojen sähköinen aktiivisuus, on korkea piirteiden kaltainen pelokas käyttäytyminen ja kohonneet plasman kortisolipitoisuudet.", "Tässä tutkimuksessa arvioimme aivo-selkäydinnesteen (CSF) CRH-pitoisuuksia apinoilla, joilla on äärioikea ja äärioikea vasemmanpuoleinen otsalohkon aivojen sähköinen aktiivisuus. CSF kerättiin toistuvasti 4, 8, 14, 40 ja 52 kuukauden iässä.", "Apinoilla, joilla oli äärimmäinen oikea frontaalinen aivotoiminta, CSF:n CRH-pitoisuudet olivat suurentuneet kaikissa mitatuissa ikävuosissa. Lisäksi CSF:n CRH-pitoisuuksien yksilölliset erot olivat vakaat 4-52 kuukauden iässä.

**Tulos**

Ovatko aivo-selkäydinnesteen kortikotropiinia vapauttavan hormonin tasot koholla apinoilla, joiden aivotoiminnan mallit liittyvät pelokkaaseen temperamenttiin?

**Esimerkki 9.1775**

Fosfatidyyliinositoli-4,5-bisfosfaatin (PIP(2)) on todettu osallistuvan aktiinisytoskeletin ja vesikkelien liikkumisen säätelyyn. Se stimuloi de novo -aktiinipolymerisaatiota aktivoimalla reittiä, johon osallistuvat Wiskott-Aldrichin oireyhtymän proteiini (WASP) ja aktiiniin liittyvä proteiinikompleksi Arp2/3. Muut tutkimukset osoittavat, että aktiini polymerisoituu kolesteroli-sfingolipidirikkaista kalvomikroalueista, joita kutsutaan "lautoiksi", tyrosiinifosforylaatiosta riippuvaisella tavalla. Vaikka aktiinin on todettu olevan osallisena vesikkelien liikenteessä ja lautat ovat aktiivisen fosfoinositidi- ja tyrosiinikinaasisignaalin paikkoja, jotka välittävät apikaalisesti suuntautuvaa vesikkelien liikettä, ei tiedetä, tapahtuuko aktiinin dynamiikan fosfoinositidisäätely lauttojen sisällä vai liittyykö se vesikkelien liikkeisiin.", "PIP(2):ta syntetisoivan tyypin I fosfatidylinositolifosfaatti-5-kinaasin (PIP5KI) yliekspressio edisti aktiinin polymerisaatiota kalvoon sitoutuneista vesikkeleistä muodostaen liikkuvia aktiinikomeettoja. Pervanadaatti (PV), tyrosiinifosfataasin estäjä, indusoi komeettoja myös ilman PIP5KI:n yliekspressiota. PV lisäsi PIP(2)-tasoja, mikä viittaa siihen, että se indusoi komeettoja muuttamalla PIP(2)- homeostaasia ja lisäämällä tyrosiinifosforylaatiota. Verihiutaleista peräisin oleva kasvutekijä (PDGF) lisäsi PV:n indusoimaa komeetan muodostumista, ja nämä ärsykkeet yhdessä voimistivat PIP5KI:n vaikutusta. Komeettojen päissä olevat vesikkelit olivat rikastuneet PIP5KI:n ja tyrosiinifosfoproteiinien suhteen. WASP-Arp2/3:n osallisuus osoitettiin käyttämällä dominantti-negatiivisia WASP-konstruktioita. Endosyyttiset ja eksosyyttiset merkkiaineet tunnistivat lipidilauttoihin rikastuneet vesikkelit komeettojen syntymisen ensisijaisiksi paikoiksi. Kolesterolin uuttaminen metyyli-beeta-syklodekstriinillä vähensi komeettojen määrää, mikä osoittaa, että lautat edistävät komeettojen muodostumista.

**Tulos**

Indusoiko fosfatidyyliinositoli-4,5-bisfosfaatti aktiinipohjaista liikettä lauttoihin rikastuneiden vesikkelien liikkeelle WASP-Arp2/3:n kautta?

**Esimerkki 9.1776**

Tarkoituksena oli selvittää, onko potilailla, joiden lonkkanivelen nivelvälin ahtautumisnopeus (JSN) on nopea, suurempi alkuvaiheen luun mineraalitiheys (BMD) proksimaalisessa reisiluussa ja/tai lannerangan selkärangassa kuin vastaavilla potilailla, joiden JSN on hidas.", "Arvioitiin 28 potilasta, joille oli tehty nivelrikon vuoksi yksipuolinen lonkan totaalinen tekonivelleikkaus (THR) mutta joiden kontralateraalinen lonkka oli oireeton ja joilla oli minimaalinen OA tai ei ollut lainkaan OA:ta röntgenkuvissa. Kontralateraalinen proksimaalinen reisiluu (eli ei-leikattu lonkka) ja lanneranka skannattiin kaksoisenergiaröntgenabsorptiometrialla lähtötilanteessa (ennen tekonivelleikkausta) ja kahden vuoden kuluttua. JSN:n nopeus määritettiin mittaamalla nivelten välit sarjallisesti pitkittäissuunnassa kahden vuoden aikana THR:n jälkeen tavanomaisista röntgenkuvista, ja potilaat jaettiin ryhmään, jossa JSN:n nopeus oli hidas (< tai = 0,2 mm/vuosi, n = 20), ja ryhmään, jossa JSN:n nopeus oli nopea (> 0.2 mm/vuosi, n = 8).", "Niiden potilaiden, joilla JSN:n nopeus oli myöhemmin nopeaa, BMD z- ja t-pisteet reisiluun kaulassa, Wardin kolmiossa ja lannerangassa olivat merkitsevästi korkeammat kuin niiden potilaiden, joilla JSN:n nopeus oli hitaampaa (p < 0,05). Nopeasti ja hitaasti kapenevien välillä ei ollut eroa trokanterin yläosassa (p > 0,2). Ikä, sukupuoli, paino, pituus, painoindeksi, Kellgrenin ja Lawrencen pisteet ja nivelen alkuperäinen nivelvälin leveys eivät eronneet merkitsevästi kahden ryhmän välillä.

**Tulos**

Vaihteleeko luun mineraalitiheys lonkan nivelvälin kaventumisnopeuden funktiona?

**Esimerkki 9.1777**

Galbeta1-4GlcNAcalpha2-6-sialyylitransferaasi (ST6GalI) on akuutin faasin reaktantti, jonka vapautumisen soluista voivat indusoida proinflammatoriset sytokiinit. Koska kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on korkeat verenkierrossa olevien proinflammatoristen sytokiinien pitoisuudet, oletimme, että munuaisensiirtoa odottavien potilaiden verenkierrossa olevien ST6GalI-pitoisuuksien olisi oltava korkeita, mikä saattaisi vaikuttaa haitallisesti siirron jälkeisiin tapahtumiin.', 'ST6GalI-tasot mitattiin 70 potilaan seerumista välittömästi ennen munuaisensiirtoa; ne korreloivat elinsiirron jälkeisiin tapahtumiin, kuten siirteen viivästyneeseen toimintaan ja hylkimiseen.', 'ST6GalI:n keskimääräinen seerumitaso oli potilailla merkitsevästi korkeampi (3162 +/- 97 U) kuin 19:llä kontrolliryhmällä (2569 +/- 125 U; P<0,003). Potilailla, jotka tarvitsivat dialyysiä elinsiirron jälkeen siirteen viivästyneen toiminnan hoitamiseksi (n=20), oli merkittävästi korkeammat ST6GalI-pitoisuudet elinsiirtoa edeltävässä vaiheessa (3735+/-228 U) kuin potilailla (n=50), jotka eivät tarvinneet dialyysiä (2933+/-83 U; P<0,0001). Monimuuttuja-analyysissä ST6GalI-taso ja kylmäiskeemioaika osoittautuivat riippumattomiksi riskitekijöiksi siirteen viivästyneen toiminnan kehittymiselle.

**Tulos**

Ennustavatko kohonneet GALbeta1-4GLCNACNACalpha2-6-sialyylitransferaasin pitoisuudet ennen elinsiirtoa viivästynyttä siirteen toimintaa munuaisensiirron saaneilla?

**Esimerkki 9.1778**

Solujen proliferaatio, vektorin titraus ja kohdesolujen saavutettavuus ovat esteitä tehokkaalle geeninsiirrolle keuhkoepiteeleihin in vivo rekombinanttihiirileukemiaan (MuLV) perustuvilla retroviruksilla. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan keuhkoepiteeli on altis retrovirusvälitteiselle geeninsiirrolle, kun sitä stimuloidaan lisääntymään mitogeenillä, keratinosyyttien kasvutekijällä (KGF).", "Rotat saivat keratinosyyttien kasvutekijää (KGF, 2,5 mikrogrammaa/g x 4 annosta, kaksi peräkkäistä päivää) intratrakeaalisesti ja sen jälkeen korkea-tiitteristä amfotrooppista retrovirusta, joka ilmentää beetagalaktosidaasia. Geeninsiirto arvioitiin viisi päivää myöhemmin.", "KGF stimuloi ohimenevää proliferaatiota keuhkoputkien ja keuhkorakkuloiden epiteelissä (30-40 % PCNA-positiivisia soluja huipussaan), joka väheni taustatasolle seitsemän päivän kuluttua antamisesta. Geenin siirtymistä epiteeleihin (X-Gal-positiiviset solut) tapahtui useammin KGF:llä hoidetuilla rotilla, mutta proliferaatio ylitti geeninsiirron tason. X-gal-positiivisia soluja havaittiin alveolaariepiteelissä ja satunnaisesti keuhkoputkien epiteelissä. Proliferoivien ja siirtyneiden solujen määrän välisen ristiriidan ymmärtämiseksi ilman ja nesteen rajapinnassa viljelty rottien primaarinen henkitorven epiteeli infektoitiin joko apikaaliselta tai basolateraaliselta puolelta. Geeninsiirto saavutettiin vain basolateraalisella vektorin levityksellä, mikä viittaa siihen, että epiteelin napaisuus muodostaa esteen MuLV-pohjaiselle keuhkojen geeninsiirrolle in vivo.

**Tulos**

Helpottaako keratinosyyttikasvutekijän indusoima epiteelin proliferaatio retrovirusvälitteistä geeninsiirtoa distaalisiin keuhkoepiteeleihin in vivo?

**Esimerkki 9.1779**

Lämpötilan nousun, hapetusstressin ja tulehdusreaktioiden odotettiin kestävyysliikunnan jälkeen stimuloivan lämpösokkiproteiinien (HSP) synteesiä perifeerisen veren leukosyyteissä. Lisäksi oli kiinnostavaa, vaikuttaako säännöllinen kestävyysharjoittelu HSP:n ilmentymiseen.", "HSP27:n, HSP60:n, HSP70:n, konstitutiivisen HSC70:n ja HSP90:n ilmentymistä 12:n treenatun urheilijan lymfosyyttien, monosyyttien ja granulosyyttien sytoplasmassa ja pinnalla analysoitiin virtaussytometrialla ennen puolimaratonin juoksua ja sen jälkeen (0, 3 ja 24 tuntia). Kontrolliksi otettiin mukaan 12 harjoittelematonta henkilöä levossa.", "Juoksun jälkeen sytoplasman HSP27:ää, HSP60:tä ja HSP70:tä ilmentävien leukosyyttien osuus oli merkittävästi suurempi (P < 0,01), kun taas HSC70 ja HSP90 pysyivät ennallaan. Fluoresenssin voimakkuus lisääntyi merkittävästi monosyyteissä HSP27:n (0 ja 3 h) ja HSP70:n (0, 3 ja 24 h) osalta ja granulosyyteissä vain 24 h harjoituksen jälkeen HSP70:n osalta. Treenattujen urheilijoiden prosenttiarvot levossa olivat merkittävästi pienemmät verrattuna harjoittelemattomiin henkilöihin (P < 0,01).

**Tulos**

Muokkaako kestävyysliikunta ihmisen leukosyyttien hSP-ekspressiota?

**Esimerkki 9.1780**

Kalaöljylisän prooksidatiiviset vaikutukset voivat vaikuttaa epäedullisesti kalaöljyn sydän- ja verisuonitauteihin. Testasimme 8 wk:n E-vitamiinin ja kalaöljyn yhteiskäyttöisen täydennyksen vaikutuksia antioksidanttiseen puolustuskykyyn levossa ja vasteena rasittavaan liikuntaan rotilla.", "Rotat (N = 80) jaettiin kalaöljyä, kalaöljyä ja E-vitamiinia (FOVE), soijaöljyä ja soijaöljyä ja E-vitamiinia (SOVE) sisältäviin ryhmiin. E-vitamiinilla täydennettyjen rottien vastaavat ryhmät (FOVE-Ex ja SOVE-Ex) suorittivat täydennysjakson jälkeen akuutin rasittavan harjoituksen.", "Kalaöljylisäys lisäsi katalaasin, glutationiperoksidaasin ja glutationi-S-transferaasin aktiivisuutta maksassa ja punaisessa gastrocnemius-lihaksessa (RG). Kalaöljy vähensi maksan kokonaisglutationipitoisuutta (TGSH). E-vitamiinilisäys vähensi antioksidanttisten entsyymien aktiivisuutta kudosspesifisesti tasolle, joka oli SOVE:n tasolla tai lähellä sitä. E-vitamiini lisäsi TGSH:ta maksassa, sydämessä ja RG:ssä. Regressioanalyysi osoitti TGSH:n olevan negatiivinen määrittäjä proteiinien hapettumisvaurioille mitattuna proteiinikarbonyylipitoisuuksilla sekä maksassa että RG:ssä. Katalaasiaktiivisuus oli yhteydessä maksan lipidiperoksidaatioon tiobarbituurihappoon reagoivilla aineilla mitattuna. Liikunnan aiheuttama maksan TGSH:n väheneminen oli yleensä vähäisempää FOVE:ssa kuin SOVE:ssa. Rasittava liikunta muokkasi myös kudosten antioksidanttisia entsyymejä.

**Tulos**

Sääteleekö E-vitamiini kalaöljyn ja akuutin liikunnan aiheuttamia muutoksia kudosten antioksidanteissa?

**Esimerkki 9.1781**

Parvovirus B19:tä on osoitettu sukusolukasvainpotilaiden kiveksissä mutta ei kontrolliryhmien kiveksissä, mikä antaa mahdollisuuden, että viruksella on etiologinen rooli näissä kasvaimissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia viruksen yhteyttä sukusolukasvaimiin ja paikallistaa virus histologisesti.", "DNA uutettiin parafiiniin upotetuista kivesten leikkeistä, jotka olivat peräisin 10 seminoomasta, kahdeksasta teratoomasta, kahdesta sekamuotoisesta seminoomasta/teratoomasta ja 10 kiveksestä, joilla oli hyvänlaatuinen histologia. Kolmen NS- ja VP1/2-geenin alueen polymeraasiketjureaktio (PCR) monistettiin kahtena kappaleena kaikista näytteistä. Yksi PCR-positiivinen tapaus (seminoma/teratooma) tutkittiin histologisesti määriteltyjen kudososien mikrodissektiolla ja sen jälkeen PCR-monistamalla parvovirussekvenssit. PCR-positiivisten potilaiden näytteet immunovärjättiin B19-spesifisellä monoklonaalisella vasta-aineella.", "Seitsemän tapausta oli PCR-positiivisia, joista kaksi kymmenestä seminoomasta, yksi kahdesta sekakasvaimesta, yksikään kahdeksasta teratoomasta ja neljä kymmenestä hyvänlaatuisesta kontrollista. Seminoomasta/teratoomasta mikrodissekoitetun materiaalin PCR-analyysi osoitti viruksen esiintyvän seminooman, teratooman, intratubulaarisen sukusolujen kasvaimen, normaalien tubulusten ja sidekudoksen alueilla. Kaikki immunohistokemiallisesti tutkitut potilasnäytteet olivat negatiivisia.

**Tulos**

Liittyykö parvovirus B19 hyvänlaatuisiin kiveksiin sekä kivesten sukusolukasvaimiin?

**Esimerkki 9.1782**

Geneettisesti muunnetut T-lymfosyytit ovat potentiaalisia terapeuttisia aineita erilaisten sairauksien hoidossa. Onnistunut retrovirusinfektio hiiren primaaristen T-lymfosyyttien kanssa on edellytys adoptiivisten soluhoitojen tutkimiselle pieneläinmallissa. T-lymfosyyttien retrovirusinfektiota säätelevien tekijöiden määrittely olisi myös hyödyllistä retrovirustautien paremman ymmärtämisen kannalta. Retrovirusvälitteinen geeninsiirto hiirten primaarisiin T-soluihin on kuitenkin jäänyt vaikeasti toteutettavaksi.", "Määritellaksemme vaatimukset vakaalle ja tehokkaalle geeninsiirrolle hiirten primaarisissa T-lymfosyyteissä tutkimme tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa retrovirusinfektioon. Näihin tekijöihin kuuluvat aktivointiolosuhteet (käyttäen mitogeenejä tai monoklonaalisia vasta-aineita), viljelyolosuhteet (mukaan lukien väliaineen koostumus ja sytokiinien lisääminen), virusaltistuksen ajoitus, retrovirusreseptorin valinta (ekotrooppinen, amfotrooppinen tai vesicular stomatitis virus G (VSV-G) -glykoproteiinireseptori) ja virustitteri.', 'Osoitamme, että tehokas geeninsiirto voidaan saavuttaa hiirten T-lymfosyyteissä, jos useat suotuisat olosuhteet täyttyvät, erityisesti optimoidut T-solujen aktivointiolosuhteet, optimaalinen infektion ajoitus, riittävä interleukiini-2-pitoisuus ja T-solutiheys sekä korkea virustitteri. Hiukkasperusteisesti katsottuna ekotrooppiset hiukkaset ovat mielestämme tehokkaampia kuin amfotrooppiset tai VSV-G-pseudotyyppiset hiukkaset, ja suosittelemme erityisesti valitun retroviruspakkaussolulinjan käyttöä. CD4+ T-solut ovat aktivointiolosuhteista riippuen yhtä infektoituvia tai infektoituvampia kuin CD8+ lymfosyytit. Th1- ja Th2-alaryhmät ovat verrattain alttiita retrovirusinfektiolle, toisin kuin joissakin tapauksissa on raportoitu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttamasta ihmisen T-solujen infektiosta.

**Tulos**

Määrittävätkö aktivointiolosuhteet hiiren primaaristen T-lymfosyyttien alttiuden retrovirusinfektiolle?

**Esimerkki 9.1783**

Tavoitteena oli arvioida L-NMMA:n turvallisuutta ja tehoa kardiogeenisen sokin hoidossa.", "Tutkimukseen osallistui 11 peräkkäistä potilasta, joilla oli kardiogeeninen sokki, joka jatkui yli 24 tunnin kuluttua sisäänotosta huolimatta sepelvaltimokatetroinnista ja primaarisesta perkutaanisesta transluminaalisesta sepelvaltimoiden revaskularisaatiosta, kun se oli mahdollista, sekä mekaanisesta ventilaatiosta, intraaortan ilmapallopumpusta (IABP) ja suurista katekoliamiiniannoksista. L-NMMA:ta annosteltiin infuusiona boluksena 1 mg/kg ja jatkuvana tiputuksena 1 mg. kg(-1). h(-1). h(-1) 5 tunnin ajan. Katekoliamiinihoito, mekaaninen ventilaatio ja IABP pidettiin vakiona koko tutkimuksen ajan.", "10 minuutin kuluessa L-NMMA:n antamisesta keskimääräinen valtimoverenpaine (MAP) nousi 76+/-9:stä 109+/-22 mmHg:iin (+43 %). Virtsaneritys lisääntyi 5 tunnin kuluessa 63+/-25:stä 156+/-63:een cc/h (+148 %). Sydänindeksi laski MAP:n jyrkän nousun aikana 2,0+/-0,5:stä 1,7+/-0,4 litraan/(min. m(2)) (-15 %); se kuitenkin nousi vähitellen 1,85+/-0,4 litraan/(min. m(2)) viiden tunnin kuluttua. Syke ja kiilapaine pysyivät vakaina. Kaksikymmentäneljä tuntia L-NMMA:n käytön lopettamisen jälkeen MAP (+36 %) ja virtsaneritys (+189 %) pysyivät suurentuneina; sydänindeksi palautui kuitenkin hoitoa edeltävälle tasolle. Haittavaikutuksia ei havaittu. Kymmenen potilasta yhdestätoista voitiin vieroittaa mekaanisesta ventilaatiosta ja IABP:stä. Kahdeksan potilasta kotiutettiin sepelvaltimoiden teho-osastolta, ja seitsemän (64 %) oli elossa kuukauden seurannassa.

**Tulos**

Onko l-NMMA (typpioksidisyntaasin estäjä) tehokas kardiogeenisen sokin hoidossa?

**Esimerkki 9.1784**

Myeloidisen linjan solut muodostavat hyvin heterogeenisen populaation, jolla on monia fenotyyppejä ja toiminnallisia aktiviteetteja, kuten makrofagit ja dendriittisolut. Monosyyttisten solujen aseman, erilaistumispotentiaalin ja sukulinjan sitoutumisen tutkimiseksi systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) potilailla tässä tutkimuksessa eristettiin ja kasvatettiin perifeerisen veren monosyyttejä potilailta ja terveiltä luovuttajilta.", "Monosyytit eristettiin gradienttisentrifugoimalla ja kiinnittämällä ne muovimaljoille. Soluja viljeltiin sitten kolmen päivän ajan, ja niitä täydennettiin osittain GM-CSF:llä ja interleukiini 4:llä (IL4), jotta saataisiin dendriittisiä soluja. Erilaistumistilaa seurattiin pintamerkkiaineiden ilmentymisen avulla virtaussytometrialla ja sytokiinien erityksen avulla.", "SLE-potilaiden monosyytit ilmentivät huomattavasti vähemmän monosyyttistä merkkiainetta CD14 ja HLA-DR:ää ja erittivät samalla huomattavasti enemmän tuumorinekroositekijä alfaa (TNFalfa) kuin terveiden luovuttajien monosyytit. GM-CSF:n ja IL4:n lisääminen johti TNFalfa-erityksen estämiseen, mutta se ei riittänyt monosyyttiperäisten dendriittisolujen tuottamiseen.

**Tulos**

Ovatko systeemistä lupus erythematoosia sairastavien potilaiden monosyytit fenotyypiltään ja linjaston joustavuudeltaan vakavasti muuttuneita?

**Esimerkki 9.1785**

Vertailla Chlamydia trachomatis -infektioiden esiintyvyyttä selkärankareumapotilailla ja kontrolleilla virtsanäytteiden DNA-vahvistusmääritysten avulla.", "C trachomatis -infektioiden esiintyvyyttä arvioitiin 32:lla miespuolisella AS-potilaalla ja 120:llä iän ja sukupuolen suhteen yhteensopivalla kontrolleilla". Virtsanäytteet testattiin ligaasiketjureaktiolla ja polymeraasiketjureaktiolla. Lisäksi AS-potilaiden verinäytteistä testattiin seerumin C trachomatis -vasta-aineet (IgA ja IgG) spesifisellä peptidipohjaisella kiinteän faasin entsyymi-immunomäärityksellä. Kyselylomakkeen avulla arvioitiin seksuaalikäyttäytymisen ja etnisen alkuperän eroja näiden kahden ryhmän välillä. AS-potilailta kysyttiin myös sairauden ominaisuuksista.", "C trachomatis -infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu merkittäviä eroja tapausten ja kontrolliryhmien välillä. C trachomatis-vasta-aineiden ja sairauden ominaisuuksien välillä ei havaittu yhteyttä, lukuun ottamatta akuuttia anteriorista uveiittia (AAU). Kahdeksasta IgG-positiivisesta AS-miehestä neljällä (50 %) oli ollut AAU, kun taas 24 IgG-negatiivisesta miehestä kolmella (12,5 %) oli ollut AAU (OR = 7,0; 95 %:n luottamusväli: 1,1, 44,1).

**Tulos**

Onko Chlamydia trachomatis -bakteerin esiintyvyys selkärankareumaa sairastavien miespotilaiden virtsassa lisääntynyt?

**Esimerkki 9.1786**

Hyperkolesterolemiaan liittyy epänormaali endoteelista riippuvainen vasorelaksaatio, joka johtuu typpioksidin biosaatavuuden vähenemisestä. Tavoitteenamme oli tutkia endoteelin typpioksidisyntaasin (eNOS) adenovirus-välitteisen geeninsiirron vaikutusta hyperkolesterolemisen kanin kaulavaltimoon in vivo. Lisäksi tutkittiin, liittyykö adenovirus-välitteinen geeninsiirto verisuonten toimintahäiriöihin.", "Kaneille syötettiin 1 prosentin kolesteroliruokavaliota 4 viikon ajan ja sen jälkeen 0,5 prosentin kolesteroliruokavaliota 6 viikon ajan. Verisuonten reaktiivisuutta arvioitiin ei-siirretyistä kaulavaltimoista, jotka olivat peräisin ruokaa ja kolesterolia saaneista eläimistä. Lisäksi kaulavaltimot eristettiin kirurgisesti, ja luumeniin annettiin 2 erillistä annosta adenovirusvektoreita, jotka koodasivat eNOS:ää tai beetagalaktosidaasia (AdbetaGal) kontralateraalisella puolella (1x10(10) ja 5x10(10) pfu / ml).', 'Kolesterolia saaneiden eläinten kaulavaltimossa havaittiin epänormaalia asetyylikoliinivälitteistä endoteelista riippuvaa vasorelaksaatiota, kun taas vasteet kalsiumionoforille A23187 ja dietyyliamiini NONOaatille olivat normaalit. Verisuonten reaktiivisuus oli samanlainen ei-transduktoituneissa ja AdbetaGal-transduktoituneissa hyperkolesterolemiapotilaiden verisuonissa. ENOS:llä transdusoiduissa verisuonissa transgeenin ilmentyminen osoitettiin immunovärjäyksellä sekä endoteelissä että adventitiassa ja Western blot -analyysillä. Suuren annoksen mutta ei pienen annoksen eNOS-geeninsiirto lisäsi endoteelistä riippuvaa relaksaatiota kolesteroliruokitusta saaneiden kanien verisuonissa.

**Tulos**

Parantaako endoteelin typpioksidisyntaasin in vivo -geeninsiirto hyperkolesterolemisten kanien kaulavaltimoihin endoteelista riippuvaa relaksaatiota?

**Esimerkki 9.1787**

Määrittääksemme, onko hemodynaaminen vaste funktionaaliseen stimulaatioon herkkä proksimaaliselle valtimotukokselle, mittasimme aktivaatiovirtauskytkentävasteen akuutin reversiibelin verisuonitukoksen rotta-mallissa.", "Alfa-kloraloosilla nukutetuilla rotilla (n=18) tehtiin laserdoppler-mittauksia somatosensorisen aivokuoren yläpuolella olevan ohennetun kallon läpi vasteena sähköiselle etukäpälän stimulaatiolle. Signaalikeskiarvovasteet 4 ja 8 sekunnin sähköiseen etukäpälän stimulaatioon saatiin ennen akuuttia yksi- tai molemminpuolista kaulavaltimon okkluusiota, joka oli tuotettu kirurgisesti asetetun ansan avulla, sen aikana ja pian sen jälkeen.", "Aivoverenkierron lähtötaso väheni merkittävästi somatosensorisen aivokuoren etukäpälän alueella sekä stimuloidun etukäpälän kontralateraalisen että kahdenvälisen kaulavaltimon okkluusiota edeltävään okkluusion jälkeen (P<0.05). Postokkluusion ja ipsilateraalisen okkluusion jälkeen aivoverenkierto ei lisääntynyt merkitsevästi verrattuna preokkluusioon. Kontralateraalinen kaulavaltimon okkluusio ja bilateraalinen okkluusio pidentivät merkittävästi virtausreaktion ajallisia ominaisuuksia, erityisesti viivettä huippuun (P<0,05), verrattuna preokklusioon, kun taas ipsilateraalinen kaulavaltimon okkluusio lyhensi merkittävästi viivettä huippuun (P<0,05). Ainoastaan kontralateraalinen kaulavaltimon okkluusio vähensi merkittävästi virtausreaktion huippuamplitudia verrattuna preokkluusioon (P<0,05).

**Tulos**

Muuttaako akuutti kaulavaltimon tukkeutuminen aktivaatiovirtauskytkentävastetta etusormen stimulaatioon rotan mallissa?

**Esimerkki 9.1788**

Vaikka Kupfferin solut (KC) kykenevät tuottamaan tärkeitä kasvua stimuloivia sytokiineja, niiden rooli maksan regeneraatiossa osittaisen hepatektomian (PH) jälkeen tunnetaan huonosti.", "Tässä tutkimuksessa tutkittiin maksan regeneraatiota sen jälkeen, kun KC:t oli poistettu antamalla suonensisäisesti liposomiin kapseloitua dikloorimetyleenidifosfonaattia (C12MDP), menetelmää, jonka tiedetään eliminoivan KC:t fyysisesti. Lisäksi pernan poisto tehtiin viikkoa ennen PH:ta, jotta C12MDP-liposomien vaikutus pernan makrofagipopulaatioihin voitiin sulkea pois.", "KC:n poisto varmistettiin kryostaattimaksan leikkeistä, jotka värjättiin monoklonaalisella vasta-aineella ED2, joka on kudoksen makrofagien merkkiaine. Neljäkymmentäkahdeksan tuntia PH:n jälkeen kumulatiivinen hepatosyyttien DNA-synteesi, joka määritettiin maksaleikkeistä hepatosyyttien bromodeoksiuridiinimerkintäindeksillä, väheni merkitsevästi KC-depletoiduilla rotilla verrattuna kontrollirottiin. Jäännösmaksan paino, ilmaistuna prosentteina alkuperäisestä maksan painosta, oli merkittävästi pienempi 96 tunnin kuluttua PH:n jälkeen KC:tä vähentäneillä rotilla. KC:n poistaminen poisti maksan interleukiini-6:n (IL-6) ja interleukiini-10:n (IL-10) mRNA-synteesin ja vähensi kasvainnekroositekijä-alfa:n (TNF-alfa), hepatosyyttikasvutekijän (HGF) ja transformoivan kasvutekijä-beeta1:n (TGF-beeta1) mRNA:n ilmaantuvuutta maksassa PH:n jälkeen, kuten arvioitiin käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR). Lisäksi 4 tuntia PH:n jälkeen IL-6:n systeeminen vapautuminen väheni merkittävästi KC:tä vähentäneillä rotilla.

**Tulos**

Muuttaako kupffersolujen poistaminen CI2MDP-liposomien avulla maksan sytokiinien ilmentymistä ja viivästyttääkö se maksan uudistumista osittaisen hepatektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.1789**

Refleksi-sympaattiselle dystrofialle (RSD) on alusta alkaen ominaista erilaiset neurologiset puutteet, kuten tuntemusten muuttuminen ja lihasvoiman heikkeneminen. Tutkimme, muuttuvatko afferenttien A-beta-kuitujen välittämät refleksit akuutin RSD:n vaurioittamissa alaraajoissa.", "Näiden kuitujen osallisuus määritettiin analysoimalla tibialis anterior (TA) ja biceps femoris (BF) -lihasten refleksivasteet suraalihermon sähköisen stimulaation jälkeen. Refleksejä tutkittiin kävelyn aikana juoksumatolla, jotta voitiin selvittää, liittyivätkö potilaiden kävelyn poikkeavuudet joko epänormaaleihin amplitudeihin tai refleksien puutteelliseen vaiheesta riippuvaan modulaatioon. Viidellä potilaalla, joilla oli akuutti jalkaterän RSD, ja viidellä terveellä vapaaehtoisella määritettiin nämä refleksivasteet askelsyklin varhaisen ja myöhäisen heilahdusvaiheen aikana.", "RSD-potilaiden ja vapaaehtoisten välillä ei havaittu merkittävää eroa. Varhaisen heilahduksen aikana helpottavien P2-vasteiden keskimääräinen amplitudi BF:ssä ja TA:ssa kasvoi ärsykkeen voimakkuuden funktiona (1,5, 2 ja 2,5 kertaa havaintokynnys) molemmissa ryhmissä. Lopun heilahduksen aikana samat ärsykkeet aiheuttivat suppressiivisia vasteita TA:ssa. Tämä vaiheesta riippuvainen refleksin kääntyminen helpottamisesta heilahduksen alkuvaiheessa vaimentamiseen heilahduksen loppuvaiheessa tapahtui yhtä paljon molemmissa ryhmissä.

**Tulos**

Ovatko ihon A-beta-kuitujen välittämät jalkalihasrefleksit normaalit kävelyn aikana refleksisympaattisessa dystrofiassa?

**Esimerkki 9.1790**

Helicobacter pylori -bakteerin aiheuttaman mahalaukun limakalvovaurion on ehdotettu olevan tämän organismin aiheuttamien erilaisten sytokiinien välittämää. Typpioksidi (NO) on tärkeä vaikuttajamolekyyli, joka osallistuu immuunijärjestelmän säätelyyn ja puolustukseen. Selvittääksemme mekanismeja, joilla H. pylori aiheuttaa mahalaukun limakalvon soluvaurioita, tutkimme, aiheuttaako H. pylori mahalaukun epiteelin kuoleman NO:n tuotannon kautta.", "Käytettiin sytotoksisia ja ei-sytotoksisia H. pylori -kantoja. H. pylorin aiheuttamaa MKN45-solujen kuolemaa tutkittiin 3-(4,5-dimetyylitiatsol-2yyli)-2,5-difenyylitetratsoliumbromidimäärityksellä (MTT). Aminoguanidiinia käytettiin indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) aktiivisuuden estämiseen. iNOS-mRNA:n ilmentyminen määritettiin käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla ja DNA:n pirstoutumisanalyysi tehtiin agaroosigeelielektroforeesilla.", "MTT-testi osoitti, että elinkykyinen H. pylori tai mikro-organismin muut komponentit eivät aiheuttaneet solukuolemaa. Sekä MKN45-solujen esi-inkubointi interferoni-gammalla 6 tunnin ajan että TNF-alfa-kokoviljely lisäsivät merkittävästi H. pylorin sytotoksisuutta. Sekä sytotoksiset että ei-sytotoksiset H. pylori -kannat aiheuttivat solukuolemaa. MKN45-soluissa havaittiin iNOS-mRNA:n ilmentymistä 6, 8 ja 12 tuntia H. pylori -inokulaation jälkeen. H. pylorin sytotoksisuutta esti aminoguanidiini, ja DNA:n fragmentaatioanalyysi osoitti, että H. pylori indusoi apoptoosia.

**Tulos**

Aiheuttaako helicobacter pylori apoptoosia mahalaukun epiteelisoluissa indusoituvan typpioksidin avulla?

**Esimerkki 9.1791**

Arvioimme luonnollisten tappajareseptorien (NK-reseptorien) ilmentymistä toistuvasti raskaudenkeskeytyksiä tehneillä naisilla ennen immunoterapiaa ja sen jälkeen käyttäen heidän aviomiestensä perifeerisen veren mononukleaarisia soluja (PBMC).", "Käyttämällä toistuvasti raskaudenkeskeytyksiä tehneiltä naisilta ennen immunoterapiaa ja immunoterapian jälkeen saatuja varastoituja PBMC-soluja, NK-reseptorien CD158a, CD158b, CD159 ja CD94 ilmentyminen analysoitiin käyttäen monoklonaalisia vasta-aineita kyseisille reseptoreille. Tappajien aktivoivien reseptorien (KAR) ja tappajien inhiboivien reseptorien (KIR) monimuotoisuutta tutkittiin myös käyttämällä käänteistä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) ja yksisäikeistä konformaatiopolymorfismimenetelmää (SSCP).", "Toistuvasti abortoivilla lapsilla ei havaittu ilmeisiä muutoksia NK-reseptorien ilmentymisessä eikä KAR:ien ja KIR:ien välisessä tasapainossa ennen immunoterapiaa ja sen jälkeen.

**Tulos**

Ehkäiseekö immunoterapia toistuvia abortteja vaikuttamatta luonnollisten tappajien reseptorien statukseen?

**Esimerkki 9.1792**

Pyrimme arvioimaan, liittyykö karvedilolihoidon aiheuttamaan ejektiofraktion (EF) paranemiseen myös neurohumoraalisten tekijöiden paraneminen.", "42 potilaalle, joilla oli laajentunut kardiomyopatia, annettiin karvedilolia 3-5 kuukauden ajan. EF:n, plasman eteisnatriureettisen peptidin (ANP), aivojen natriureettisen peptidin (BNP) ja noradrenaliinipitoisuuksien muutokset määritettiin. Jodi-123-metajodibentsyyliguanidiini- (MIBG) kuvat otettiin myös ennen karvedilolihoitoa ja sen jälkeen. Sydänlihaksen MIBG:n otto laskettiin sydämen ja välikarsinan aktiivisuuden suhteena (H/M). MIBG:n varastoituminen ja vapautuminen laskettiin sydänlihaksen prosentuaalisena MIBG:n huuhtoutumisasteena (WR). Jaoimme potilaat kahteen ryhmään: 27 vastaajaa, joiden EF kasvoi yli 5 %, ja 15 ei-vastaavaa, joiden EF kasvoi enintään 5 %. Vastanneiden potilaiden EF kasvoi 15 +/- 5 % ja ei-vastanneiden 1 +/- 4 %. Vaikka reagoimattomien MIBG-kuvasta saadut indeksit pysyivät muuttumattomina, reagoimattomien viivästynyt H/M (1,91 +/- 0,34 vs. 2,24 +/- 0,53, P < 0,01) ja WR (49 +/- 11 vs. 39 +/- 9 %, P < 0,01) paranivat vastaavasti. Vastaajien plasman ANP- (51 +/- 50 vs. 27 +/- 24 pg/ml, P < .01) ja BNP-tasot (194 +/- 197 vs. 49 +/- 62 pg/ml, P < .01) laskivat. Plasman BNP-tason muutosten aste korreloi EF:n muutosten kanssa (r = -,698, P < .01).

**Tulos**

Liittyykö vasemman kammion toiminnan paranemiseen karvedilolin vaikutuksesta neurohumoraalisen aktivaation heikkeneminen dilatoivaa kardiomyopatiaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1793**

In vitro -biomekaaninen tutkimus, jossa käytettiin ohjelmoitavaa testauslaitetta, joka jäljitteli fysiologista kaularangan fleksio-/ekstensioliikettä ja kuormitusmekaniikkaa.", "Anteriorisen levytyksen vaikutuksen määrittäminen monitasoisen kaularangan paarteen ja siirteen mekaniikkaan in vitro.".', 'Anteriorisen instrumentoinnin lisääminen ei estä rakenteen pettämistä monitasoisessa kohdunkaulan korpektomiassa.', 'Kuusi tuoretta ihmisruumiin kohdunkaulan selkärankaa (C2-T1) testattiin neljässä seuraavassa peräkkäisessä tilassa: korjattu, C4-C6-korpektomia, strutti-istutettu ja strutti-istutettu, jossa on anteriorinen kohdunkaulan levy. Voiman tunnistavaa strut-istutetta käytettiin puristuksen/vetovoiman, fleksio-/eksentio- ja lateraalisten taivutusmomenttien sekä aksiaalisen väännön mittaamiseen. Jäykkyysparametreja, nikaman liikettä ja strut-graft-kuormituksia verrattiin neljän selkärangan olosuhteiden välisten erojen määrittämiseksi.", "Etummaisen levyn käyttö lisäsi merkittävästi instrumentoitujen tasojen (C3-C7) kokonaisjäykkyyttä (P < 0,01) ja vähensi paikallista liikettä (P < tai = 0,01). Jalustalla siirretyn selkärangan fleksio kuormitti jalustan siirrettä, kun taas ekstensio purki jalustan siirteen kuormitusta. Etummaisen levyn kanssa kiinnitetyn selkärangan fleksio ei kuormittanut strut-graftia. Ojennus kuormitti strut-graftia merkittävästi enemmän kuin samanlainen fleksio strut-graft-olosuhteissa (P = 0,01). Strut-graftin kuormituksen 225 N:n loppurajat saavutettiin keskimäärin 7,5 asteen ojennuksessa levytetyissä selkärangoissa.

**Tulos**

Kumoaako anteriorinen kohdunkaulan levytys kuormansiirto monitasoisten strut-graftsien kautta?

**Esimerkki 9.1794**

Arvioida magnesiumin puutetta akuutin sydäninfarktin (AMI) aikana ja sen jälkeen sekä infarktin jälkeisenä varhaisvaiheessa annettavan suonensisäisen magnesiumhoidon merkitystä.", "Sata AMI-potilasta jaettiin satunnaisesti kahteen yhtä suureen ryhmään, ja heitä seurattiin 4 viikon ajan. Plaseboryhmä sai suonensisäistä dekstroosiliuosta ja koeryhmä sai 15 g magnesiumia (62 mmol) suonensisäisesti 48 tunnin ajan. Seerumin magnesiumpitoisuudet mitattiin päivinä 1, 2, 4 ja 6 sairaalaan tulon jälkeen metyylitymolisinisellä kalorimetrialla.", "Ryhmät olivat vertailukelpoisia sepelvaltimotaudin riskitekijöiden ja muiden AMI:n akuuttien parametrien esiintyvyyden suhteen. Seerumin magnesiumpitoisuudet olivat 50:n kontrolliryhmässä korkeammat (1,61 +/- 0. 21 vs. 1,23 +/- 0,27mEq/L) kuin AMI-potilailla (P <.001). Seerumin magnesiumpitoisuudet nousivat koeryhmässä sekä päivänä 2 (1,73 +/- 0,27 vs. 1,29 +/- 0,28 mEq/L; P <.001) että päivänä 4 (1,62 +/- 0,25 vs. 1,38 +/- 0,36 mEq/L; P <.001). Tutkimusryhmässä esiintyi myös merkittävästi vähemmän rytmihäiriöitä (8 % vs. 34 %) ja kuolemantapauksia (4 % vs. 20 %). Kuolleisuus pumppuhäiriöön oli pienempi tutkimusryhmässä (4 % vs. 14 %).

**Tulos**

Onko magnesiumista hyötyä akuutissa sydäninfarktissa : ajoitus on ratkaiseva?

**Esimerkki 9.1795**

Nivelrikon (OA) etenemisen seurannassa käytettävät biokemialliset tai immunokemialliset testit herättävät nykyään suurta kiinnostusta. On esitetty, että nivelnesteestä tehdyt mittaukset kuvaavat tarkemmin rustotuhon laajuutta indeksinivelessä kuin seerumista tehdyt mittaukset. Olemme kuitenkin osoittaneet, että OA:ssa esiintyvä niveltulehdus vaikuttaa proteiinien poistumisnopeuteen nivelestä. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan ruston proteoglykaanien (PG) SF-pitoisuus arvioi kondropatian vaikeusasteen ja ennustaa ruston vaurioitumisen etenemistä tarkemmin, jos sitä mukautetaan puhdistumisnopeuden mukaan, kuin jos puhdistumista ei oteta huomioon.", "PG:n puhdistumisen korvikkeena käytettävän radiojodioidun seerumin albumiinin (RISA) puhdistuminen mitattiin 19 aikuiselta koiralta lähtötilanteessa sekä 16 viikkoa ja 32 viikkoa eturistisiteen katkaisun (ACLT) jälkeen. Kondropatian vaikeusaste määritettiin artroskooppisesti 16 viikon instabiliteetin jälkeen ja post mortem 32 viikkoa ACLT:n jälkeen.", "RISA:n puhdistumisnopeuden mukauttaminen osoitti, että SF-PG-pitoisuus aliarvioi huomattavasti OA-rustosta vapautuvan PG:n määrää. Riippumatta siitä, oikaistiinko pitoisuus puhdistuman mukaan, SF PG:n tason ja kondropatian vaikeusasteen välillä ei ollut korrelaatiota. Lisäksi SF PG-pitoisuus 16 viikkoa ACLT:n jälkeen ei ennustanut rustovaurion vakavuutta post mortem.

**Tulos**

Korreloiko nivelnesteen glykosaminoglykaanipitoisuus kondropatian vaikeusasteen kanssa tai ennustaako se nivelrikon etenemistä koiran ristiluun puutosmallissa?

**Esimerkki 9.1796**

Käynnissä olevaan tutkimukseen "Pediatric Bipolar Disorders Phenomenology and Course of Pediatric Bipolar Disorders" osallistuvilla kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla prepuberteetti-ikäisillä lapsilla ja varhaisnuorilla (PEA-BP) on suuri määrä ultradiaanista (24 tunnin jaksoissa) nopeaa sykliä. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön (BP) aikuisilla raportoidun tapaus-verrokkilöydöksen perusteella, jonka mukaan nopean ja ultradiaanisen nopean syklisyyden ja katekoli-O-metyylitransferaasin (l-COMT) matala-aktiivisen alleelin välillä on yhteys, l-COMT:n linkittymisen ja linkittymishäiriön tutkiminen PEA-BP-populaatiossa näytti perustellulta.", "Genotyypit laajemman PEA-BP-näytteen osajoukosta, jonka kolmoismurrosverenkeräys oli täydellinen (ts, koehenkilöt ja heidän molemmat biologiset vanhempansa), käytettiin transmissiotasapainotestien (TDT) suorittamiseen. Diagnoosit määritettiin kattavasta testipatteristosta, johon sisältyi WASH-U-KSADS (Washington University Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia), joka annettiin sekä äideille että lapsille, sekä konsensuskonferensseista. PEA-BP:tä sairastavat koehenkilöt (N = 52) olivat 10,9 +/- 2,8-vuotiaita indeksijaksolla; BP:n alkamisikä oli keskimäärin 8,0 +/- 3,8 vuotta; heidän toimintakykynsä oli vakavasti heikentynyt, ja heidän keskimääräinen Children's Global Assessment Scale -pistemääränsä (Children's Global Assessment Scale -pisteytys) oli 44,5 +/- 8,9. Heillä oli BP:n pääpiirteet (84,6 prosentilla oli euforinen mieliala, 76,9 prosentilla suurpiirteisyys ja 57,7 prosentilla psykoosi). Ultradiaanista nopeaa sykliä esiintyi 75 prosentilla. COMT: n yhden nukleotidin polymorfismin genotyypitys suoritettiin käyttämällä automatisoitua kapillaarielektroforeesia yhden säikeen konformaatiopolymorfismia, jossa havaitseminen tapahtui laser-indusoidulla fluoresenssilla.", "Siirtoepätasapainotestit eivät olleet merkittäviä l-COMT: n etusijaisen siirtymisen kannalta ultradiaanisen nopean syklin alaryhmän tai koko PEA-BP-näytteen osalta.

**Tulos**

Onko ultradiaaninen nopea sykli prepuberteettisessa ja varhaisnuorten bipolarisuudessa siirtoepätasapainossa val/met COMT-alleelien kanssa?

**Esimerkki 9.1797**

Testata, muuttaako ihmisen koriongonadotropiinin (hCG) alfa-alayksikön (halfa) C-terminaalin pidennys rekombinoidun alfabeeta-heterodimeerin bioaktiivisuutta.", "Halfan stop-kodoni mutatoitiin 24 aminohapon pidennyksen tuottamiseksi.", "Halfan stop-kodoni mutatoitiin 24 aminohapon pidennyksen tuottamiseksi.".', 'Pidennettyä halpha (alfa(+24)) ekspressoitiin yhdessä hCGbeta:n kanssa COS-7-soluissa, ja erittyneen hormonin reseptorisitoutumista ja in vivo bioaktiivisuutta verrattiin sen villityyppiseen vastineeseen.', 'Tämä pidennys ei heikentänyt hCG:n sitoutumista rotan LH/CG-reseptoreihin, ja se vähensi sen testosteronin eritystä stimuloivan aktiivisuuden kuusinkertaiseksi rotan Leydig-soluissa.

**Tulos**

Säilyttääkö ihmisen koriongonadotropiini, jolla on C-pitkä alfa-alayksikkö, täyden reseptorisitoutumisen ja osittaisen agonistisen aktiivisuuden?

**Esimerkki 9.1798**

Mykofenolaattimofetiili (MMF) on tehokas immunosuppressantti, joka on kehitetty käytettäväksi elinsiirroissa. Se kohdistuu erityisesti lymfosyyttien puriinien biosynteesiin. Haittavaikutuksia kuitenkin esiintyy. Sen ymmärtäminen, miten MMF:n aktiivinen metaboliitti, mykofenolihappo (MPA) vaikuttaa solunsisäisten puriini- ja pyrimidiinireittien normaalisti integroituneeseen vuorovaikutukseen, saattaa auttaa parempien terapeuttisten hoitomuotojen kehittämisessä.", "Käytimme primaarista ihmisen T-lymfosyyttimallia tutkiaksemme, miten MPA:n esi-inkubointi (0.1-50 mikroM) vaikutti tavanomaisiin ribonukleotidivarastojen vasteisiin fytohemagglutiniinille käyttäen radiomerkittyjä esiasteita.", "MPA ei ainoastaan rajoittanut mitogeenin aiheuttamaa GTP-varastojen laajenemista, vaan aiheutti itse asiassa vakavan pudotuksen sekä GTP- (10 % stimuloimattomista soluista) että GDP-sokeri-varastoissa ja samanaikaisen ATP:n vähenemisen (jopa 50 %). Nämä vaikutukset olivat pitoisuusriippuvaisia. Sitä vastoin uridiinivarastot kasvoivat, kun taas CTP-varastot pysyivät lepotasolla. Nämä muutokset vahvistettiin muuttuneella [14C]-bikarbonaatin ja [14C]-glysiinin sisällyttämisellä nukleotideihin. [14C]-hypoksantiinin sisällyttämisen rajoittaminen ja [14C]-uridiinin ottamisen väheneminen verrattuna stimuloimattomien solujen vastaavaan vähenemiseen osoittivat, että MPA esti myös molemmat nukleotidisynteesin pelastustiet.

**Tulos**

Vaikuttaako mykofenolihapon aiheuttama GTP:n väheneminen myös ATP- ja pyrimidiinisynteesiin mitogeenistimuloitujen primaaristen ihmisen T-lymfosyyttien kohdalla?

**Esimerkki 9.1799**

On raportoitu, että T-solujen hävittäminen in vivo monoklonaalisilla vasta-aineilla johtaa polyklonaaliseen B-solujen aktivoitumiseen. Sen vaikutuksia B-soluihin, jotka reagoivat Galalfa1,3Gal (Gal) -epitooppeihin, ei kuitenkaan tunneta.", "alfa1,3-Galaktosyylitransferaasin puutos (GalT-/-) -hiiriä hoidettiin monoklonaalisilla CD4- ja CD8-vasta-aineilla. Arvioitiin anti-Gal-luonnollisten vasta-aineiden (NAb) kinetiikkaa ja immunoglobuliinien kokonaismäärää niiden seerumissa. Anti-Gal NAb:tä tuottavien solujen frekvenssit määritettiin GalT-/-hiirten eri kudoksissa entsyymivälitteisellä immunospot-testillä.", "In vivo T-solujen köyhdyttäminen johti merkittävään nousuun sekä anti-Gal IgM- että kokonais-IgM-tasoissa GalT-/-hiirten seerumissa, mutta ei vaikuttanut anti-Gal IgG- eikä kokonais-IgG-tasoihin. Anti-Gal- ja kokonais-IgM:ää tuottavien solujen esiintyvyys lisääntyi T-solukatoisten GalT-/hiirten pernassa ja luuytimessä, mutta ei vatsaontelon soluissa.

**Tulos**

Lisääkö in vivo T-solujen köyhdyttäminen anti-GALalfa1,3GAL-luonnollisten vasta-aineiden tuotantoa alfa1,3-galaktosyylitransferaasin puutteellisilla hiirillä?

**Esimerkki 9.1800**

Määritellä, mikä merkitys on lymfosyyttien proliferaatiomäärityksellä, joka tehdään kokonaisen fraktion bakteereilla nivelnesteen mononukleaarisista soluista (SFMC) reaktiivisen niveltulehduksen (ReA) tai tuntemattoman alkuperän niveltulehduksen diagnosoinnissa.", "Stimuloimme 52:n valikoimattoman potilaan SFMC:tä, jotka tulivat peräkkäin reumatologian poliklinikallemme seuraavin diagnoosein: ReA (n = 8), nivelreuma (RA) (n = 16), selkärankareuma (AS) (n = 6), nivelrikko (OA) (n = 5), nivelpsoriaasi (PsA) (n = 5) ja eri alkuperää oleva niveltulehdus (AVO) (n = 12) sekä 10 terveen kontrollin, joilla oli niveltulehdus (Y. entero-colitica, S. enteritidis, C. trachomatis) ja ei-artritogeenisillä (E. coli, K. pneumoniae, S. pyogenes, C. albicans) bakteereilla/mitogeeneillä ja jäykkäkouristustoksoidilla. T-solujen proliferaatio mitattiin standardilla [3H]tymidiinin ottomäärityksellä.", "Kaikissa testatuissa potilasryhmissä SFMC:tä pystyivät stimuloimaan sekä niveltulehdusta aiheuttavat että ei-niveltulehdusta aiheuttavat bakteerit. Ns. spesifisiä vasteita havaittiin ReA-potilailla, mutta myös RA- ja AS-potilailla.

**Tulos**

Onko nivelnesteen lymfosyyttien proliferaatio vasteena raakamikrobiantigeeneille käyttökelpoinen diagnostinen testi, jolla voidaan osoittaa erityisesti niveltulehduksen bakteerisyy?

**Esimerkki 9.1801**

Verituotteiden valkosolujen vähentäminen minimoi HLA-antigeenejä vastaan tapahtuvan alloimmunisaation riskin, virustautien tarttumisen ja verihiutaleiden siirtoreaktioiden esiintyvyyden. Yksi nykyaikainen strategia on leukosyyttien vähentäminen integroidun suodatinjärjestelmän avulla välittömästi valmistuksen jälkeen ja ennen varastointia.", "Arvioimme uudenlaisen Sepacell PLX-5 BPS -suodatinjärjestelmän tehokkuutta yhdistetyistä verihiutaleista valmistettujen trombosyyttikonsentraattien leukosyyttien vähentämisessä. Yhteensä 44 PC:tä tutkittiin eri suodatusvirtausnopeuksilla (25-110 ml/min) ja analysoitiin leukosyyttien vähentymis- ja trombosyyttien palautumisasteet. Lisäksi tutkittiin suodatuksen vaikutusta PC:hen 6 päivän säilytysaikana (n = 12) tutkimalla pH:ta, laktaattia ja glukoosia. Verihiutaleiden toiminta määritettiin hypotonisen shokkivasteen, ulkoisen muodonmuutoksen ja CD62p:n ilmentymisen avulla.", "Keskimääräinen leukosyyttipoistumanopeus oli > log 5. Suodatuksen jälkeen keskimääräinen leukosyyttimäärä oli 0,12 +/- 0,21 x 10(6). 60 prosentissa PC:istä leukosyyttien määrä oli alle Nageotten kammion havaitsemisrajan, joka on < 0,3 x 10(5). Virtausnopeus korreloi merkittävästi leukosyyttien lukumäärän kanssa PC:ssä (r = 0,325; p = 0,033) ja näin ollen myös leukosyyttien poistumisnopeuden kanssa (r = -0,422; p = 0,01). Alle 40 ml:n virtausnopeudet johtavat merkittävästi pienempään leukosyyttikontaminaatioon. Vain yhdessä PC:ssä, virtausnopeudella 84 ml/min, leukosyyttikynnys 1 x 10(6) ylittyi. Suodatuksen virtausnopeuden ja trombosyyttien talteenoton välillä ei havaittu merkittävää korrelaatiota (r = 0,315; p = 0,069). Keskimääräinen trombosyyttimäärä PC:ssä oli 2,88 +/- 0,47 x 10(11). Verrattaessa trombosyyttien lukumäärää yhdistetyn buffy coatin trombosyyttimäärään talteenotto oli 68,6 %. Havaittiin pH:n, glukoosin, ulkoisen muodonmuutoksen ja hypotonisen shokkivasteen laskevan säilytysaikana, kun taas laktaatti ja CD62p:n ilmentyminen lisääntyivät.

**Tulos**

Vaikuttaako virtausnopeus merkittävästi leukosyyttien poistumisnopeuteen trombosyyttikonsentraattien esivarastoinnin aikana tapahtuvan linjasuodatuksen aikana?

**Esimerkki 9.1802**

Positiivisten kainalon imusolmukkeiden määrä ennustaa ennustetta, ja se on usein tärkeä tekijä rintasyöpäpotilaiden adjuvanttihoidon määrittämisessä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, muuttaisivatko erot kainalosolmukkeiden poiston laajuudessa raportoitujen positiivisten solmujen määrää.", "Tutkimuspopulaatio koostui 302 invasiivista rintasyöpää sairastavasta potilaasta, joille tehtiin täydellinen (taso I/II/III) kainalon imusolmukkeiden poisto. Olettaen, että kaikille potilaille oli tehty tason I/II dissektio, määritettiin, kuinka usein potilaan solmukohdeluokka (0, 1-3, 4-9, >10 positiivista solmua) olisi muuttunut, jos olisi tehty tason I tai tason I/II/III dissektio.", "Olettaen, että kaikille 302 potilaalle oli tehty tason I/II dissektio, pelkkä tason I dissektio olisi muuttanut solmukohdeluokkaa 15,9 %:lla kaikista potilaista ja 36,1 %:lla niistä potilaista, joilla oli positiivisia solmukohtia. Vastaavat muutokset tason I/II/III dissektiossa olisivat olleet 4,3 % ja 9,5 %.

**Tulos**

Vaikuttaako kainalosolmukkeiden poiston vaihtelu rintasyöpäpotilaiden solmukkeiden osallistumisasteeseen?

**Esimerkki 9.1803**

Hypertrofinen kardiomyopatia on sydänlihassairaus, joka johtuu perinnöllisestä sarkomeerin toimintahäiriöstä. Raportoimme myosiinia sitovan proteiini-C:n (MyBP-C) geenin mutaatiosta, sen kliinisistä seurauksista suuressa suvussa ja sydänlihaksen kudoslöydöksistä, jotka voivat antaa tietoa taudin mekanismista.", "Anamneesi ja kliininen tila (tutkimus, EKG ja kaikukardiografia) arvioitiin 49:llä monipolvisen suvun jäsenellä. Linkitysanalyysi osoitti MyBP-C-geenin olevan kromosomissa 11. Potilaiden ja terveiden sukulaisten sydänlihaksen mRNA, genominen MyBP-C-DNA ja sydänlihaksen proteiinit analysoitiin. MyBP-C-geenin eksonissa 25 oleva yksittäinen guaniininukleotidin insertio johti 40 emäksen menetykseen epänormaalisti prosessoituneessa mRNA:ssa. Ennustettiin 30 kDa:n typistymistä proteiinin C-terminaalissa, mutta odotetun kokoista polypeptidiä ( noin 95 kDa) ei havaittu immunoblot-testissä. Taudin fenotyyppiä tässä perheessä luonnehdittiin yksityiskohtaisesti: vain 10 geenin kantajaa 27:stä täytti diagnostiset kriteerit. Viidellä kantajalla todettiin rajallinen hypertrofinen kardiomyopatia, ja 12 kantajaa oli oireettomia, ja heidän EKG:nsä ja kaikukardiogramminsa olivat normaalit. Oireisten potilaiden sairastumisikä oli myöhäinen (29-68 vuotta). Kahdella potilaalla ulosvirtauksen tukkeutuminen vaati leikkausta. Kahdella perheenjäsenellä oli ennenaikainen sydämen äkkikuolema, mutta eloonjäämisaste 50 vuoden iässä oli 95 %.

**Tulos**

Onko MyBP-C-geenin eksonissa 25 sijaitseva uusi splice-luovutuskohta vastuussa periytyvästä hypertrofisesta kardiomyopatiasta, jossa taudin penetraatio on epätäydellinen?

**Esimerkki 9.1804**

Tahattomat vammat ovat lasten yleisin kuolinsyy, ja kaatumiset ovat yleisin tahaton tapaturmatyyppi Yhdysvalloissa. Ikkunasta putoamisen, joka on yleinen kuolinsyy kaupunkialueilla, esiintyvyyttä ei ole kuvattu suurten kaupunkien, kuten New Yorkin ja Chicagon, ulkopuolella, eikä kaupunki- ja esikaupunkialueiden esiintyvyyttä ole verrattu keskenään.", "Tavoitteena on arvioida ikkunasta putoamisen esiintyvyyttä ja tunnistaa ikkunasta putoamisen riskiryhmä lasten keskuudessa Hamilton Countyssa, Ohiossa.", "Retrospektiivinen tapauskuvasarja, joka on tunnistettu käyttäen Cincinnatin lastensairaalan lääketieteellisen keskuksen (Children's Hospital Medical Center, CHMC) traumarekisteriä.", "Hamilton County, Ohio, jossa on kaupunki- ja muita kuin kaupunkialueita.", "Alle 15-vuotiaat lapset, jotka asuvat Hamilton Countyssa, Ohiossa, ja jotka saapuvat CHMC:hen Cincinnatissa, Ohion osavaltiossa, ikkunasta putoamisen jälkeen 1. tammikuuta 1991 ja 31. joulukuuta 1997 välisenä aikana.", "Ikkunasta pudonneiden vuotuinen ilmaantuvuus iän, rodun, sukupuolen ja asuinpaikan mukaan.", "Seitsemän vuoden tutkimusjakson aikana 86 (6,3 %) 1363 putoamisesta oli ikkunasta. Kuolleisuus ikkunoista putoamisissa oli 4,7 %, kun se oli 0,07 % kaikkien muiden CHMC:hen tulleiden putoamisten osalta (P<.0001). 0-4-vuotiailla lapsilla kaatumisten määrä oli suurempi kuin 5-14-vuotiailla (14,6/100 000 vs. 2,0/100 000) (P<.0001). Miehet kaatuivat kaksi kertaa todennäköisemmin kuin naiset (P<.016), ja mustat lapset kaatuivat kolme kertaa todennäköisemmin kuin ei-mustat lapset (P<.002). Kaatumisten esiintyvyys Cincinnatin kaupungissa oli nelinkertainen verrattuna ei-kaupunkialueeseen (P<.0002).

**Tulos**

Aiheuttaako ikkunoista putoaminen lapsuudessa vammoja ja kuolemia?

**Esimerkki 9.1805**

Hypoksemia on kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden yleinen komplikaatio, joka vaikuttaa merkittävästi potilaiden ennusteeseen ja elämänlaatuun. Liikuntavaste on arvioitu eri keinoin, mutta mitään standardointia ei ole hyväksytty.", "Ehdotetaan yksinkertaista avohoitotekniikkaa, jolla voidaan arvioida valtimoiden happisaturaation vastetta liikuntaan ja jota voidaan käyttää taudin vaikeusasteen merkkiaineena.", "Yhdeksänkymmentäkuusi potilasta, joilla oli eriasteinen keuhkoahtaumatauti, jaettiin kolmeen ryhmään: lievä (pakotettu uloshengitystilavuus 1 sekunnissa > 65 %), keskivaikea (FEV1 välillä 50-65 %) ja vaikea (FEV1 < 50 %). Jatkuvan oksimetritallennuksen avulla mitattiin hapen kyllästys 15 askeleen kiipeämisen aikana ja kvantifioitiin hapen kyllästymättömyys mittaamalla "kyllästymättömyysalue", joka määriteltiin hapen kyllästyskäyrän alapuolisena alueena harjoituksen alusta alimpaan kyllästymispisteeseen asti ja siihen asti, kunnes palautumisen jälkeen hapen prosenttisaturaation lähtötaso saavutettiin. Desaturaatio korreloi spirometrian, keuhkokaasujen tilavuuden, verikaasuanalyysin ja 6 minuutin kävelymatkan kanssa.", "COPD:n vaikeusasteen ja lähtötason SaO2:n, alimman SaO2:n, palautumisajan ja desaturaatioalueen välillä havaittiin hyvä korrelaatio. Negatiivinen korrelaatio havaittiin desaturaatioalueen ja FEV1:n (r = -0,65), FEV1/pakotettu vitaalikapasiteetti (r = -0,58), jäännöstilavuuden ja keuhkojen kokonaiskapasiteetin (r = 0,52) sekä hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin (r = -0,52) välillä. Vaiheittaisessa moninkertaisessa regressioanalyysissä ainoastaan FEV1 korreloi merkitsevästi desaturaatioalueen kanssa. Kuuden minuutin kävelymatkan ja desaturaatioalueen välillä havaittiin hyvä korrelaatio 15 askeleen tekniikalla (r = 0,56).

**Tulos**

Onko kvantitatiivinen 15 askeleen harjoitusoksimetria taudin vaikeusasteen merkkiaineena kroonista obstruktiivista keuhkosairautta sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1806**

Sekä kokeellisessa koliitissa että tulehduksellisessa suolistosairaudessa paksusuolen eikosanoidien muodostuminen on lisääntynyt, ja se voi vaikuttaa tulehdusreaktion patogeneesiin.", "Arvioida selektiivisten syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjien vaikutusta kahden kokeellisen koliitin mallin laajuuteen ja vakavuuteen.", "Koliitti indusoitiin antamalla 2 ml 5-prosenttista etikkahappoa peräsuolen sisään 2 ml:aa etikkahappoa tai antamalla 0,1 ml 3-prosenttista jodoasetamidi-valmistetta peräsuolen sisään. Rotille annettiin mahansisäisesti nimesulidia 2 x 10 mg/kg/vrk tai kerran SC-236:ta 6 mg/kg, ja ne lopetettiin 1 tai 3 päivää vaurion indusoimisen jälkeen. Paksusuoli eristettiin, punnittiin, makroskooppiset vauriot mitattiin ja limakalvonäytteet otettiin histologiaa ja myeloperoksidaasi- (MPO) ja typpioksidisyntaasi- (NOS) aktiivisuuden sekä eikosanoidien muodostumisen määrittämistä varten. Seerumin tromboksaani B2:n (TXB2), tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) ja interleukiini-1beta:n (IL-1beta) pitoisuudet määritettiin.", "Nimesulidi vähensi merkitsevästi etikkahapon aiheuttaman koliitin laajuutta. Sekä nimesulidi että SC-236 vähensivät merkittävästi jodoasetamidin aiheuttaman paksusuolen vaurion laajuutta. Nimesulidin aiheuttaman koliitin laajuuden vähenemiseen liittyi limakalvon MPO- ja NOS-aktiivisuuden merkittävä väheneminen. Nimesulidi ja SC-236 vähensivät paksusuolen lisääntynyttä eikosanoidien tuotantoa etikkahapon ja jodoasetamidin aiheuttamassa koliitissa, ja jodoasetamidilla käsitellyillä rotilla nimesulidi vähensi myös seerumin kohonneita TNF-alfa- ja IL-1beta-tasoja.

**Tulos**

Parantavatko syklo-oksigenaasi-2:n estäjät kokeellisen koliitin vakavuutta rotilla?

**Esimerkki 9.1807**

Vaikka suurin osa todistusaineistosta ei tue Helicobacter pylori -infektion ja sepelvaltimotaudin välistä yhteyttä, tämän yhteyden luonne voi vaihdella, kun tarkastellaan tartuntakantojen virulenssia.", "H. pylori -bakteerin CagA-positiivisten värjäytymien IgG-vasta-aineiden osoittaman infektion esiintyvyyttä tutkittiin 259 sydäninfarktitapauksen (iältään 25-70-vuotiaita, 74 miestä) ja 259 samalta Pohjois-Irlannin alueelta peräisin olevan väestöpohjaisen kontrollitutkimuksen yhteydessä otettujen varastoitujen plasmanäytteiden perusteella. Kaksisataaseitsemänkymmentä (52,1 %) tutkittavaa oli seropositiivisia anti-CagA IgG:n suhteen. CagA-seropositiivisuus oli yleisempää tapauksissa kuin kontrolleissa: 56,4 % verrattuna 47,9 %:iin, seropositiivisuuden kertoimen suhde tapauksiin (95 % CI) 1,41 (1,00, 1,99). Tämä yhteys heikkeni huomattavasti, kun ikä, sukupuoli, sisarusten lukumäärä, tupakointi ja sosioekonomista asemaa kuvaavat tekijät otettiin huomioon: odds ratio (95 % CI) 1,16 (0,79, 1,70). Samanlainen kuvio oli nähtävissä kaikkien H. pylori -kantojen seropositiivisuuden osalta.

**Tulos**

Liittyykö Helicobacter pylori -bakteerin virulenttien kantojen aiheuttama infektio sepelvaltimotautiin : näyttöä väestöpohjaisesta sydäninfarktin tapaus- ja kontrollitutkimuksesta?

**Esimerkki 9.1808**

Mahdollisuus muokata tulehdusreaktiota on lisännyt kiinnostusta loukkaantuneiden potilaiden elvyttämiseen hypertonisella suolaliuoksella (HTS). HTS-hoidon ajoituksen vaikutusta polymorfonukleaaristen neutrofiilien (PMN) käynnistymiseen ja aktivoitumiseen ei kuitenkaan ole vielä tutkittu. Oletimme, että PMN:n toimintojen HTS:n heikentäminen edellyttää HTS-altistusta ennen aloitus ja aktivointia.", "Eristettyjä PMN:iä inkuboitiin HTS:ssä (180 mM Na+) ennen L-alfa-fosfatidyylikoliinin, beeta-asetyyli-gamma-O-alkyylin (PAF)/N-formyylimetionyyli-leukyyl-fenyylialaniinin (fMLP:n) aloitus/aktivointia, aloitus/aktivointi, aloitus/aktivoinnin jälkeen tai aloitus/aktivoinnin jälkeen. Superoksidin tuotantoa mitattiin sytokromi c:n pelkistymisellä, elastaasin vapautumista AAPV-pNA:n pilkkomalla ja beeta2-integriinin ilmentymistä virtaussytometrialla.", "HTS ennen alkutai aktivointia vähensi beeta2-integriinin ilmentymistä, superoksidin tuotantoa ja elastaasin vapautumista. Sitä vastoin HTS käynnistyksen/aktivoinnin jälkeen lisäsi superoksidin tuotantoa ja elastaasin vapautumista.

**Tulos**

Vaimentaako hypertoninen suolaliuos polymorfonukleaaristen neutrofiilien sytotoksisuutta : ajoitus on kaikki kaikessa?

**Esimerkki 9.1809**

Määrittää, parantaako varhaisen enteraalisen ravitsemuksen antaminen septisen tehohoidon yksikön (ICU) väestölle käyttämällä kaavaa, jota on täydennetty arginiinilla, mRNA:lla ja kalaöljystä saatavilla omega-3-rasvahapoilla (Impact), kliinisiä tuloksia verrattuna yleisesti käytettyyn, runsaasti proteiinia sisältävään enteraaliseen rehuun, jossa ei ole näitä ravintoaineita.', 'Prospektiivinen, satunnaistettu, monikeskustutkimus.', 'Kuuden espanjalaisen sairaalan teho-osastot.', 'Sata kahdeksankymmentäyksi septistä potilasta (122 miestä, 59 naista), jotka tulivat teho-osastolle enteraalista ravintoa varten.', 'Septiset tehohoitopotilaat, joiden APACHE II -pisteet olivat > tai = 10, saivat joko arginiinilla, mRNA:lla ja kalaöljystä saaduilla omega-3-rasvahapoilla rikastettua enteraalista rehua (Impact) tai tavanomaista, runsaasti proteiinia sisältävää vertailurehua (Precitene Hiperproteico).', 'Sata seitsemänkymmentäkuusi (89 Impact-potilasta, 87 vertailuhenkilöä) soveltui intention-to-treat-analyysiin. Kuolleisuus väheni hoitoryhmässä verrattuna kontrolliryhmään (17 potilasta 89:stä vs. 28 potilasta 87:stä; p < 0,05). Bakteremiat vähenivät hoitoryhmässä (7 potilasta 89:stä vs. 19 potilasta 87:stä; p = 0,01), samoin kuin niiden potilaiden määrä, joilla oli useampi kuin yksi sairaalainfektio (5 potilasta 89:stä vs. 17 potilasta 87:stä; p = 0,01). Hoitoryhmässä kuolleisuus oli suurempi niiden potilaiden kohdalla, joiden APACHE II -arvot olivat välillä 10-15 (1 26:sta vs. 8 29:stä; p = 0,02).

**Tulos**

Vähentääkö immuniteettia vahvistava enteraalinen ruokavalio kuolleisuutta ja bakteerien määrää septisissä tehohoitopotilaissa?

**Esimerkki 9.1810**

Ovatko sementoidun titaanilonkan tekonivelleikkauksen tulokset niin huonoja kuin kirjallisuudessa kuvataan? Esittelemme sementoidun, lievästi rasteroidun titaani-alumiini-vanadium-kannan 10 vuoden tulokset lonkan totaaliproteesissa.", "Kliininen ja radiologinen uudelleentutkimus dokumentoitiin standardoidulla kyselylomakkeella, johon yhdistettiin useita pisteitä. Kaikki röntgenkuvat tallennettiin ja analysoitiin erityisellä laitteisto- ja ohjelmisto-tietokonejärjestelmällä.", "35 prosenttia kaikista potilaista voitiin tutkia uudelleen sekä kliinisesti että röntgenologisesti. Potilaista 71 oli miehiä (keski-ikä 56,1 vuotta) ja 130 naisia (keski-ikä 59,3 vuotta). Keskimääräinen seuranta-aika oli 11 vuotta ja 4 kuukautta. Keskimääräinen Merle d'Aubignén lonkkapistemäärä nousi 10,5 pisteestä 16,0 pisteeseen seuranta-arvioinnissa. Gruenin vyöhykkeiden mukaisia läpikuultavia viivoja oli 1-22 %:lla vyöhykkeestä ja reisiluun komponentin koosta riippuen. 18 reisiluun komponentin uusintaleikkausta (2,9 %) jouduttiin tekemään. Eloonjäämisanalyysi (Kaplan-Meier) osoitti, että reisikomponentin eloonjäämisaste oli 95,4 % 10 vuoden kuluttua.

**Tulos**

Onko [ 10 vuoden tulos sementoidulla hienorakeisella titaani-alumiini-vanadium-lonkkaendoproteesin akselilla ]?

**Esimerkki 9.1811**

Apoptoosin varhainen merkki monissa soluissa on fosfatidyyliseriinin (PS) näkyminen plasmakalvon ulkopuolella, kun taas solut säilyttävät edelleen kykynsä sulkea pois DNA:ta sitovia molekyylejä, kuten propidiumjodidia ja 7-aminoaktinomysiini D:tä (7-AAD). Proteiini annexin V sitoutuu ensisijaisesti PS:ään, ja sitä on usein käytetty apoptoosin varhaisvaiheen seurantaan. On saatu ristiriitaisia tuloksia siitä, sitoutuuko annexiini V kamptotesiinilla (CAM) käsiteltyihin HL-60-soluihin, jotka ovat yleisesti käytetty apoptoosin malli. Tutkimme HL-60-solujen viljelemisen vaikutuksia jopa 8 tunnin ajan erilaisilla CAM-pitoisuuksilla.", "Käytimme virtaussytometriaa mittaamaan solujen valonsirontaa, annexiini V-FITC:n sitoutumista ja 7-AAD:n imeytymistä sekä DNA-pitoisuutta fiksaation ja permeabiloinnin jälkeen. Käytimme myös mikroskooppia solujen (sekä lajittelemattomien että valonsironnan mukaan lajiteltujen) morfologian tutkimiseen sytosentrifugoinnin jälkeen.", "Havaitsimme, että CAM aiheutti matalan valonsironnan apoptoottisten kappaleiden nopean ilmestymisen. Jopa soluissa, joiden valonsironta oli "normaalia", esiintyi laajalle levinnyttä DNA:n pilkkoutumista ja ytimen pirstoutumista 3 tuntiin mennessä. Apoptoottisten kappaleiden prosenttiosuus saavutti huippunsa noin 4 tunnissa, ja vasta sen jälkeen annexin V:n sitoutuminen voitiin havaita sekä ehjiin soluihin että apoptoottisiin kappaleisiin. Kun ne ilmestyivät ensimmäisen kerran, ehjissä annexin V+ -soluissa oli S-vaiheen DNA-pitoisuus.

**Tulos**

Tapahtuuko HL-60-solujen kamptotesiinin aiheuttaman apoptoosin aikana merkittävää ydinsolujen ja solujen hajoamista ennen havaittavaa fosfatidyyliseriini-altistumista?

**Esimerkki 9.1812**

Transkriptiotekijä ydintekijä-kappaB:llä (NF-kappaB) on keskeinen rooli immuuni- ja tulehdusreaktioiden säätelyssä. Koska butyraatin puute on yhdistetty tulehduksellisiin suolistosairauksiin, tutkimme butyraatin vaikutusta NF-kappaB:n aktiivisuuteen ihmisen HT-29-paksusuolen solulinjassa.", "Butyraatin (4 mmol/l) vaikutus NF-kappaB:n aktiivisuuteen määritettiin geeliliikkuvuussiirtomäärityksellä. Butyraatin vaikutus NF-kappaB-alayksiköiden ja inhiboivien proteiinien ilmentymiseen määritettiin immunoblottaamalla. NF-kappaB:n säätelemä geeniekspressio määritettiin solujen välisen adheesiomolekyylin 1 ja Mn-superoksididismutaasin lähetti- RNA:n alukkeen pidennyksellä ja analysoimalla transfektoitua luciferaasireportteria.", "HT-29-solujen altistaminen butyraatille eliminoi niiden konstitutiivisen NF-kappaB:n, p50-dimeerin aktiivisuuden. Tämä esto vastasi p50:n ydinalueen lokalisoitumisen vähenemistä ilman ekspression vähenemistä. Butyraatti moduloi myös valikoivasti NF-kappaB:n aktivaatiota tukahduttamalla sen aktivoitumista tuumorinekroositekijä alfalla ja forboliesterillä yli 10-kertaisesti vaikuttamatta interleukiini (IL)-1beta:n indusoimaan aktiivisuuteen. Butyraatti kuitenkin lisäsi vahvemman p65-p50-transkriptioaktivaattorin muodostumista IL-1beta-stimuloiduissa soluissa. Muutokset NF-kappaB-aktivaatiossa eivät korreloineet IkappaBalfa-tasojen muutosten kanssa. Geeniekspressio heijasti DNA:n sitoutumista. Butyraatin vaikutus NF-kappaB:hen saattaa johtua osittain sen kyvystä estää deasetylaaseja, koska spesifisellä deasetylaasi-inhibiittorilla trikostatiini A:lla on samanlainen vaikutus.

**Tulos**

Muuntaako luminaalinen lyhytketjuinen rasvahappo butyraatti NF-kappaB-aktiivisuutta ihmisen paksusuolen epiteelisolulinjassa?

**Esimerkki 9.1813**

Mahalaukun happohypersekretion parenteraalinen hallinta esimerkiksi Zollinger-Ellisonin oireyhtymässä (ZES) tai idiopaattisessa mahalaukun happohypersekretiossa on tarpeen perioperatiivisesti tai silloin, kun suun kautta otettavia lääkkeitä ei voida käyttää muista syistä (esim. kemoterapian, akuutin ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuodon tai tehohoitoyksikön aikana).", "Arvioimme protonipumpun estäjän pantopratsolin 15 minuutin infuusioiden (80-120 mg 8-12 tunnin välein) tehokkuutta ja turvallisuutta happotuoton hallinnassa jopa 7 päivän ajan. Tehokkaaksi kontrolliksi määriteltiin happotuotos, joka oli >10 milliekvivalenttia tunnissa (mEq/h) (<5 mEq/h potilailla, joilla oli aiempi happamuutta vähentävä leikkaus) 24 tunnin ajan.", "Mukaan otettujen 21 potilaan keski-ikä oli 51,9 vuotta (vaihteluväli 29-75) ja taudin keskimääräinen kesto 8 vuotta.1 vuotta (vaihteluväli <0,5-21); 13 oli miehiä, 7:llä oli tyypin I multippeli endokriininen neoplasiaoireyhtymä, 4:lle oli tehty happamuutta vähentävä leikkaus, 2 oli saanut solunsalpaajahoitoa, ja 13:lle oli tehty gastriinooman resektio ilman paranemista. Perushappotuotos (keskiarvo +/- SD) oli 40,2 +/- 27,9 mEq/h (vaihteluväli 11,2-117,9). Kaikilla potilailla happotuotos saatiin hallintaan ensimmäisen tunnin aikana (tehokas hallinta alkoi keskimäärin 41 minuutin kuluttua) ensimmäisen 80 mg:n laskimonsisäisen pantopratsoliannoksen jälkeen. Pantopratsoli, 80 mg 12 tunnin välein, tehosi 17 potilaalla 21:stä (81 %) jopa 7 päivän ajan. Neljä potilasta tarvitsi annoksen titrausta ylöspäin, kaksi tarvitsi 120 mg pantopratsolia 12 tunnin välein ja kaksi 80 mg:n annosta 8 tunnin välein. Tutkimuksen lopussa happamuus pysyi hallinnassa 6 tuntia seuraavan odotetun annoksen jälkeen 71 prosentilla potilaista (n = 15); keskimääräinen happamuus lisääntyi 4,0 mEq/h (vaihteluväli 0-9,7). Vakavia tai odottamattomia haittavaikutuksia ei havaittu.

**Tulos**

Hillitseekö laskimoon annettava pantopratsoli nopeasti mahahapon liikasaantia potilailla, joilla on Zollinger-Ellisonin oireyhtymä?

**Esimerkki 9.1814**

Vastaavasti kuin verisuonten endoteeli, keuhkoputkien epiteeli moduloi keuhkoputkien toimintaa vapauttamalla epiteelistä peräisin olevia rentouttavia tekijöitä. Kardiopulmonaaliseen ohitusleikkaukseen (CPB) liittyy endoteelin toimintahäiriöitä. Tutkimme, voiko CPB:hen liittyä bronkioliepiteelin toimintahäiriö sioilla. Siat altistettiin normotermiselle CPB:lle 1,5 tunnin ajan ja erotettiin sitten CPB:stä. Keuhkokudoksista otettiin koepaloja ennen CPB:tä ja 30 minuuttia sen jälkeen. Aikakontrollia varten keuhkokudokset otettiin biopsiaksi lähtötilanteessa ja 2 tunnin anestesian jälkeen. Noin 100 mikrometrin kokoiset keuhkoputket leikattiin, ja epiteeli joko jätettiin ehjäksi tai poistettiin. Kutakin keuhkoputkisegmenttiä esistruunattiin 10 mikroM 5-hydroksitryptamiinilla, ja relaksaatiovasteet nitroprussidille 10(-9)-10(-4) M, isoproterenolille 10(-9)-10(-4) M tai inhaloitaville anesteeteille halotaanille tai isofluraanille 0-2,5 minimaalinen alveolaarinen anesteettikonsentraatio tutkittiin in vitro videomikroskopialla. Keuhkoputkisegmentit osoittivat pitoisuusriippuvaisia relaksaatiovasteet kullekin tutkituista laajentimista. Epiteelin denudaatio vähensi bronkodilataatiota isoproterenolille, isofluraanille ja halotaanille, mutta ei nitroprussidille. CPB ei vaikuttanut merkittävästi bronkodilataatioon. Päätelmämme on, että toisin kuin verisuonten endoteelin toimintaan, sian bronkiolien epiteelin modulaarinen bronkomoottoritoiminta ei merkittävästi vaikuta normotermisen CPB:n vaikutuksesta.

**Tulos**

Säilyykö epiteelistä riippuvainen bronkodilatoiva aktiivisuus sian bronkioleissa normotermisen kardiopulmonaalisen ohituksen jälkeen?

**Esimerkki 9.1815**

Mark/recapture (tai capture-recapture) on yksinkertainen tekniikka, jota käytetään yleisesti arvioitaessa hypoteettista kokonaismäärää (mukaan lukien aliluku) rekisterissä, joka koostuu kahdesta tai useammasta riippumattomasta ja erikseen puutteellisesta tapausluettelosta peräisin olevista tapauksista. Tässä asiakirjassa pyritään havainnollistamaan vakavia haittoja, joita mark/recapture-tekniikan käyttöön liittyy, kun sitä sovelletaan loukkaantumisiin.", "Northumbrian alle 15-vuotiaat lapset, jotka loukkaantuivat vakavasti moottoriajoneuvo-onnettomuuksissa viiden vuoden aikana ja jotka määritettiin kahdesta tietolähteestä: poliisiraporteista ja sairaaloiden sairaalahoitotiedoista.", "Yksilöt (n), jotka esiintyvät sekä poliisin (S) että sairaalan (H) tapausluetteloissa, tunnistetaan käyttämällä erilaisia vastaavuuskriteereitä. Iän, sukupuolen ja onnettomuusluokan (pyöräilijä, matkustaja, jalankulkija) erillistä ja yhdistettyä vaikutusta tällaisen vastaavuuden todennäköisyyteen arvioidaan monimuuttujamenetelmillä. Lasten liikenneonnettomuuksien uhrien hypoteettinen kokonaistapausten määrä (N) lasketaan kaavalla N = (S x H)/n.", "Estimates of the incidences of "serious" injuries in MVAs under various conditions of stratification and matching. Yleinen menettely on testattu sen varmistamiseksi, että se vastaa hyväksyttyjä kriteerejä, jotka koskevat merkinnän/palauttamisen pätevää käyttöä.", "Noin kolmannes 1009 poliisin ja 836 sairaalan tietueista voitiin täsmällisesti sovittaa yhteen. Vastaavuuksien osuudet vaihtelivat huomattavasti onnettomuusluokittain (jalankulkija, matkustaja, pyöräilijä). Sukupuoli ei vaikuttanut tähän valikoivaan uudelleensovittamiseen tai "heterogeenisuuteen", mutta lapsen ikä vaikutti siihen itsenäisesti. Lisää epävarmuutta aiheutui, kun vastaavuuskriteerejä lievennettiin hieman. Arviot vakavasti loukkaantuneiden lasten kokonaispopulaatiosta vaihtelevat vastaavasti 1729:stä 2743:een. Selitykseksi tälle heterogeenisyydelle ehdotetaan useita uskottavia syitä siihen, miksi nämä kaksi tietolähdettä eivät ehkä ole puolueettomia tai toisistaan riippumattomia otoksia koko kohdejoukosta.

**Tulos**

Ovatko lapset kultakaloja -- merkintä-/takaisinpyyntitekniikat ja niiden soveltaminen vahinkotietoihin?

**Esimerkki 9.1816**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli verrata valtimovastetta, joka seuraa ruostumattomasta teräksestä valmistetun, pallolaajennettavan, putkimaisen, rakoilevan stentin ja uuden, tietokoneella suunnitellun, monisoluisen stentin implantointia normaaleissa sian sepelvaltimoissa.", "Sepelvaltimoiden sisäinen stentin asettaminen on kehittynyt ensisijaiseksi strategiaksi oireilevien sepelvaltimovaurioiden perkutaanisessa revaskularisaatiossa.", "Stenttien asettaminen on kehittynyt ensisijaiseksi strategiaksi oireilevien sepelvaltimovaurioiden revaskularisaatiossa. Tällä hetkellä ollaan erittäin kiinnostuneita uusien stenttimallien kehittämisestä, jotta voidaan parantaa stentin antoa ja biokompatibiliteettia.", "Tietokoneavusteista suunnittelua hyödynnettiin kehitettäessä pallolaajennettavaa stenttiä, jolla on symmetriset laajenemisominaisuudet, yhtenäinen valtimon seinämän peittävyys, pituussuuntainen joustavuus ja säteittäinen lujuus. Kvantitatiivista sepelvaltimoiden angiografiaa ja stentattujen valtimoiden histologista arviointia käytettiin arvioitaessa akuutteja ja kroonisia verisuonireaktioita ruostumattomasta teräksestä valmistetun, pallolaajennettavissa olevan, putkimaista rakoa sisältävän stentin ja tietokonepohjaisesti suunnitellun BX-stentin välillä normolipeemisissä sioissa.", "Neljäkymmentä stenttiä (24 BX, 16 putkimaista rakoa sisältävää stenttiä) implantoitiin 19:ään miniatyyriseen sikaan keskimääräisellä 9 atm:n paineella identtisiä syöttölaitteita käyttäen. Kahdeksan BX-stenttiä ja yksikään putkimainen slotted-stentti ei laajentunut 12-14 atm:n paineessa ei-yhdenmukaisella pallolla. Keskimääräinen stentin ja valtimon välinen suhde oli samanlainen BX- (1,03 +/- 0,06) ja tubulaarisen slotin (1,04 +/- 0,11; p = 0,59) malleissa. Stentin marginaalissa olevan strutin ulkonema tai epäsymmetrinen säteittäinen leveneminen oli 1:ssä 23:sta BX-stentistä (4,3 %) ja 10:ssä 15:stä tubulaarisesti viillotetusta stentistä (66,7 %; p < 0,0001). Keskimääräinen valtimovammapistemäärä oli merkittävästi pienempi BX-stentillä (0,2 +/- 0,2) verrattuna putkimaiseen slotti-stenttiin (0,4 +/- 0,4; p = 0,025). Kolmen päivän kohdalla trombin pinta-ala oli samankaltainen BX- ja putkimaisten rakomallien osalta (0,42 +/- 0,16 mm2 vs. 0,44 +/- 0,18 mm2; p = 0,88). Keskimääräinen neointimaalipinta-ala oli merkittävästi pienempi BX-mallissa 2 kuukauden kuluttua (1,09 +/- 0,25 mm2 vs. 2,93 +/- 2,26 mm2 putkimaiseen slotattuun stenttiin) ja 6 kuukauden kuluttua (1,10 +/- 0,26 mm2 vs. 2,07 +/- 0,65 mm2 putkimaiseen slotattuun stenttiin; p = 0,01), mikä johti siihen, että stentin sisäinen stenoosi oli noin 50 prosenttia pienempi.

**Tulos**

Vaikuttaako stentin rakenne suotuisasti verisuonten vasteeseen normaaleissa sian sepelvaltimoissa?

**Esimerkki 9.1817**

Rasitussähkökäyrästöä (sECG) käytetään rutiininomaisesti seulomaan henkilöitä taustalla olevan sydänpatologian varalta ennen liikuntaohjelman määräämistä. Perusolettamuksena on, että sECG-testin aikana saadut sydämen vasteet ovat samanlaisia kuin urheilutoimintaan osallistumisen aikana saadut vasteet. Tämä oletus voi kuitenkin olla virheellinen, koska eri liikuntamuotojen fyysiset vaatimukset vaihtelevat huomattavasti.", "Tutkimukseen valittiin 10 veteraanisarjan squashin pelaajaa (LSP), 10 sosiaalista squashin pelaajaa (SSP), 10 liigajuoksijaa (LR), 10 sosiaalista juoksijaa (SR) ja 10 istumatyötä tekevää henkilöä (SED). Kaikki koehenkilöt täyttivät elämäntapakyselyn, täyden lääkärintarkastuksen ja rutiininomaisen sECG:n. Tämän jälkeen kunkin koehenkilön sykettä (HR) seurattiin kahteen eri otteeseen hänen osallistuessaan urheilutoimintaan.", "SECG:ssä ei havaittu liikunnan aiheuttamia poikkeavuuksia, vaikka viidellä koehenkilöllä havaittiin leposykkeessä poikkeavuutta. Maksimaalinen sydämen syketaajuus sECG:n aikana ja maksimaalinen ja keskimääräinen sydämen syketaajuus kenttätestien aikana eivät eronneet merkittävästi ryhmien välillä. Maksimaalinen HR oli kuitenkin merkitsevästi korkeampi kaikissa ryhmissä urheilutoiminnan aikana kuin laboratoriossa suoritetun rasitustestin aikana (P < 0,01).

**Tulos**

Harjoittavatko veteraaniurheilijat suurempia maksimisykkeitä kuin mitä tavanomaisen rasituskokeen aikana saavutetaan?

**Esimerkki 9.1818**

Lymfopeniaa on kuvattu potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta (CRF). Lymfosyyttien määrän vähenemisen oletetaan johtuvan kiihtyneestä apoptoosista. Tutkimme, onko ohjelmoidun solukuoleman säätelyhäiriöllä merkitystä CRF:ssä kuvatussa immuunipuutoksessa.", "Perifeerisen veren lymfosyyttejä (PBL), jotka olivat peräisin ennen dialyysia sairastuneilta uraleemipotilailta (nHD) ja hemodialyysipotilailta (HD), kasvatettiin ilman ärsykettä 96 tunnin ajan. Lymfosyyttien apoptoosia mitattiin propidiumjodidivärjäyksellä ja virtaussytometrialla. Fas- ja Bcl-2:n ilmentymistä analysoitiin myös virtaussytometrialla.", "Perifeerisen veren B-solujen määrä oli merkitsevästi alhaisempi ennen dialyysiä ja hemodialyysi-uriaemipotilailla verrattuna kontrolliin. Molempien potilasryhmien lymfosyyttien apoptoosiaste oli korkeampi in vitro kuin terveiden kontrollien lymfosyyttien. Tämä vaikutus oli voimakkaampi B-lymfosyyteissä, ja B-lymfosyyttien lymfopenia ja apoptoottisten B-solujen prosenttiosuuden välillä havaittiin merkitsevä korrelaatio sen jälkeen, kun soluja oli viljelty 48 tuntia ilman ärsykettä. Lisääntyneeseen lymfosyyttien apoptoosiin CRF:ssä liittyi merkittävästi alhaisempi in vitro Bcl-2:n ilmentyminen. Fasilla ei kuitenkaan näyttänyt olevan merkitystä spontaanissa lymfosyyttien apoptoosissa loppuvaiheen munuaistaudissa.

**Tulos**

Liittyykö lymfopenia uremian yhteydessä nopeutuneeseen in vitro -apoptoosiin ja Bcl-2:n säätelyhäiriöön?

**Esimerkki 9.1819**

Kun ultrasuodatuskerrointa (Kuf) seurattiin reaaliaikaisesti hemodiafiltraatiossa (HDF), havaittiin, että polysulfonikalvodialysaattoreiden ultrasuodatusteho kasvoi, kun laskimoveren kautta annettiin hypertonista glukoosia (D50 %).", "Tätä havaintoa tutkittiin kuudella ei-diabeettisella kroonisella dialyysipotilaalla 48 HDF-istunnon aikana, kun käytettiin 1,8 m(2) polysulfonikalvodialysaattoreita. Kaikilla kuudella potilaalla 24 istuntoa suoritettiin glukoosilisäyksen kanssa (jatkuvana D50% (500 g/l) infuusiona 40 ml/h) ja 24 istuntoa ilman lisäystä.", "Glukoosilisäys johti Kuf:n huomattavaan nousuun 22,8+/-2,2:sta (ilman D50%, n=24) 32:een. 1+/-3,9 ml/h/mmHg (D50%:n kanssa, n=24) (P<0,0001). Myös urean ja kreatiniinin prosentuaalisten vähennysprosenttien havaittiin jatkuvasti kasvaneen glukoosin antamisen yhteydessä (keskiarvot olivat 75+/-5 ja 68+/-4 %:sta 79+/-4 ja 74+/-10 %:iin). Seerumin ureapitoisuuksien perusteella laskettu keskimääräinen kaksoispoolin Kt/V nousi 1,65+/-0,24:stä (n=24) 1,86+/-0,24:ään (n=24) (P<0,005). Samanlaisia tuloksia havaittiin 18 HDF-istunnon alaryhmässä (yhdeksän glukoosin kanssa ja yhdeksän ilman), joita seurattiin käytetyn dialyysin on-line-urea-anturilla. Haitallisia vaikutuksia ei aiheutunut missään vaiheessa.

**Tulos**

Lisääkö intradialyyttinen glukoosi-infuusio polysulfonikalvon läpäisevyyttä ja laimennuksen jälkeistä hemodiafiltraatiota?

**Esimerkki 9.1820**

Sileälihassolujen (SMC) migraatio ja proliferaatio ovat keskeisiä vaiheita ateroskleroosin ja restenoosin kehittymisessä. Matriksellulaaristen proteiinien on todettu osallistuvan solujen adheesioon, migraatioon ja proliferaatioon. Tässä tutkimuksessa selvitettiin matrisellulaarisen proteiinin galektiini-1:n (Gal-1), joka on beetagalaktosidia sitova lektiini, roolia SMC:n proliferaatiossa ateroomissa ja DNA-synteesissä soluviljelmässä.", "Proteiinien ilmentyminen visualisoitiin kudosleikkausten immunovärjäyksellä. RNA-ekspressio analysoitiin Northern blot -analyysillä. Ihmisen verisuonten SMC:iden DNA-synteesi määritettiin 3H-tymidiini-informaatiolla. Rekombinantti glutationi-S-transferaasi-galektiini-1-fuusioproteiinin (Gal FP) sitoutuminen solunulkoisen matriisin (ECM) proteiineihin mitattiin ELISA-testillä. Gal-1:n sitoutuminen soluihin ja ECM:ään arvioitiin käyttämällä 125I-merkittyä Gal FP:tä.", "Merkittävä Gal-1-värjäytyminen tapahtui samanaikaisesti SMC:n proliferaation kanssa ihmisen sepelvaltimoiden endarterektomianäytteissä organoidiviljelmässä. Soluviljelyssä Gal-1 mRNA:n määrä nousi kasvavissa SMC:ssä. Gal FP lisäsi seerumin indusoimaa DNA-synteesiä ihmisen SMC:ssä muovilla tai endogeenisella ECM:llä, mutta ei rotan PAC1 SM-solulinjassa. Gal FP lisäsi myös hieman SMC:n adheesiota ECM:ään. SMC:t osoittivat monimutkaista reseptori-ligandi vuorovaikutusta Gal FP:n kanssa. Gal-1:n sitoutuminen SMC:hen oli paljon voimakkaampaa kuin näiden SMC:iden tuottamaan ECM:ään. Tunnistimme uusia ECM-proteiineja: trombospondiinia, vitronektiiniä ja osteopontinia, jotka sitoutuivat Gal FP:hen annoksesta ja beetagalaktosidista riippuvaisella tavalla ELISA:ssa.

**Tulos**

Onko galektiini 1 mukana verisuonten sileiden lihassolujen proliferaatiossa?

**Esimerkki 9.1821**

Enterovirusinfektiot ovat merkittäviä sydänlihastulehduksen ja laajentuneen kardiomyopatian etiologisia tekijöitä. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet tämän taudin kokeellisen hiirimallin avulla, että sydänlihastulehdusalttius riippuu gamma delta T-solureseptoria (TcR) ilmentävien T-lymfosyyttien aktivaatiosta ja että vain hiirikannoissa, joissa gamma delta T-soluja kerääntyy sydänlihakseen, esiintyy sydänlihassolujen apoptoosia tai viitteitä dilatoivan kardiomyopatian kaltaisesta taudista. Näiden tutkimusten tavoitteena on osoittaa, että gamma delta T-solut aiheuttavat suoraan enemmän Fas-riippuvaista apoptoosia viljellyissä sydänlihassoluissa kuin T-solut, jotka ilmentävät alfa beta TcR:ää.", "Bl.Tg.E alpha -hiiriä infektoitiin 7 päivän ajan coxsackievirus B3:lla (CVB3). Sydämet poistettiin, ja ne joko formaliinifiksoitiin, leikattiin ja värjättiin hematoksyliinillä ja eosiinilla tulehduksen toteamiseksi ja TdT-TUNEL:llä apoptoosin toteamiseksi tai jauhettiin ja kollagenaasilla sulatettiin gamma delta+ ja alfa beta+ T-solujen eristämiseksi immunomagneettisella helmierotuksella. Vastasyntyneiden sydänlihassoluviljelmät eristettiin alle 2 päivän ikäisistä hiiristä kollagenaasi- ja pankreatiinimädätyksellä, ja ne olivat joko käsittelemättömiä tai viruksella infektoituja. Fas (CD95) -tasot mitattiin FITC-konjugoidulla hamsterin antihiiren Fas-monoklonaalisella vasta-aineella ja virtaussytometrialla. Myosyyttien herkkyys Fas-riippuvaiselle tappamiselle mitattiin 51Cr:n vapautumisella leimatuista myosyyteistä, joita inkuboitiin 4 tuntia joko 3T3-mokki- tai 3T3-FasL-transfektoitujen solumonolayereiden päällä. T-solujen aiheuttama tappaminen mitattiin myös 4 tunnin 51Cr:n vapautusmäärityksellä. Fas-riippuvainen ja perforiiniriippuvainen sytotoksisuus määritettiin spesifisellä estolla joko Fas-Fc:llä tai konkanamysiini A:lla.", "Virusinfektoituneissa myosyyttiviljelmissä Fas-ekspressio oli merkittävästi lisääntynyt verrattuna infektoimattomiin soluihin, ja suurin Fas-arvon nousu tapahtui 18-24 tuntia virusinfektion jälkeen. Sekä infektoituneet että infektoimattomat myosyytit kuolivat selektiivisesti FasL-transfektoitujen 3T3-solujen vaikutuksesta, mutta eivät mock-kontrollisolujen vaikutuksesta. Noin 38 prosenttia sydämestä eristetyistä CD3+-lymfosyyteistä ilmentää gamma delta TcR:ää ja loput alfa beta TcR:ää. Sekä gamma delta+ että alfa beta+ T-solut lysoivat myosyyttikohteita. Estotutkimukset osoittavat, että gamma delta+ T-solut indusoivat pääasiassa Fas-välitteistä tappamista, kun taas alfa beta+ solut tuottivat enemmän perforiinivälitteistä kuolemaa, vaikka nämä efektorit kykenivät myös Fas-riippuvaiseen tappamiseen.

**Tulos**

Aiheuttavatko gamma delta T-solureseptoria ilmentävät t-solut apoptoosia sydänlihassoluissa?

**Esimerkki 9.1822**

Bostonin HAPPENS-ohjelma (HIV Adolescent Provider and Peer Education Network for Services) on yhteistyöverkosto, joka koostuu kahdeksasta organisaatiosta, jotka palvelevat nuoria ja tarjoavat koordinoitua hoitoa 12-24-vuotiaille HIV-positiivisille, asunnottomille ja riskiryhmään kuuluville nuorille. Nuorten näkemysten selvittäminen ohjelmasta on tärkeää sen määrittämiseksi, vastaako ohjelma heidän tarpeisiinsa.", "Tässä laadullisessa arvioinnissa 18 verkoston palveluksessa olevaa nuorta kokoontui neljään fokusryhmään kertomaan näkemyksensä ohjelmasta. Palveluja arvioitiin viidessä eri kategoriassa: a) lääketieteellinen hoito, b) mielenterveys- ja päihdehoito, c) HIV:n ehkäisy ja hoito, d) tapausten hallinta ja e) varojen jakaminen.", "Boston HAPPENS on saavuttanut tunnettuuden ja tarjoaa monia tarvittavia palveluja nuorille, jotka tulevat hyvin erilaisista taustoista. Nuoret olivat tyytyväisiä hoitoon ja arvostivat tarjolla olevia kattavia palveluja. He antoivat ehdotuksia siitä, miten mielenterveyspalveluja voitaisiin tarjota yksilöllisenä neuvontana osana "hyvinvointihoitoa". Nuoret osallistujat toivoivat myös lisää virkistys- ja tukimahdollisuuksia hivin kanssa eläville nuorille.

**Tulos**

Onko nuorten käsityksiä kattavista nuorten terveyspalveluista Boston happen -ohjelman kautta?

**Esimerkki 9.1823**

Munuaissiirteen kroonisen hyljinnän riskitekijöitä on tunnistettu useita, erityisesti akuuttien hyljintöjen määrä ja vakavuus, korkea verenpaine, hyperlipidemia ja riittämätön immunosuppressio.", "Retrospektiivisessä tapauskontrollitutkimuksessa verrattiin kaikkia histologisesti vahvistettuja kroonisen hyljinnän tapauksia (n=45), jotka esiintyivät vuosina 1985-1993 Huddingen sairaalassa siirretyillä potilailla, kaksinkertaiseen määrään kontrolleja. Lisäksi verrattiin tekijöitä, kuten luovuttajan ikä ja sukupuoli, HLA-epäsovitus, kylmän iskemian kesto, vastaanottajan ikä ja sukupuoli, painoindeksi, munuaissairauden syy, dialyysihoitoaika, verisuonten kunto leikkauksen yhteydessä, alkamisajankohta, akuuttien hyljintäkohtausten määrä ensimmäisten kolmen kuukauden aikana, seerumin kreatiniinin ja ajan välisen käyrän alapuolinen pinta-ala (AUC(kreatiniini)), verenpaine, veren rasva-arvot ja siklosporiinipitoisuudet eri ajankohtina elinsiirron jälkeen. Lisätiedot saatiin kyselylomakkeella, joka koski 79 prosenttia tapauksista ja kontrolleista.", "Tapaukset ja kontrollit olivat samankaltaisia useimpien tekijöiden, eli verenpaineen, veren rasvojen ja keskimääräisten siklosporiinipitoisuuksien, suhteen. Tärkein kroonisen hyljinnän riskitekijä oli kreatiniinin (AUC(kreatiniini)) aikakeskiarvo 22. päivän ja 3 kuukauden välillä elinsiirron jälkeen. Kroonisen hyljinnän mukautettu kertoimen suhde kasvoi asteittain 1,1:stä 9,2:een, kun AUC(kreatiniini) kasvoi < 150:stä > 300 mikromooliin/l. Myös akuuttien hyljintäkertojen ja HLA-virheiden lukumäärällä oli merkittävä vaikutus kroonisen hyljinnän riskiin.

**Tulos**

Onko seerumin kreatiniinin aikakäyrän alapuolinen pinta-ala kroonisen munuaissiirteen hyljinnän vahva ennustaja?

**Esimerkki 9.1824**

Kemiokiinien mRNA:n lisääntynyttä ilmentymistä havaitaan allogeenisissa mutta ei syngeenisissä ihonsiirroissa 3-4 päivää siirron jälkeen. Vastaanottajasolut, jotka välittävät tätä varhaista tulehdusreaktiota allogeenisissä siirteissä, ovat edelleen tunnistamattomia.", "Isogeeniset ja allogeeniset ihonsiirteet siirrettiin eutyymisiin ja atyymisiin alasti eläviin hiiriin. Makrofagien tulehdusproteiini-1alfa (MIP-1alfa), MIP-1beta ja Gro(alfa):n hiirihomologin eli KC:n mRNA-ekspressiota ja proteiinien tuotantoa siirteen homogenisaatista, joka otettiin talteen 3-4 päivää siirteenoton jälkeen, testattiin Northern blot -hybridisaatiolla ja ELISA:lla. NK-solujen poistamiseksi vastaanottajia käsiteltiin antiasialo GM1 (ASGM1) -antiseerumeilla tai anti-NK1.1 mAb:llä ennen siirtoa.", "KC:n, MIP-1alfa- ja MIP-1beta-mRNA:n ilmentyminen oli vastaavaa C57BL/6-allogeenisissa ihonsiirteissä ja BALB/c-isosiirteissä 2. päivänä siirron jälkeen. Siirron jälkeisenä kolmantena päivänä kemokiinien mRNA-tasot laskivat isosiirteissä, mutta pysyivät korkeina allosiirteissä. Myös C57BL/6-, mutta ei BALB/c++-siirrännäisissä BALB/c-athymi(nu/nu)-vastaanottajilla havaittiin lisääntynyttä varhaisen kemokiinien mRNA:ta. Allograftin vastaanottajien käsittely ASGM1:llä tai anti-NK1.1-vasta-aineella poisti NK-solut pernasta ja allograftin solupopulaatioista ja vähensi varhaisen kemokiinin mRNA-tasoja allograftissa 60-70 prosenttia. Allograftin homogenaattien analyysit osoittivat KC-, MIP-1alfa- ja MIP-1beta-proteiinipitoisuuksien lisääntyneen 4. päivänä siirron jälkeen, ja nämä pitoisuudet vähenivät NK-soluja poistaneilla vastaanottajilla. Varhaiset kemokiinien mRNA-tasot olivat samat isogeenisissä ja puoliallogeenisissä F1-siirteissä.

**Tulos**

Välittävätkö luonnolliset tappajasolut varhain lisääntynyttä kemokiinien ilmentymistä ja tuotantoa hiiren allogeenisissa ihonsiirroissa?

**Esimerkki 9.1825**

Ihmisen nivelnesteen voitelukyvyn on katsottu johtuvan lubrikiinista, joka on mukiiniglykoproteiini. Tutkimme lubrikiinin primaarirakennetta ja sen soluperäisyyttä.", "Lubrikiini puhdistettiin nivelrikkopotilailta saaduista yhdistetyistä nivelnesteen aliquoteista, joilla oli normaali voiteluaktiivisuus. Lubriinin voitelukykyä tutkittiin kitkalaitteessa, jossa luonnonlateksia värähtelee hiottua lasirengasta vasten. Natiivi ja O-glykosidaasi DS:llä ja NANaasi III:lla deglykosyloitu lubrikiini trypsiinöitiin ja sekvensoitiin nestekromatografisella massaspektrometrialla. Sekvenssituloksia verrattiin GenBankin tunnettuihin rakenteisiin. Vahvoista vastaavuuksista saatuja sekvenssitietoja käytettiin luotaessa cDNA-alukkeita käänteistä transkriptio-polymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) varten, jossa käytettiin intraoperatiivisesti saaduista ihmisen synoviaalisista fibroblasteista peräisin olevaa RNA:ta.", "Puhdistetun lubrikiinin näennäinen molekyylipaino natriumdodekyylisulfaattipolyakryyliamidigeelielektroforeesissa (SDS-PAGE) on 280 kDa. Deglykosylointi laski SDS-PAGE:ssa näennäisen molekyylipainon 120 kDa:iin. GenBankista tunnistettiin sekvenssit, jotka ovat spesifisiä megakaryosyyttejä stimuloivalle tekijän esiasteelle (MSF). MSF:n eksonien 6-9 osalta havaittiin 100-prosenttinen vastaavuus. Lubrikiini/MSF pienensi kitkakerrointa (m) lateksi:lasi-laakerissa 0,131:stä 0,047:ään. MSF on kooltaan 1404 aminohappoa, ja siinä on useita vitronektiinin kaltaisia toiminnallisia domeeneja. MSF:n raportoitu rakenne sisältää keskellä sijaitsevan musiinin (eksoni 6), jossa on 76 toistoa KEPAPTT:n degeneroitunutta motiivia, joka on oletettu laajamittaisen O-sidoksisen glykosylaation paikka. RT-PCR, jossa käytettiin alukkeita, jotka ovat komplementaarisia Pro214- Ala307:n kanssa eksonissa 6, ja ihmisen synoviaalisista fibroblasteista peräisin olevaa RNA:ta, tuotti ennustetun 280 bp:n kokoisen tuotteen.

**Tulos**

Onko lubriini ihmisen synoviaalisten fibroblastien megakaryosyyttejä stimuloivan tekijän geeniekspression tuote?

**Esimerkki 9.1826**

Tavoitteena oli määrittää tyypin II kollageenin (CII) IgG-vasta-aineiden kliininen merkitys ja määritellä CII-vasta-aineiden mahdollinen korrelaatio nivelreumapotilaiden tulehdusreaktion kanssa.", "IgG-vasta-aineet natiiville ihmisen tyypin II kollageenille (IgG anti-CII) mitattiin seerumista ja nivelnesteestä (SF) nivelreumapotilailta, nivelrikkopotilailta ja terveiltä kontrolliryhmiltä parannetulla ELISA-testillä. Demografiset, kliiniset ja laboratoriotiedot, mukaan lukien tuumorinekroositekijä-alfa (TNF-alfa) ja interleukiini 6 (IL-6) -pitoisuudet, saatiin myös näytteenottohetkellä RA-potilailta.", "Verenkierrossa olevan IgG anti-CII:n mediaanitaso ja positiivisuus olivat korkeammat RA:ta sairastavilla potilailla (n=297) kuin OA:ta sairastavilla potilailla (n=34) ja terveillä kontrolleilla (n=50) (p<0,001). IgG anti-CII:n titterit SF:ssä olivat myös korkeammat RA:ssa (n = 45) kuin OA:ssa (n = 16) (p < 0,001). Parittaisissa näytteissä IgG anti-CII:n pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat SF:ssä kuin RA-potilaiden (n = 45) seerumissa (p < 0,001), mutta pitoisuudet eivät eronneet OA-potilailla (n = 16). Verenkierrossa oleva IgG anti-CII muuttui positiivisesta negatiiviseksi 13 potilaalla (10,7 %) ja negatiivisesta positiiviseksi 18 potilaalla (14,8 %) 122:sta RA-potilaasta, joiden IgG anti-CII:tä seurattiin peräkkäin keskimäärin 12,2 kuukauden välein. IgG anti-CII -positiivisilla potilailla (n = 98) taudin kesto oli lyhyempi (p = 0,04) ja epämuodostumia esiintyi harvemmin (p = 0,013) ja erytrosyyttien laskeutumisnopeuden (ESR) mediaani oli korkeampi (p = 0,001) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) mediaani korkeampi (p < 0,001) kuin IgG anti-CII -negatiivisilla potilailla (n = 120). IgG anti-CII:n tasot korreloivat CRP:n (r = 0,270) ja ESR:n (r = 0,253) kanssa. CRP laski merkittävästi potilailla (n = 13), jotka muuttuivat IgG anti-CII -positiivisista negatiivisiksi (p = 0,013). IgG anti-CII -positiivisilla potilailla (n = 40) oli korkeammat TNF-alfa- ja IL-6-pitoisuudet kuin negatiivisilla potilailla (n = 40) (p < 0,001). IgG anti-CII-tasot korreloivat hyvin TNF-alfa- (r = 0,617) ja IL-6-tasojen (r = 0,347) kanssa.

**Tulos**

Kuvaavatko tyypin II kollageenin igG-vasta-aineet tulehdusaktiivisuutta nivelreumapotilailla?

**Esimerkki 9.1827**

Ateroskleroosi on monigeeninen prosessi, joka johtaa keskikokoisten ja suurikokoisten valtimoiden asteittaiseen tukkeutumiseen. Aterogeenisen prosessin keskeinen vaihe on verisuonten sileiden lihassolujen lisääntyminen ja siirtyminen valtimokäytävän intimakerrokseen. Kun sileät lihassolut ovat intimassa, niiden fenotyypin tiedetään vaihtuvan supistumiskykyisistä erilaistumattomiksi, mutta tämän vaihtumisen säätelyä genomitasolla ei tunneta. Estrogeenin on osoitettu säätelevän solujen proliferaatiota sekä syöpäsolujen että verisuonisolujen osalta. Estrogeenireseptori-alfa-geenin (ERalfa) promoottorin metylaatio estää kuitenkin ERalfa-geenin ilmentymisen ja voi siten kumota estrogeenin solujen lisääntymistä säätelevän vaikutuksen. Pyrimme selvittämään, onko ERalfa-geenin metylaatio eri tavoin ja valikoivasti säädelty supistuvissa ja erilaistumattomissa valtimoiden sileälihassoluissa.', 'Käytimme Southern blot -testiä, yhdistettyä bisulfiitti- restriktioanalyysiä (Cobra) ja restriktiomerkkigenomin skannausta (RLGS-M) määrittääksemme ERalfa:n metylaatiotilan ihmisen aortan sileissä lihassoluissa joko in situ (normaali aorttakudos, supistumiskykyinen fenotyyppi) tai samoissa soluissa, jotka oli eksplantoitu aortasta ja viljelty in vitro (de-differentioitunut fenotyyppi).', 'Esitämme todisteita siitä, että ERalfa:n metylaatio sileissä lihassoluissa, joilla on proliferatiivinen fenotyyppi, on muuttunut suhteessa samoihin soluihin, joita tutkittiin ei-ateroskleroottisen aortan väliaineessa. Näin ollen ERalfa-promoottori ei näytä metyloituvan in situ (normaali aortta), mutta metyloituu proliferoivissa aortan sileissä lihassoluissa. Käyttämällä seulontatekniikkaa, RLGS-M:ää, osoitamme, että sileän lihassolun fenotyyppiseen vaihtumiseen liittyvä metylaatiomuutos ei näytä edellyttävän metyylitransferaasientsyymin kohonnutta aktiivisuutta, ja se näyttää olevan selektiivinen ERalfa-geenin ja rajoitetun joukon geenien osalta, joiden CpG-saarekkeet joko demetyloituvat tai metyloituvat de novo.

**Tulos**

Onko estrogeenireseptori-alfa-geenin promoottorin metylaatio lisääntynyt selektiivisesti ihmisen aortan sileiden lihassolujen proliferaatiossa?

**Esimerkki 9.1828**

Sfingosiini-1-fosfaatti on luonnossa esiintyvä biologisesti aktiivinen lysofosfolipid. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että aktivoituneista verihiutaleista vapautuu stimulaation yhteydessä verenkiertoon sphingosiini-1-fosfaattia, joka aiheuttaa useita biologisia ilmiöitä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida sfingosiini-1-fosfaatin vaikutuksia sinusautomaattisuuteen, kammiosupistukseen ja sepelvaltimoiden verenkiertoon.", "Käytettiin koiran eristettyä, verellä läpäistyjä sinussolmuke- ja papillaarilihaspreparaatteja.", "Sfingosiini-1-fosfaatti lisäsi sinussolmukkeen sykettä, kun taas se vähensi sepelvaltimoiden verenkiertoa, mitä seurasi heikko negatiivinen inotrooppinen vaikutus. Näitä positiivisia kronotrooppisia ja sepelvaltimoiden verisuonia supistavia vaikutuksia eivät heikentäneet beeta- ja alfa-adrenoseptoriantagonistit atenololi ja pratsosiini. Lisäksi sfingosiini-1-fosfaatti ei vaikuttanut koiran oikeasta eteisestä ja oikeasta kammiosta tehtyjen kalvopreparaattien adenylaattisyklaasiaktiivisuuteen, mikä viittaa uudenlaisen signaalireitin osallisuuteen sfingosiini-1-fosfaatin aiheuttamissa sydänvaikutuksissa.

**Tulos**

Aiheuttaako sfingosiini-1-fosfaatti sinustakykardiaa ja sepelvaltimoiden vasokonstriktiota koiran sydämessä?

**Esimerkki 9.1829**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin, muuttuuko T-solujen sytokiinikuvio varhaisessa vaiheessa metotreksaattihoitoa saavilla nivelreumapotilailla (RA) ja korreloiko lymfosyyttinen sytokiinikuvio taudin aktiivisuuden kanssa.', 'Kahdeksan RA-potilasta (taudin kesto < kuusi kuukautta) tutkittiin sarjatutkimuksin ennen MTX-hoitoa, kolmen kuukauden ja kuudesta yhdeksään kuukauden kuluttua MTX-hoidon jälkeen kasvainnaekroositekijä alfan (TNFalfa), interferonigamman (IFNgamma), interleukiini 4:n (IL4) ja interleukiini 10:n (IL10) sytokiinien osalta perifeerisestä verestä peräisin olevien T-solujen solunsisäisen värjäyksen avulla. Hoitovaste arvioitiin modifioidulla tautiaktiivisuuspisteytyksellä.", "Kliiniseen vasteeseen liittyi TNFalfa-positiivisten CD4(+) T-solujen määrän merkittävä väheneminen mediaanista 8,53 % (interkvartiiliväli 5,83-10,91 %) ennen hoitoa 6,17 %:iin (2,15-6,81 %) kuuden tai yhdeksän kuukauden hoidon jälkeen (p=0,021). IL10-positiivisten T-solujen määrä kasvoi päinvastoin mediaanista 0,65 % (interkvartilialue 0,6-0,93 %) mediaaniin 1,3 % (1,22-1,58 %) kuuden tai yhdeksän kuukauden hoidon jälkeen (p=0,009). INFgamma-positiivisten T-solujen prosentuaalisessa osuudessa ei havaittu merkittävää muutosta ja IL4-positiivisten T-solujen osuuden pientä vähenemistä hoidon aikana. IL4-positiivisten CD4(+) T-solujen prosenttiosuus ennen hoitoa korreloi tautiaktiivisuuden kanssa kuuden - yhdeksän kuukauden kuluttua (r= -0,7066; p=0,05).

**Tulos**

Liittyykö vaste metotreksaattiin varhaisessa nivelreumassa T-soluista peräisin olevan tuumorinekroositekijä alfan vähenemiseen, interleukiini 10:n lisääntymiseen ja ennustetaanko sitä interleukiini 4:n alkupitoisuuden perusteella?

**Esimerkki 9.1830**

Aiemmissa tutkimuksissa ei ole tutkittu postherpeettistä neuralgiaa sairastavien potilaiden psykiatrisia ominaisuuksia. Samoin ei ole tehty tutkimuksia potilaista, joilla on erilaisia kroonisia somaattisia oireita, jotka johtuvat määritellystä lääketieteellisestä sairaudesta, jotta olisi voitu verrata kuhunkin etiologiaan liittyvän psykiatrisen sairastavuuden ominaisuuksia.", "Täytettyään oireiden tarkistuslistan 90-R ala-asteikot psykiatri antoi kaikille koehenkilöille diagnostisen haastatteluohjelman (Diagnostic Interview Schedule). Psykiatrista liitännäissairautta 35 potilaalla, joilla oli PHN:n aiheuttamaa kipua, verrattiin 34 potilaan kontrolliryhmään, jolla oli yksipuolista hypofunktiota aiheuttavasta perifeerisestä vestibulaarisesta häiriöstä johtuva ei-kipua aiheuttava vastenmielinen huimausoire.", "PHN-potilailla oli merkittävästi enemmän masennuksen ja somatisaatiohäiriön oireita. Ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja psykiatristen diagnoosien osalta. PHN-potilaat raportoivat huomattavasti vähemmän akuutisti ahdistavia somaattisia oireita.

**Tulos**

Eroavatko psykiatriset oireet ja stressi postherpeettistä neuralgiaa ja perifeeristä vestibulaarista sairautta sairastavien potilaiden välillä?

**Esimerkki 9.1831**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan, miten aleksitymia ja masennus ovat yhteydessä toisiinsa miehillä ja naisilla suomalaisessa väestöotoksessa (n = 2018).", "Aleksitymiaa seulottiin käyttämällä Toronto Alexithymia Scale -asteikon 20-kohtaista versiota. Masennuksen tasoa arvioitiin 21-kohtaisella Beckin masennusinventaariolla (BDI). Elämäntyytyväisyyttä arvioitiin strukturoidulla asteikolla.", "Aleksihymian esiintyvyys oli 12,8 % miehillä ja 8,2 % naisilla. Aleksihimian esiintyvyys oli kuitenkin 32,1 % niiden keskuudessa, joiden BDI-pisteet olivat > tai = 9, mutta vain 4,3 % ei-masentuneilla henkilöillä (p < 0,001). BDI-pisteet selittivät 29,2 % TAS-20-pisteiden vaihtelusta. Aleksitemia liittyi useisiin sosiodemografisiin tekijöihin, jos masennusta ei otettu huomioon. Kuitenkin sen jälkeen, kun masennus oli sisällytetty logistisiin regressiomalleihin, vain masennus ja vähäinen elämäntyytyväisyys liittyivät aleksitymiaan sekä miehillä että naisilla.

**Tulos**

Liittyykö masennus vahvasti aleksitymiaan väestössä?

**Esimerkki 9.1832**

Sen selvittämiseksi, rajoittavatko endoteliinistä (ET) riippuvat vaikutukset suurten epikardiaalisten sepelvaltimoiden leikkausjännityksen aiheuttamaa laajentumista typpioksidin (NO) muodostumisen estämisen jälkeen.", "Tajuissaan olevilla koirilla, jotka oli instrumentoitu sepelvaltimoiden verenvirtauksen (CBF) ja sepelvaltimon ulkohalkaisijan (CD) mittaamiseksi, virtausriippuvainen CD:n laajentuminen saatiin aikaan intrakoronaarisella (i.c.) adenosiini (500 ng kg-1 min-1).", "I.c. adenosiini lisäsi CBF:ää 28 +/- 4:llä 38 +/- 5 ml:sta min-1 ja CD:tä 0,25 +/- 0,03:lla 3,53 +/- 0,07 mm:stä ilman muita hemodynaamisia vaikutuksia. N-omega-nitro-L-arginiinimetyyliesterin (L-NAME) jälkeen lähtötason CD laski (P < 0,01) 3,35 +/- 0,08 mm:iin, mutta CBF ei muuttunut merkittävästi (36 +/- 5 ml min-1). Adenosiinin aiheuttamat CBF-lisäykset olivat pienempiä (17 +/- 2 ml min-1, P < 0,05) ja CD-vasteet lähes hävisivät (0,02 +/- 0,01 mm, P < 0,01). I.c. Ro 61-1790, ETA-reseptorin salpaaja, joka annettiin L-NAME:n jälkeen, ei vaikuttanut merkittävästi CBF:n lähtötasoon (36 +/- 5 ml min-1), mutta lisäsi (P < 0,01) CD:tä 3,45 +/- 0,09 mm:iin. Ro 61-1790 ei muuttanut merkittävästi CBF-vasteita adenosiinille, mutta CD-vasteet (0,10 +/- 0,01 mm) palautuivat osittain (P < 0,01). Sitä vastoin ETB-reseptorien salpaamisella Ro 46-8443:lla L-NAME:n jälkeen ei ollut enempää vaikutuksia CD- ja CBF-vasteisiin adenosiinille.

**Tulos**

Rajoittavatko endoteliinistä riippuvaiset vaikutukset virtauksesta aiheutuvaa johtokyvyn sepelvaltimoiden laajentumista typpioksidin muodostumisen estämisen jälkeen tajuissaan olevilla koirilla?

**Esimerkki 9.1833**

Munasarjasyöpä on tunnettu sairaus, jonka ennuste on huono. Koska tapausten määrä Taiwanissa on suhteellisen pieni, primaarista epiteeliperäistä munasarjasyöpää sairastavien potilaiden lopputulosta ja ennustetekijöitä ei tunneta.", "Tutkimme takautuvasti potilaita, joilla oli todettu kirurginen ja patologinen (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique) FIGO IIIC primaarinen epiteeliperäinen munasarjasyöpä. Kaikille potilaille tehtiin tavanomainen staging-leikkaus, johon sisältyi pesusytologia, totaalinen abdominaalinen hysterektomia, bilateraalinen salpingo-oophorektomia, retroperitoneaalinen lymfadenektomia, infrakolinen omentektomia ja kaikkien epäilyttävien leesioiden poistobiopsia, jota seurasi adjuvanttinen kemoterapia, jossa annettiin neljästä kahteentoista kuuriin syklofosfamidia, epirubisiinia ja sisplatiinia (CEP) tai suonensisäisesti syklofosfamidia, adriamysiiniä ja sisplatiinia (CAP) kolmen viikon välein. Jotta vältettäisiin kemoterapian ja kirurgisten toimenpiteiden yhteisvaikutukset lopputulokseen, potilaat, jotka saivat paklitakselipohjaisia hoitoja tai joille tehtiin epätäydellinen leikkaus, jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Potilaita tunnistettiin yhdeksänkymmentäkahdeksan vuosina 1990-1996.", "Keskimääräinen seuranta-aika oli 28,7 kuukautta, ja se vaihteli 5,4 kuukaudesta 105,9 kuukauteen. Kaikkien potilaiden kumulatiivinen viiden vuoden taudista vapaa elossaoloprosentti oli 31,6 %. Optimaalinen poistoleikkaus saatiin päätökseen 41,8 %:lla potilaista, mikä edisti potilaiden pitkäaikaista eloonjäämistä (54 % vs. 16 %, p < 0,0001) verrattuna potilaisiin, joille ei tehty optimaalista poistoleikkausta. Optimaalinen poistoleikkaus oli ainoa tilastollisesti merkitsevä riippumaton ennustetekijä viiden vuoden taudittoman eloonjäämisen kannalta monimuuttuja-analyysin avulla.

**Tulos**

Onko optimaalinen poistoleikkaus riippumaton ennustetekijä potilailla, joilla on FIGO IIIC -luokan primaarinen epiteeliperäinen munasarjakarsinooma?

**Esimerkki 9.1834**

Maksan resektio on vakiintunut potentiaalisesti parantavaksi hoidoksi maksan kolorektaalisen syövän etäpesäkkeiden hoidossa. Kuitenkin vain pieni osa potilaista, joilla on maksametastaaseja, soveltuu resektioon, koska heillä on joko ekstrahepaattinen tauti tai maksasairauden laajuus ja/tai jakautuminen tekee poiston mahdottomaksi. Olemme aiemmin kuvailleet kylmähoidon käyttöä riittämättömien resektiomarginaalien ja jäljelle jäävässä maksalohkossa olevien leesioiden hoidossa. Yhdistämällä tällaiset kryodestruktiiviset tekniikat resektioon voidaan lisätä niiden potilaiden osuutta, joille voidaan tarjota mahdollisesti parantavaa hoitoa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata resektiolla ja kylmähoidolla hoidettujen potilaiden eloonjäämisaikaa pelkällä resektiolla hoidettujen potilaiden eloonjäämisaikaan. Lisäksi tutkittiin mahdollisia ennustemuuttujia.", "Tietokannastamme tunnistettiin potilaat, joille oli tehty maksan resektio kryoterapian kanssa tai ilman kryoterapiaa yksikössämme huhtikuun 1990 ja heinäkuun 1997 välisenä aikana, ja heidän muistiinpanonsa tarkistettiin. Elinaika arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä ja sitä verrattiin Log rank -testillä.", "Yhteensä hoidettiin 107 potilasta: 32:lle tehtiin pelkkä resektio ja 75:lle resektio yhdistettynä kylmähoitoon. Pelkällä resektiolla hoidettujen potilaiden ja resektiolla ja kylmähoidolla hoidettujen potilaiden elossaolossa ei ollut merkittävää eroa.

**Tulos**

Onko paksusuolen maksametastaasien resektio ja kylmähoito yhtä elossa kuin pelkkä maksan resektio?

**Esimerkki 9.1835**

Olemme suorittaneet TNF-alfa-geenin transfektion hiiren maitorauhassyöpälinjassa ja havainneet merkittäviä kasvaimen vastaisia vaikutuksia. Oletamme, että tässä mallissa havaitut kasvainvastaiset vaikutukset välittyvät ICAM-1:n ja CD4+ ja CD8+ T-solujen rekrytoinnin kautta. In vivo (Balb/c-hiiret) arvioitiin kasvaimen kasvun estämistä, vakiintuneen kasvaimen hoitoa sekä ICAM-1:n ja CD4+- ja CD8+-T-solujen vaikutuksia.", "Geenitransfektio erittäin tehokkailla vektoreilla johti suurten määrien TNF-alfa:n eritykseen (ELISA). In vivo testattiin kasvaimen vastaisia vaikutuksia. Määritettiin solujen määrä, joka tarvittiin tuottamaan tuntuva kasvain 7-10 päivää ihonalaisen injektion jälkeen (1 x 10(6)). Sama määrä transfektoituja soluja injektoitiin ihon alle ja niitä verrattiin ei-transfektoituihin kontrolleihin. Kasvaimet mitattiin sokkona ja niiden koko analysoitiin 30. päivänä Wilcoxonin rank-summatestillä. Kasvaimen keskimääräistä kokoa transfektoitujen solujen injektion jälkeen verrataan kontrollien kokoon. Kontrollikasvaimet saavuttivat suurimman sallitun koon 30. päivään mennessä (4 cm(2)). Päivänä 30 EMT6-TNF-alfa-kasvaimet olivat 0,48 cm(2) (p < 0,05). Toistoinjektion (haaste) vaikutusta testattiin myös. Eläimille injektoitiin transfektoituja soluja tai villityyppistä kontrollia päivänä -6 ja haastettiin sama määrä villityyppisiä kasvainsoluja päivänä 0. Merkittävää immuunisuojaa myöhempää haastetta vastaan havaittiin EMT6-TNF-alfa-injektion jälkeen, mutta ei EMT6-villiintyypin ensimmäisen injektion jälkeen (1,62 vs. 4 cm(2)). Myös 6 päivän ikäisen kasvaimen hoitoa arvioitiin. Päivänä 30 EMT6-TNF-alfa-hoitoa saaneiden eläinten keskimääräinen kasvaimen koko oli 0,9 cm(2) verrattuna 4 cm(2):iin kontrolleissa. Kaikissa kokeissa CD8+ T-solujen ja CD4+ T-solujen poisto aiheutti TNF-alfa-indusoitujen estovaikutusten kumoamisen. Lisäksi ICAM-1:n in vivo -vasta-aineen esto kasvaimen kasvukokeissa kumosi kasvaimen vastaiset vaikutukset (kontrolli 4 cm(2), TNF-alfa 0,2 cm(2) ja ICAM-1:n esto 3,14 cm(2)). Virtaussytometrialla testattiin transfektoidun kasvaimen MHC-luokan I ja II sekä ICAM-1-adheesiomolekyylin ilmentymistä. ICAM-I:n ilmentyminen oli merkittävästi lisääntynyt. Myös MHC-luokan II antigeenin ilmentyminen lisääntyi. TNF-alfa-transfektoitua ihmisen rintasyöpää arvioitiin myös. Kolme solulinjaa ja tuore kasvain transfektoitiin ilmentämään TNF-alfaa. In vitro -analyysi osoitti ICAM-1:n nousevan transfektion jälkeen. Histologinen analyysi ja immunohistokemiallinen värjäys osoittivat TNF-alfa- ja ICAM-1-arvoja transfektoiduissa kasvaimissa, mutta ei villityyppisissä kasvaimissa.

**Tulos**

Liittyykö vakiintuneen kasvaimen hoito ICAM-1:n nousuun ja kumoutuuko se CD8:n vähentämisellä kasvainnaekroositekijä-alfa-geenillä transfektoidussa hiiren rintarauhaskasvaimessa?

**Esimerkki 9.1836**

Tutkitaan spesifisen angiotensiini II:n alatyypin 1 (AT1) reseptorin salpauksen mahdollisuuksia muuttaa mesenteriaalista hemodynaamista vastetta akuuttiin hypovolemiaan ja uudelleensiirtoon.", "Prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu kokeellinen tutkimus.", "Yliopistoon kuuluva eläintutkimuslaboratorio.", "Paastotetut, anestesoidut, ventiloidut, nuoret kotieläinpossut molempia sukupuolia.', 'Akuutti, asteittainen hypovolemia 20 % ja 40 % arvioidusta kokonaisveritilavuudesta, jota seurasi uudelleensiirto kontrollieläimillä (CTRL; n = 10) ja AT1-reseptorin salpaajalla kandesartaanilla esikäsitellyillä eläimillä (CAND; n = 10).', 'Arteriaalisen ja keskuslaskimoverenpaineen, sydämen minuuttitilavuuden, portaalilaskimoverenkierron ja jeunan limakalvon verenkierron invasiivinen seuranta. Verikaasut analysoitiin toistuvasti hapen annon ja kulutuksen laskemiseksi. Kolmekymmentä minuuttia kunkin 20 ja 40 prosentin hypovolemiatason jälkeen sydämen minuuttitilavuus laski CTRL-eläimillä lähtötilanteen 2,9 +/- 0,1:stä 1,8 +/- 0,2:een ja 1,1 +/- 0,2:een litraan minuutissa ilman eroja CAND-eläimiin verrattuna. Sydämen ulostulo palautui CTRL-eläimillä 3,0 +/- 0,3 L/min 30 minuutin kuluttua uudelleensiirrosta, eikä ryhmien välillä ollut merkittäviä eroja. Lähtötilanteen porttilaskimoverenkierto (Q(MES)) ja jeunumin limakalvoperfuusio (PU(JEJ)) olivat suurempia CAND-eläimillä kuin CTRL-eläimillä. Asteittaisen hypovolemian aikana CAND-eläimet pitivät Q(MES):n ja PU(JEJ):n huomattavasti korkeammilla tasoilla kuin CTRL-eläimet, erityisesti 40 prosentin verenvuodon jälkeen (+221 % ja + 244 %, vastaavasti, suhteessa CTRL-eläinten keskiarvoihin). Sama kuvio havaittiin uudelleensiirron jälkeen. Lisäksi laskennallinen mesenteriaalinen kriittinen hapensaanti oli merkittävästi suurempi CTRL-eläimillä (74 ml/min) kuin CAND-eläimillä (34 ml/min). Yksikään eläin ei kuollut CAND-ryhmässä, kun taas CTRL-ryhmässä neljä eläintä kuoli 40 %:n hypovolemian tai uudelleensiirron aikana.

**Tulos**

Parantaako spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaus suoliston perfuusiota porrastetun hypovolemian aikana sioilla?

**Esimerkki 9.1837**

Tutkia moninkertaisen paroksetiiniannoksen saannin vaikutusta metoprololin stereoselektiiviseen farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan.", "Suoritimme avoimen tutkimuksen, jossa oli kaksi istuntoa kahdeksalla terveellä miespuolisella vapaaehtoisella. Raseeminen metoprololi (100 mg kerta-annos suun kautta) annettiin ennen paroksetiinihoitoa (20 mg/vrk 6 päivän ajan) ja sen jälkeen. (R)- ja (S)-metoprololin farmakokinetiikkaa, metoprololin metabolista suhdetta (MR), rasitussykettä ja verenpainetta arvioitiin 12 (farmakodynaamiset tiedot) - 24 (farmakokineettiset tiedot) tuntia kunkin metoprololin ottamisen jälkeen.', 'Paroksetiinihoito lisäsi merkittävästi (R)- ja (S)-metoprololin keskimääräistä plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävää, äärettömään ekstrapoloitua pinta-alaa (AUC) (169-1 340 ng x h/ml [P < .001] ja 279-1 418 ng x h/ml [P < .001]), ja sekä plasman maksimipitoisuus että terminaalinen eliminaation puoliintumisaika kasvoivat noin kaksinkertaisiksi. Lisäksi (S)/(R)-AUC-suhde pieneni merkittävästi, 1,72:sta 1,07:ään (P < .001). Keskimääräinen metoprololi-MR kasvoi merkittävästi, 0,17:stä 5,69:ään (P < .05). Metoprololin aiheuttaman liikuntasykkeen laskun AUC-käyrän suhde aikaan kasvoi 46 % (P < .01) moninkertaisen paroksetiiniannoksen ottamisen jälkeen saavuttaen merkitsevyyden 6 tunnin kuluttua metoprololin ottamisesta, mikä kuvaa kestävämpää beetasalpausta. Samanlaisia tuloksia saatiin vaikutuksesta rasituksen systoliseen verenpaineeseen. Metoprololin moninkertainen annostelu yhdessä paroksetiinin kanssa voi johtaa metoprololin beetasalpaavan (S)-enantiomeerin kertymiseen, mikä saattaa johtaa bradykardiaan, joka ei ole hyväksyttävää, sydänselektiivisyyden heikkenemiseen tai molempiin.

**Tulos**

Vaikuttaako paroksetiini metoprololin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan terveillä vapaaehtoisilla?

**Esimerkki 9.1838**

Arvioida, määrittäisikö oikean eteisen paineella (RAP), keuhkovaltimon tukkeutumispaineella (PAOP) ja oikean kammion loppudiastolisen tilavuusindeksillä (EDVI) arvioitu edeltävä täyttymistila hengitystiepaineen (Paw) nousun myöhemmät hemodynaamiset vaikutukset.", "Prospektiivinen avoin kliininen tutkimus.", "Postoperatiivinen teho-osasto, yliopistosairaala.".', 'Kaksikymmentäkaksi peräkkäistä hengityskoneesta riippuvaista potilasta, joilla oli lievä tai vaikea akuutti keuhkovaurio ja joiden Murray-pisteet (pisteytys infiltraatit rintakehän röntgenkuvassa, happeutumisindeksi, keuhkojen komplianssi ja positiivisen uloshengityspaineen taso) vaihtelivat 0,5:stä 3:een.0, eikä heillä ollut ennestään kardiopulmonaalista sairautta.", "Paine vaihteli apnean aikana 0:sta 10, 20 ja 30 cm H2O:aan käyttäen 15 sekunnin pituisia sisäänhengitysharjoituksia.", "Sydänindeksi ja oikean kammion ejektiofraktio mitattiin termodiluutiotekniikalla. Teimme mittaukset kolmena kappaleena käyttäen manuaalista jääsuolaliuoksen injektiota. Oikean kammion tilavuudet laskettiin. Paw:n lisääminen aiheutti vaihtelevia muutoksia sydänindeksissä koehenkilöiden välillä (+6 % - -43 % muutos 0 cm H2O:n Paw:n lähtöarvoihin verrattuna), mikä korreloi sekä aivohalvausindeksin prosentuaalisten muutosten (r2 = .89) että oikean kammion EDVI:n (r2 = .75) kanssa, kun taas sydämen syke ja oikean kammion ulostyöntymisfraktio eivät muuttuneet. Sydänindeksin muutos 0-30 cm H2O Paw:sta korreloi RAP:n, PAOP:n ja oikean kammion EDVI:n lähtöarvojen kanssa (r2 = .68, .43 ja .34, p < 0,01). RAP:n nousu korreloi keuhkojen complianceen kanssa, jos RAP oli lähtötilanteessa > 10 mmHg, mutta ei, jos se oli < tai = 10 mmHg. Samoin potilailla, joiden lähtötason RAP oli < tai =10 mm Hg, sydänindeksi laski enemmän kuin potilailla, joiden RAP oli >10 mm Hg (30 cm H2O Paw: -30 % +/- 9 % vs. -8 % +/- 7 %, p < .01).

**Tulos**

Ennustaako oikean eteisen paine hemodynaamista vastetta apneen positiiviselle hengitystiepaineelle?

**Esimerkki 9.1839**

Tutkia kannustavan spirometrian lisävaikutusta rintafysioterapiaan postoperatiivisten keuhkokomplikaatioiden ehkäisemiseksi keuhkojen ja ruokatorven resektioiden rintakehäkirurgian jälkeen.', 'Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus.', 'Yliopistosairaala, teho-osasto ja kirurginen osasto.'.', 'Kuusikymmentäseitsemän potilasta (ikä 59 +/- 13 vuotta; pakotettu uloshengitystilavuus 1 sekunnissa 93 % +/- 22 % ennustettu), joille tehtiin elektiivinen rintakehäleikkaus keuhkojen (n = 40) tai ruokatorven (n = 27) resektiota varten.', 'Fysioterapiaa (hengitysharjoitukset, hönkiminen ja yskiminen) (PT) ja kannustavaa spirometriaa (IS) verrattiin pelkkään PT:hen.', 'Mitattiin keuhkojen toiminta, ruumiinlämpö, rintakehän röntgenkuvaus, valkosolujen määrä sekä sairaala- ja teho-osastopäivien lukumäärä. Keuhkojen toiminta heikkeni merkittävästi leikkauksen jälkeen (55 % alkuperäisestä arvosta) ja parani merkittävästi leikkauksen jälkeisenä aikana molemmissa ryhmissä. Keuhkojen toiminnan palautumisessa ei kuitenkaan havaittu eroja ryhmien välillä. Rintakehän röntgenkuvan kokonaispistemäärä, joka perustui atelektaasin esiintymiseen, oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä. Kahdeksalle potilaalle (12 %) (kolmelle potilaalle tehtiin lobektomia ja viidelle ruokatorven resektio) kehittyi keuhkokomplikaatio (poikkeava rintakehän röntgenkuva, kohonnut ruumiinlämpö ja kohonnut valkosolujen määrä), neljälle kummassakin hoitoryhmässä. IS:n lisääminen tavanomaiseen PT:hen ei lyhentänyt sairaalassa tai teho-osastollaoloaikaa.

**Tulos**

Parantaako kannustava spirometria toipumista rintakehäleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.1840**

Primaarinen effuusio-lymfooma (PEL) liittyy HHV-8-infektioon, kehittyy ensisijaisesti immuunipuutteisilla potilailla ja kasvaa seroosisissa ruumiinonteloissa. PEL on peräisin itiökeskuksen jälkeisistä, pre-terminaalisesti erilaistuneista B-soluista. PEL:n patogeneesi on epäselvä, ja ainoat tunnistetut geneettiset vauriot ovat kaikissa tapauksissa ihmisen herpesvirus tyypin 8 (HHV-8) infektio ja 70 prosentissa tapauksista EBV-infektio. Epstein-Barr-viruksen (EBV) infektio PEL:ssä on latenssi I -fenotyyppinen.', 'PEL:n patogeneesin ja histogeneesin selvittäminen tutkimalla 1) lymfooman karyotyyppiä, 2) Met-tyrosiinikinaasireseptorin ja sen ligandin hepatosyyttikasvutekijän (HGF) ilmentymistilaa, 3) EBV:n molekyyliprofiilia ja erityisesti EBNA-1-geenien mutaatioita, joiden uskotaan vaikuttavan viruksen tuumorigeenisyyteen EBV:n infektoimissa kasvaimissa, joissa esiintyy latensi I -fenotyyppiä.', 'Tutkimuksen perustana oli 24 PEL-tautia (yhdeksän solulinjaa ja 15 primaarinäytettä). Karyotyypit tutkittiin perinteisellä sytogenetiikalla ja fluoresoivalla in situ -hybridisaatiolla (FISH) valituissa tapauksissa. Metin ja HGF:n ilmentymistila määritettiin useilla tekniikoilla, kuten RT-PCR, FACS-analyysi, immunosytokemia, Western blot -tutkimukset ja ELISA. EBV:n EBNA-1-geenien molekyyliprofiilia tutkittiin DNA:n suoralla sekvensoinnilla.", "Trisomia 7, trisomia 12 ja 1q21-q25-katkokset liittyvät toistuvasti PEL:iin. PEL ekspressoi jatkuvasti Met- ja HGF-geenejä sekä mRNA- että proteiinitasolla. Aggressiivisten B-solulymfoomien joukossa Met/HGF:n yhteisekspressio näyttää olevan suhteellisen spesifinen PEL:lle. EBV:n EBNA-1-geeni on PEL:ssä geneettisesti hyvin heterogeeninen, eikä se liity ensisijaisesti johonkin tiettyyn varianttiin.

**Tulos**

Paljastuuko HHV-8-positiivisen primaarisen effuusio-lymfooman molekyylitutkimus taudin patogeneettisistä ja histogeneettisistä piirteistä?

**Esimerkki 9.1841**

Metyleenidioksimetamfetamiinin (MDMA) tiedetään vahingoittavan aivojen esisynaptisia serotoniinineuroneja (5-HT). Koska 5-HT-neuronien menetys on yhdistetty muistin heikkenemiseen, on tärkeää selvittää, voiko MDMA:n käyttö aiheuttaa muutoksia postsynaptisissa 5-HT-reseptoreissa ja muistin toiminnassa ihmisillä.", "Tutkia, johtaako MDMA:n käyttö kompensoiviin muutoksiin postsynaptisissa 5-HT2A-reseptoreissa ja onko niillä yhteys muistihäiriöihin.", "Aivojen aivokuoren 5-HT2A-reseptorien tiheyksiä tutkittiin [123I]-5-I-R91150 SPECT:llä viidellä vieroittautuneella MDMA:n käyttäjällä ja yhdeksällä terveellä kontrollilla. Muistisuorituskykyä arvioitiin RAVLT-menetelmällä.", "[123I]-5-I-R91150:n sitoutumissuhteet olivat merkittävästi korkeammat MDMA:n käyttäjien takaraivokuorella kuin kontrolleilla, mikä viittaa ylössäätelyyn. Keskimääräinen kortikaalinen 5-HT2A-reseptorin sitoutuminen korreloi positiivisesti RAVLT-palautuksen kanssa MDMA-käyttäjillä.

**Tulos**

Ovatko ekstaasin käyttäjien muistihäiriöt yhteydessä aivojen muuttuneeseen serotoniinin välitykseen?

**Esimerkki 9.1842**

Amfetamiinin (AMPH) kaltaiset stimulantit edustavat intensiivisesti tutkittua psykoaktiivisten lääkkeiden luokkaa. Huolimatta näiden lääkkeiden tunnetuista ja voimakkaista kiihottumista lisäävistä vaikutuksista AMPH:n aiheuttaman kiihottumisen neurobiologisia substraatteja on harvoin tutkittu nimenomaisesti. Locus coeruleus-noradrenergisen järjestelmän aktiivisuus liittyy kausaalisesti ja positiivisesti käyttäytymiseen ja elektroenkefalografisiin (EEG) kiihottumisen indekseihin. Esimerkiksi locus coeruleus -neuronien aktivointi tai mediaalisten basaalisten etuaivojen noradrenergisten beetareseptorien stimulaatio saa aikaan etuaivojen EEG:n aktivoitumisen nukutetussa rotassa. Lisäksi mediaalisen tyvitumakkeen etuaivojen noradrenergisten beetareseptorien stimulaatio saa aikaan merkittävän lisäyksen valppaan, aktiivisen heräämisen aikana. Nämä ja muut havainnot viittaavat siihen, että ainakin osa AMPH:n kaltaisten stimulanttien herätystä lisäävistä vaikutuksista johtuu AMPH:n aiheuttamasta noradrenergisen neurotransmission lisääntymisestä beetareseptoreissa. Tässä tutkimuksessa tutkitaan, missä määrin AMPH:n aiheuttama kortikaalisen EEG:n aktivointi on riippuvainen keskushermoston beetareseptoreiden vaikutuksista.", "Halotaanilla nukutetulla rotalla tutkittiin intraserebroventrikulaarisen (ICV; 2 mikrol) esikäsittelyn vaikutuksia joko kantaja-aineella (keinotekoinen solunulkoinen neste) tai beeta-antagonistilla, timololilla (25, 50 tai 100 mikrog), laskimonsisäisesti annetun AMPH:n (0,15 mg/kg) kortikaalista EEG:tä aktivoiviin vaikutuksiin. EEG rekisteröitiin polygrafilla ja videonauhalla ja analysoitiin myöhemmin tehospektrianalyyseillä (PSA). AMPH:n aiheuttama muutos aivokuoren EEG-aktiivisuudessa mitattiin PSA:n avulla ajoneuvolla ja timololilla esikäsitellyissä eläimissä.", "Kumpikaan ajoneuvo eikä timololin ICV-infuusio muuttanut aivokuoren EEG-aktiivisuusmalleja. Vehikkelillä esikäsitellyissä eläimissä AMPH aiheutti aivokuoren EEG:n voimakkaan aktivoitumisen, jolle oli ominaista suuren amplitudin, hitaan aallon aktiivisuuden huomattava väheneminen. Timololin esikäsittely esti annosriippuvaisesti AMPH:n aiheuttaman kortikaalisen EEG-aktivaation. Tämä timololin vaikutus oli tilastollisesti merkitsevä 50 mikrog:n ja 100 mikrog:n annoksella.

**Tulos**

Estääkö amfetamiinin aiheuttama etuaivojen EEG:n aktivoituminen noradrenergisen beetareseptorin salpaaminen halotaanilla nukutetulla rotalla?

**Esimerkki 9.1843**

Eläinkokeista on saatu näyttöä siitä, että laktoosilla on suotuisa vaikutus kalsiumin imeytymiseen suolistosta. Tiedot laktoosin vaikutuksesta kalsiumin imeytymiseen laktoosia sietävillä aikuisilla eivät kuitenkaan ole yksiselitteisiä.", "Tavoitteenamme oli tutkia laktoosin vaikutusta kalsiumin biologiseen hyväksikäytettävyyteen ihmisillä käyttämällä stabiili-strontium-testiä kontrolloiduissa metabolisissa olosuhteissa.', 'Yksitoista tervettä, laktoosia sietävää koehenkilöä (8 naista, 3 miestä) sai satunnaisesti 2,27 mmol strontiumia sisältävän boluksen yksinään (kuorma A), boluksen, jossa oli 35 g laktoosia (kuorma B), tai boluksen, jossa oli 17,5 g glukoosia ja 17,5 g galaktoosia (kuorma C). Verinäytteet otettiin 0, 15, 30, 60, 90, 180, 240 ja 300 minuutin kohdalla. Virtsanäytteet kerättiin aikaväleillä -2-0, 0-2, 2-4, 4-6 ja 6-24 h.", "Strontiumin biologisen hyötyosuuden farmakokineettiset parametrit olivat vertailukelpoisia kaikilla kolmella kuormalla. Yksityiskohtaisesti, fraktionaalinen imeytyminen 240 minuutissa kuormien A, B ja C osalta oli 12,1 +/- 0,7 %, 13,0 +/- 1,1 % ja 12,2 +/- 0,7 %. Käyrän alapuoliset pinta-alat 0-240 min olivat 70,8 +/- 6,3, 69,6 +/- 3,5 ja 65,8 +/- 5,1 mikromol\*h/L kuormille A, B ja C (NS). Lisäksi fraktionaalisen strontiumin erittymisen arvot 5,1 +/- 0,8 % (kuormitus A), 5,8 +/- 0,4 % (kuormitus B) ja 5,2 +/- 0,8 % (kuormitus C) eivät eronneet merkittävästi toisistaan.

**Tulos**

Parantaako laktoosi kalsiumin biologista hyötyosuutta laktoosia sietävillä , terveillä aikuisilla?

**Esimerkki 9.1844**

n-3-rasvahapot alentavat plasman triasyyliglyseroleja paitsi paastotilassa myös aterian jälkeisessä tilassa. Ei kuitenkaan tiedetä, vaikuttavatko kylomikronit, kylomikronijäämät ja VLDL:t kaikkiin yhtä paljon vai alenevatko jotkin lipoproteiinilajit ensisijaisesti.", "Lipoproteiinit, mukaan lukien suuret ja pienet kylomikronijäämät, määritettiin erityisesti äskettäin kehitetyllä menetelmällä, johon kuului kokoa ekskluusiokromatografian ja fluorometrisen määrityksen yhdistelmä, jossa retinyylipalmitaatti toimi ulkoisen rasvan markkerina.', 'Kahdentoista hypertriacylglyserolemiaa sairastavaa miestä hoidettiin 6 viikon ajan neljällä kapselilla, jotka sisälsivät 85 % kalaöljykonsentraattia/d; kukin kapseli sisälsi 850 mg n-3-rasvahappojen etyyliestereitä (49,1 painoprosenttia eikosapentaeenihappoa ja 32,2 painoprosenttia dokosaheksaeenihappoa). Suun kautta otetun rasvan sietokykytestit tehtiin ennen ja jälkeen hoidon. Verinäytteet otettiin paastotilassa ja 8 h postprandiaalisesti.", "Hoito n-3-rasvahapoilla vähensi paaston VLDL-triasyyliglyserolipitoisuutta 44 % (P < 0,05) ja postprandiaalista kylomikronien ja VLDL:ien pitoisuutta 4, 6 ja 8 h:n kohdalla (P < 0,05) vastaavasti 49-64 % ja 36-43 %. Kylomikronijäämät vähenivät vain myöhäisessä postprandiaalisessa vaiheessa: suuret kylomikronijäämät 19 %:lla 6 h:ssa ja 43 %:lla 8 h:ssa (P < 0,05) ja pienet kylomikronijäämät 31 %:lla 8 h:ssa (P < 0,05).

**Tulos**

Alentuvatko postprandiaaliset kylomikronit ja VLDL:t vaikeassa hypertriasykylglyserolemiassa tehokkaammin kuin kylomikronijäämät n-3-rasvahappohoidon jälkeen?

**Esimerkki 9.1845**

Reiden rasvakudospitoisuuden ei yleensä katsota olevan yhteydessä insuliiniresistenssiin (IR), mutta on epäselvää, onko reiden rasvakudospitoisuuden jakautuminen IR:n määräävä tekijä.", "Tutkimme, ovatko reiden rasvakudospitoisuuden osa-alueet IR:n määrääviä tekijöitä.".', 'Reiden keskiosien AT:tä, lihasten koostumusta ja insuliiniherkkyyttä verrattiin 11:llä lihavalla potilaalla, joilla oli tyypin 2 diabetes mellitus (DM); 40:llä lihavalla, glukoosia sietävällä (GT) ja 15:llä laihalla, GT:tä sietävällä vapaaehtoisella; ja 38:lla lihavalla henkilöllä, jotka suorittivat painonpudotusohjelman. Tietokonetomografialla mitattu reiden keskivartalon AT-pinta-ala jaettiin kolmeen osaan: ihonalainen AT (SCAT), faskian alla oleva AT (SFAT) ja lihasryhmiin tunkeutuva AT (IMAT). Lihasten vaimennusominaisuudet määritettiin.", "Lihavilla DM- ja lihavilla GT-henkilöillä oli pienempi insuliiniherkkyys kuin laihoilla GT-henkilöillä. SCAT oli suurempi lihavilla, mutta se ei korreloinut insuliiniherkkyyden kanssa. SFAT oli noin 8 % reiden kokonais-AT:sta ja korreloi insuliiniherkkyyden kanssa. IMAT oli korkein lihavilla DM:llä, ja vaikka sen osuus reisien AT:stä oli vain noin 3 %, se korreloi vahvasti insuliiniherkkyyden kanssa. Keskimääräinen heikentyminen oli suurinta laihoilla henkilöillä, ja se oli yhteydessä korkeampaan insuliiniherkkyyteen. Painonpudotus vähensi reiden AT:n määrää, reiden IMAT:n osuutta ja matalatiheyksisen reisilihaksen määrää.

**Tulos**

Liittyykö reiden rasvakudosjakauma insuliiniresistenssiin lihavuudessa ja tyypin 2 diabetes mellituksessa?

**Esimerkki 9.1846**

Iän vaikutusta bronkogeenisen karsinooman kirurgisen resektion jälkeiseen varhais- ja myöhäistulokseen ei tunneta. Pyrkiessämme selvittämään tätä kysymystä tarkastelimme 212 peräkkäisen primaarista keuhkosyöpää sairastavan potilaan lopputulosta, jotka olivat saaneet kirurgisen hoidon bronkogeenisen karsinooman vuoksi.", "Yhdeksänkymmentäkaksi potilasta oli alle 50-vuotiaita (ryhmä 1) ja 120 potilasta oli yli 70-vuotiaita (ryhmä 2). Levyepiteelikarsinooma ja adenokarsinooma olivat yleisimmät histologiset tyypit molemmissa ryhmissä. Uuden kansainvälisen luokituksen mukaan molemmissa ryhmissä oli samansuuruinen osuus I-, II- ja III-vaiheen potilaista.", "Ainoastaan pneumonektomian osuus oli merkitsevästi korkeampi nuoremmilla potilailla (41 % vs. 22 %, p = 0,002). Yleinen operatiivinen kuolleisuus ryhmässä 1 oli 2,2 % ja 2,6 % pneumonektomian jälkeen. Ryhmässä 2 kokonaiskuolleisuus oli 2,5 % ja 3,8 % pneumonektomian jälkeen. Korkea ikä ei vaikuttanut operatiiviseen kuolleisuuteen. Oikaistu (kasvaimeen liittyvä) eloonjäämisaste 5 vuoden kuluttua oli 56 % ryhmässä 1 ja 53 % ryhmässä 2 (p = 0,93). Mukautettu eloonjäämisaste oli vaiheessa I olevilla potilailla 61 % ryhmässä 1 ja 65 % ryhmässä 2 (p = 0,21) ja vaiheessa IIIa olevilla potilailla 39 % ryhmässä 1 ja 48 % ryhmässä 2 (p = 0,43). Mukautettu viiden vuoden elossaoloprosentti oli 56 % ryhmässä 1 ja 59 % ryhmässä 2 levyepiteelisolusyövän osalta (p = 0,53) ja 49 % ryhmässä 1 ja 42 % ryhmässä 2 adenokarsinooman osalta (p = 0,76).

**Tulos**

Vaikuttaako ikä bronkogeenisen karsinooman varhaiseen ja myöhäiseen kasvaimeen liittyvään lopputulokseen?

**Esimerkki 9.1847**

Lämpösokkiproteiini (hsp27) korreloi termotoleranssin ja kemoresistenssin kanssa. Päätavoitteemme oli arvioida vastetta sädehoitoon sekä in vitro että in vivo korreloiden hsp27:n eri pitoisuuksien kanssa. Toisena tavoitteena oli arvioida hsp27:n ja glutationitransferaasi pi:n (GST pi) välistä suhdetta.", "In vitro -tutkimuksessa käytettiin lämpökestäviä solulinjoja, jotka ilmentävät eri määriä hsp27:ää, jotta voitiin arvioida tämän proteiinin merkitystä säderesistenssissä. Jotta voitiin varmistaa, että hsp27:n tehokkuus näissä solulinjoissa antaa vastustuskykyä sytotoksisille aineille, näitä soluja käsiteltiin myös lämpöshokilla ja sisplatiinilla. Lisäksi hsp27:n ilmentymisen merkitystä tutkittiin in vivo immunokemiallisesti 98 potilaalla, joilla oli sädehoidolla hoidettu pään ja kaulan levyepiteelisolusyöpä. hsp27 korreloi kasvaimen paikalliskontrollin kanssa sekä kliinisten ja biologisten tekijöiden kanssa, jotka voivat mahdollisesti vaikuttaa paikalliskontrolliin, mukaan lukien p53, ki-67, ploidia ja GST.', 'In vitro hsp27:n korkea konstitutiivinen ilmentymistaso ei vaikuttanut merkittävästi säteilylle altistettujen transfektoitujen solujen eloonjäämiskäyriin verrattuna kontrollisoluihin, vaikka hsp27:n yliekspression vahvistettiin lisäävän solujen vastustuskykyä lämpöä ja sisplatiinia vastaan. In vivo osoitimme, että hsp27:n eri määrien yliekspressio ei korreloinut kasvaimen paikallisen hallinnan kanssa. In vivo hsp27 liittyi merkitsevästi vain GST pi:hen. GST pi:n ilmentyminen oli yhteydessä huonoon paikalliseen (p = 0,01) kontrolliin ja eloonjäämiseen (p = 0,08) Cox-mallissa.

**Tulos**

Liittyykö 27 KDa:n lämpösokkiproteiinin yliekspressio lämpökestävyyteen ja kemoresistenssiin mutta ei radioresistenssiin?

**Esimerkki 9.1848**

Testasimme hypoteesia, jonka mukaan aivoissa vaikuttava propofoli joko tehostaisi tai ei vaikuttaisi lainkaan lannerangan selkäydinsarven neuronivasteisiin takaraajoihin kohdistuvaan haitalliseen mekaaniseen ärsykkeeseen. Nauhoitimme lannerangan selkäydinsarven neuronien vasteen propofolin eriytetyn annostelun aikana vuohien aivoihin ja vartaloon.", "Vuohet nukutettiin isofluraanilla ja kaula leikattiin, mikä mahdollisti kraniaalisen ohituksen. Laminektomia tehtiin, jotta voitiin tallentaa mikroelektrodien avulla lannerangan selkäydinsarven hermosolujen aktiivisuutta. Isofluraania pidettiin 0,8+/-0,1 prosentissa sekä päähän että vartaloon koko tutkimuksen ajan. Kraniaalisen ohituksen aikana propofolia annettiin erikseen vartaloon (1 mg x kg(-1), n = 7; 3,75 mg x kg(-1), n = 8) tai kraniaaliseen (0,04 mg x kg(-1), n = 7; 0,14 mg kg(-1), n = 8) kiertoon.', 'Vartaloon annettu propofoli masensi selkäydinsarven neuronaalisia vasteita haitalliseen stimulaatioon: pieni annos: 500 + / 43 - 174 + / 240 impulssia x min (-1) minuutin kuluttua injektiosta, P < 0,001; suuri annos: 478 + / 204 - 91 + / 138 impulssia x min (-1) minuutin kuluttua injektiosta, P < 0,05). Kalloverenkiertoon annetulla propofolilla ei ollut vaikutusta: pieni annos: 315+/-150-410+/-272 impulssia x min(-1), P>0,05; suuri annos: 462+/-261-371+/-196 impulssia x min(-1), P>0,05.

**Tulos**

Masentaako propofoli suoraan lannerangan selkäydinsarven neuronivasteet haitalliseen stimulaatioon vuohilla?

**Esimerkki 9.1849**

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin (RPE) soluilla uskotaan olevan keskeinen rooli epiretinaalisten kalvojen muodostumisessa ja supistumisessa proliferatiivisessa vitreoretinopatiassa (PVR). Tässä tutkimuksessa käytettiin elinviljelymenetelmää, joka jäljittelee PVR:n supistumisvaihetta, jotta voitiin tutkia erilaisten kasvutekijöiden osuutta ihmisen RPE-solujen välittämässä verkkokalvon supistumisessa.", "Viljellyt ihmisen RPE-solut kylvettiin naudan verkkokalvon selkärangan näytteisiin. Kiinnittämisen jälkeen viljelmät saivat yhtä seuraavista eksogeenisista kasvutekijöistä: verihiutaleista peräisin oleva kasvutekijä (PDGF)-AB, PDGF-BB, perusfibroblastikasvutekijä (bFGF), transformoiva kasvutekijä (TGF)-beta1, TGF-beta2 tai interleukiini (IL)-10; tai neutraloiva vasta-aine PDGF:lle ja/tai TGF-beta2:lle. Kontrollikappaleet olivat joko käsittelemättömiä tai saivat nollavasta-aineen. Supistuminen arvioitiin kuva-analyysillä ja ilmaistiin verkkokalvon pinta-alan prosentuaalisena pienenemisenä.", "RPE-solut aiheuttivat yli 50 %:n supistumisen verkkokalvolla 7 päivän kuluttua käsittelemättömissä näytteissä. PDGF ja TGF-beta2 stimuloivat RPE:n välittämää supistumista vielä 20 % 100 ng/ml:llä. IL-10 vähensi supistumista 63 %, kun taas muut kasvutekijät aiheuttivat samanlaista supistumista kuin käsittelemättömät kontrollit. Neutraloivat vasta-aineet PDGF:ää ja TGF-beta2:ta vastaan vähensivät RPE:n välittämää supistumista jopa 70 % käsittelemättömiin kontrolleihin verrattuna. Neutraloivat vasta-aineet estivät myös eksogeenisen PDGF:n ja TGF-beta2:n vaikutukset verkkokalvon RPE-välitteiseen supistumiseen (P < 0,01).

**Tulos**

Estävätkö iL-10 ja TGF-beta2- ja PDGF-vasta-aineet RPE-välitteistä verkkokalvon supistumista?

**Esimerkki 9.1850**

Ruokatorven syöpään liittyy yleensä myöhäinen ilmaantuvuus ja huono ennuste. Siksi palliatiivinen kirurgia on suurelta osin korvattu vähemmän invasiivisilla ei-kirurgisilla tekniikoilla. Kun palliatiivinen hoito on aiheellista, hoidon tavoitteina olisi oltava suun kautta tapahtuvan ravinnon saannin ylläpitäminen, sairaalassaoloajan minimointi, kivun lievittäminen, refluksin ja regurgitaation poistaminen sekä aspiraation ehkäiseminen.", "Tämä tutkimus oli katsaus kaikkiin vuosina 1994-1999 julkaistuihin englanninkielisiin tietoihin, jotka koskivat pahanlaatuisen nielemishäiriön palliatiivista hoitoa. Tutkimus tehtiin Medline- ja Bids-tietokannoista, ja aineistosta poimittiin muita viitteitä.

**Tulos**

Päivitetäänkö pahanlaatuisen dysfagian palliatiivinen hoito?

**Esimerkki 9.1851**

Käytimme hiirimallissa ortotooppista sarveiskalvonsiirtoa selvittääksemme, edistääkö isännän ICAM-1-puutos sarveiskalvonsiirtojen eloonjäämistä eriasteisen allodispariteetin yhteydessä.", "ICAM-1-/- ja villityyppiset C57BL/6-hiiret (ICAM-1+/+) saivat sarveiskalvonsiirtoja seuraavista hiirikannoista: BALB/c (täysin epäsuhtainen), BALB.b (epäsuhtainen vain useiden pienten H:n kohdalla) tai B10.D2 [mukaan lukien päähistokompatibiliteettikompleksin (MHC) epäsuhtaisuus]. Mitattiin siirteen hyljintää, allospesifisten viivästyneen yliherkkyysreaktioiden (DTH) induktiota ja leukosyyttistä infiltraatiota siirteisiin.", "Pitkän aikavälin eloonjäämisessä ei ollut eroja niiden siirteiden välillä, jotka olivat joko täysin epäsopivia tai joissa oli vain pieni H-epäsopivuus ICAM-1+/+ vs. ICAM-1-/-isännissä. Kuitenkin, kun B10.D2-siirteet hyväksyttiin vain 58 prosentissa ICAM-1+/+-isännistä, ICAM-1-/--vastaanottajissa siirteen eloonjääminen oli 100 prosenttia (P=0,006). Lisäksi yhdellekään ICAM-1-/- hiirelle, joka sai B10.D2-siirrteen, ei kehittynyt allospesifistä DTH:ta.

**Tulos**

Estääkö iCAM-1-puutos isännän allosensitisaation ja MHC-erotettujen sarveiskalvosiirteiden hylkimisen?

**Esimerkki 9.1852**

Erytromysiinin on todettu olevan hypertonisten nesteiden ruoansulatuskanavan prokineettinen aine, kun taas akuutti hyperglykemia on yhdistetty diabeetikoilla viivästyneeseen mahalaukun tyhjenemiseen.", "Tutkia, vähentääkö hyperglykemia sinänsä mahalaukun motiliteettia diabeetikoilla diabeetikoilla hypertonisten nesteiden mahalaukun tyhjenemisen kiihdyttämisessä erytromysiinin aiheuttaman kiihdytyksen aikana.".', '12:lla tyypin I diabeetikkopotilaalla mitattiin hypertonisen, radiomerkityn nestemäisen aterian jälkeen mahalaukun tyhjeneminen skintigrafisesti normoglykemian (5-8,9 mmol/l glukoosia) tai suonensisäisellä glukoosi-infuusiolla (16-19 mmol/l) aikaansaadun hyperglykemian aikana. Testit suoritettiin neljänä eri päivänä satunnaisessa järjestyksessä sen jälkeen, kun oli annettu joko lumelääkettä tai 200 mg i.v. erytromysiiniä.", "Hyperglykemiassa verrattuna normoglykemiaan hypertonisen nesteen mahalaukun tyhjeneminen väheni lumelääkkeen tai erytromysiinin antamisen jälkeen. Viivytysvaiheen kesto (17,8+/-5,5 ja 7,8+/-4,5 vs. 10,8+/-3,4 ja 3,7+/-2,5 min, p<0,001), puolikkaiden aterioiden yleinen mahalaukun tyhjenemisaika (52,8+/-13 ja 24,9+/-5,5 vs. 42,5+/-10,5 min ja 16,6+/-6 min, vastaavasti, p<0,001) ja nestemäisen aterian mahalaukkuun jäänyt prosenttiosuus 60 ja 100 min postprandiaalisesti (p<0,001) kasvoivat merkittävästi.

**Tulos**

Vaimentaako indusoitu hyperglykemia erytromysiinin aiheuttamaa hypertonisen nestevaiheen mahalaukun tyhjenemisen nopeutumista tyypin I diabeetikoilla?

**Esimerkki 9.1853**

Jyrsijöillä ja ihmisillä on havaittu ikään liittyviä puutteita perifeeristen tulehdusreaktioiden kehityksessä.", "Tutkimme iän vaikutuksia keskitetysti injektoituun endotoksiinin aiheuttamaan sytokiinituotantoon ja solujen aktivoitumiseen hiirillä.", "Urospuoliset C57BL/6J (B6) -hiiret, C3H/HeN-hiiret ja C3H/HeJ-hiiret saivat intraserebroventrikulaarisen injektion lipopolysakkaridia (LPS) ja heidät uhrattiin sen jälkeen eri ajankohtina (2, 4, 8 h). ELISA-testit IL-1beta-, IL-6-, IL-12- ja TNF-alfa-määrityksille tehtiin etuaivojen kudoshomogenaateista sekä plasmanäytteistä, ja valituista aivoleikkeistä valmistettiin lektiinivärjäys aktivoituneen mikroglian havaitsemiseksi.", "LPS:n intrakerebroventrikulaarinen injektio B6-hiirille aiheutti ikään liittyvän kuolleisuuden lisääntymisen, joka kulki rinnakkain merkittävän nousun kanssa aivojen ja plasman TNF-alfa-tasoissa. Anti-TNF-alfa- ja IL-6-immunoreaktiivisilla soluilla oli makrofagin kaltainen morfologia, ja niitä havaittiin LPS-injektioreitin varrella ja hajallaan dorsaalisen hippokampuksen ja aivokuorten hiluksessa. Tämän LPS-välitteisen vasteen todettiin olevan spesifinen, sillä LPS-hyporesponsiivisessa hiirikannassa (C3H/HeJ) ei havaittu merkittäviä TNF-alfa-pitoisuuksia aivoissa tai plasmassa LPS:n antamisen jälkeen verrattuna C3H/HeN-hiiriin.

**Tulos**

Onko ikääntyneillä hiirillä suurempi kuolleisuus, kun aivojen ja plasman TNF-alfa-tasot ovat kohonneet lipopolysakkaridin intraserebroventrikulaarisen injektion jälkeen?

**Esimerkki 9.1854**

Posteroseptal-alueen radiotaajuussovelluksilla voidaan poistaa tällä alueella sijaitseva eteis-kammion apurata. Yhdessä viereisten anatomisten rakenteiden kanssa ablaatiovauriot, jotka eivät tehokkaasti ablaatioita liitännäisväylää, voivat kuitenkin merkittävästi muuttaa eteisen retrogradista aktivaatiosekvenssiä ja sekoittaa liitännäisväylän lisäkartoituksen tulkintaa.", "Elektrofysiologiset tutkimukset, endokardiaalinen aktivaatiokartoitus ja radiotaajuuskatetrin ablaatio tehtiin kolmella potilaalla, joilla oli toistuva supraventrikulaarinen takykardia. Potilailla arveltiin alun perin olevan yksi posteroseptaalinen liitännäisreitti; varhaisin ventrioatriokardiaalinen aktivaatio takykardioiden ja kammiotahdistuksen aikana oli sepelvaltimon sinusostiumissa, mutta ensimmäiset radiotaajuussovellukset eivät onnistuneet ablaattorilla poistamaan reittiä. Posteroseptaaliselle alueelle tehtyjen ensimmäisten radiotaajuussovellusten jälkeen varhaisin retrogradinen eteisaktivaatio siirtyi kahdella potilaalla oikean eteisen vapaaseen seinämään. Posteroseptaaliselle alueelle tehdyllä ylimääräisellä radiotaajuussovelluksella pystyttiin ablaatoida yksittäinen posteroseptaalinen liitännäisväylä yhdellä potilaalla. Radiotaajuussovellus oikean eteisen vapaaseen seinämään oli tarpeen takykardian käynnistymisen lopettamiseksi toisella potilaalla. Kolmannella potilaalla epäiltiin olevan hidas-hidas eteis-kammiosolmukkeen reentry-takykardia. Radiotaajuussovellus posteroseptaaliselle alueelle muutti varhaisimman retrogradisen eteisaktivaation distaaliseen sepelvaltimon sinuksen rekisteröintikohtaan, mikä jäljitteli akkommodaarista rataa vasemman eteisen vapaalla seinämällä. Radiofrekvenssisovelluksella anteroseptumiin pystyttiin ablateeraamaan piilossa oleva liitännäisreitti.

**Tulos**

Muuttaako radiotaajuussovellus posteroseptaaliselle alueelle retrogradisen liitännäisreitin aktivoitumista?

**Esimerkki 9.1855**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, vähentävätkö sepelvaltimoiden ohitusleikkaukset sykkivällä sydämellä normotermisissä olosuhteissa systeemistä oksidatiivista stressiä ja tulehdusreaktioita, joita esiintyy sydän- ja keuhkoverenkierron ohituksessa (CPB) leikatuilla potilailla.", "Sydämen stabilisaattoria (Octopus Tissue Stabilizer; Medtronic Inc, Minneapolis, MN) käytettiin sepelvaltimoiden anastomoosien tekemiseen normotermisesti sykkivällä sydämellä CPB:n kanssa tai ilman. Verinäytteet otettiin eri väliajoin. Plasmasta analysoitiin useita oksidatiivisen stressin ja tulehduksen merkkiaineita.", "CPB-ryhmässä havaittiin lipidihydroperoksidien (190 % 4 tunnin kohdalla), proteiinikarbonyylien (250 % 0,5 tunnin kohdalla) ja nitrotyrosiinin (510 % 0,5 tunnin kohdalla) merkittävää lisääntymistä edeltäviin anestesia-arvoihin verrattuna, mutta CPB:n ulkopuolisessa ryhmässä ne hävisivät tai vähenivät merkittävästi. Komplementti C3a:n ja elastaasin pitoisuudet kasvoivat nopeasti CPB:n aloituksen yhteydessä, ja sitä seurasi IL-8:n, TNF-alfan ja sE-selektiinin lisääntyminen. Sitä vastoin näiden tekijöiden nousu tyrehtyi potilailla, jotka leikattiin ilman CPB:tä.

**Tulos**

Vähentääkö off-pump ohitusleikkaus merkittävästi oksidatiivista stressiä ja tulehdusta?

**Esimerkki 9.1856**

21-aminosteroidit (lazaroidit) ovat osoittaneet suojaavan vaikutuksen aivojen iskeemistä vammaa vastaan estämällä lipidiperoksidaatiota. Tutkimme, vaikuttivatko lazaroideja proinflammatoristen ja antiinflammatoristen sytokiinien tuotantoon iskeemisen selkäydinvamman mallissa.", "Nukutetuille uusiseelantilaisille valkoisille kaneille tehtiin 20 minuutin infrarenaalinen aortan ristileikkaus (AXC), jota edeltävästi annettiin joko laskimonsisäisesti 3 mg/kg lazaroideja U74389G (ryhmä L; n = 10) tai saman verran suolaliuosta (ryhmä P; n = 10). Näennäisleikkausryhmässä (ryhmä S; n = 6) tehtiin vain aortan paljastaminen. Interleukiini (IL)-8, -1beta, -1-reseptoriantagonisti (IL-1ra) ja tuumorinekroositekijä (TNF)-alfa mitattiin plasmasta neljänä ajankohtana. Toimintakyky arvioitiin Tarlovin pistemäärällä 24 ja 48 tuntia esikäsittelyn jälkeen, selkäytimen patologinen arviointi ja selkäytimen sytokiinipitoisuuksien mittaukset suoritettiin.", "Plasman IL-8- ja -1ra-pitoisuuksien suurin nousu tapahtui 1 tunnin kuluttua deklampinoinnista neljässä mittauspisteessä. Plasman IL-8- ja -1ra-tasot olivat ryhmässä L merkitsevästi pienemmät kuin ryhmässä P (\*p < 0,05). Plasman TNFalfa-arvo oli korkeimmillaan 5 minuuttia deklamoinnin jälkeen, mutta laski sen jälkeen. Plasman TNFalfa-tasot eivät eronneet toisistaan kolmen ryhmän välillä. Selkärangan IL-8-pitoisuudet ryhmässä L (0,98 +/- 0,34 ng/g kudosta) olivat pienemmät kuin ryhmässä P (7,26 +/- 2,26 ng/g kudosta) (\*p < 0,05). Selkärangan IL-1ra- ja TNFalfa-tasot eivät eronneet merkittävästi toisistaan. Tarlovin pisteet ja patologinen arviointi olivat paremmat ryhmässä L.

**Tulos**

Vähentääkö lazaroidi IL-8:n ja IL-1-reseptoriantagonistin tuotantoa iskeemisessä selkäydinvammassa?

**Esimerkki 9.1857**

Vaikka dialyysihoito- ja tehohoitoyksikköteknologia on laajalti saatavilla, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien kriittisesti sairaiden potilaiden varhaisen kuolleisuuden todennäköisyys on edelleen suuri. Aiempia pyrkimyksiä ennustaa lopputulosta tässä väestössä ovat rajoittaneet pienet otoskoot. Lisäksi vuosikymmeniä sitten saadut tiedot eivät välttämättä päde enää nykyään, koska potilaskokoonpanossa on tapahtunut muutoksia. Olemme yrittäneet selvittää, voidaanko elinjärjestelmän vajaatoimintaa käyttää ennusteen ennustamiseen.", "Sokkotarkastaja arvioi 100 peräkkäisen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavan teho-osastopotilaan sairauskertomukset, jotka tarvitsivat dialyysihoitoa tammikuun 1997 ja joulukuun 1998 välisenä aikana.", "Tutkituista 100 potilaasta 65 oli miehiä ja 35 naisia. Eloonjääneiden ja ei-eloonjääneiden keski-ikä oli 59,4 +/- 20,3 vuotta ja 58,3 +/- 20,0 vuotta. Kokonaiskuolleisuus oli 71 prosenttia. Eloonjääneiden ja ei-eloonjääneiden välillä ei ollut merkittäviä eroja iän, sukupuolen tai dialyysi-indikaation suhteen. Suurimmalla osalla potilaista kuolinsyy liittyi elinjärjestelmän vajaatoimintaan, ja kuolleisuusaste oli yli 83 prosenttia, kun samanaikaisesti esiintyi neljä tai useampia vajaatoimintaelimiä.

**Tulos**

Ennustavatko elinjärjestelmän toimintahäiriöt dialyysiä vaativien akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sairastavien kriittisesti sairaiden potilaiden ennustetta?

**Esimerkki 9.1858**

Arvioida vastasyntyneen ympärileikkauksen vaikutusta virtsatieinfektioiden (UTI) ilmaantuvuuteen ja lääketieteellisiin kustannuksiin ensimmäisen elinvuoden aikana suuren terveydenhoitojärjestön potilailla.', 'Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California (KPNC).', 'Perusjoukko koostui KPNC:n jäsenistä'. Tutkimusryhmä koostui 28 812 lapsen kohortista, jotka synnytettiin vuonna 1996 KPNC:n sairaaloissa; ryhmän 14 893 miespuolisesta lapsesta 9668 (64,9 %) oli ympärileikattu. Vuonna 1997 syntyneiden ja 12 kuukauden ajan seurattujen 20 587 lapsen toinen kohortti analysoitiin ilmaantuvuuslukujen määrittämiseksi.", "Retrospektiivinen tutkimus kaikista 12 laitoksessa peräkkäin synnytetyistä lapsista.", "Virtsatietulehduksen diagnoosi määritettiin KPNC:n tietokonepohjaisesta tietokannasta käyttäen sairaalahoidossa olevien potilaiden osalta kansainvälisen tautiluokituksen yhdeksännen tarkistuksen koodeja ja avohoidossa olevien potilaiden osalta KPNC:n avohoidon yhteenvedon koodeja. 52 potilaskortin otos käytiin läpi kansainvälisen tautiluokituksen (International Classification of Diseases, Ninth Revision) ja KPNC:n avohoidon yhteenvedon koodien vahvistamiseksi ja lisätietojen saamiseksi.", "Vuonna 1996 syntyneillä alle 1-vuotiailla imeväisillä oli 446 virtsatietulehdusta (292 naisilla; 154 miehillä); 132 (86 %) miesten virtsatietulehduksista esiintyi ympärileikkaamattomilla pojilla. Virtsatietulehduksen hoidon keskimääräiset kokonaiskustannukset olivat miehillä kaksi kertaa suuremmat (1111 dollaria) kuin naisilla (542 dollaria). Korkeammat kokonaiskustannukset heijastavat sitä, että ympärileikkaamattomilla miehillä virtsatietulehdus oli suurempi sairaalahoitoaste (27,3 %) kuin naisilla (7,5 %); keski-ikä virtsatietulehduksen vuoksi sairaalahoitoon joutuessa oli ympärileikkaamattomilla pojilla 2,5 kuukauden ikäinen ja tytöillä 6,5 kuukauden ikäinen. Vuonna 1996 ympärileikkaamattomien miesten virtsatietulehduksen hoidon kokonaiskustannukset (155 628 dollaria) olivat 10 kertaa suuremmat kuin ympärileikattujen miesten (15 466 dollaria), vaikka ympärileikkaamattomien miesten osuus oli vain 35 prosenttia.1 prosenttia miespotilaista vuonna 1996, mikä heijastaa sitä, että virtsatietulehduksia esiintyi useammin ympärileikkaamattomilla miehillä (132 tapausta) kuin ympärileikatuilla miehillä (22 tapausta) ja että sairaalahoitoon joutui enemmän ympärileikkaamattomia miehiä (38 tapausta) kuin ympärileikattuja miehiä (4 tapausta). Virtsatietulehduksen esiintyvyys ensimmäisen elinvuoden aikana oli 1:47 (2,15 %) ympärileikkaamattomilla miehillä, 1:455 (,22 %) ympärileikatuilla miehillä ja 1:49 (2,05 %) naisilla. Ympärileikkaamattomien ja ympärileikattujen miesten virtsatietulehduksen kertoimen suhde oli 9,1:1.

**Tulos**

Vähentääkö vastasyntyneen ympärileikkaus virtsatieinfektioiden esiintyvyyttä ja kustannuksia ensimmäisen elinvuoden aikana?

**Esimerkki 9.1859**

Magneettikenttien on osoitettu vaikuttavan solujen proliferaatioon ja kasvutekijöiden ilmentymiseen viljellyissä soluissa. Vaikka endorfiinijärjestelmien aktivoituminen on toistuva motiivi magneettikenttien aikaansaamien biologisten tapahtumien joukossa, vakuuttavia todisteita siitä, että magneettikentät voivat muokata opioidigeenien ilmentymistä, ei vielä ole. Siksi tutkimme, voivatko erittäin matalataajuiset (ELF) pulssimagneettikentät (PMF) vaikuttaa opioidipeptidigeenien ilmentymiseen ja opioidipeptidigeenien transkriptiota kontrolloiviin signaalireitteihin aikuisen kammiomyosyytissä, joka on solutyyppi, joka käyttäytyy sekä opioidipeptidien kohteena että lähteenä.", "Prodynorfiinigeenien ilmentymistä tutkittiin aikuisten rottien myosyyteissä, jotka altistettiin PMF:lle, RNaasisuojauksen ja ydinkeräimen poisjuoksun avulla tehdyillä transkriptiomäärityksillä. PMF:lle altistuneissa ytimissä seurattiin ydinproteiinikinaasi C:n (PKC) aktiivisuutta mittaamalla akryylidaanilla leimatun MARCKS-peptidin fosforylaationopeutta. PMF:n vaikutusta eri PKC-isotsyymien subcellulaariseen jakautumiseen arvioitiin immunoblottaamalla. Dynorfiini B:n ilmentymistä seurattiin radioimmunomääritysmenetelmällä, joka oli yhdistetty käänteisfaasiin perustuvaan korkean suorituskyvyn nestekromatografiaan.", "Tässä osoitamme, että PMF lisäsi sydänlihaksen opioidigeenien ilmentymistä ja että eristettyjen sydänlihassyyttien ytimien suora altistaminen PMF:lle lisäsi huomattavasti prodynorfiinigeenin transkriptiota, kuten ehjässä solussa. PMF:n vaikutus välittyi PKC:n ydinaktivaatiosta, mutta se tapahtui PKC-isotsyymin ilmentymisen ja entsyymin translokaation muutoksista riippumatta. PMF johti myös dynorfiini B:n synteesin ja erityksen huomattavaan lisääntymiseen.

**Tulos**

Muokkaavatko tonttupulssimagneettikentät opioidipeptidigeenien ilmentymistä sydänlihassoluissa?

**Esimerkki 9.1860**

Kolonoskooppinen kolmen vuoden seuranta alkuperäisen polypektomian jälkeen ei välttämättä ole tarpeen kaikille potilaille. Ne potilaat, joilla on useita lähtötilanteen polyyppeja ja suuria adenoomia, joiden on todettu ennustavan paksusuolensyöpää, ansaitsevat tarkan seurannan. Sitä vastoin potilaat, joilla on yksittäisiä pieniä adenoomia, saattavat joutua tarpeettomasti varhaiseen endoskooppiseen seurantaan.", "Adenoomarekisteristämme arvioimme 697 potilaan ja adenooman ominaisuuksia. Kaikilla oli adenooman uusiutuminen 3 vuoden kuluessa positiivisesta lähtötilanteen kolonoskopiasta. Mahdollisia riskitekijöitä olivat ikä, sukupuoli, adenoomien lukumäärä, suurimman adenooman koko ja histologia. Merkittäväksi tulokseksi määriteltiin vähintään 1 cm:n koko, tubulovilloottinen tai villoottinen histologia, korkea-asteinen dysplasia, carcinoma in situ, invasiivinen syöpä tai vähintään 4 adenoomaa.", "Kolonoskopiassa todetut vähintään 3 adenoomaa, joista vähintään yksi oli vähintään 1 cm:n kokoinen, lisäsivät huomattavasti mahdollisuutta saada merkittävä löydös ensimmäisessä valvontakolonoskopiassa. Sitä vastoin potilailla, joilla oli 1 tai 2 adenoomaa, jotka kaikki olivat alle 1 cm:n kokoisia, oli erittäin pieni riski saada merkittävä lopputulos 3 vuoden kuluessa.

**Tulos**

Ennustavatko adenooman koko ja lukumäärä adenooman uusiutumista: mitä se merkitsee valvontakolonoskopian kannalta?

**Esimerkki 9.1861**

Vaikka estrogeenikorvaushoito on yhdistetty sydän- ja verisuonitapahtumien vähenemiseen vaihdevuosien jälkeisessä iässä olevilla naisilla, tämän hyödyn mekanismi on edelleen epäselvä. Koska typpioksidia (NO) pidetään tärkeänä endoteelista peräisin olevana rentouttavana tekijänä ja koska se saattaa suojata verisuonia ateroskleroottiselta kehitykseltä, tutkimme fysiologisten estrogeenipitoisuuksien akuutteja vaikutuksia NO:n vapautumiseen ihmisen rintavaltimon sisäisistä endoteeleistä ja ihmisen valtimoiden endoteeleistä viljelyssä.", "Testasimme hypoteesia, jonka mukaan estrogeeni stimuloi akuutisti ihmisen endoteelisolujen konstitutiivista NO-syntaasiaktiivisuutta vaikuttamalla solupinnan reseptoriin. NO:n vapautumista mitattiin reaaliaikaisesti amperometrisellä anturilla. 17beta-estradiolialtistus rintavaltimon sisäosan endoteeleihin ja ihmisen valtimoiden endoteeleihin viljelyssä stimuloi NO:n vapautumista sekunneissa pitoisuusriippuvaisella tavalla. Naudan seerumin albumiiniin konjugoitu 17beta-estradioli stimuloi myös NO:n vapautumista, mikä viittaa siihen, että se vaikuttaa solupinnan reseptorin kautta. Estrogeenireseptorin estäjä tamoksifeeni esti tämän vaikutuksen. Lisäksi osoitimme kaksoisemissiomikrofluorometrian avulla, että 17beeta-estradioli stimuloi endoteelin NO:n vapautumista ja että se oli riippuvainen solunsisäisten kalsiumtransienttien alkustimulaatiosta.

**Tulos**

Välittävätkö solupinnan estrogeenireseptorit kalsium-riippuvaista typpioksidin vapautumista ihmisen endoteelissa?

**Esimerkki 9.1862**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia inuliinin vaikutuksia kalsiumaineenvaihduntaan. Tutkimus koostui kahdesta erillisestä osasta, joissa molemmissa oli satunnaistettu kahden jakson ristiintaulukointi.", "Viisitoista nuorta tervettä naista ilmoittautui vapaaehtoisesti osallistumaan tähän tutkimukseen. Tutkimuksen ensimmäisessä osassa nautittiin aamiaisella juustoa, joka sisälsi 210 mg kalsiumia joko 15 g inuliinin kanssa tai ilman inuliinia, ja toisessa osassa nautittiin 210 mg kalsiumia lisäravinteena joko 15 g inuliinin kanssa tai ilman inuliinia. Koko päivän ruokavalio oli vakioitu. Ennen aamiaista sekä 2, 4, 6 ja 8 tuntia aamiaisen jälkeen otettiin verinäyte ja mitattiin ehjä lisäkilpirauhashormoni (iPTH), ionisoitu kalsium (iCa) ja kokonaiskalsium. Virtsaa kerättiin koko päivän ajan, ja 8, 12 ja 24 tunnin kalsiumin erittyminen laskettiin.", "iPTH:n tai iCa:n pitoisuuskäyrät (AUC) eivät eronneet toisistaan 8 tunnin aikana riippumatta siitä, oliko inuliinia nautittu aamiaisella vai ei. Inuliini ei vaikuttanut kuormituksen jälkeiseen kalsiumin erittymiseen virtsaan.

**Tulos**

Vaikuttaako inuliinin lisääminen aamiaiselle akuutisti seerumin ionisoidun kalsiumin ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuuksiin?

**Esimerkki 9.1863**

Puutteellinen mitraalilehtien koaptaatio akuutin vasemman kammion iskemian aikana liittyy loppudiastoliseen mitraalirengaslaajentumaan ja iskeemiseen mitraaliregurgitaatioon. Lampaille istutettiin rengasrenkaita sen tutkimiseksi, riittääkö pelkkä rengasrenkaan supistuminen estämään mitraaliregurgitaation akuutin posterolateraalisen vasemman kammion iskemiaa edeltävän akuutin iskemian aikana.', 'Radiopaque-merkkiaineet asetettiin mitraalipussin anuluksen ympärille, papillaarilihaksen kärkiin ja molempien mitraalilehtien keskimeridiaaniin kolmessa lampaanryhmässä: kontrolli (n = 5), Physio-rengas (n = 5) (Baxter Cardiovascular Div, Santa Ana, Calif) ja Duran-rengas (n = 6) (Medtronic Heart Valve Div, Minneapolis, Minn). Eläimiä tutkittiin 8 +/- 1 päivän kuluttua kaksitasoisella videofluoroskopialla ennen vasemman kammion iskemiaa ja sen aikana. Rengasmainen pinta-ala laskettiin kolmiulotteisten merkkikoordinaattien perusteella ja koaptoituminen määriteltiin pienimmäksi etäisyydeksi läpän reunamerkkien välillä.", "Ennen iskemiaa läpän koaptoituminen tapahtui heti loppudiastolen jälkeen kaikissa ryhmissä (kontrolli 17 +/- 41, Duran 33 +/- 30, Physio 33 +/- 24 ms, keskiarvo +/- SD, P >.2 varianssianalyysin avulla). Iskemian aikana regurgitaatio havaittiin kaikissa kontrollieläimissä, ja lehtien koaptoituminen viivästyi 88 +/- 8 ms:iin loppudiastolin jälkeen (P =.02 vs. preischemia). Tähän liittyi loppudiastolisen rengasreiän pinta-alan (8,0 +/- 0,9 vs. 6,7 +/- 0,6 cm(2), P =.004) ja septalis-lateraalisen rengasreiän halkaisijan (2,9 +/- 0,1 vs. 2,5 +/- 0,1 cm, P =.02) kasvu. Mitraaliregurgitaatiota ei kehittynyt Duran- tai Physio-lampailla, koaptaatioon kulunut aika pysyi muuttumattomana (Duran 25 +/- 25 ms, Physio 30 +/- 48 ms [molemmissa P >.2 vs. preischemia]) ja rengasalueen pinta-ala pysyi kiinteänä.

**Tulos**

Ehkäiseekö rengasannuloplastia viiveetöntä lehtien koaptaatiota ja mitraaliregurgitaatiota akuutin vasemman kammion iskemiaa edeltävänä aikana?

**Esimerkki 9.1864**

Juuren laajentumisesta johtuvan aorttaläpän vajaatoiminnan ensisijainen hoitomuoto on ollut juuren korvaaminen aorttaläpän säästämisellä. Juuren korvaaminen synteettisellä siirteellä voi kuitenkin johtaa muuttuneeseen läppärasitukseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli verrata jännitys-/venymämalleja säästetyssä aorttaläpessä eri juuren korvausmenetelmissä äärellisten elementtien mallintamisen avulla.", "Normaalia ihmisen juurta ja läppää kuvaava äärellisten elementtien mallimme muutettiin simuloimaan ja arvioimaan kolmea leikkaustekniikkaa: (1) "lieriömäinen" siirre, joka ommellaan läpän alapuolelle anuluksen kohdalle, (2) "räätälöity" siirre, joka ommellaan juuri läpän yläpuolelle, ja (3) "pseudosinus"-siirre, joka on räätälöity ja joka ommellaan läpän alapuolelle anuluksen kohdalle. Simuloituja diastolisia paineita käytettiin, ja jännitykset ja venymät laskettiin läpälle, juurelle ja siirteelle. Myös läpän koaptaatio määritettiin.", "Kaikissa kolmessa juuren korvaavassa mallissa läpän jännitysmallit muuttuivat merkittävästi normaaliin malliin verrattuna. Sylinterimallin jännitys (16 %-173 %) ja venymä (10 %-98 %) kasvoivat eniten, ja seuraavaksi eniten kasvoi räätälöity malli (jännitys +10 %-157 %, venymä +9 %-36 %). Pseudosinus-mallissa jännitys (9-28 %) ja venymä (2-31 %) kasvoivat pienimmin, ja lehtien koaptaatio oli lähimpänä normaalia.

**Tulos**

Onko sinusten uudelleenluominen tärkeää aorttaläpän säästämiseksi : äärellisten elementtien tutkimus?

**Esimerkki 9.1865**

Kehitimme hiljattain uuden menetelmän sivuvirtauksen mittaamiseksi rotilla: splenorenaalisen shuntin (SRS) verenkierron (BF). Tavoitteena oli arvioida SRSBF-mittauksen toistettavuutta eri portaalihypertensiomalleissa ja tutkia SRSBF:n kykyä paljastaa farmakologisia muutoksia.", "Hemodynamiikka määritettiin nukutetuilla rotilla, joilla oli sekundaarinen sappi-, CCl4- tai DMNA-kirroosi ja porttilaskimon ligaatio (PVL) lähtötilanteessa ja farmakologisissa (oktreotidi, vapreotidi) olosuhteissa. Tärkeimmät suoritetut mittaukset olivat: SRSBF oli 6-10 kertaa suurempi portaalihypertensiota sairastavilla rotilla ja samanlainen eri kirroosimalleissa, mutta oli suurempi porttilaskimon ligatoiduilla rotilla kuin kirroottisilla rotilla (1,1+/-0,7 vs. 0,6+/-0,7 ml x min(-1) x 100 g(-1), p=0,01). SRSBF korreloi mesenteriaalisen %PSS:n (r=0,61, p<0,01), pernan %PSS:n (r=0,54, p<0,05), porttilaskimopaineen (r=0,32, p<0,05) ja maksan fibroosin pinta-alan (r=0,33, p<0,05) kanssa. Oktreotidi vähensi merkittävästi SRSBF:tä (-23+/-20 %, p<0,01 vs. lumelääke: -6+/-8 %, NS). Vapreotidi vähensi merkittävästi SRSBF:ää mutta ei mesenteriaalista tai pernan %PSS:ää lumelääkkeeseen verrattuna. SRSBF:n (-26+/-32 %) ja pernan %PSS:n (0+/-15 %) vaihtelut vapreotidilla olivat merkitsevästi erilaisia (p<0,05) eivätkä korreloineet keskenään (r=-0,1, NS).

**Tulos**

Onko pernan ja munuaisten välisen shuntin verenkierto tarkka sivukierron indeksi portaalisen hypertension eri malleissa ja farmakologisten muutosten jälkeen rotilla?

**Esimerkki 9.1866**

Vaikeaa alkoholihepatiittia esiintyy pääasiassa kirroosipotilailla, ja siihen kuolee paljon potilaita. Kortikosteroidihoitoa on suositeltu erityisesti kuolleisuuden vähentämiseksi potilailla, joilla on vakavia histologisia vaurioita. Näiden potilaiden tunnistaminen on kuitenkin vaikeaa, ja heiltä on otettava suonensisäinen maksabiopsia. Ekstrasellulaarisen matriksin seerumimerkkiaineita on ehdotettu ei-invasiivisiksi diagnostisiksi välineiksi alkoholimaksasairaudessa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää viiden solunulkoisen matriisin seerumin merkkiaineen, eli laminiitin (Lam), tyypin III prokollageenin N-terminaalisen peptidin (PIIINP), tyypin I (CI), tyypin III (CIII) ja tyypin IV (CIV) kollageenien tarkkuus tunnistettaessa potilaita, joilla on vaikea histologinen alkoholihepatiitti, niiden potilaiden joukosta, joilla on kirroosi ja joilla epäillään alkoholihepatiittia.', "Tutkimme 80 peräkkäistä potilasta, joilla oli alkoholikirroosi ja joilla oli kliininen epäily alkoholihepatiitista ja jotka ohjattiin transvenooseihin maksabiopsioihin. Alkoholihepatiitin kliininen vaikeusaste arvioitiin Maddreyn pisteytyksen mukaan. Histologinen vaikeusaste pisteytettiin käyttämällä seuraavien kolmen kohdan summaa: polynukleaarinen infiltraatio (0-3); hepatosyyttien muutokset (0-3); Malloryn kappaleet (0-2). Tämän pistemäärän perusteella potilaat jaettiin kolmeen ryhmään: lievä (1-3), keskivaikea (4-6) ja vaikea (7-8) alkoholihepatiitti. Viiden solunulkoisen matriksin seerumimerkkiaineen seerumipitoisuudet mitattiin koepalojen ottohetkellä radioimmunomäärityksillä. Seerumin 5 solunulkoisen matriisin ulkopuolisen seerumin merkkiaineen diagnostista arvoa histologisesti vaikean alkoholihepatiitin suhteen arvioitiin käyttämällä vastaanottimen käyttöominaiskäyriä.", "Histologista alkoholihepatiittia esiintyi 67 potilaalla (keskimääräinen alkoholihepatiittipistemäärä: 3,4+/-2,3). Maddreyn pistemäärä oli 66 % herkkä ja 69 % spesifinen vaikean histologisen alkoholihepatiitin diagnoosin suhteen. Seerumin Lam- ja CIV-pitoisuudet olivat tarkimpia tunnistettaessa oikein potilaita, joilla oli vaikea histologinen alkoholihepatiitti. Kun raja-arvo oli 4,1 UI/ml, Lam oli 90-prosenttisesti herkkä ja 77-prosenttisesti spesifinen, kun taas kun raja-arvo oli 150 ng/ml, CIV oli 89-prosenttisesti herkkä ja 77-prosenttisesti spesifinen. Merkkiaineiden yhdistäminen ei parantanut diagnostista arvoa.

**Tulos**

Ovatko seerumin laminiini ja tyypin IV kollageeni tarkkoja merkkejä histologisesti vaikeasta alkoholihepatiitista kirroosipotilailla?

**Esimerkki 9.1867**

Kokaiinia ja alkoholia käytetään usein samanaikaisesti, ja tähän yhdistelmään liittyy lisääntynyt myrkyllisyys. Osoitimme hiljattain, että aktiivisilla kokaiinin väärinkäyttäjillä on selvästi lisääntynyt herkkyys bentsodiatsepiineille. Koska sekä bentsodiatsepiinit että alkoholi edistävät GABAergista neurotransmissiota, pohdimme, olisiko kokaiinin väärinkäyttäjillä myös lisääntynyt herkkyys alkoholille, mikä voisi osaltaan vaikuttaa toksisuuteen. Tässä tutkimuksessa verrattiin alkoholin (0,75 g/kg) vaikutuksia aivojen alueelliseen glukoosiaineenvaihduntaan kokaiinin väärinkäyttäjien (n = 9) ja kontrolliryhmien (n = 10) välillä PET:n ja FDG:n avulla. Alkoholi vähensi merkittävästi koko aivojen aineenvaihduntaa, ja tämä vaikutus oli suurempi kontrolleilla (26+/-6 %) kuin väärinkäyttäjillä (17+/-10 %), vaikka heidän plasmansa alkoholipitoisuudet olivat samat. Alueellisten mittausten analyysi osoitti, että kokaiinin väärinkäyttäjien vaste alkoholille oli heikentynyt limbisillä alueilla, cingulaarisessa gyrusissa, mediaalisessa frontaalisessa ja orbitofrontaalisessa aivokuoressa.

**Tulos**

Onko kokaiinin väärinkäyttäjillä limbisten aivoalueiden vaste alkoholimyrkytykseen heikentynyt?

**Esimerkki 9.1868**

Interstitiaalisen kystiitin etiologiaa ei tunneta. Interstitiaalista kystiittiä sairastavien potilaiden virtsan on osoitettu estävän uroteelin proliferaatiota oletetun antiproliferatiivisen tekijän avulla ja sisältävän kontrollitekijöihin verrattuna vähentyneitä hepariiniin sitoutuvan epidermaalisen kasvutekijän kaltaisen kasvutekijän (HB-EGF) pitoisuuksia. Detrusorin sileiden lihassolujen venytyksen tiedetään stimuloivan HB-EGF:n tuotantoa. Koska virtsarakon hydrodistentiolla voidaan joskus lievittää interstitiaalisen kystiitin oireita, selvitimme, muuttaako hydrodistentin venytysstimulaatio antiproliferatiivisen tekijän aktiivisuutta ja/tai HB-EGF:ää interstitiaalisen kystiitin virtsanäytteissä.", "Virtsaa kerättiin välittömästi ennen hydrodistentiota, 2-4 tuntia ja 2 viikkoa sen jälkeen 15 potilaalta, joilla oli interstitiaaliseen kystiittiin sopivat oireet ja kystoskopialöydökset, sekä 13 kontrollipotilaalta. Hydrodistenssi suoritettiin, kun tutkittava oli yleis- tai aluepuudutuksessa, ja virtsarakkoja laajennettiin 80 cm:n vesipitoisuuteen kolme kertaa. Virtsan HB-EGF mitattiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä ja virtsan antiproliferatiivisen tekijän aktiivisuus määritettiin mittaamalla 3H-tymidiinin ottoa normaaleissa ihmisen virtsarakon uroteelisoluissa.", "Hydrodistentiolla virtsan HB-EGF-arvo nousi interstitiaalista kystiittiä sairastavilla potilailla merkittävästi kohti normaaleja kontrolliarvoja (ennen distenttiä p = 0,003, 2 viikkoa distenttipisteen poiston jälkeen p = 0,67). Virtsan antiproliferatiivisen tekijän aktiivisuus väheni merkittävästi interstitiaalista kystiittiä sairastavien potilaiden hydrodistention jälkeen. Antiproliferatiivisen tekijän aktiivisuus interstitiaalisen kystiitin ja kontrollinäytteiden välillä oli kuitenkin edelleen tilastollisesti erilainen 2 viikkoa distention jälkeen (ennen distention p = 0,0000004, 2 viikkoa distention jälkeen p = 0,04).

**Tulos**

Muuttaako virtsarakon venytys virtsan hepariiniin sitoutuvaa epidermistä kasvutekijää ja antiproliferatiivista tekijää interstitiaalista kystiittiä sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1869**

Tutkia, muuttuuko APOE-epsilon4:n ja muistin heikkenemisen välinen yhteys lähtötilanteen kognition ja iän mukaan väestöpohjaisessa ikääntyneiden otoksessa.", "Tutkimusnäyte koostui 1243:sta 62-85-vuotiaasta henkilöstä, joiden MMSE-pisteet olivat 21-30 ja joiden APOE-fenotyyppi tunnettiin. Muistisuorituskykyä mitattiin lyhennetyllä auditiivisella verbaalisella oppimistestillä (AVLT) lähtötilanteessa ja toistettiin kolmen vuoden kuluttua (n = 854). Muistin heikkeneminen määriteltiin vähintään 1 SD:n laskuksi keskimääräisestä muutospisteestä välittömässä muistamisessa (IR), viivästetyssä muistamisessa (DR) ja muistin säilyttämisessä AVLT:n perusteella.', 'Monimuuttujaiset logistiset regressioanalyysit osoittivat, että APOE-epsilon4 liittyy muistin heikkenemiseen kognitiivisesti heikentyneillä henkilöillä (MMSE-pisteet 21-26) (iän, sukupuolen, koulutuksen ja lähtötilanteen muistipistemäärän mukaan korjattu IR:n heikkenemisen OR 3,8; 95 % CI 1,4-10,0; DR:n heikkenemisen korjattu OR 2,9; 95 % CI 1,2-7,0; retentio-ominaisuuksien heikentymisen korjattu OR 3,3; 95 % CI 1,1-10.). 1), mutta ei kognitiivisesti normaaleilla koehenkilöillä (MMSE-pisteet 27-30) (korjattu OR IR:n heikkenemiselle 1,1; 95 % CI, 0,6-2,0; korjattu OR DR:n heikkenemiselle 1,0; 95 % CI, 0,6-1,8; korjattu OR pidätyskyvyn heikkenemiselle 1,5; 95 % CI, 0,7-3,0). Erityisesti yli 75-vuotiailla kognitiivisesti heikentyneillä epsilon4-kantajilla oli suuri riski muistin heikkenemiseen (korjattu OR IR:n heikkenemisen osalta 4,5; 95 % CI, 1,4-13,8; korjattu OR DR:n heikkenemisen osalta 3,6; 95 % CI, 1,2-10,8; korjattu OR muistin säilymisen heikkenemisen osalta 6,6; 95 % CI, 1,5-29,7).

**Tulos**

Liittyykö aPOE-epsilon4 muistin heikkenemiseen kognitiivisesti heikentyneillä vanhuksilla?

**Esimerkki 9.1870**

Myosyyttien välisen kytkennän häiriöiden on katsottu olevan osallisena rytmihäiriöiden synnyssä ja johtumishäiriöiden kehittymisessä. Tällä hetkellä ymmärrys solujen välisen kytkennän mikroskooppisen organisaation ja impulssin makroskooppisen leviämisen välisestä suhteesta normaalissa ja sairaassa sydämessä rajoittuu suurelta osin teoreettisiin analyyseihin.", "Aukkoliitosten runsautta ja järjestelyä sekä johtumisominaisuuksia arvioitiin vastasyntyneiden, vieroitettujen ja aikuisten kanien eteisistä eristetyissä päätehermopreparaatteissa. Raportoimme, että terminaalisen harjanteen konneksiinikoostumus oli mutkaton, ja Cx43 oli merkittävin Western blottingilla ja immunovärjäyksellä havaittava isoformi. Terminaaliharjun myosyytit osoittivat vain vähän muutosta Cx43-gap-liitoksen kokonaismäärässä solua kohti postnataalisen kasvun aikana stereologian avulla arvioituna. Cx43-gap-liitosten sarkolemaalisessa jakautumisessa ilmeni kuitenkin huomattavia epäyhtenäisyyksiä. Cx43-gap-liitosten pinta-ala myosyyttien päätepisteissä kasvoi 3,5-kertaiseksi syntymästä aikuisuuteen. Tämän Cx43:n muutoksen kanssa korreloi 2,4-kertaiseksi kasvanut impulssin etenemisnopeus myofiberin akselin suuntaisesti, kuten arvioitiin jänniteherkkää väriainetta (di-4-ANEPPS) käyttävällä optisella kartoituksella useassa paikassa. Sitä vastoin Cx43-aukkoliitosten määrä myosyyttien sivuilla ja johtumisnopeus poikittain myofiberin akseliin nähden pysyivät suhteellisen muuttumattomina kypsymisen aikana. Näin ollen kypsyvien päätehermojen lisääntyvä sähköinen anisotropia selittyi kokonaan johtumisnopeuden kasvulla nipun suuntaisesti. Tämä pituussuuntaisen johtumisnopeuden lisääntyminen korreloi Cx43-haarakytkentöjen sarcolemmaalisen kuvion muutosten kanssa, mutta ei yleisen tiheyden.

**Tulos**

Ovatko impulssien etenemisnopeus ja anisotropia postnataalisessa päätehermossa yhteydessä Cx43-rakoliitoskuvion uudelleenmuotoiluun?

**Esimerkki 9.1871**

Hyperkontraktio on tärkeä mekanismi, joka aiheuttaa sydänlihassolujen kuoleman reperfuusion aikana. cGMP moduloi supistuvien myofilamenttien herkkyyttä Ca2+:lle, ja cGMP-pitoisuuden lisääminen anoksian viimeisten minuuttien aikana ehkäisee reoksigenisaation aiheuttamaa hyperkontraktiota eristetyissä kardiomyosyyteissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, vähentääkö hiukkasmaisen guanylyylisyklaasin stimulointi natriureettisella peptidillä urodilatiinilla, joka annetaan reperfuusion aikaan, sydänlihaksen nekroosia rotan sydämessä, joka on altistunut ohimenevälle iskemialle.', 'Eristetyt rotan sydämet (n = 38) altistettiin joko 40 tai 60 minuutin iskemialle ilman virtausta ja 2 tunnin reperfuusiolle, ja niille annettiin tai ei annettu 0,05 mikroM urodilatiinia reperfuusion tai ei-reperfuusiohoidon ensimmäisten 15 minuutin aikana.', 'Kontrolliherkissä havaittiin sydänlihaksen cGMP-pitoisuuden merkittävää vähenemistä reperfuusion aikana 40 tai 60 minuutin iskemian jälkeen. Urodilatiini vaimensi merkittävästi cGMP:n ehtymistä alkuvaiheen reperfuusion aikana, paransi selvästi supistumiskyvyn palautumista 40 minuutin iskemian jälkeen (P < 0,0309) ja vähensi reperfuusion aiheuttamaa vasemman kammion loppudiastolisen paineen nousua (P = 0,0139), LDH:n vapautumista (P = 0,0263) ja supistumiskaistaleen nekroosia (P = 0,0179) 60 minuutin iskemian jälkeen. Urodilatiinin suotuisa vaikutus toistettiin kalvoa läpäisevällä cGMP-analogilla 8-Bromo-cGMP:llä.

**Tulos**

Rajoittaako urodilatiini akuuttia reperfuusiovauriota eristetyssä rotan sydämessä?

**Esimerkki 9.1872**

Hapetusstressin vähentäminen voi suojata sydäntä iskemian ja reperfuusion aiheuttamilta vaurioilta estämällä mitokondrioiden permeabiliteettitransition (MPT) huokosen avautumisen. Vapaiden radikaalien kerääjänä toimivan yleisanestesia-aineen propofolin vaikutusta MPT:hen ja sen kardioprotektiivista vaikutusta globaalin ja kardioplegisen iskeemisen pysäytyksen jälkeen on tutkittu.", "Eristettyihin perfusoituihin Wistar-rottien sydämiin tehtiin joko lämmin globaali iskeeminen (Langendorff) tai kylmä St. Thomasin kardioplegia (työsydän) propofolin läsnäollessa tai poissa ollessa. MPT:n huokosten avautuminen määritettiin käyttämällä [3H]-2-deoksiglukoosi-6-fosfaatin ([3H]-DOG-6P) kiinnitystä. Eristettyjen mitokondrioiden hengitystoiminta määritettiin myös hapetusstressin merkkien varalta.", "Propofoli (2 mikrogrammaa/ml) paransi merkittävästi Langendorffin sydämen toiminnallista elpymistä reperfuusiossa (vasemman kammion kehittynyt paine 28,4 +/- 6,2:sta 53,3 +/- 7,3 mmHg:iin ja vasemman kammion diastolinen loppupaine 52,9:stä +/- 4,3:sta 37,5:ään +/- 3,9:ään mmHg:iin). Elpyminen parani myös propofolilla (4 mikrogrammaa/ml) hoidetuissa työsydämissä kylmän kardioplegisen pysäytyksen jälkeen. Sydämen ulkoinen työ reperfuusion aikana parani 0,42 +/- 0,05 J/s:sta 0,60 +/- 0,03 J/s:iin, mikä vastaa 45-64 % lähtöarvoista, verrattuna kontrolleihin (P < 0,05). Propofoli esti MPT-huokosten avautumista reperfuusion aikana, [3H]-DOG-6P-sulkeuma oli 16.7 vs. 22.5-suhdeyksiköt kontrolleissa (P < 0.05). Mitokondriot, jotka oli eristetty ei-iskeemisistä, propofolilla käsitellyistä sydämistä, osoittivat lisääntynyttä hengitysketjun aktiivisuutta ja olivat vähemmän herkkiä kalsiumin aiheuttamalle MPT-porien avautumiselle.

**Tulos**

Liittyykö sydämen suojaaminen reperfuusiovammalta propofolin avulla mitokondrioiden läpäisevyyden siirtymän estämiseen?

**Esimerkki 9.1873**

Japanilaiset potilaat, joilla oli keuhkotuberkuloosi ja normaali maksan toiminta ja jotka saivat isoniatsidi- ja rifampisiinihoitoa (INH + RMP).", "Selvittää N-asetyylitransferaasi 2:n (NAT2) genotyypin ja isoniatsidin + rifampisiinin aiheuttaman hepatotoksisuuden esiintyvyyden välinen yhteys.", "Prospektiivinen tutkimus. NAT2\*-genotyypin määrityksen jälkeen 77 potilasta luokiteltiin kolmeen ryhmään NAT2\*-genotyypin mukaan: nopea tyyppi (NAT2\*4:n homotsygootti), keskitason tyyppi (NAT2\*4:n ja mutanttialleelien heterotsygootti) ja hidas tyyppi (mutanttialleelien yhdistelmä). Heidän maksan toimintakokeidensa biokemiallisia profiileja tutkittiin 3 kuukauden ajan seerumin aminotransferaasien nousun kehittymisen arvioimiseksi.", "77 potilaasta 18,2 prosentille kehittyi maksan haittavaikutus ensimmäisen kuukauden aikana INH + RMP -hoidon jälkeen. Maksatoksisuuden ja NAT2\*-genotyypin välillä havaittiin merkitsevä yhteys: nopeaan tyyppiin verrattuna suhteellinen riski oli 4,0 (95 % CI 1,94-6,06) keskitason tyypillä ja 28,0 (95 % CI 26,0-30,0) hitaalla tyypillä. Etenkin hitaassa tyypissä maksatoksisuuden ja seerumin aminotransferaasin nousun esiintyvyys oli huomattavasti suurempi kuin kahdessa muussa tyypissä.

**Tulos**

Vaikuttaako hitaan N-asetyltransferaasi 2:n genotyyppi isoniatsidin ja rifampisiinin aiheuttaman hepatotoksisuuden esiintyvyyteen?

**Esimerkki 9.1874**

Pyrimme selvittämään, vaikuttaisiko absitksimabihoito perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) yhteydessä edullisesti yhden vuoden kuolleisuuteen diabetesta sairastavilla potilailla.", "Diabeetikoiden tiedetään sairastavan lisääntynyttä myöhäiskuolleisuutta PCI:n jälkeen.", "Kolmen PCI:tä koskevan lumekontrolloidun lääketutkimuksen, EPIC:n, EPILOG:n ja EPISTENT:n, tiedot yhdistettiin. Niiden potilaiden yhden vuoden kuolleisuutta, joilla oli kliininen diabetesdiagnoosi, verrattiin niiden ei-diabeettisten potilaiden kuolleisuuteen, joita hoidettiin joko absitaksimabilla tai lumelääkkeellä.", "1462 diabeetikkopotilaan kohdalla absitaksimabi vähensi kuolleisuutta 4,5 prosentista 2,5 prosenttiin, p = 0,031, ja 5072 ei-diabeetikkopotilaan kohdalla kuolleisuutta 2,6 prosentista 1,9 prosenttiin, p = 0,099.", "Absitaksimabi vähensi kuolleisuutta 1462 diabeetikkopotilaalla 4,5 prosentista 2,5 prosenttiin, p = 0,031.". Potilailla, joilla oli insuliiniresistenssin kliininen oireyhtymä - joka on määritelty diabetekseksi, verenpainetaudiksi ja liikalihavuudeksi - absitaksimabihoito vähensi kuolleisuutta 5,1 prosentista 2,3 prosenttiin, p = 0,044. Kuolleisuus väheni 8,1 prosentista 4,2 prosenttiin insuliinia tarvitseviksi luokitelluilla diabeetikoilla, kun absitaksimabia käytettiin, p = 0,073. Kuolleisuus diabeetikoilla, joille tehtiin monisuonitoimenpide, väheni 7,7 prosentista 0,9 prosenttiin, kun absiximabia käytettiin, p = 0,018. Coxin suhteellisten vaarojen eloonjäämismallissa kuolleisuuden riskisuhde oli 0,642 (95 %:n luottamusväli 0,458-0,900, p = 0,010), kun absitksimabia käytettiin lumelääkkeeseen verrattuna.

**Tulos**

Vähentääkö absiximabi kuolleisuutta diabeetikoilla perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen?

**Esimerkki 9.1875**

Kaikki tunnetut etanolin aineenvaihduntareitit johtavat asetaldehydin, erittäin reaktiivisen yhdisteen, tuotantoon. Asetaldehydin on osoitettu kuluttavan B6-vitamiinia kroonisilla alkoholisteilla. Se myös sitoutuu kalvoproteiinien sulfhydryyliryhmiin, muuttaa kalvojen Ca2+ -kanavia ja lisää verisuonten sytosolista vapaata kalsiumia, perifeeristä verisuoniresistanssia ja verenpainetta. Aldehydiä sitova tioliyhdiste, N-asetyylikysteiini, lieventää kohonnutta verenpainetta ja siihen liittyviä haitallisia muutoksia etanolin aiheuttamassa hypertensiossa rotilla. B6-vitamiinilisäys lisää endogeenisen kysteiinin määrää. Tämän työn tavoitteena oli näin ollen tutkia, voiko B6-vitamiinin ravintolisä ehkäistä etanolin aiheuttamaa verenpainetautia ja siihen liittyviä muutoksia Wistar-Kyoto (WKY) -rotilla.", "WKY-rotat jaettiin 7 viikon iässä kolmeen kuuden eläimen ryhmään. Kontrolliryhmä sai normaalia B6-vitamiiniruokavaliota (tavallista ruokaa) ja normaalia juomavettä, etanoliryhmä samaa ruokavaliota sekä 1 % etanolia juomavedessä ja etanoli + B6-vitamiini -ryhmä runsaasti B6-vitamiinia sisältävää ruokavaliota (20 kertaa normaali ruokavalio) ja 1 % etanolia juomavedessä. 14 viikon kuluttua systolinen verenpaine, verihiutaleiden [Ca2+]i ja munuaisten ja aortan aldehydikonjugaattipitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat etanoliryhmässä. Näillä rotilla havaittiin myös sileiden lihassolujen liikakasvua munuaisten pienissä valtimoissa ja arterioleissa. B6-vitamiinilisäys esti nämä muutokset.

**Tulos**

Estääkö ruokavalion B6-vitamiinilisäys etanolin aiheuttaman verenpaineen nousun rotilla?

**Esimerkki 9.1876**

Pieniannoksisen sädehoidon (LD-RT) anti-inflammatorista vaikutusta ei vieläkään ymmärretä. Leukosyyttien kiinnittyminen verisuonen seinämän endoteelisoluihin (EC) on kudosinvaasion alkutapahtuma, ja siten se vaikuttaa ratkaisevasti tulehduksen säätelyyn. Tutkimme LD-RT:n vaikutusta adheesioprosessiin in vitro.", "Eristettyjä perifeerisen veren mononukleaarisoluja (PBMC) inkuboitiin aktivoidun hiiren endotelioomasolulinjan kanssa leikkausolosuhteissa 4 asteen lämpötilassa sen jälkeen, kun niitä oli säteilytetty kerta-annoksilla 0,1 ja 10,0 Gy välillä. Tarttuvat solut laskettiin mikroskooppisesti ja niitä verrattiin säteilyttämättömään kontrolliin. Samanaikaisesti määritettiin elinkelpoisuus ja adheesiomolekyylien, erityisesti L-selektiinin, sekä solujen pinnalla olevien linjaspesifisten merkkiaineiden ilmentyminen väriainepoissulkemisella ja sytofluorometrialla. Adheesion modulaatiota liukoisen L-selektiinin avulla testattiin adheesiomäärityksessä.", "Säteilyannokset 0,1-0,5 Gy vähensivät elinkelpoisten PBMC:n adheesiota EY:hen in vitro 70 %:lla kontrollitasosta 4 tuntia säteilytyksen jälkeen. Leukosyyttien L-selektiinin ilmentyminen väheni selvästi LD-RT:n jälkeen. Liukoinen L-selektiini voi estää PBMC:n tarttumista EY:hen.

**Tulos**

Vähän annosteltu sädehoito vähentää valikoivasti perifeerisen veren mononukleaaristen solujen tarttumista endoteeliin in vitro?

**Esimerkki 9.1877**

Akuutin demyelinoivan näköhermotulehduksen jälkeen näöntarkkuus palautuu tavallisesti normaaliksi tai lähes normaaliksi, vaikka johtumishäiriöt usein jatkuvat, kuten näköhermopotentiaali (VEP) osoittaa. Tämä herättää mahdollisuuden, että aivokuoren sopeutuminen jatkuvasti epänormaaliin tuloon edistää toipumisprosessia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia aivovasteen mallia yksinkertaiseen visuaaliseen ärsykkeeseen toipuneilla potilailla verrattuna normaaleihin koehenkilöihin.", "Toiminnallista magneettikuvausta (fMRI) käytettiin tutkimaan aivojen aktivaatiomallia, jonka aiheutti jaksottainen monokulaarinen 8 Hz:n valoärsyke seitsemällä potilaalla, jotka olivat toipuneet yhdestä akuutista yksipuolisesta näköhermotulehduksesta, ja seitsemällä normaalilla kontrollihenkilöllä. Potilaille tehtiin VEP- ja rakenteellinen näköhermon magneettikuvaus.", "Kontrolleilla kumman tahansa silmän stimulaatio aktivoi vain takaraivon näköaivokuoren. Potilailla toipuneen silmän stimulaatio aiheutti kuitenkin laajan aktivaation myös muilla alueilla, mukaan lukien insula-claustrum, lateraalinen temporaalinen ja posteriorinen parietaalinen aivokuori sekä talamus; kliinisesti sairastumattoman silmän stimulaatio aktivoi vain näköaivokuoren ja oikean insula-claustrumin. Potilaiden ekstraokzipitaalisen aktivaation määrä korreloi voimakkaasti VEP-latenssin kanssa (r = 0,71, p = 0,005).

**Tulos**

Liittyykö näköhermotulehduksesta toipumiseen muutos aivovasteen jakautumisessa visuaaliseen stimulaatioon : toiminnallinen magneettikuvaustutkimus?

**Esimerkki 9.1878**

Laboratoriossamme eristettiin ja karakterisoitiin ensimmäisen kerran ihmisen ja hiiren maitorauhaskarsinoomasoluista saatu ehjä ja täysin toimiva moniproteiininen DNA-replikaatiokompleksi (DNA-synteesomi). Ihmissolujen synteesikompleksi tukee in vitro alkuperäspesifistä simian virus 40 (SV40) DNA:n replikaatioreaktiota viruksen suuren T-antigeenin läsnä ollessa semikonservatiivisella mekanismilla, ja sen on osoitettu sisältävän kaikki DNA-synteesin tukemiseen tarvittavat proteiinit ja entsyymit. Käytämme parhaillaan DNA-synteesiä ainutlaatuisena mallina DNA:n replikaatioon vaikuttavien syöpälääkkeiden vaikutusmekanismien analysointiin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia tarkemmin ara-C:n vaikutusmekanismia käyttämällä ihmisen rintasyöpäsolulinjasta MDA MB-468 eristettyä DNA-synteesiä.", "Synteesivälitteinen SV40-dna:n DNA:n replikaatio suoritettiin ara-CTP:n (ara-C:n aktiivinen metaboliitti) eri pitoisuuksien läsnä ollessa, ja tuotettujen tytär-DNA-molekyylien tyypit analysoitiin neutraalilla ja emäksisellä geelielektroforeesilla. Tutkittiin myös ara-C:n vaikutusta ehjien MDA MB-468-solujen DNA-synteesiin ja solujen lisääntymiseen. Lisäksi tutkittiin ara-CTP:n vaikutusta joidenkin synteesin kohdeproteiinien (DNA-polymeraasien alfa ja delta) aktiivisuuteen.", "Täyspitkiä tytär-DNA-molekyylejä saatiin pieninä pitoisuuksina ara-CTP:tä, kun taas suurempina pitoisuuksina täyspitkän tytär-DNA:n synteesi estyi. Tulokset viittaavat siihen, että ara-CTP esti erityisesti DNA-synteesin aloitusvaihetta, koska lyhyiden Okazaki-fragmenttien tuotanto estyi kaikilla yli 10 mikroM:n pitoisuuksilla. Lisäksi havaittiin, että ara-CTP:n IC50-arvo synteesin välittämän in vitro DNA:n replikaation estämiseksi oli verrattavissa siihen, joka tarvitaan ehjän solun DNA-synteesin estämiseen. Lisäkokeet osoittivat, että ara-CTP estää ensisijaisesti synteesiin liittyvän DNA-polymeraasi alfa -entsyymin toimintaa, kun taas DNA-polymeraasi delta näyttää olevan resistentti kyseisen lääkkeen estävälle vaikutukselle.

**Tulos**

Vaikuttaako ara-C syöpäsolujen DNA-synteesin replikaation välituotteiden muodostumiseen?

**Esimerkki 9.1879**

Tutkitaan luisten kannusten muodostumisen varhaisvaiheita suhteessa normaaliin entteesin kehitykseen.", "Rotta-akillesjänteiden histologisia leikkeitä, jotka oli värjätty toluidiinisinisellä tai Massonin trikromilla, tutkittiin 2 viikon ja 1 vuoden ikäisiltä eläimiltä. Lisäksi immunohistokemiaa varten valmistettu materiaali leimattiin monoklonaalisilla vasta-aineilla laminiineja ja tyypin IV kollageenia varten pienten verisuonten esiintymisen korostamiseksi entesiksessä. Vertailun vuoksi tutkittiin myös iäkkäiden ihmisten akillesjänteistä peräisin olevien pienten kannusten leikkauksia.", "Osana normaalia kehitystä luu kasvaa akillesjänteeseen, kun calcaneus laajenee. Ossifikaatiota edeltää verisuonten tunkeutuminen, joka tapahtuu enthesis-kuitunivelen solurivejä pitkin. Pienet luiset kannukset kehittyvät, kun luutuminen yhdessä kohdassa luutumiskohdassa on nopeampaa kuin sen kummallakin puolella.

**Tulos**

Onko mekanismi muodostumisen luinen kannus ( enthesophytes ) akillesjänteessä?

**Esimerkki 9.1880**

Lisääntynyt oksidatiivinen stressi ja myosyyttien apoptoosi esiintyvät samanaikaisesti etäällä sijaitsevassa sydänlihaksessa (RM) suuren sydäninfarktin jälkeen. Ehdotimme, että nämä ilmiöt ovat syy-yhteydessä toisiinsa.", "Kolmantena päivänä sydäninfarktin induktion jälkeen Sprague-Dawley-rotat satunnaistettiin saamaan probukolia ja pyrrolidiiniditiokarbamaattia (MI-T) tai pelkkää lääkettä (MI) 7 viikon ajan. Kontrollirotat (C) saivat ajoneuvoa. RM:n lipidiperoksidaatiota arvioitiin 7 viikon kohdalla mittaamalla tiobarbituurihapon reaktiivisia aineita, jotka lisääntyivät merkitsevästi MI:ssä verrattuna C:hen, kun taas MI-T ei eronnut C:stä. RM:ssä oli merkitsevä lisäys sydänlihassyyttien positiivisessa in situ TdT-UTP-nick-end labeling -leimauksessa MI:ssä verrattuna C:hen, mikä estyi MI-T:ssä. Lisäksi sisäisen nukleosomaalisen DNA:n fragmentoituminen näkyi selvästi MI-ryhmän RM:n agaroosigeeleissä, kun taas C- ja MI-T-ryhmien RM:n geeleissä se oli paljon vähemmän ilmeistä. Western blot -analyysi osoitti p53-, Bax- ja kaspaasi-3-proteiinien ilmentymisen merkittävää lisääntymistä MI:n RM:ssä verrattuna C:hen, ja kaikki nämä lisääntymiset estyivät MI-T-ryhmässä. Lisäksi oli todisteita kaspaasi-3-aktiivisuuden lisääntymisestä MI:n RM:ssä verrattuna C:hen, mikä normalisoitui MI-T-ryhmässä.

**Tulos**

Vaimentavatko antioksidantit myosyyttien apoptoosia etäällä sijaitsevassa sydänlihaksessa, joka ei ole saanut infarktia, suuren sydäninfarktin jälkeen?

**Esimerkki 9.1881**

Kardiomyosyyttien apoptoosi voi osaltaan vaikuttaa iskemia-reperfuusiovaurioon. Typpioksidin (NO) rooli apoptoosissa on kiistanalainen. Siksi tutkimme NO-syntaasin eston vaikutusta kardiomyosyyttien apoptoosiin iskemian ja reperfuusion aikana ja selvitimme taustalla olevia mekanismeja.", "Eristetyt perfusoidut rotan sydämet (n = 6/ryhmä) altistettiin iskemialle (30 min) ja reperfuusiolle (30 min) NO-syntaasin estäjän NG-monometyyli-L-arginiinin läsnä ollessa tai ilman sitä. Reperfuusio aiheutti kardiomyosyyttien apoptoosin, jota arvioitiin immunohistokemiallisesti (TUNEL-värjäys) ja osoittamalla tyypillinen DNA:n tikapuutos. Apoptoosi reperfuusion aikana liittyi kaspaasi-3:n, viimeisen alaspäin kulkevan toimeenpanevan kaspaasin, pilkkoutumiseen, kun taas anti-apoptoottisen proteiinin Bcl-2:n ja pro-apoptoottisen proteiinin Baxin proteiinitasot pysyivät ennallaan. NO-syntaasin estäminen lisäsi huomattavasti iskemian ja reperfuusion aiheuttamaa kardiomyosyyttien apoptoosia. Lisäksi NO-syntaasin estäjä lisäsi kaspaasi-3:n aktivoitumista, mikä viittaa siihen, että NO häiritsee kaspaasien aktivoitumista iskemia-reperfuusiossa.

**Tulos**

Tehostaako endogeenisen typpioksidisyntaasin estäminen iskemian ja reperfuusion aiheuttamaa sydänlihaksen apoptoosia kaspaasi-3-riippuvaisen reitin kautta?

**Esimerkki 9.1882**

On osoitettu, että tuumorinekroositekijä-alfa (TNF-alfa) indusoi apoptoosia sydänlihassoluissa. Sen vaikutusmekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta hyvin. Tässä tutkimuksessa oletimme, että TNF-alfa indusoi sydänlihaksen apoptoosia indusoimalla indusoituvaa typpioksidisyntaasia (iNOS).", "Vastasyntyneiden sydänlihassoluja eristettiin iNOS (-/-) -mutantti- ja C57BL6-villihiiristä. Soluja viljeltiin 3 päivää ennen käsittelyä NO-luovuttajalla tai TNF alfalla. S-nitroso-N-asetyyli-penisillamiini- (SNAP) tai TNF-alfa-käsittelyn jälkeen solut testattiin apoptoosin varalta terminaalisen deoksinukleotidyylitransferin välityksellä tapahtuvalla TUNEL-värjäyksellä ja solukuoleman havaitsemisella ELISA:lla. NO-tuotanto mitattiin nitriittipitoisuudella elatusaineessa. Kardiomyosyyttien iNOS:n ja TNF-tyypin 1 reseptorin (TNFR1) mRNA:n ilmentyminen määritettiin käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR).", "SNAP (0,01-100 mikroM) indusoi sydänlihassolujen apoptoosia pitoisuudesta riippuvaisella tavalla villityyppisillä hiirillä (n = 5, P < 0,01). TNFR1-mRNA:ta ilmentyi vastasyntyneiden sydänlihassoluissa sekä villityypin että iNOS (-/-) -mutaatiohiiristä. TNF-alfa indusoi pitoisuusriippuvaista iNOS-mRNA:n ilmentymisen ja nitriittituotannon lisääntymistä sekä merkittävää kardiomyosyyttien apoptoosia villityypin hiirissä (n = 4, P < 0,01). Ilman iNOS-ekspressiota TNF-alfa:n apoptoottiset vaikutukset olivat kuitenkin merkittävästi heikentyneet iNOS (-/-) -mutaatiohiirien kardiomyosyyteissä (n = 4, P < 0,05).

**Tulos**

Indusoiko tuumorinekroositekijä-alfa apoptoosia indusoituvan typpioksidisyntaasin kautta vastasyntyneiden hiirten kardiomyosyyteissä?

**Esimerkki 9.1883**

Veri-epiteeliesteet on kuvattu kiveksissä ja lisäkiveksissä, mutta tällaisten esteiden mahdollisuutta muilla miesten virtsateiden alueilla on tutkittu vain vähän. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää in vivo -mikropunktion avulla, onko rotan ventraalisessa eturauhasessa olemassa veri-epiteelieste. Lisäksi pyrimme eturauhasen tulehduksen mallin avulla tutkimaan tulehduksen vaikutusta veren mukana kulkeutuvien molekyylien ja leukosyyttien kulkeutumiseen eturauhasen kanavan luumeniin.", "Aikuiset Sprague-Dawley-rotat jaettiin kahteen ryhmään, kontrolliryhmään ja 24 tuntia kestäneeseen lipopolysakkaridilla (LPS) aiheutettuun tulehdukseen. Molempiin ryhmiin annettiin verisuoniin infuusiona radiomerkittyä 3H-dekstraania, 14C-ureaa ja 3H-vettä. Eturauhasen ductusnesteen (DF) ja valtimoveren samanaikainen in vivo -mikropunktionäyte otettiin useina ajankohtina 120 minuutin aikana. Radiomerkittyjen yhdisteiden transsepiteliaalinen liike kullakin näytteenottohetkellä kvantifioitiin ilmaisemalla DF:n isotooppipitoisuudet prosentteina seerumin isotooppipitoisuuksista kyseisellä hetkellä. Kontrolli- ja tulehtuneista eturauhasista otettujen edustavien näytteiden histologiaa käytettiin tulehdusreaktion vahvistamiseksi ja leukosyyttien esiintymisen tutkimiseksi kanavan luumenissa.", "Radiomerkittyjen yhdisteiden transepiteliaalinen siirtyminen verestä eturauhasen luumeniin vaihteli suorassa suhteessa yhdisteen molekyylipainoon. 3H-veden (MW = 18) siirtyminen ductusluumiin oli suhteellisen nopeaa ja tasoittui 70-80 prosenttiin seerumin arvoista. 14C-urea (MW = 60) tunkeutui väliinputken nesteeseen (50-60 % seerumin arvoista), ja 3H-dekstraani (MW = 2 x 106) ei päässyt sisään (< 2 % seerumin arvoista). LPS:n aiheuttama tulehdus ei muuttanut näitä tuloksia. Histologia paljasti diffuusin leukosyytti-infiltraatin tulehtuneessa eturauhasen interstitiumissa, mutta tulehdussolujen tunkeutuminen kanavan luumeniin oli hyvin vähäistä.

**Tulos**

Rajoittaako veri-eturauhaseste solujen ja molekyylien liikkumista rotan ventraalisen eturauhasen epiteelin läpi?

**Esimerkki 9.1884**

Tutkimme, voivatko hepariinipäällysteiset (HC) kierukat parantaa leikkaustuloksia potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta.", "Elektiivinen sydänleikkaus tehtiin 24 potilaalle, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus (Cr) oli vähintään 1,5 mg/dl. Päällystämättömiä piirejä käytettiin 12 potilaalla ja HC-piirejä 12 potilaalla. Leikkaustuloksia verrattiin näiden kahden ryhmän välillä.", "Keskimääräinen preoperatiivinen Cr-pitoisuus oli merkittävästi korkeampi HC-ryhmässä (2,3 vs. 1,8 mg/dl). Hepariiniannokset, protamiiniannos ja aktivoidut hyytymisajat olivat HC-ryhmässä merkitsevästi pienemmät. Keskimääräinen verenhukka oli myös pienempi, vaikka tämä ero ei ollutkaan merkittävä. Leikkauksen jälkeinen Cr-pitoisuuden nousu oli pieni HC-ryhmässä (2,3-->2,5 mg/dl) verrattuna päällystämättömien ryhmään (1,8-->2,3 mg/dl). Postoperatiivista dialyysihoitoa ei tarvittu HC-ryhmän viidellä potilaalla, joiden preoperatiivinen Cr-puhdistuma oli alle 20 ml/min.

**Tulos**

Estävätkö hepariinipinnoitetut piirit munuaisten toimintahäiriöitä avosydänleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.1885**

Sildenafiili (Viagra), erektiohäiriöiden oraalinen hoito, on osoittautunut suosituksi siitä lähtien, kun se otettiin käyttöön vuonna 1998. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan reagoi tähän hoitomuotoon. Tämän vuoksi tässä tutkimuksessa tutkittiin intrakavernaalisen alprostadiili-alfadex-hoidon (EDEX/VIRIDAL) tehoa potilailla, jotka eivät reagoi sildenafiiliin.", "Avoimessa monikeskustutkimuksessa erektiohäiriöpotilaita hoidettiin sildenafiililla 4 viikon ajan. Aloitusannos oli 50 mg, joka nostettiin 100 mg:aan, jos vastetta ei saavutettu. Potilaat, jotka eivät vastanneet hoitoon, jota mitattiin IIEF-kyselylomakkeella (International Index of Erectile Function), tulivat alprostadil alfadexin titrausvaiheeseen toimistolla optimaalisen annoksen määrittämiseksi, aina 40 mikrogrammaan asti. Tämän jälkeen seurasi 6 viikon alprostadil alfadex kotihoitovaihe.", "67 potilaalla, jotka eivät vastanneet tyydyttävästi sildenafiiliin, alprostadil alfadex kotihoito johti parannuksiin IIEF-mittarin kysymyksissä 3 ja 4 60 (89,6 %) ja 57 (85,1 %) potilaalla. Näiden potilaiden keskimääräinen parannus IIEF-pisteissä oli 2,75 ja 2,63 kysymysten 3 ja 4 osalta. Yleisin haittavaikutus oli peniskipu 25:llä (29,4 %) 85:stä potilaasta, joita hoidettiin alprostadil alfadexilla vastaanotolla ja kotona.

**Tulos**

Onko intrakavernaalinen alprostadiili alfadex ( EDEX/VIRIDAL ) tehokas ja turvallinen potilailla, joilla on erektiohäiriö sildenafiilin ( Viagra ) epäonnistumisen jälkeen?

**Esimerkki 9.1886**

Tutkia insuliiniherkkyyden ja saarekkeiden toiminnan muutosten patofysiologista merkitystä glukoosinsietokyvyn muutoksille satunnaisesti valitulla suurella ryhmällä 57-59-vuotiaita ei-diabeetikkoja naisia kolmen vuoden aikana.', 'Lähtötilanteessa ja 3 vuoden seurannassa glukoosin sietokykyä (WHO 75 g oraalista glukoosia), insuliiniherkkyyttä (euglykemia, hyperinsulinaeminen clamp) sekä insuliinin ja glukagonin eritystä (2-5 minuutin vasteet 5 g i.v. arginiini paasto-, 14 ja > 25 mmol/l glukoosilla).", "Lähtötilanteessa naisilla, joilla oli heikentynyt glukoosinsieto (IGT, n = 28), oli alhaisempi insuliiniherkkyys (p = 0,048) kuin normaaleilla naisilla (NGT, n = 58). Arginiinin aiheuttamat insuliinivasteet (AIR) olivat käänteisesti yhteydessä insuliiniherkkyyteen (r > tai = -0,55, p < 0,001). Kun ne suhteutettiin 3 vuoden seurantaan, lähtötilanteen AIR:n 14 mmol/l glukoosilla kertaa insuliiniherkkyys -tuotos, insuliinivaikutusindeksi (IE) (r = -0,40, p < 0,001) ja arginiini-indusoitu glukagonivaste 14 mmol/l glukoosilla (AGR, r = 0,28, p = 0,009) korreloivat molemmat seurannan 2-h-glukoosin kanssa. Moninkertaisessa regressiomallissa lähtötilanteen 2 tunnin glukoosi, insuliinivaikutusindeksi ja arginiini-indusoitu glukagonivaste ennustivat itsenäisesti 2 tunnin glukoosia seurannassa (kokonaisr = 0,668, p < 0,001). Lisäksi delta-insuliiniherkkyys (eli seuranta miinus lähtötaso) korreloi delta-insuliinin erityksen kanssa (r = -0,30, p = 0,006), kun taas delta-glukagonin eritys korreloi delta2-h-glukoosin kanssa (r = 0,30, p = 0,006) kolmen vuoden aikana. Moninkertaisessa regressiossa 2-h-glukoosin muutokset 3 vuoden aikana määräytyivät itsenäisesti paastoinsuliinin ja glukagonin erityksen muutosten perusteella (r = 0,424, p < 0,001).

**Tulos**

Ennustetaanko glukoosi-intoleranssia alhaisella insuliinin erityksellä ja korkealla glukagonin erityksellä : postmenopausaalisilla valkoihoisilla naisilla tehdyn prospektiivisen tutkimuksen tulokset?

**Esimerkki 9.1887**

Olemme aiemmin kuvailleet lihavilla ranskalaisilla valkoihoisilla henkilöillä UCP3:n Tyr99Tyr-mutaation, joka liittyy painoindeksiin. Oletimme, että tuntematon polymorfismi geenin läheisyydessä voisi vaikuttaa lihavuuteen.", "Morbidly obese subjects was screened for mutations in 1 kb upstream from the UCP3 gene. Variantin ja lihavuuden välillä tehtiin assosiaatiotutkimuksia 401:llä sairaalloisen lihavalla ja 231:llä kontrollihenkilöllä.", "Havaitsimme kolme harvinaista geneettistä varianttia ja yhden polymorfismin: +5 G-->A eksonissa 1, -155 C-->T, -439 A insertio ja -55 C-->T, joka sijaitsee 6 bp:n päässä putatiivisesta TATA-laatikosta. Tämä variantti oli linkitysepätasapainossa Tyr99Tyr-polymorfismin kanssa. Variantin alleelin esiintyvyys -55-lookuksessa oli samanlainen lihavien ja kontrolliryhmissä (0,23 vs. 0,21). -55-polymorfismi oli yhteydessä BMI:hen lihavien ryhmässä (p = 0,0031): BMI oli korkeampi TT- kuin CC- tai CT-potilailla. Samoin kontrollihenkilöillä, joilla oli TT-genotyyppi, oli korkeampi BMI (p = 0,03). Lihavien ryhmässä tämän muunnoksen homotsygoottius on korkean BMI:n riskitekijä (kertoimen suhde: 1:75, p = 0,02). Lihavat potilaat jaettiin tertileihin fyysisen aktiivisuuden mukaan. Ryhmässä, jossa oli villi C/C-genotyyppi, BMI oli negatiivisesti yhteydessä fyysiseen aktiivisuuteen (p = 0,015).

**Tulos**

Liittyykö UCP3-geenin 5 ':n rinnakkaisalueen geneettinen variaatio ihmisen painoindeksiin vuorovaikutuksessa fyysisen aktiivisuuden kanssa?

**Esimerkki 9.1888**

Lipopolysakkaridi (LPS) liittyy läheisesti infektion aiheuttamien haitallisten keuhkoreaktioiden kehittymiseen. Tässä tutkimuksessa selvitimme LPS:n tehostavia vaikutuksia takykiniinivälitteiseen plasmaneritykseen marsujen keuhkoissa. Myös hapettimien roolia tutkittiin.", "Laskimonsisäistä LPS:ää (100 mu kg-1) tai sen kantajaainetta annettiin 0-3 tuntia ennen kaulan vagushermojen molemminpuolista sähköistä stimulaatiota tai näennäistä stimulaatiota eläimille, jotka oli nukutettu uretaanilla ja jotka olivat keinotekoisesti ventiloituja. Plasman erittymistä keuhkoihin arvioitiin mittaamalla ekstravasoitunut 125I-albumiini, joka oli annettu laskimoon ennen stimulaatiota.", "Plasman erittyminen keuhkoihin lisääntyi kahdenvälisen kohdunkaulan vagushermostimulaation jälkeen. Pelkkä LPS ei aiheuttanut merkittävää plasman erittymistä. LPS lisäsi vaguksen välittämää plasman erittymistä, ja vaikutus oli suurimmillaan 1 tunti LPS:n antamisen jälkeen. LPS lisäsi myös eksogeenisen aine P:n (10(-8) mol kg-1, i.v.) aiheuttamaa plasman eksudaatiota. Vagaalisesti indusoitu plasman eksudaatio estyi spesifisellä neurokiniini-1 (NK-1) -reseptorin antagonistilla, L-732,138:lla. Myös LPS:n aiheuttama tehostumisreaktio vaimeni L-732,138:lla. Vagaalisesti indusoituun plasman eksudaatioon ei vaikuttanut superoksididismutaasin (SOD, 5000 U kg-1, i.p.) esikäsittely. SOD esti kuitenkin merkittävästi LPS:n voimistamaa neurogeenistä plasmavuotoa. LPS:n aiheuttamaa tehostumista ei täysin poistanut L-732,138- tai SOD-esikäsittely yksinään, vaan molempien yhdistelmä.

**Tulos**

Lisääkö endotoksemia neurogeenistä plasman eksudaatiota marsun keuhkoissa?

**Esimerkki 9.1889**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli mitata äidin seerumin M-CSF-pitoisuuksia koko raskauden ajan matalan riskin synnytysväestössä ja tutkia M-CSF:n ja raskauden lopputuloksen välistä yhteyttä.", "Äidin seerumia otettiin raskauden eri vaiheissa ja synnytyksen jälkeen, M-CSF-pitoisuudet mitattiin ELISA-menetelmällä, asiaankuuluvat kliiniset tiedot kerättiin taulukoituna ja raskauden lopputulos määriteltiin.", "Tutkituista 564 raskaudesta 22 %:lla 260:sta nulliinisesta ja 10 %:lla 304:sta monikkoperisestä raskaudesta oli verenpainetaudit. Preklampsiaa esiintyi 1,5 prosentilla nulliparaaleista ja yhdellä prosentilla multiparaaleista naisista. Näennäisesti normaaleissa raskauksissa, joiden tulos oli hyvä, M-CSF-pitoisuudet nousivat koko raskauden ajan. Preeklampsiatapauksia ei esiintynyt, jos äidin seerumin M-CSF-pitoisuus nousi yli 100 % koko raskauden ajan.

**Tulos**

Liittyvätkö äidin seerumin makrofagikolonioita stimuloivan tekijän pitoisuudet raskauden epäedulliseen lopputulokseen?

**Esimerkki 9.1890**

Interleukiini-8 (IL-8), CXC-kemokiini, joka indusoi endoteelisolujen ja sileiden lihassolujen migraatiota ja proliferaatiota, on voimakas angiogeeninen tekijä, jolla voi olla merkitystä ateroskleroosissa. Aiemmin IL-8:n on raportoitu esiintyvän ateroskleroottisissa leesioissa ja ateroskleroosipotilaiden kiertävissä makrofageissa. Tämän vuoksi pyrimme selvittämään, onko IL-8:lla merkitystä angiogeenisen toiminnan välittäjänä ateroskleroosissa.", "16:sta suunnatun sepelvaltimoiden aterektomian (DCA) läpikäyneestä potilaasta saaduista homogenisaateista ja 7:n ohitusleikkauksen läpikäyneen potilaan sisäisestä rintavaltimosta (IMA) otetuista kontrollinäytteistä arvioitiin IL-8-pitoisuus spesifisellä ELISA:lla, immunohistokemiallisella menetelmällä ja IL-8-mRNA:n in situ hybridisaatiolla. IL-8:n osuutta angiogeeniseen nettotoimintaan arvioitiin rotan sarveiskalvon mikrotaskumittauksella ja viljellyillä soluilla. IL-8:n ilmentyminen oli merkittävästi koholla DCA-näytteissä verrattuna IMA-näytteisiin (1,71+/-0,6 vs. 0,05+/-0,03 ng/mg kokonaisproteiinia; P<0,01). IL-8:n positiivinen immunolokalisaatio havaittiin yksinomaan DCA:n kudosleikkeissä, ja se korreloi tekijään VIII liittyvän antigeenin läsnäolon kanssa. In situ käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktio paljasti IL-8-mRNA:n ilmentymisen DCA-kudoksessa. Sarveiskalvon neovaskulaarinen vaste, joka määriteltiin kapillaaristen versojen kasvuna kohti implanttia, oli selvästi positiivinen DCA-pelleteillä, mutta IMA-näytteissä ei havaittu konstitutiivista verisuonten kasvua. IL-8:n neutralointi heikensi sekä sarveiskalvon neovaskulaarista vastetta in vivo että viljeltyjen solujen in vitro -proliferaatiota.

**Tulos**

Onko iL-8 angiogeeninen tekijä ihmisen sepelvaltimoiden aterektomiakudoksessa?

**Esimerkki 9.1891**

Nopea kammiotahdistus tuottaa luotettavan mallin sydämen vajaatoiminnasta. Nopean kammiotahdistuksen lopettaminen 4 viikon kuluttua johtaa vasemman kammion toiminnan nopeaan normalisoitumiseen, mutta vasen kammio pysyy jatkuvasti laajentuneena. Esitämme uusia tietoja, jotka osoittavat, että pitkittynyt nopea kammiotahdistus (10 viikkoa) luo vasemman kammion kroonisen toimintahäiriön mallin.", "Yhdeksällä koiralla, joille oli tehty 10 viikkoa kestävä nopea kammiotahdistus, arvioitiin vasemman kammion toimintaa ja tilavuutta sarjoittain käyttäen 2-ulotteista kaikukardiografiaa ja paine-tilavuusanalyysiä 12 viikon ajan tahdistuksen lopettamisen jälkeen.", "Tahdistuksen lopussa havaittiin suurentunut loppudiastolinen tilavuus ja heikentynyt systolinen ja diastolinen toiminta. Kun kammion nopeasta tahdistuksesta oli kulunut kaksi viikkoa, loppudiastolinen tilavuus ja ejektiofraktio olivat osittain palautuneet, mutta ne eivät sen jälkeen enää parantuneet. Kuormituksesta riippumattomat ja kuormitusherkät toimintaindeksit, jotka saatiin paine-tilavuusanalyysillä 8 ja 12 viikon kuluttua toipumisesta, vahvistivat sekä systolisen että diastolisen toimintahäiriön pysyvyyden. Lisäksi vasemman kammion massa lisääntyi tahdistuksen yhteydessä ja pysyi koholla 8 ja 12 viikon kuluttua toipumisesta. Neljällä näistä koirista, jotka tutkittiin 6 kuukauden kuluttua toipumisesta, todettiin samanlaisia vasemman kammion poikkeavuuksia.

**Tulos**

Luoko kymmenen viikon nopea kammiotahdistus vasemman kammion toimintahäiriön pitkän aikavälin mallin?

**Esimerkki 9.1892**

Ohimenevän sydänlihasiskemian jälkeistä palautuvaa supistumishäiriötä ilman nekroosia on kutsuttu tainnuttamiseksi. Tämän ilmiön taustalla olevia molekyylimekanismeja aletaan vasta nyt selvittää. On ajateltavissa, että varhaisen vasteen geenien ilmentymisellä voi olla ratkaiseva rooli tainnutuksessa.", "HSP-70:n, c-junin ja GRP-94:n ilmentymistä tutkittiin kroonisesti instrumentoidussa koiramallissa (n = 9). Vasen etummainen laskeva sepelvaltimo tukittiin tilapäisesti 10 minuutiksi sen jälkeen, kun eläimet olivat täysin toipuneet instrumentoinnista. Seinämän paksuuntumisfraktio mitattiin vasemmasta etummaisesta laskevasta sepelvaltimosta ja vasemman sepelvaltimon läpäisevän alueen ei-iskeemisestä ramus circumflexistä. Kun vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon seinämän paksuuntumisfraktio oli palautunut 50 %:iin sulkeutumista edeltävistä arvoista, kudosnäytteet otettiin vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon ja vasemman sepelvaltimon ei-iskeemisen ramus circumflexin perfusoimilta alueilta.', 'HSP-70:n lähetti- RNA:n määrä lisääntyi 214 % +/- 26 % alueella, joka perfusoitiin vasemman etummaisen laskevan valtimon kautta, verrattuna alueeseen, joka perfusoitiin vasemman sepelvaltimon ei-iskeemisen ramus circumflexin kautta. GRP-94:n lähetti- RNA:ssa ei ollut eroa. HSP-70-pitoisuus oli kohonnut 130 % +/- 14 % vasemmassa etummaisessa laskevassa valtimossa verrattuna alueeseen, jota perfusoi vasemman sepelvaltimon ramus circumflexin ramus, ja c-jun-proteiinipitoisuus oli 70 % +/- 25 % suurempi iskeemisellä alueella verrattuna kontrollialueeseen.

**Tulos**

Indusoituvatko varhaisen vasteen geenit c-jun ja HSP-70 alueellisessa sydämen tainnutuksessa tajuissaan olevilla nisäkkäillä?

**Esimerkki 9.1893**

Tavoitteenamme oli selvittää, onko paklitakselin aiheuttama apoptoosi ihmisen keuhkosyöpäsoluissa Fas-riippuvainen.", "Ihmisen keuhkosyöpäsolulinjoissa arvioitiin morfologisia merkkejä apoptoosista, DNA:n pirstoutumisesta (TUNEL-positiivisuus) ja kaspaasi-3:n aktivoitumisesta paklitakselikäsittelyn jälkeen. Ihmisen keuhkojen adenokarsinooma-, levyepiteelikarsinooma-, erilaistumaton keuhkokarsinooma- ja bronkoalveolaarinen karsinooma-solulinjoja viljeltiin kukin 10 mikromol/l paklitakselissa.", "24 tunnin paklitakseliviljelyn jälkeen apoptoottisten solujen määrä lisääntyi 22-69 prosenttia metyleenisinivärjäyksellä, jossa oli tyypillistä verenvuotoa ja ytimen tiivistymistä. TUNEL-määritys vahvisti myös niiden solujen määrän lisääntymisen 19,9 %:sta 73,0 %:iin, joissa oli ydinfragmentaatiota. Kaspaasi-3-aktiivisuus, jota määritettiin Z-DEVD:n pilkkoutumisen avulla, lisääntyi 20 prosentista 215 prosenttiin (P <,05). ZB4, antagonistinen anti-Fas-vasta-aine, ei estänyt paklitakselin indusoimaa kaspaasi-3-aktiivisuutta (155,8 vs. 165,8 U, ei merkitsevä). Apoptoottiset morfologiset muutokset estyivät soluissa, joita viljeltiin paklitakselin ja kaspaasi-3:n estäjän Ac-DEVD-CHO:n läsnäollessa.

**Tulos**

Liittyykö paklitakselin aiheuttama apoptoosi ei-pienisoluisen keuhkosyövän solulinjoissa lisääntyneeseen kaspaasi-3-aktiivisuuteen?

**Esimerkki 9.1894**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, vähentääkö oikean eteisen umpisuolen säilyttäminen plasman eteisnatriureettisten peptidien pitoisuuksien laskua sokkelotoimenpiteen jälkeen ja parantaako plasman eteisnatriureettisten peptidien pitoisuuksien nousu munuaisten kykyä erittää nestekuormitusta toimenpiteen jälkeen.", "Arvioimme 42 potilasta, joille tehtiin sokkelotoimenpide. Oikea eteislisäke säilyi 22 potilaalla, mutta 20 potilaalla ei. Verinäytteet otettiin ennen ja jälkeen leikkauksen eteisnatriureettisten peptidien mittausta varten. Arvioidaksemme eteisnatriureettisten peptidien vaikutusta munuaisten toimintakykyyn mittasimme myös ruumiinpainoa, nestetasapainoa sekä leikkauksen jälkeen annettuja furosemidin ja dopamiinin annoksia.", "Sinusrytmin palautuminen kuukauden kuluttua oli vertailukelpoista molemmissa ryhmissä. Plasman eteisnatriureettisen peptidin pitoisuudet nousivat merkittävästi leikkauksen jälkeen niillä potilailla, joilla oikea eteislisäke oli säilynyt (1 vrk leikkauksen jälkeen: 23,4 +/- 17,8 vs. 3 päivän kuluttua: 42,7 +/- 23,6 ja 7 päivän kuluttua: 36,3 +/- 23,7 pg/ml, P <,05), mutta ei potilailla, joilla oikea eteislisäke ei ollut säilynyt (1 vrk kuluttua: 20,0 +/- 19,6, 3 päivän kuluttua: 28,5 +/- 19,3 ja 7 päivää sen jälkeen: 23,0 +/- 16,1 pg/ml). Lisäksi plasman eteisnatriureettisen peptidin pitoisuudet olivat merkittävästi alhaisemmat potilailla, joilla oikeaa eteisperäistä umpisolmuketta ei ollut säilytetty, kuin potilailla, joilla oikea eteisperäinen umpisolmuke oli säilytetty, 3 ja 7 päivän kuluttua leikkauksesta. Nestetasapaino leikkauksen jälkeisten 7 ensimmäisen päivän aikana oli vertailukelpoinen näissä kahdessa ryhmässä, vaikka samana ajanjaksona käytetty dopamiinin kokonaisannos oli merkittävästi pienempi potilailla, joilla oikea eteislisäke oli säilytetty, kuin potilailla, joilla oikeaa eteislisäke ei ollut säilytetty (155,3 +/- 119,0 vs. 244,9 +/- 129,0 mikrog/kg, P <,05).

**Tulos**

Parantaako oikean eteisen umpilisäkkeen säilyttäminen eteisnatriureettisen peptidin alentuneita pitoisuuksia plasmassa sokkelointimenetelmän jälkeen?

**Esimerkki 9.1895**

Kolangiokarsinooma on primaarisen sklerosoivan kolangiitin (PSC) pelätty komplikaatio. Neoplastisia sappiteiden ahtaumia voi olla vaikea erottaa kolangiografisesti tälle sairaudelle tyypillisistä ei-neoplastisista sappiteiden epäsäännöllisyyksistä, ja kolangiokarsinooman diagnoosia voi olla vaikea asettaa varmuudella jopa kudosnäytteistä. Näin ollen tarvitaan uusia menetelmiä, joilla voidaan parantaa kolangiokarsinooman diagnostista tarkkuutta PSC:ssä.', 'Tutkimme K-ras-kodonin 12 ja 13 mutaatioiden esiintymistä, p53-proteiinin kertymistä ja Ki-67-ekspressiota kolangiokarsinooman kehittäneiden PSC-potilaiden (n=33) kasvainkudoksessa käyttäen kontrollinäytteinä sappitiehyiden näytteitä, jotka otettiin maksansiirron yhteydessä PSC-potilailta, joilla ei ollut kolangiokarsinoomaa (n=15)', 'K-ras-mutaatioita esiintyi 11:ssä (33 %) kolangiokarsinoomasta otetussa näytteessä, ja niitä oli huomattavasti useammin naisilla. Yhdeksässä kasvaimessa oli kodoni 12 -mutaatio ja kahdessa kodoni 13 -mutaatio. Yleisimmät substituutiot kodonissa 12 olivat GGT-->GAT (n=5) ja GGT-->TGT (n=3). Yhdessäkään kontrollinäytteessä ei ollut K-ras-mutaatiota. p53-proteiinia oli kertynyt 10:ssä (31 %) kasvaimessa, kun taas kaikissa kontrollinäytteissä löydökset olivat negatiivisia. Kuudessatoista (48 %) kasvaimessa havaittiin joko K-ras-mutaatio tai p53:n kertyminen. Ki-67-positiivisuus oli huomattavasti suurempi sappitiekarsinoomissa kuin ei-neoplastisissa sappiteissä (mediaani 29 % vs. 12 %; p=0,011).

**Tulos**

Onko primaarisen sklerosoivan kolangiittiitin sappikarsinooma : K-ras-mutaatiot ja Tp53:n toimintahäiriö osallisena kasvainten kehittymisessä?

**Esimerkki 9.1896**

Trabekulaariverkon solujen määrän väheneminen on ulosvirtausjärjestelmän piirre ikääntyessä ja primaarisessa avokulmaglaukoomassa. On mahdollista, että kammionesteessä olevien tekijöiden stimuloima migraatio voi vaikuttaa solukatoon. Tässä tutkimuksessa arvioitiin glaukoomaa aiheuttavan ja ei-glaukoomaa aiheuttavan ihmisen vesinesteen ja fibronektiinin, yhden sen ainesosan, kemoattraktiivista potentiaalia useiden viljeltyjen trabekulaarisen silmäkerroksen solulinjojen osalta.", "Migraatiota arvioitiin 48-kuoppaisissa muunnetuissa Boydenin kammioissa. Mahdollisia migraatiota stimuloivia aineita olivat liukoinen fibronektiini ja glaukoomaa aiheuttava ja ei-glaukoomaa aiheuttava kammioneste. Glaukomaattiset vesinäytteet kerättiin potilailta, joille tehtiin trabekulotomia primaarisen avokulmaglaukooman vuoksi, ja normaalit vesinäytteet normaaleista naudan silmistä ja potilaista, joille tehtiin kaihileikkaus. Kohdesolutyyppeinä olivat ihmisen ja naudan normaalit silmän verkkokalvosolut, jotka oli kasvatettu eristeistä, sekä kaksi ihmisen transformoitunutta silmän verkkokalvosolulinjaa, jotka olivat peräisin normaalista (HTM-5) ja glaukoomalähteestä (HTM-3).", "Liukoinen fibronektiini stimuloi kaikkia kohdesoluja migraatioon optimaalisella pitoisuudella, joka vaihteli välillä 1-30 mikrog/ml, ja Zigmond Hirschin ruutuanalyysi osoitti, että sekä kemotaksia että kemokineesiä esiintyi. Kaikki vesinestenäytteet stimuloivat silmäkudoksen solulinjojen migraatiota optimaalisella pitoisuudella 200 mikroli/ml. Glaukomatoottinen vesineste stimuloi suurempaa migraatiovastetta kuin ei-glaukomatoottinen vesineste kahdelle neljästä kohdesolutyypistä (P < tai = 0,03). Nonglaukomatoottisen ja glaukomatoottisen vesinesteen fibronektiinipitoisuuden neutralointi lisäämällä ylimääräistä anti-fibronektiinivasta-ainetta osoitti, että fibronektiinin osuus vesinesteen migraatioaktiivisuudesta voi olla 35-80 prosenttia.

**Tulos**

Stimuloiko kammioneste ihmisen trabekulaariverkkosolujen migraatiota in vitro?

**Esimerkki 9.1897**

Metalloproteinaasien suurentuneet pitoisuudet liittyvät useiden ihmisen pahanlaatuisten kasvainten invasiiviseen ja metastaattiseen käyttäytymiseen. Normaalisti entsymaattista aktiivisuutta säädellään tiukasti epäspesifisillä mekanismeilla ja spesifisillä inhibiittoreilla. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää synteettisen metalloproteinaasi-inhibiittorin, batimastaatin, potentiaalia ja osoittaa sen in vitro -vaikutus MatLyLu-syöpäsoluihin ja sen in vivo -vaikutus kasvaimen kasvuun ortotyyppisessä syövässä (R3327 Dunningin kasvain) rotilla.", "In vitro batimastaatin annosvasta-arvokäyrä muodostettiin neljän päivän aikana MTT-määrityksellä. Eturauhassyöpä injektoitiin in vivo urospuolisille Kööpenhaminan rotille inokuloimalla R3327 Dunning-kasvainsoluja (MatLyLu) 30 rotan ventraaliseen eturauhaslohkoon. Kukin 10 rottaa sai batimastaattia (30 mg/kg ruumiinpainoa kohti) tai kantajaainetta, joka annettiin kerran päivässä i.p.-annoksena solujen inokulaatiopäivästä alkaen. Kymmenen rottaa jätettiin käsittelemättä. Vaikutusta kasvaimen paikalliseen kasvuun arvioitiin mittaamalla kasvaimen paino 20 päivää kasvainsolujen inokulaation jälkeen.", "Merkittävää kasvainsolujen proliferaation estoa in vitro tapahtui 400 ja 4 000 ng/ml batimastaatilla. Ortotooppisen solujen inokulaation jälkeen kasvaimet kasvoivat keskipainoon 18,9 g kontrolliryhmässä ilman hoitoa, 22,3 g ajoneuvoryhmässä ja 11,1 g hoidetussa ryhmässä. Verrattuna kontrolliryhmään ja ajoneuvoryhmään kasvainten painot kasvoivat merkittävästi vähemmän batimastaattihoidon yhteydessä.

**Tulos**

Vähentääkö synteettinen matriksin metalloproteinaasien estäjä ( batimastaatti ) eturauhassyövän kasvua ortotooppisessa rotan mallissa?

**Esimerkki 9.1898**

Ornitiinidekarboksylaasi (ODC) on ensimmäinen keskeinen entsyymi polyamiinien biosynteesireitillä. Polyamiinin uskotaan osallistuvan solujen proliferaatioon ja erilaistumiseen. ODC:n ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (BPH) patogeneesin välisen suhteen tutkimiseksi tutkittiin polyamiinipitoisuuksia, ODC:n aktiivisuutta ja ODC:n mRNA:n ilmentymistä ihmisen hyvänlaatuisen liikakasvun ja normaalin eturauhasen polyamiinipitoisuuksissa.", "Polyamiinipitoisuudet ja ODC:n aktiivisuus kudosuutteissa määritettiin käänteisfaasifunktionaalisella korkean suorituskyvyn nestekromatografialla ja spektrofotometrisillä menetelmillä vastaavasti. ODC:n mRNA-tasot määritettiin Northern blot -analyysillä.", "Putressiinin, spermidiinin ja spermiinin pitoisuudet BPH-kudoksissa olivat 2,2, 3,4 ja 6,0 kertaa korkeammat kuin normaaleissa kudoksissa; BPH-kudoksen ODC-aktiivisuus oli noin 3,2 kertaa korkeampi kuin normaalissa kudoksessa; ODC:n mRNA:n ilmentymistaso BPH-kudoksissa oli suurempi kuin normaaleissa kudoksissa.

**Tulos**

Ovatko ornitiinidekarboksylaasiaktiivisuus ja sen geeniekspressio lisääntyneet hyvänlaatuisessa hyperplastisessa eturauhasessa?

**Esimerkki 9.1899**

Käyttää toiminnallista magneettikuvausta (fMRI) sen määrittämiseksi, mitkä aivoalueet ovat osallisina, kun normaalit vapaaehtoiset arvioivat, onko valmiiksi leikattuja vaakasuoria viivoja oikein puolitettu (Landmark-testi).", "Manuaalista viivojen puolitusta ja sen muunnelmaa, johon liittyy valmiiksi leikattujen viivojen havaintokyky (Landmark-testi), käytetään laajalti arvioitaessa yksipuolista visuospatiaalista laiminlyöntiä potilailla, joilla on neurologinen sairaus. Vaikka unilateraalinen (vasen) laiminlyönti johtuu useimmiten oikean temporoparietaalisen aivokuoren vaurioista, Landmark-testin normaalia toiminnallista anatomiaa ei ole osoitettu vakuuttavasti.", "fMRI tehtiin 12 terveellä oikeakätisellä miespuolisella vapaaehtoisella, jotka arvioivat, oliko vaakasuorat viivat oikein valmiiksi leikattu. Kontrollitehtävässä koehenkilöt havaitsivat, sisälsivätkö vaakasuorat viivat leikkausmerkin riippumatta merkin sijainnista. Vastaaminen tapahtui kahden valinnan näppäimen painalluksella: puolessa kokeista koehenkilöt käyttivät oikeaa ja puolessa vasenta kättä. Tilastollinen analyysi veren happipitoisuudesta riippuvaisten, kaikuplanaarisella kuvantamisella mitattujen herätettyjen vasteiden tilastollisessa analyysissä käytettiin tilastollista parametrikartoitusta.", "Maamerkkitehtävän suorittaminen osoitti neuraalista aktiivisuutta (p < 0,05, korjattu) oikeassa ylemmässä takimmaisessa ja oikeassa alemmassa parietaalilohkossa, varhaisen visuaalisen prosessoinnin alueilla molemmin puolin, pikkuaivojen vermisessä ja vasemmassa pikkuaivopuoliskossa. Ainoastaan jälkimmäisellä alueella oli merkitsevä vuorovaikutus käytetyn käden kanssa.

**Tulos**

Vaikuttavatko viivan puolitusarviot oikeaan parietaaliseen aivokuoreen ja pikkuaivoihin fMRI:n avulla arvioituna?

**Esimerkki 9.1900**

Ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että yhden kortikosteroidikuurin määrääminen äidille raskauden aikana on turvallista ja tehokasta. Nykyään kuitenkin suuntauksena on määrätä toistuvia kortikosteroidikursseja. Tutkimme erästä tämän käytännön turvallisuutta koskevaa näkökohtaa eläinmallissa.", "Päivämäärällä astutetut uuhet saivat suolaliuosta, yhden tai neljä kortikosteroidi-injektiota 104. ja 124. tiineyspäivän välisenä aikana (term = 150). Karitsat synnytettiin päivänä 125 tai 145 keisarinleikkauksella spinaalipuudutuksessa. Silmien läpimitat mitattiin ja verkkokalvojen puoliohuet toluidiini-värjätyt poikkileikkaukset analysoitiin Optimus-kuva-analyysiohjelmalla.", "125 päivän kohdalla verkkokalvojen mitat ventraalisessa periferiassa ja keskialueella olivat merkitsevästi ohuempia kuin kontrollissa (p = 0,0001). Silmän kokonaiskoko pieneni 145 päivän kohdalla merkitsevästi kontrolliin verrattuna (p = 0,03), ja verkkokalvon mitat ventraalisessa periferiassa (p = 0,0001), mutta eivät keskialueella (p = 0,19), erosivat merkitsevästi kontrollista.

**Tulos**

Viivästyykö verkkokalvon kypsyminen toistuvilla, mutta ei yksittäisillä betametasoni-injektioilla lampaalla?

**Esimerkki 9.1901**

Etiopiassa yleisesti käytettyjen hammasharjatikkujen kasvitieteellisen identiteetin, sytotoksisuuden ja antibakteeristen ominaisuuksien määrittäminen.", "Addis Abeban yliopiston biologian ja kemian laitosten tutkimuslaboratoriot joulukuun 1993 ja toukokuun 1995 välisenä aikana.", "Tutkimus suoritettiin hankkimalla yleisesti käytettyjä hammasharjatikkuja katumarkkinoilta eri kaupungeista Etiopiassa. Näytteet kerättiin ja niiden kasvitieteellinen identiteetti määritettiin kukka-avainten avulla. Hammasharjatikut jauhettiin myllyssä, liotettiin 24 tuntia absoluuttisessa metanolissa ja suodatettiin. Suodokset kuivattiin pyöröhaihduttimessa ja raa'at uutteet varastoitiin 4 asteessa C. Raakametanoliuutteita käytettiin niiden antibakteerisen aktiivisuuden testaamiseen impregnoimalla ne suodatinpaperikiekkoihin ja asettamalla ne Staphylococcus aureus- ja Bacillus cerues -testilevyille. Niiden tappavuus suolakatkaravulle (Artemia salina) määritettiin standardimenetelmien mukaisesti.", "Hammasharjana käytettyjä kasvilajeja kerättiin 20 erilaista ja niiden kasvitieteellinen tunnistettavuus määritettiin. Ainoastaan Agave sisalana-, Birbira- ja Hypericum revolutum -testiuutteiden raa'at metanoliuutteet osoittivat heikkoa myrkyllisyyttä suolakatkaravulle 500 mikrogrammaan/ml asti. Kaikki uutteet osoittivat antibakteerista aktiivisuutta Staphylococcus aureusta ja Bacillus cereusta vastaan agardiffuusiomenetelmällä.

**Tulos**

Pysyykö Etiopiassa yleisesti käytetyn hammasharjan etnolääketieteelliset näkökohdat?

**Esimerkki 9.1902**

Motorisesti herätetyillä potentiaaleilla (MEP) ja tahdonalaisen supistumisen estolla transkraniaaliseen magneettistimulaatioon (TMS) motorisella aivokuorella on normaalia pidempi latenssi potilailla, joilla on epätäydellinen selkäydinvamma (iSCI), kun sitä arvioidaan pinta-EMG:n avulla. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan nyt yksittäisten motoristen yksiköiden purkausten modulointia TMS:ään, jotta voitaisiin parantaa aiemmin pinta-EMG-tallenteissa havaittujen eksitatoristen ja inhibitoristen vasteiden erottelukykyä.", "Viiden iSCI-potilaan (motorinen taso C4-C7) ryhmää verrattiin viiden terveen kontrollihenkilön ryhmään. Yksittäisten motoristen yksiköiden purkaukset rekisteröitiin konsentrisilla neulaelektrodeilla ensimmäisestä dorsaalisesta interosseuslihaksesta heikon tahdonalaisen supistuksen aikana (2-5 % maksimi). TMS:ää käytettiin 9 cm:n pyöreällä stimuloivalla käämillä, joka oli keskitetty kallonpään päälle. Yksittäisten motoristen yksiköiden purkausten modulaatiota arvioitiin käyttämällä peristimulaatioaikahistogrammeja (PSTH).", "Keskimääräinen (SEM) kynnysarvo (ilmaistuna prosentteina stimulaattorin maksimitehosta (%MSO)) eksitatoriselle huipulle (eksitaatio) tai inhibitoriselle laaksolle (inhibitio) PSTH:ssa oli korkeampi (p<0.05) potilailla (eksitaatio = 47,1 (5,9) %MSO; inhibitio = 44,3 (3,2) %MSO) kuin kontrolleilla (eksitaatio = 31,6 (1,2) %MSO; inhibitio = 27,4 (1,0) %MSO). Keskimääräiset eksitaatio- ja inhibitiolataatiot olivat pidempiä (p<0,05) potilailla (eksitaatio = 35 (1,8) ms; inhibitio = 47,1 (1,8) ms) kuin kontrolleilla (eksitaatio = 21,1 (1,6) ms; inhibitio = 27 (0,4) ms). Lisäksi latenssiero (inhibitio-ekscitaatio) oli potilailla pidempi (p<0,05) (10,4 (2,1) ms) kuin kontrolleilla (6,2 (0,6) ms).

**Tulos**

Moduloidaanko yksittäisten motoristen yksiköiden purkautumista motorisen aivokuoren magneettistimulaatiolla epätäydellisessä selkäydinvammassa?

**Esimerkki 9.1903**

Tutkimme vastuslämmityspeittoa vakavan tapaturmaisen hypotermian vapaaehtoisessa mallissa arvioidaksemme uudelleenlämpenemisnopeuden, sisälämpötilan jälkilämpötilan laskun sekä kehon lämpösisällön ja -jakauman eroja aktiivisen ja passiivisen uudelleenlämpenemisen aikana.", "Kahdeksan vapaaehtoista osallistui ristiintaulukointiin kahtena päivänä. Vapaaehtoiset nukutettiin ja jäähdytettiin 33 celsiusasteeseen (91,4 celsiusasteeseen); nukutus lopetettiin sen jälkeen, ja vapina estettiin meperidiinillä. Yhtenä satunnaisesti määritettynä päivänä vapaaehtoiset lämmitettiin passiivisesti heijastavalla foliolla (passiivinen eristys), kun taas toisena päivänä heidät peitettiin hiilikuituvastuksella varustetulla lämmityspeitteellä, joka oli asetettu 42 asteeseen C (107,6 astetta F; aktiivinen uudelleenlämmitys). Rungon ja pään lämpötila ja lämpösisältö laskettiin ydinlämpötilasta (tärykalvon lämpötila). Perifeeristen (käsivarsien ja jalkojen) kudosten lämpötila ja lämpösisältö arvioitiin käyttämällä neljännen kertaluvun regressioita ja integrointia tilavuuden yli 30 kudoksen ja ihon lämpötilasta.", "Ytimen lämpösisältö kasvoi 73+/-14 kcal (keskiarvo +/-SD) 3 tunnin aktiivisen lämmittämisen aikana, mutta vain 31+/-24 kcal passiivisen eristyksen aikana, ero 41+/-20 kcal (95 %:n luottamusväli [CI] 27-55 kcal; P <. 001). Perifeerisen kudoksen lämpösisältö kasvoi lineaarisesti 111+/-16 kcal aktiivisen lämmittelyn aikana, mutta vain 38+/-31 kcal passiivisen lämmittelyn aikana, ero 74+/-34 kcal (95 % CI 50-97; P <.001). Näin ollen kehon kokonaislämpösisältö kasvoi 183+/-22 kcal aktiivisen lämmittelyn aikana mutta vain 68+/-54 kcal passiivisen eristyksen aikana, ero 115+/-42 kcal (95 % CI 86-144 kcal; P <.001). Ytimen lämpötila nousi 32,9 C+/-0,2 asteesta 35,2 C+/-0,4 asteeseen C kolmen tunnin aktiivisen lämmittelyn aikana, ero oli 2,3 C+/-0,4 astetta C. Sen sijaan folioeristyksen kanssa ytimen lämpötila nousi vain 32,9 C+/-0,4 asteesta C+/-0,4 astetta C. Aktiivisen lämmittelyn aikana ytimen lämpötila nousi vain 32,9 C+/-0,4 asteeseen C+/-0,4 astetta C.2 asteeseen C 33,8 asteeseen C+/-0,5 asteeseen C, ero oli vain 0,8 astetta C+/-0,4 astetta C. Ero ydintilan lämpötilan nousussa näiden kahden käsittelyn välillä oli siis 1,5 astetta C+/-0,4 astetta C (95 prosentin CI 1,2 astetta C-1,7 astetta C; P <,001 käsittelyjen välillä). Aktiiviseen lämmittämiseen ei liittynyt jälkipudotusta, kun taas jälkipudotus oli 0,2 C+/-0,2 C-astetta ja kesti mediaanina 45 minuuttia (interkvartiiliväli 41-64 minuuttia) passiivisella eristyksellä.

**Tulos**

Onko vastuslämmitys tehokkaampi kuin metallikalvoeristys vahingossa tapahtuneen hypotermian kokeellisessa mallissa : Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus?

**Esimerkki 9.1904**

Selvitetään palovammojen hoitoon Japanissa liittyviä sosiaalisia kysymyksiä ja ongelmia akuutin palovammahoidon kustannusanalyysin perusteella.", "Nippon Medical Schoolissa 1. tammikuuta ja 31. joulukuuta 1997 välisenä aikana palovammojen vuoksi hoitoon otettujen 71 potilaan retrospektiivinen katsaus.", "Nippon Medical Schoolissa otettiin vastaan 71 palovammapotilasta. Kustannusanalyysi tehtiin kolmelle suurelle palovammapotilaalle, joiden palovamman pinta-ala oli 70-80 prosenttia, ja kolmelle pienelle palovammapotilaalle, joiden palovamman pinta-ala oli 20-30 prosenttia. Kyselylomake annettiin sekä palovammapotilaille että hoitohenkilökunnalle kaikissa 127 hätäkeskuksessa pitkän aikavälin elämänlaadun (QOL) parantamiseksi.", "80 prosenttia palovammapotilaista oli alle 70-vuotiaita. Suurissa palovammatapauksissa hallituksen sääntelemän maksutaulukon mukainen korvausmäärä oli paljon pienempi kuin hoitokustannukset. Sekä lääke- että materiaalikustannusten suhde hoidon kokonaiskustannuksiin oli suurempi suurista palovammoista kärsivillä potilailla. Kyselyyn vastanneet potilaat myönsivät olevansa yleisesti ottaen tyytyväisiä huolimatta psykologisista ja taloudellisista ongelmista. Pitkän aikavälin elämänlaadun parantamista koskevaan kyselyyn vastasi yhteensä 413 terveydenhuollon ammattilaista 63 laitoksesta.

**Tulos**

Palovammojen hoidon kustannukset ja vaikutukset tehokkaaseen hoitoon?

**Esimerkki 9.1905**

Liikuntaharjoittelun vaikutukset LV:n uudelleenmuodostukseen suuren etummaisen sydäninfarktin (MI) jälkeen ovat edelleen kiistanalaisia. Reniini-angiotensiinijärjestelmän eston on osoitettu ehkäisevän kammion laajentumista ja haitallista remodelingia. Tämän vuoksi testasimme kroonisen sydäninfarktin rottamallissa, voisiko angiotensiini II -reseptorin salpaaminen lievittää liikunnan mahdollisia haitallisia vaikutuksia sydäninfarktin jälkeiseen uudelleenmuodostukseen.", "Urospuolisille Wistar-rotille tehtiin sepelvaltimoiden ligaatio tai näennäisoperaatio. Hoito losartaanilla (10 mg/kg/vrk) aloitettiin 1 viikko sydäninfarktin jälkeen, ja kohtalainen juoksumatolla tapahtuva liikunta (25 m/min, 60 min/vrk, 5 päivää/viikko) aloitettiin 2 viikkoa sydäninfarktin jälkeen. Systolisen ja diastolisen paineen ja tilavuuden suhteet mitattiin eristetyistä, punasoluperfuusioiduista, isovolumisesti lyövistä sydämistä 8 viikkoa MI:n jälkeen. Morfometriset mittaukset tehtiin sydämen trikromivärjätyistä poikkileikkauksista. Viittä eläinryhmää verrattiin: näennäisryhmä (n=13), kontrolli MI (MI; n=11), MI plus losartaani (MI-Los; n=13), MI plus liikunta (MI-Ex; n=10) ja MI plus liikunta ja losartaani (MI-Ex-Los; n=12).', 'Infarktin koko (% vasemmasta kammiosta, LV) oli samanlainen infarktiryhmissä [MI=43+/-4 %, MI-Los=49+/-2 %, MI-Ex=45+/-1 %, MI-Ex-Los=48+/-2 % (NS)]. Liikunta-, losartaani- ja liikunta+losartaanihoidot heikensivät kaikki samassa määrin infarktin jälkeistä LV:n laajenemista. Liikuntaharjoittelu lisäsi LV:n kehittynyttä painetta sekä käsittelemättömissä että losartaanilla hoidetuissa sydämissä (P<0,05 vs. muut MI-ryhmät). Lisäksi harjoitus johti ylimääräiseen arpien ohenemiseen hoitamattomissa sydämissä, kun taas arpien ohenemista ei havaittu infarktin jälkeisissä sydämissä, jotka saivat sekä losartaania että harjoitusta.

**Tulos**

Vaimentaako angiotensiini II -reseptorin salpaus liikuntaharjoittelun haitallisia vaikutuksia sydänlihaksen kammion uudelleenmuodostukseen rotilla?

**Esimerkki 9.1906**

Ihmissydän ilmentää tyypin 2 angiotensiinireseptoria (AT(2)), mutta sen toiminta on huonosti määritelty.", "Tässä tutkimuksessa selvitimme (1) AT(2)-reseptorin solullistä lokalisaatiota ja (2) AT(2)-reseptorin proteiinin ilmentymisen ja iskeemistä sydänsairautta sairastavien potilaiden sydämen toiminnan välistä suhdetta". Reseptorin lokalisaatio arvioitiin immunohistokemiallisesti ja proteiiniekspressio kvantifioitiin Western blotting -menetelmällä 22:lta sepelvaltimoiden ohitusleikkauksessa olleelta potilaalta (63,0+/-11,0 vuotta; miesten osuus 85 %) tuoreeltaan saaduista eteiskudoksista. Ennen leikkausta otettiin verta eteisnatriureettisen hormonin tason määrittämiseksi ja vasemman kammion toiminta arvioitiin ultraäänikardiografialla.", "Immunohistokemian tulokset osoittivat, että AT(2)-reseptori oli paikallistettu kardiomyosyyteihin eikä sitä esiintynyt fibroblasteissa, verisuonten sileissä lihaksissa tai verisuonten endoteelissä. Eteiskudoksissa oli havaittavissa eriasteista rakenteellista remodelingia, mutta AT(2)-reseptorin lokalisaatio ei ollut muuttunut missään kudosleikkeessä. AT(2)-reseptorin määrä korreloi negatiivisesti vasemman kammion loppudiastolisen diastolisen ulottuvuuden (r=-0,56, P<0,01), vasemman kammion laskennallisen massaindeksin (r=-0,51, P<0,02) ja plasman eteisnatriureettisen peptidin (ANP) pitoisuuden (r=-0,62, P<0,01) kanssa ja korreloi positiivisesti vasemman kammion ejektiofraktion (r=0,48, P<0,05) kanssa.

**Tulos**

Onko tyypin 2 angiotensiini II -reseptori alasreguloitunut sydämen vajaatoimintapotilaiden kardiomyosyyteissä?

**Esimerkki 9.1907**

Syvän hypotermisen verenkiertopysähdyksen (DHCA) jälkeinen useiden elinten vajaatoiminta voi johtua endoteelin toimintahäiriöstä ja apoptoosista. Pyrimme selvittämään, aiheuttaako DHCA endoteelin toimintahäiriöitä ja apoptoosia aivoissa, munuaisissa, keuhkoissa ja muissa kudoksissa.", "Anestetisoidut siat sydän- ja keuhkoverenkierron ohitusleikkauksessa olivat: (1) jäähdytettiin 18 asteeseen C, ja niiden verenkierto pysäytettiin (60 minuuttia) ja reperfusoitiin 37 asteessa C 90 minuutin ajan (DHCA, n = 8); tai (2) ajallisesti yhteensopiviin normotermisiin kontrolleihin ohitusleikkauksessa (CPB, n = 6). Aivo-, keuhko- ja munuaisverisuonten endoteelin toimintaa arvioitiin vasorelaksaatiovasteilla endoteelispesifiseen bradykiniiniin (BK) tai asetyylikoliiniin (ACh) ja sileän lihaksen spesifiseen nitroprussidiin.", "In vivo transkraniaaliset verisuonten verisuonten vasorelaksaatiovasteet ACh:lle olivat samankaltaisia näiden kahden ryhmän välillä. Pienikaliiberisissa aivovaltimoissa endoteelin relaksaatio (BK) oli heikentynyt CPB:ssä verrattuna DHCA:han (maksimi 55 % +/- 2 % [p < 0,05] vs. 100 % +/- 6 %). Keuhkovaltimon ACh-vasteet olivat vertailukelpoisia CPB:n (110 % +/- 10 %) ja DHCA:n (83 % +/- 6 %) välillä, mutta keuhkovaltimon vasteet olivat heikentyneet DHCA:ssa (109 % +/- 3 %, p < 0,05) suhteessa CPB:hen (137 % +/- 6 %). Munuaisvaltimoissa endoteelin (ACh) vasteet olivat heikentyneet DHCA:ssa (71 % +/- 13 %) suhteessa CPB:hen (129 % +/- 14 %). Apoptoosia (DNA:n tikapuutoksia) esiintyi pääasiassa pohjukaissuolen kudoksessa, ja sitä esiintyi useammin DHCA:ssa (56 %, p < 0,05) verrattuna normotermiseen CPB:hen (17 %) ja ohitusleikkauksen ulkopuolisiin kontrolleihin (0 %).

**Tulos**

Aiheuttaako hypoterminen verenkiertopysähdys verisuonten endoteelin toimintahäiriöitä ja apoptoosia?

**Esimerkki 9.1908**

Tutkiaksemme, osallistuuko adrenomedulliini, uusi istukan tuottama vasoaktiivinen peptidi, kohdun sisäisen kasvunrajoituksen yhteydessä tapahtuviin kohdun ja istukan hemodynaamisiin muutoksiin, tutkimme adrenomeduliinipitoisuuksien ja fetoplacentan verenkierron välistä korrelaatiota.", "Äidin ja napaverinäytteet kerättiin kohdunsisäisen kasvunrajoituksen komplisoimista raskauksista, joissa oli epänormaali napavaltimon doppler-löydös, ja kontrolliraskauksista. Adrenomedulliinipitoisuudet mitattiin spesifisellä radioimmunomäärityksellä, ja virtausnopeuskuvaukset tallennettiin kohdun, napavaltimon ja sikiön keskimmäisistä aivovaltimoista.", "Keskimääräiset adrenomedulliinipitoisuudet napaveressä olivat korkeammat (P <.05) potilailla, joilla oli kohdunsisäinen kasvun rajoittuminen (63,7 +/- 34,2 pg/ml; n = 16), kuin kontrollihenkilöillä (38,1 +/- 14,8 pg/ml; n = 16). Äidin adrenomedulliinipitoisuuksien ja napavaltimon pulsatiliteetti-indeksin välillä havaittiin merkittävä korrelaatio. Lisäksi sikiön adrenomedulliinipitoisuudet korreloivat negatiivisesti keskimmäisen aivovaltimon pulsatiliteetti-indeksin kanssa ja positiivisesti napavaltimon pulsatiliteetti-indeksin ja keskimmäisen aivovaltimon pulsatiliteetti-indeksin suhteen kanssa.

**Tulos**

Onko adrenomedulliini lisääntynyt fetoplacentaalisessa verenkierrossa kohdunsisäisessä kasvunrajoituksessa, johon liittyy epänormaaleja napavaltimon aaltomuotoja?

**Esimerkki 9.1909**

Pysyviin ja vakaviin aivovaurioihin liittyvien patofysiologisten tekijöiden varhainen havaitseminen tehohoitoa tarvitsevilla ennenaikaisilla lapsilla on vastasyntyneiden neurologian keskeinen kysymys. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, liittyykö aivoverenkierron CO2-reaktiivisuuden poikkeavuus suuren riskin erittäin pienipainoisilla vastasyntyneillä lapsilla vakavaan aivovammaan, joka osoitetaan ruumiinavauksessa tai neurologisessa kehitystutkimuksessa 18 kuukauden iässä.", "Aivoverenkierron CO2-reaktiivisuus (ksenon-133) mitattiin 18:lla koneellisesti hengitettävällä, vakavasti sairaalla, erittäin pienipainoisella vastasyntyneellä lapsella (raskausaika 26-32 viikkoa, syntymäpaino 630-1360 g) elämän ensimmäisten 36 tunnin aikana. Aivojen tilaa arvioitiin ruumiinavauslöydösten perusteella (n = 8) tai 18 kuukauden iässä Bayleyn kehitysasteikolla (n = 10).", "Kahdeksan imeväisen, joiden kehitys oli normaali 18 kuukauden iässä (vertailuryhmän keskiarvon +/- 2,5 SD:n sisällä), ja kahden imeväisen, joiden ruumiinavauslöydökset olivat normaalit, hiilidioksidin reaktiivisuuden mediaani oli 24,4 %/kPa hiilidioksidia (interkvarttiiliväli 14,7 - 41,2). Kahdella lapsella, joilla oli poikkeava kehitys (> 2,5 SD alle keskiarvon), ja kuudella lapsella, joilla oli hypoksis-iskeeminen enkefalopatia ruumiinavauksessa, CO2-reaktiivisuuden mediaani oli 3,4 %/kPa CO2 (interkvartiiliväli 8,0-11,7).

**Tulos**

Liittyykö aivoverenkierron CO2-reaktiivisuuden menetys vakaviin aivovaurioihin mekaanisesti ventiloitavilla hyvin pienipainoisilla vastasyntyneillä?

**Esimerkki 9.1910**

On ehdotettu, että sekä nekroosin että haiman ulkopuolisten nestekertymien varhainen lokalisointi kontrastia vahvistavalla tietokonetomografialla (CT) voi ennustaa vakavan akuutin haimatulehduksen lopputulosta. Näitä kahta oletusta arvioitiin.", "Tämä tutkimus käsittää 228 potilasta, joilla oli ensimmäinen akuutin haimatulehduksen kohtaus ja jotka otettiin vastaan klinikallamme vuosina 1987-1995 ja joiden kohdalla arvioitiin prospektiivisesti 72 tunnin kuluessa vastaanotosta tehdyn kontrastia vahvistavan tietokonetomografian ennustearvoa. Nämä CT-kuvat arvioitiin takautuvasti uudelleen haiman nekroosin ja haiman ulkopuolisen nestekertymän paikallistamiseksi. Kliinisinä parametreina käytettiin dialyysin ja keinoelvytyksen indikaatiota, haiman pseudokystien kehittymistä, leikkauksen (nekroosektomian) tarvetta ja kuolleisuutta.", "Haiman nekroosin ja ekstrapankreettisten nestekertymien esiintymisen ja kliinisten parametrien välillä oli merkitsevä korrelaatio.". Haiman nekroosin paikallisuudella ei ollut merkitystä taudin lopputuloksen kannalta, kun taas haiman ulkopuolisen nesteen kerääntymisen lisääntyminen oli samansuuntainen akuutin haimatulehduksen vakavuuden kanssa.

**Tulos**

Ovatko haiman ulkopuoliset nestekertymät ja niiden laajuus vakavan akuutin haimatulehduksen indikaattoreita?

**Esimerkki 9.1911**

Papilloomavirus on kohdunkaulan karsinoomaan liittyvä etiologinen tekijä. Papilloomavirus E2-proteiini pystyy säätelemään negatiivisesti papilloomien E6- ja E7-onkoproteiinien ilmentymistä. Siksi uutta, erittäin heikennettyä rokotevirusta, jota kutsutaan modifioiduksi rokotevirus Ankaraksi (MVA) ja joka kantaa papilloomaviruksen E2-geeniä, käytettiin ihmisen papilloomavirukseen liittyvien kasvainten hoitoon.", "Rekombinanttirokoteviruksen E2-geenin ilmentymisen analyysi tehtiin käänteisellä transkriptio-polymeraasiketjureaktiolla infektoiduista soluista eristetystä RNA:sta. E2-proteiinin osoittaminen tehtiin immunoprecipitaatiolla [(35)S]-metioniinilla merkityistä proteiineista, jotka oli eristetty infektoiduista soluista. MVA E2 -rekombinanttiviruksen terapeuttista vaikutusta ihmisen kasvaimiin testattiin alastomilla hiirillä, joilla oli HeLa-soluja inokuloimalla tuotettuja kasvaimia. Kymmenen alastoman hiiren sarjoihin, joilla oli erikokoisia kasvaimia, ruiskutettiin MVA:ta, MVA E2:ta tai fosfaattipuskuroitua suolaliuosta. Kasvaimen kokoa seurattiin viikoittain kasvun arvioimiseksi.", "MVA E2 -rekombinantti-virus ilmentää tehokkaasti E2-proteiinia BS-C-1-soluissa. Tämä proteiini pystyi in vivo tukahduttamaan papilloomaviruksen P105-promoottorin, joka kontrolloi E6- ja E7-onkoproteiinien ilmentymistä. Alastomilla hiirillä MVA E2 -virus vähensi kasvaimen kasvua erittäin tehokkaasti. Sitä vastoin kasvaimet jatkoivat kasvuaan hiirillä, joita hoidettiin MVA:lla tai PBS:llä. MVA E2:lla käsiteltyjen hiirten elinajanodote myös pidentyi kolmesta nelinkertaiseksi verrattuna MVA:ta tai PBS:ää saaneisiin eläimiin.

**Tulos**

Estääkö naudan papilloomaviruksen E2-geeniä kantava rokotevirus ihmisen kasvaimen kasvua?

**Esimerkki 9.1912**

Kirjoittajien tiedossa ei ole aiempaa raporttia virtsateiden levyepiteelipapilloomasta. On epävarmaa, onko levyepiteelipapillooman, condyloma acuminatumin ja verrokkikarsinooman välillä korrelaatiota.", "Kirjoittajat arvioivat virtsarakon levyepiteelipapillooman (5 virtsarakon ja 2 virtsaputken), condyloma acuminatumin (3 tapausta) ja verrokkikarsinooman (3 tapausta) kliinisiä ja patologisia piirteitä ja tekivät ihmisen papilloomaviruksen (HPV) DNA:n in situ -hybridisaatiotutkimuksia selvittääkseen, oliko HPV näille leesioille yhteinen piirre. Lisäksi tehtiin DNA-ploidian arviointi kuvasytometrialla ja p53:n immunohistokemiallinen värjäys.", "Virtsateiden levyepiteelipapilloomaa esiintyi iäkkäillä naisilla, ja sen kliininen kulku oli hyvänlaatuinen ja uusiutuminen harvinaista. Kaikki levyepiteelipapilloomat olivat HPV-DNA-negatiivisia ja DNA-diploidisia, eikä p53:n ydinkertymää esiintynyt tai esiintyi vain vähän. Virtsarakon kondylooma acuminata sisälsi HPV-DNA:ta, lisääntynyttä p53-proteiinin ilmentymistä ja aneuploidista DNA-pitoisuutta. Kaikkiin kolmeen condyloma acuminata -tapaukseen liittyi samanaikaisesti esiintyviä ulkoisten sukupuolielinten kondyloomia, ja kahdessa tapauksessa tarvittiin lantion eksenterisaatio hallitsemattoman laajenevan kasvun vuoksi. Virtsarakon verrokkikarsinoomaa esiintyi iäkkäillä potilailla. Kaikissa kolmessa verrucous-karsinoomatapauksessa HPV-dna:n ja DNA:n aneuploidisuus oli negatiivinen, ja niissä esiintyi johdonmukaista p53-ekspressiota.

**Tulos**

Onko virtsateiden levyepiteelipapillooma riippumaton condyloma acuminatasta?

**Esimerkki 9.1913**

Plasman von Willebrand-tekijän antigeenia (vWF:Ag) on käytetty endoteelin häiriöiden merkkiaineena useissa verisuonisairauksissa. Tässä tutkimuksessa vWF:Ag määritettiin, jotta voitaisiin arvioida endoteelisolujen toimintahäiriön vakavuutta primaarisessa keuhkoverenpainetaudissa (PPH) ja synnynnäiseen sydänsairauteen liittyvässä keuhkoverenpainetaudissa (CHD-PH) ja määrittää sen vaikutus lyhytaikaiseen eloonjäämiseen.", "Kliiniset, hemodynaamiset ja biokemialliset tiedot saatiin 11:ltä potilaalta, joilla oli PPH, ja 24:ltä potilaalta, joilla oli CHD-PH. Potilasryhmät olivat iältään ja keuhkovaltimopaineeltaan samanlaisia. vWF:Ag mitattiin elektroimmunodiffuusiolla. Potilaita seurattiin yhden vuoden ajan, ja tuolloin tutkimuksen alussa kerätyille tiedoille tehtiin univariaattiset ja monimuuttuja-analyysit. vWF:Ag oli suurentunut potilailla (normaali viitearvo 87 % +/- 23 % aktiivisuus, keskiarvo +/- SD), ja sen pitoisuudet olivat korkeammat PPH-ryhmässä (231 % +/- 89 %) verrattuna CHD-PH-ryhmään (127 % +/- 68 %) (P <.001). Monimuuttuja-analyysi osoitti, että eloonjäämiseen vaikuttivat keuhkoverenpainetaudin perussyy ja vWF:Ag-tasot, mutta eivät potilaan ikä, sukupuoli tai keuhkovaltimopaine. Seitsemällä 10:stä ei-selviytyjästä mutta vain neljällä 25:stä selviytyjästä oli PPH (P =.007). vWF:Ag oli 255 % +/- 90 % ei-selviytyjien ryhmässä ja 121 % +/- 54 % selviytyjien ryhmässä (P <.001).

**Tulos**

Korreloiko endoteelisolujen toimintahäiriö eri tavoin eloonjäämisen kanssa primaarisessa ja sekundaarisessa keuhkoverenpainetaudissa?

**Esimerkki 9.1914**

On edelleen kiistanalaista, parantaako H. pylori -infektion hoito NUD-oireita.", "Tämän kysymyksen selvittämiseksi toteutettiin kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu yhden keskuksen tutkimus, jossa oli peitelty jako.", "Yhdeksänkymmentä H. pylori -infektiota sairastavaa NUD-potilasta jaettiin satunnaisesti joko hoitoryhmään (50 potilasta) tai lumelääkeryhmään (40 potilasta). Hoitoryhmä sai omepratsolia, amoksisilliiniä ja klaritromysiiniä ja plaseboryhmä sai omepratsolia ja plaseboa 7 päivän ajan. Oireet arvioitiin viikoittain enintään 12 viikon ajan lääkityksen päättymisen jälkeen oirekyselylomakkeella. Myös gastriitin histologisten parametrien muuttumista arvioitiin.", "Infektio parani 41 potilaalla 48:sta hoitoryhmän potilaasta ja yhdelläkään plaseboryhmän potilaalla. Hoito- ja lumelääkeryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa oireiden keskimääräisissä pistemäärissä missään arviointipisteessä 12 viikkoon asti. Histologisten parametrien osalta aktiivisuus ja tulehdus, ei kuitenkaan atrofia tai suoliston metaplasia, paranivat merkittävästi hoitoryhmässä.

**Tulos**

Parantaako Helicobacter pylori -infektion hoito oireita ei-ulcer dyspepsiapotilailla - kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus?

**Esimerkki 9.1915**

Pitkän QT:n oireyhtymä on synnynnäinen sydämen repolarisaation poikkeavuus, joka aiheuttaa pyörtymistä ja äkkikuolemaa kammioperäisten takyarytmioiden, niin sanottujen torsades de pointes -oireyhtymien vuoksi. Tässä perinnöllisessä sydänsairaudessa sydämen sykkeen mukaan korjatun QT-välin arvo kasvaa usein yli 0,45 sekuntia 12-kytkentäisessä EKG:ssä.", "Ranskalaiskanadalaisilla esiintyvien asiaankuuluvien mutaatioiden löytäminen ja tunnistaminen uuttamalla genomista DNA:ta verinäytteistä ja yhdistämällä polymeraasiketjureaktio (PCR), yksijuosteinen konformatiivinen polymorfismi ja DNA:n sekvensointi.", "HERG-kaliumkanavan S5-alueella tunnistettiin uusi mutaatio. Kodonissa 564 CTA T korvattiin C:llä, jolloin leusiini vaihtui proliiniksi. Mutaatio oli kahdella perheenjäsenellä kahdessa eri sukupolvessa. Tähän kohtaan luotiin uusi restriktiokohta, mikä mahdollisti nopean diagnostisen testin kehittämisen PCR:n avulla. Tämän jälkeen HERG:n villityypin ja mutaation kaliumkanavan mRNA:t ekspressoitiin Xenopus laevis -oluissa.

**Tulos**

Aiheuttaako erillinen HERG-virhemutaatio L564P pitkän QT-ajan oireyhtymä yhdessä kanadalaisranskalaisessa perheessä?

**Esimerkki 9.1916**

Määrittää, esiintyykö protrombiinia follikulaarinesteessä ja ovatko protrombiinin aktivoitumisen entsymaattiset reitit samanlaisia kuin plasmassa.", "Follikulaarinestenäytteet, jotka kerättiin munasolujen keräyksen yhteydessä avusteisen lisääntymisteknologian menetelmää (ART) varten, analysoitiin hemostaattisten proteiinien paneelin varalta käyttämällä funktionaalisen, kromogeenisen ja Western-ligand blot -analyysin yhdistelmää.', 'ART-klinikka ja akateeminen tutkimuslaboratorio.', 'ART:n kohteena olevat naiset.', 'Ei ole.', 'Trombiinin muodostuksen ja trombiinia moduloivien järjestelmien komponenttien määrittäminen funktionaalisilla ja antigeenisillä määritysmenetelmillä.', 'Sekä protrombiinia että protrombinaasientsyymikompleksin komponentteja, joihin kuuluvat faktorit V, VII ja X, esiintyy follikulaarinesteessä. Muita hemostaattisia proteiineja, kuten tekijöitä VIII ja IX sekä vonWillebrandin tekijää, ei ole. Protrombiinin suora aktivoituminen trombiiniksi on samanlaista follikulaarinesteessä ja plasmassa. Kuten plasmassa, myös follikulaarinesteessä on sekä trombiinin että trombiinin muodostumisen estäjiä, kuten antitrombiinia, proteiini C:tä ja alfa2-makroglobuliinia.

**Tulos**

Onko ihmisen munasarjatulehdusnesteessä toiminnallisia järjestelmiä trombiinin tuottamiseksi ja moduloimiseksi?

**Esimerkki 9.1917**

Yksi rajoittavimmista sydänsiirtoa rajoittavista tekijöistä on sydänlihaksen rajallinen iskemia-aika. Uusi lähestymistapa tämän ajan pidentämiseksi on primaarisen kardioplegisen pysäytyksen yhdistelmä, jota seuraa jatkuva sepelvaltimoiden hapen persufflointi (COP) kaasumaisella hapella.", "Tätä tekniikkaa sovellettiin sian sydämiin, jotka siirrettiin ortotopisesti kardioplegisen pysäytyksen jälkeen alkuperäisellä (n = 5) ja modifioidulla (hyaluronidaasilisäys: n = 11) Bretschneiderin HTK-liuoksella ja 14 tuntia kestäneen hypotermisen säilytyksen jälkeen. Eri säilytystekniikoista riippuen muodostimme neljä ryhmää: (1) alkuperäinen HTK-liuos (HTK), n = 5; (2) muunnettu HTK-liuos (mHTK), n = 5; (3) muunnettu HTK-liuos ja COP (mHTK + COP), n = 6; ja (4) kontrollina viisi sydäntä siirrettiin sydänpysähdyksen jälkeen, kun ne oli pidätetty kardioplegisesti alkuperäisellä HTK-liuoksella ja kylmää iskemiaa oli kestänyt 3 tuntia, mikä oli verrattavissa kliiniseen rutiinimenettelyyn.', '14 tunnin konservoinnin ja ortotooppisen siirron jälkeen sydämen toiminnallinen palautuminen mHTK + COP-sydämissä oli samanlaista kuin kontrollisydämissä ja parani verrattuna molempien muiden ryhmien sydämiin. Hemodynamiikka oli merkitsevästi parempi mHTK + COP:lla säilötyissä sydämissä ja kontrolliryhmässä verrattuna HTK-sydämiin (P < 0,05), mutta ei merkitsevästi parempi verrattuna mHTK-sydämiin (dp/dt(max) % preoperatiivisesta +/- keskiarvon keskivirhe (SEM): mHTK + COP, 85 +/- 9; kontrolli, 85 +/- 10,5; mHTK, 59 +/- 14; HTK, 50 +/- 4). Sydämen teho (CO) oli % preoperatiivisesta: mHTK + COP, 68 +/- 5,4; kontrolli, 64 +/- 4; mHTK, 44 +/- 2,7; HTK, 25 +/- 11. Vasemman kammion sydänlihaksen ATP oli mHTK + COP-sydämessä 14,7 +/- 1 mikromol/g kuivapainoa (DW) ja kontrollissa 14,59 +/- 1,8 suurempi kuin mHTK-sydämessä 12,2 +/- 2,8 (P ei merkitsevä (n.s.) verrattuna mHTK + COP:hen ja kontrolliin) ja HTK-sydämessä 7,0 +/- 0,5 (P < 0,05 verrattuna mHTK + COP:hen ja kontrolliin). CK-MB prosentteina CK:sta ei osoittanut kasvua kummassakaan ryhmässä.

**Tulos**

Pidentääkö sepelvaltimoiden happipersufflointi yhdistettynä HTK-kardioplegiaan säilytysjaksoa sydämensiirrossa?

**Esimerkki 9.1918**

Kohdun infektiota esiintyy jopa 20 prosentissa ennenaikaisista synnytyksistä, ja se johtaa lisääntyneisiin dekiduaalisiin sytokiineihin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia interleukiini-1:n (IL-1) ja syklo-oksygenaasi-2:n (COX-2) estäjän NS-398 vaikutusta myometriumin prostaglandiinien (PG) tuotantoon ja COX-2:n ilmentymiseen.", "Ihmisen kohdun myosyyttejä stimuloitiin IL-1:llä (0-50 ng/ml) 24 tunnin ajan. PGE2, PGF2alfa ja 6-keto-F1alfa mitattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä. Sekä COX-1- että COX-2-proteiinit ja mRNA mitattiin western- ja northern blot -menetelmällä.", "IL-1 lisäsi PG-tuotantoa 6 tunnista alkaen, COX-2-proteiini lisääntyi 4 tunnista alkaen ja jatkoi lisääntymistään 24 tunnissa. COX-2 mRNA lisääntyi 2 tunnin kuluttua ja saavutti huippunsa 4 tunnin kuluttua. NS-398 esti PG:n tuotannon, mutta sillä ei ollut vaikutusta COX-2-proteiiniin tai mRNA:han.

**Tulos**

Stimuloiko interleukiini-1 ihmisen kohdun prostaglandiinituotantoa syklo-oksigenaasi-2:n ilmentymisen induktion kautta?

**Esimerkki 9.1919**

Empyeema on edelleen sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy. Thorakoskopia on osoittanut monipuolisuutensa keuhkopussitilan sairauksien hoidossa. Videoavusteisen rintakehäkirurgian (VATS) soveltuvuus dekortikaatioon empyseeman fibroottisen vaiheen hoidossa on epäselvä.", "VATS-evakuointi empyseeman poistamiseksi ja dekortikaatio tehtiin seitsemälletoista potilaalle, joilla oli keuhkopussitilainfektio. Tämä raportti perustuu retrospektiiviseen katsaukseen.", "Empieeman VATS-evakuointi ja dekortikointi onnistui 13 potilaalla 17:stä. Verenhukka oli 325 +/- 331 kuutiosenttimetriä. Keskimääräinen sairaalassaoloaika oli 18 +/- 10 päivää. Postoperatiivinen sairaalahoito oli 11 +/- 7 päivää. Rintaputket olivat paikoillaan 7 +/- 3 päivää. Operatiivisia kuolemantapauksia ei ollut.

**Tulos**

Onko videoavusteinen empyeeman poisto suositeltavin menettely pleuraalisen tilan infektioiden hoidossa?

**Esimerkki 9.1920**

CINC:ien ilmentymistä säädeltiin eri tavoin lipopolysakkaridilla stimuloiduissa rotan makrofageissa. Tutkimme, estävätkö tulehduskipulääkkeet samalla tavoin CINC:ien ilmentymistä lipopolysakkaridilla stimuloiduissa rotan makrofageissa.", "Rottien vatsakalvomakrofageja stimuloitiin lipopolysakkaridilla tulehduskipulääkkeiden (deksametasoni, prednisoloni ja hydrokortisoni) tai ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (indometasiini ja piroksikaami) läsnä ollessa. Kolmentyyppisten CINC:ien tuotanto ja mRNA-ekspressio mitattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä ja pohjoisella hybridisaatiolla.", "Tulehduskipulääkkeet; deksametasoni, prednisoloni ja hydrokortisoni, estivät annosriippuvaisesti CINC-1:n, -2:n ja -3:n tuotantoa, ja niiden estomallit olivat samankaltaisia keskenään. Lisäksi deksametasoni esti kunkin CINC:n mRNA-ekspressiota annoksesta riippuvaisesti. Sen sijaan steroideihin kuulumattomilla tulehduskipulääkkeillä, indometasiinilla ja piroksikaamilla ei ollut vaikutusta. Kunkin CINC:n ilmentymistä säädeltiin eri tavoin; CINC-1:n tuotanto oli suurimmillaan 12 tunnin kuluttua ja väheni hieman lipopolysakkaridistimulaation jälkeen, kun taas CINC-2:n ja CINC-3:n tuotanto lisääntyi 24 tuntiin asti. Deksametasoni esti CINC:ien tuotantoa ja mRNA:n ilmentymistä 9 tunnin kuluttua lipopolysakkaridistimulaatiosta.

**Tulos**

Estävätkö anti-inflammatoriset steroidit samalla tavalla kolmenlaisten CINC:ien ilmentymistä lipopolysakkaridilla stimuloiduissa rotan makrofageissa?

**Esimerkki 9.1921**

Keuhkovaurio kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen jälkeen on vakava komplikaatio imeväisille, joilla on synnynnäinen sydänsairaus ja keuhkoverenpainetauti. Keuhkoverenkierron palauttamisen jälkeen keuhkoihin tapahtuva neutrofiilien liiallinen sekvestoituminen viittaa siihen, että neutrofiilien ja keuhkojen endoteelin välinen vuorovaikutus on keuhkovaurion pääasiallinen syy.", "Tähän tutkimukseen otettiin 30 imeväislasta, joilla oli joko kammioväliseinän tai eteisväliseinän vika ja keuhkoverenpainetauti. Suoritimme jatkuvan keuhkoperfuusion täydellisen kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana 16 potilaalle (perfusoitu ryhmä) ja tavanomaisen kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen 14 potilaalle (kontrolliryhmä). PaO2/FiO2- ja neutrofiilimäärät arvioitiin välittömästi ennen leikkausta ja 24 tunnin kuluttua kardiopulmonaalisen ohituksen päättymisestä.", "PaO2/FiO2 oli korkeampi perfuusio- kuin kontrolliryhmässä, ja ero oli merkitsevä koko tutkimusjakson ajan. Neutrofiilien määrä laski molemmissa ryhmissä alle ohitusleikkausta edeltävien arvojen 30 minuutin kuluttua aortan avaamisesta, ja ero oli merkitsevä kontrolliryhmässä, mutta ei perfusoidussa ryhmässä. Leikkauksen jälkeisen hengitystuen kesto oli merkitsevästi lyhyempi perfusoidussa ryhmässä.

**Tulos**

Ehkäiseekö jatkuva keuhkoperfuusio sydän- ja keuhkoperäisen ohitusleikkauksen aikana keuhkovaurioita imeväisillä?

**Esimerkki 9.1922**

Viime aikoina on raportoitu lisääntyneestä apoptoosista spontaanisti hypertensiivisten rottien (SHR) sydämessä.", "Tutkitaan apoptoosin molekulaarista perustaa SHR-rottien vasemmassa kammiossa Bcl-2-proteiinin (joka suojaa apoptoosilta) ja Bax-proteiinin (joka toimii apoptoosin edistäjänä) ilmentymisen osalta. Lisäksi analysoimme alfa-adrenergisten reseptorien osuutta SHR:n vasemman kammion apoptoosiin.", "Tutkimus tehtiin käsittelemättömillä SHR:llä (n=16) ja SHR:llä, joita hoidettiin suun kautta selektiivisellä alfa1-reseptorin salpaajalla, doksatsosiinilla (10 mg/kg ruumiinpainoa kohti päivässä 15 päivän ajan) (n=16). Kontrolliryhmänä käytettiin Wistar-Kyoto (WKY) -rottien ryhmää (n=16).", "Käsittelemättömien SHR:ien vasemmassa kammiossa Bcl-2-proteiinin ilmentyminen lisääntyi merkittävästi ja Bax-proteiinin esiintyminen väheni. Bcl-2:Bax-suhde oli SHR:ssä korkeampi kuin WKY-rotilla, mikä viittaa anti-apoptoottiseen tilaan. Paradoksaalisesti sekä apoptoottisten sydänsolujen määrä että poly(ADP-riboosi)polymeraasin (PARP) 85 kDa:n fragmentin, joka on kaspaasi-3-aktiivisuuden merkkiaine, pilkkoutuminen olivat suurempia SHR:n vasemmassa kammiossa kuin WKY-rotilla, mikä viittaa apoptoottiseen tilanteeseen. Bax edistää solujen apoptoosia, kun se sitoutuu Bcl-2:een. Määritimme sitten Bax-Bcl-2-kompleksien runsauden kahden eläinryhmän vasemmassa kammiossa. Bax-Bcl-2-kompleksit olivat runsaampia SHR- kuin WKY-rotilla. Toisessa koesarjassa analysoimme doksatsosiinin aiheuttaman alfa1-adrenergisen salpauksen merkitystä edellä kuvatuissa mekanismeissa. Doksatsosiinihoito vähensi Bax-Bcl-2-kompleksien muodostumista SHR-rottien vasemmassa kammiossa, ja tähän liittyi 85kDa PARP:n määrän väheneminen ja apoptoottisten vasemman kammion solujen väheneminen.

**Tulos**

Muuttaako doksatsosiini Bcl-2- ja Bax-proteiinien ilmentymistä spontaanisti hypertensiivisten rottien vasemmassa kammiossa?

**Esimerkki 9.1923**

Tutkittiin mekanismia, jolla stimuloidut neutrofiilit (polymorfonukleaariset leukosyytit [PMN:t]) vaurioittavat keuhkoverisuonten endoteelia.", "Testattiin stimuloimattomien ja mekaanisesti stimuloitujen PMN:ien kykyä tarttua keuhkojen endoteelisoluihin ja siten muuttaa keuhkoverisuonten läpäisevyyttä. Kukin sarja suoritettiin 6 rotalla. PMN:ien stimuloimiseksi niitä sekoitettiin lasipullossa varovasti 10 sekunnin ajan.", "Keuhkojen perfusoiminen stimuloiduilla PMN:illä aiheutti viisinkertaisen läpäisevyyden kasvun verrattuna keuhkoihin, jotka perfusoitiin stimuloimattomilla soluilla. Tämä läpäisevyyden lisääntyminen estettiin kokonaan stimuloitujen PMN:ien esi-inkuboinnilla CD18-monoklonaalisella vasta-aineella. Läpäisevyyden lisääntyminen estettiin kokonaan myös superoksididismutaasilla (SOD) tai ksantiinioksidaasin (XO) estäjällä allopurinolilla. Mikään hoitoprotokolla ei vaikuttanut keuhkoverisuonten hemodynamiikkaan. SOD ei estänyt stimuloitujen PMN:ien kertymistä keuhkoihin, mutta allopurinoli esti sen osittain.

**Tulos**

Välittääkö endoteelisoluissa mahdollisesti tuotettu superoksidi neutrofiilien aiheuttamaa keuhkovauriota?

**Esimerkki 9.1924**

Gap junction -kanavat mahdollistavat suoran sähköisen kytkennän solujen välillä, ja niillä on tärkeä rooli homeostaasissa ja sähköisessä kytkennässä. Yksi rakoliitoksia muodostavista proteiineista, Connexin40 (Cx40), ilmentyy vain rajoitetusti elimistössä, ja sitä esiintyy verisuonissa sekä sydämen eteisessä ja johtumisjärjestelmässä. Olemme tutkineet, moduloidaanko Cx40:stä muodostuvia rakoliitoskanavia proteiinikinaasi-A-välitteisellä fosforylaatiolla.", "Viestintäpuutteinen ihmisen hepatoomasolulinja (SKHep1) transfektoitiin stabiilisti ihmisen Cx40-cDNA:lla, ja Cx40:n rakoliitoskanavien ominaisuuksia ja niiden modulointia cAMP:lla analysoitiin käyttämällä immunosytokemiaa, Western blottingia, kaksoispatsaanipistokytkentää ja väriainekytkentää.', '1 mM 8-Br-cAMP:n antaminen johti Cx40-proteiinin liikkuvuussiirtymään western blotissa ja lisäsi makroskooppista rakoliitosjohtokykyä soluparien välillä 46,2 +/- 12,0 % (keskiarvo +/- S.E.M., n = 8). Kontrolliolosuhteissa yksikanavakokeet paljastivat kolme yksikanavajohtokykyä noin 30, 80 ja 120 pS. Kun cAMP:ia lisättiin, havaittiin 46 ja 120 pS:n kanavajohtokykyjä. Monikerroksissa cAMP lisäsi myös Cx40-aukkoliitoskanavien läpäisevyyttä Lucifer-keltaiselle 58 %.

**Tulos**

Muokkaako ihmisen connexin40-aukkoliitoskanavia cAMP?

**Esimerkki 9.1925**

Tutkittiin genisteiinin roolia kasvutekijöiden (KGF ja EGF) vaikutuksessa HPV 16 DNA:sta immortalisoitujen ihmisen kohdunkaulan epiteelisolujen (HCE 16/3-solut) kasvuun.", "Genisteiini vaikutti kasvutekijöiden modulaatiovaikutukseen HCE 16/3-solujen kasvuun käyttämällä [3H]- tymidiini-inkorporaatiota, uPA:n immunokapselimääritystä ja tyrosiinikinaasimääritystä.", "Kasvutekijät stimuloivat HCE 16/3-solujen kasvua seerumittomassa väliaineessa. Genisteiini kuitenkin esti kasvutekijöiden kasvua stimuloivan vaikutuksen HCE 16/3 -soluihin ja vähensi myös KGF:n tehostamaa uPA:n eritystä tässä solulinjassa. Estävät vaikutukset saattavat liittyä siihen, että se heikentää kasvutekijöiden tyrosiinikinaasien aktiivisuutta.

**Tulos**

Estääkö [ Genisteiini kasvutekijöiden kasvua stimuloivan vaikutuksen HCE 16/3 -soluissa ]?

**Esimerkki 9.1926**

Ajoittaisen pneumaattisen puristuksen (IPC) on dupleksimenetelmällä osoitettu lisäävän poplitean valtimovirtausta normaaleissa jaloissa ja jaloissa, joissa on pinnallinen reisivaltimon tukos. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, parantaako IPC distaalista verenkiertoa jaloissa, joissa on vaikea infrapopliteaalinen sairaus.", "Kuusitoista kroonisesti iskeemistä jalkaa, joissa oli arterioanalyyttisesti osoitettu kruraali- tai polvitai jalkateräsairaus, tutkittiin ArtAssist-kompressiolaitteella tapahtuvan kompression aikana. Tämä laite tuottaa nopean kompression jalkaterään ja vasikkaan. Ihon laser-Doppler-virtausta mitattiin jatkuvasti distaalisen etujalan dorsaalisesta osasta. Tuloksia verrattiin kolmentoista samanikäisen normaalin kontrollihenkilön tuloksiin.", "Iskeemisissä jaloissa ihovirtauksen spontaanit muutokset ovat minimaalisia: keskimääräinen lepovirtaus istuma-asennossa oli 0,87 +/- 0,46 AU (Arbitrary Units). Kun kompressiolaite aktivoitiin, maksimivuo kasvoi 4,55 +/- 1,35 AU:iin. Ero oli tilastollisesti merkitsevä (p < 0,001). Tämä vaste oli samanlainen kuin normaaleilla kontrolleilla.

**Tulos**

Lisääkö nopea ajoittainen puristus ihon verenkiertoa kroonisesti iskeemisissä jaloissa, joissa on infrapopliteaalinen valtimotukos?

**Esimerkki 9.1927**

Selvittää, onko insuliiniresistenssillä (HOMA-mallin avulla laskettu IR) hallitseva rooli sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden klusteroitumisessa Aasian intialaisessa väestössä.", "Väestötutkimuksesta valittiin yhteensä 654 ei-diabeetikkoa, jotka olivat iältään > tai = 40-vuotiaita (miehiä 396: naisia 258). Heiltä arvioitiin paasto- ja 2 tunnin plasman glukoosipitoisuus, insuliinipitoisuus, painoindeksi (BMI), vyötärön ja lantion suhde (WHR) ja verenpaine. Faktorianalyysi suoritettiin käyttämällä periaatekomponenttianalyysiä (PCA), jossa käytettiin varimax-ortogonaalista rotaatiota jatkuvasti jakautuneista muuttujista, joiden katsottiin edustavan insuliiniresistenssioireyhtymän komponentteja, mukaan lukien laskettu IR.", "Sydän- ja verisuonitautien (CVD) riskimuuttujien pääklustereita oli miehillä kolme ja naisilla neljä. Insuliiniresistenssi, 2 h plasman glukoosi, insuliini ja liikalihavuus muodostivat pääalueen. Insuliiniresistenssi ei ollut yhteydessä verenpainetautiin. BMI oli yhteinen linkki kaikille kolmelle tekijälle miehillä ja kolmelle neljästä tekijästä naisilla.

**Tulos**

Selittääkö insuliiniresistenssi yksinään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden klusteroitumisen Etelä-Intiassa?

**Esimerkki 9.1928**

Raportoimme synnynnäistä sydänsairautta sairastaville lapsille istutetun itselaajenevan Wallstentin (Schneider, Sveitsi) varhais- ja keskipitkän aikavälin seurantatuloksista.", "Pallolaajenevien stenttien luontaiset puutteet saivat meidät kokeilemaan vaihtoehtoista stenttiä.", "Kahdellekymmenelle potilaalle istutettiin joulukuun 1993 ja kesäkuun 1997 välisenä aikana kahdessa laitoksessa 22 kertaa 25 itselaajenevaa Wallstenttiä. Keski-ikä oli 10,8+/-4,5 vuotta ja keskipaino 30,5+/-14,2 kg. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään: 1) Ryhmään I kuului 17 potilasta, joilla oli keuhkovaltimoiden ahtauma, 2) Ryhmään II kuului neljä potilasta, joilla oli laskimoiden ahtauma (yksi kuului molempiin ryhmiin). Kuudelletoista potilaalle tehtiin uudelleen katetrointi mediaanina 5,8 kuukautta (vaihteluväli 0,5-31, keskiarvo 8,1 kuukautta) stenttauksen jälkeen. Hemodynaamiset ja angiografiset muutokset toimenpiteiden jälkeen sekä komplikaatiot dokumentoitiin.", "Kaikki stentit asennettiin onnistuneesti aiottuun paikkaan. Ryhmässä I stentatun verisuonen kapein halkaisija kasvoi 4,1+/-1,5 mm:stä 8+/-2 mm:iin (95 %:n kasvu, p < 0,0001), kun taas systolinen painegradientti laski 24,6+/-15,8 mmHg:stä 12,1+/-11,4 mmHg:iin (51 %:n lasku, p = 0,001). Ryhmässä II kapeimman segmentin mittamuutokset kasvoivat 4,3+/-0,5 mm:stä 7,5+/-0,4 mm:iin (75 %:n kasvu, p = 0,003) ja painegradientti pieneni 5,0+/-2,9 mm:stä 0,9+/-1,0 mm Hg:iin (82 %:n lasku, p = 0,04) stentatun laskimokanavan yli. Kahden optimaalisesti sijoitetun stentin distaalinen migraatio tapahtui 24 tunnin kuluessa implantaatiosta. Uusintatetrisaatiossa huomattavaa neointimaalista sisäänkasvua (> 30 % laajennetusta halkaisijasta) todettiin 7:ssä (28 %) 25:stä implantoidusta stentistä. Tämä reagoi huonosti pallolaajennukseen. Neointimaaliselle sisäänkasvulle altistaviin tekijöihin kuuluivat halkaisijaltaan pienemmät stentit (<9 mm) ja pidempi aika implantoinnin jälkeen.

**Tulos**

Rajoittavatko itselaajenevien stenttien varhais- ja keskipitkän aikavälin komplikaatiot sen mahdollista käyttöä synnynnäistä sydänsairautta sairastavilla lapsilla?

**Esimerkki 9.1929**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, voiko C-tyypin natriureettisen peptidin (CNP) adenovirus-välitteinen geeninsiirto estää sepelvaltimoiden restenoottisia muutoksia pallovamman jälkeen sioilla in vivo.", "Geeniterapia restenoosin estämiseksi perkutaanisen transluminaalisen sepelvaltimoiden pallolaajennuksen (PTCA) jälkeen saattaa olla hyödyllistä, mutta se edellyttää menetelmää, jota voidaan soveltaa geenin in vivo -siirtoon sepelvaltimoon, sekä tehokasta vektoria, joka koodaa voimakasta antiproliferatiivista ainetta. Testasimme, voisiko CNP:n adenovirus-välitteinen geeninsiirto infiltraatioangioplastiapallokatetrin (IABC) avulla ehkäistä sepelvaltimoiden restenoottisia muutoksia pallovamman jälkeen.", "Pallolaajennus tehtiin sioille vasemman etummaisen laskevan ja vasemman ympärileikkaavan sepelvaltimon alueelle. Välittömästi pallolaajennuksen jälkeen pallolaajennuksen vaurioittamiin sepelvaltimosegmentteihin ruiskutettiin IABC:n kanssa joko CNP- (AdCACNP) tai beetagalaktosidaasi-geeniä (AdCALacZ) koodaavaa adenovirusliuosta. CNP:n ilmentymistä arvioitiin immunohistokemiallisella värjäyksellä ja syklisen guanosiini-3',5'-monofosfaatin (cGMP) mittauksella. Sepelvaltimon restenoottisia muutoksia arvioitiin sekä angiografisilla että histologisilla tutkimuksilla.", "CNP:n ilmentyminen sepelvaltimon mediaan ja adventitiaan oli voimakasta AdCACNP-transfektoituneessa segmentissä mutta ei AdCALacZ-transfektoituneessa segmentissä. AdCALacZ-transfektoidussa segmentissä verisuonten cGMP-tasot olivat yleensä alentuneet verrattuna käsittelemättömään segmenttiin, kun taas AdCACNP-transfektoidussa segmentissä verisuonten cGMP-tasot palautuivat. Angiografinen sepelvaltimoiden ahtauma oli merkittävästi pienempi AdCACNP-transfektoidussa segmentissä kuin AdCALacZ-transfektoidussa segmentissä. Histologinen tutkimus osoitti, että tämä saavutettiin ensisijaisesti sillä, että CNP-geenin siirto esti merkittävästi sepelvaltimon geometrisen uudelleenmuodostuksen.

**Tulos**

Estääkö C-tyypin natriureettisen peptidin paikallinen adenovirus-välitteinen siirto verisuonten uudelleenmuodostusta sian sepelvaltimoissa in vivo?

**Esimerkki 9.1930**

Testata hypoteesia, jonka mukaan neutrofiilien adheesio paisutettuun polytetrafluorieteeniin (ePTFE) ja dacroniin aiheuttaa solukuoleman.", "Verisuoniproteesien infektiot ovat vaikeita kliinisiä ongelmia, joihin liittyy liiallinen määrä kuolemia ja komplikaatioita. Neutrofiilien heikentyneen toiminnan on todettu olevan osallisena implantoitujen kardiovaskulaaristen laitteiden infektioissa. ePTFE ja Dacron ovat voimakkaita neutrofiilien ärsykkeitä, jotka voivat saada aikaan aktivoitumisreaktioita, kuten reaktiivisten happilajien tuotantoa, riippumatta eksogeenisistä/liukoisista agonisteista. Reaktiivisten happilajien, joita vapautuu väliaineeseen, kun neutrofiilejä haastetaan liukoisilla agonisteilla, tiedetään aiheuttavan itsetuhoa. Kirjoittajat pyrkivät siksi tutkimaan, vähentääkö neutrofiilien tarttuminen proteesimateriaaleihin neutrofiilien elinkelpoisuutta reaktiivisten happilajien tuotannon avulla.", "Neutrofiilejä kiinnitettiin pinnoille jopa 6 tunniksi. Solujen elinkelpoisuutta seurattiin propidiumjodidivärjäyksellä ja laktaattidehydrogenaasin vapautumisella.", "6 tunnin kuluessa ePTFE:hen ja Dacroniin tarttumisesta 59 % +/- 11 % ja 44 % +/- 5 % (n = 7) neutrofiileistä värjäytyi propidiumjodidilla. Plasmapinnoitetulla ePTFE:llä ja Dacronilla saatiin samankaltaisia tuloksia. Sitä vastoin alle 2 % neutrofiileistä, jotka olivat tarttuneet 6 tunnin ajan fibrinogeenillä, immunoglobiinilla tai sikiön nautaseerumilla päällystettyihin polystyreenipintoihin, oli positiivisia propidiumjodidin suhteen. Kalvojen läpäisevyyden lisääntymiseen propidiumjodidille liittyi laktaattidehydrogenaasin vapautumisen kaksi- tai kolminkertaistuminen. Neutrofiilien esikäsittely N-asetyyli-L-kysteiinillä, sytokalasiini D:llä tai siklosporiini A:lla vähensi merkittävästi propidiumjodidipositiivisten ePTFE- ja Dakroniin tarttuvien neutrofiilien määrää.

**Tulos**

Aiheuttaako neutrofiilien tarttuminen verisuoniproteesien pintoihin ei-apoptoottisen solukuoleman?

**Esimerkki 9.1931**

Tutkimus mekaanisen allodynian kehittymisen ja rotan selkäytimen selkäytimen selkäydinsarven sensorisen laminan primaaristen afferenttien terminaalien uudelleenjärjestäytymisen välisestä suhteesta rottien osittaisen selkäydinjuuren ganglionivamman jälkeen.", "Tutkia mekaanisen allodynian patologisia mekanismeja osittaisen selkäydinjuuren ganglionivamman jälkeen.", "Neuropaattista kipua aiheuttavan kokeellisen perifeerisen hermovamman jälkeen myelinoidut afferentit kuidut itävät selkäytimen selkäytimen sarven lamina II:een. Tähän laminaattiin liittyy nokiseptivispesifisiä neuroneja, joita ei yleensä stimuloi myelinoituneiden kuitujen syöttö mekaanisista reseptoreista. Näillä morfologisilla muutoksilla oletetaan olevan merkitystä kroonisen mekaanisen allodynian patogeneesissä, vaikka ei tiedetä, tapahtuuko tällaista morfologista muutosta selkäydinganglion vamman jälkeen.', 'Osittaisen selkäydinjuuren ganglionimurskavamman jälkeen mitattiin jalkaterän vetäytymisen aiheuttava mekaaninen voima von Freyn hiuksilla, ja myelinoidut primaariset afferentit merkittiin koleratoksiinin B-alayksikön piparjuuriperoksidaasilla, joka on selektiivinen myelinoidun kuidun merkkiaine, joka tunnistaa transganglioniset synapsit.', 'Osittaisen selkäydinjuuren ganglionimurskavamman jälkeen vastaavaan jalkaterään kehittyi mekaaninen allodynia 3 päivän kuluessa ja se säilyi koko kokeellisen ajan. Kahden ja neljän viikon kuluttua vammasta B-alayksikön piparjuuriperoksidaasipositiivisten kuitujen, oletettavasti myelinoituneiden afferenttien, havaittiin itävän selkäydinsarven lamina II:een vammapuolella, mutta ei kontralateraalisella kontrollipuolella.

**Tulos**

Muuttaako dorsaalisten juuriganglioiden vamma selkäytimen dorsaalisen sarvilaminan innervaatiota, joka on osallisena nociceptiossa?

**Esimerkki 9.1932**

Ihmisen ja lampaiden sikiöillä on lisääntynyt spontaani ja angiotensiini II:n stimuloima nielemisnopeus. Angiotensiini II ja typpioksidisyntaasi on paikallistettu aivojen janokeskuksiin. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, vaikuttaako keskeinen typpioksidi angiotensiini II:n aiheuttaman sikiön nielemisen säätelyyn.", "Kuusi tiineenä olevaa uuhta, joilla oli melkein synnyttäviä yksisikiöisiä sikiöitä, valmistettiin kroonisesti sikiön verisuoni- ja sivukammiokatetreilla sekä sähkökortikogrammi- ja ruokatorven elektromyogrammielektrodeilla. Kahden tunnin kontrollijakson jälkeen sikiöille annettiin sivukammiossa sartainjektioita (1 ml) angiotensiini II:ta (3,2 mikrog; aika 2 tuntia) ja N-omega-nitro-L-arginiinimetyyliesteriä (3 mg; aika 3 tuntia) sekä toistuva angiotensiini II -injektio (3,2 mikrog; aika 5 tuntia). Kaikki sikiöt saivat lisäksi kontrollitutkimuksena keinotekoista aivo-selkäydinnestettä sivukammiossa edellisenä päivänä.", "Angiotensiini II -injektio lisäsi merkitsevästi sikiön keskimääräistä +/- SEM nielemistä (0,9 +/- 0,1 - 2,7 +/- 0,4 nielemistä/min). N-omega-nitro-L -arginiinimetyyliesteri vähensi sikiön nielemistä merkittävästi alle perusnielemisnopeuden (0,4 +/- 0,1 nielemistä/min), eikä nieleminen lisääntynyt toisella angiotensiini II -annoksella (typpioksidin salpauksen yhteydessä).

**Tulos**

Muuntaako typpioksidi angiotensiini II:n aiheuttamaa juomiskäyttäytymistä lampaiden sikiöillä?

**Esimerkki 9.1933**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia p53- ja sykliini D1 -geenien ilmentymisen arvoa ennustettaessa peittyvien imusolmukemetastaasien riskiä pään ja kaulan levyepiteelisolusyöpäpotilailla (HNSCC).", "Sykliini D1:n ja p53:n ilmentymistä arvioitiin immunohistokemiallisella analyysillä 32 HNSCC-potilaalla, joilla oli kliinisesti ja radiologisesti negatiiviset imusolmukkeet ja joilla histologisessa tutkimuksessa osoitettiin metastaasien esiintyminen (pN+). Kontrollina käytettiin 64 pään ja kaulan alueen syöpäpotilaan ryhmää, joilla oli histologisesti negatiiviset laterokervikaaliset imusolmukkeet (pN0).", "Sykliini D1:n ja p53:n ilmentymistä havaittiin 42:ssa (43,7 %) ja 48:ssa tapauksessa (50 %). Sykliini D1:n ilmentyminen korreloi merkittävästi kasvaimen laajenemisen ja pitkälle edenneen kliinisen vaiheen kanssa (p =.002 ja p =.001). Yksimuuttujaregressioanalyysissä sykliini D1:n ilmentyminen korreloi merkitsevästi okkultoituneiden imusolmukemetastaasien esiintymisen kanssa (p =.0007), ja se pysyi itsenäisenä ennustajana monimuuttujaregressioanalyysissä (p =.0059).

**Tulos**

Ennustaako sykliini D1:n ilmentyminen peittyneitä etäpesäkkeitä pään ja kaulan alueen syöpäpotilailla, joilla on kliinisesti negatiiviset kaulan imusolmukkeet?

**Esimerkki 9.1934**

Vaikka ionisoivan säteilyn (IR) on osoitettu vähentävän verisuonten seinämän restenoosia ja intimahyperplasiaa (IH), annokseen liittyvä seinämävaurio ja atrofia ovat mahdollisia haitallisia sivuvaikutuksia. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan säteilyherkistämisstrategia voi parantaa IR:n aiheuttamaa in vivo -vaskulaaristen sileiden lihassolujen (VSMC) inhibitiota ilman, että se vaikuttaa apoptoottiseen solukuolemaan.", "28 uusiseelantilaisen valkoisen kanin oikeanpuoleinen yhteinen kaulavaltimo (CCA) vahingoittui ja sille asetettiin matalan virtauksen olosuhteet IH:n edistämiseksi. CCA transfektoitiin adenovirusvektorilla, joka sisälsi sytosiinideaminaasi (CD) -geenin (1 x 10(9) PFU/ml). Tämän jälkeen annettiin suonensisäisesti 5-Fluorosytosiinia (5-FC), aihiolääkettä, joka CD:n avulla muuttuu säteilyherkistäväksi aineeksi 5-fluorourasiiliksi (5-FU). CCA altistettiin 5 Gy:n IR-säteilylle 24 tunnin ajan. Intimaali/mediaalinen (I/M) pinta-alan ja paksuuden suhde määritettiin 14 päivän kuluttua kerätyistä CCA:ista. VSMC:n proliferatiivisia ja apoptoottisia indeksejä arvioitiin immunohistokemiallisesti.", "I/M-pinta-alan havaittiin pienenevän 50 prosenttia kaneilla, joita hoidettiin IR:llä ja IR + CD/5-FC:llä (0,19 +/- 0,03 ja 0,18 +/- 0,02) verrattuna käsittelemättömiin kontrolleihin (UC) (0,37 +/- 0,06) (P = 0,005). Tätä havaintoa vahvisti I/M-paksuuden väheneminen IR-ryhmissä [0,47 +/- 0,13 (IR), 0,41 +/- 0,11 (IR + CD/5-FC), 0,61 +/- 0,17 (UC)] (P = 0,007). Proliferoivien VSMC-solujen määrä oli huomattavasti pienempi, kun IR yhdistettiin CD/5-FC:hen (4,17 +/- 1,16 vs. 2,97 +/- 1,09 log-muunnettua solua/mm(2), P < 0,07). Apoptoosi oli samanlainen kaikissa ryhmissä.

**Tulos**

Tehostaako geeniterapia säteilyn antiproliferatiivista vaikutusta intimahyperplasiassa?

**Esimerkki 9.1935**

C57BL/6J-Min/+ (Min/+) -hiirellä on Apc:n sukusolumutaatio, ja siksi se on malli perinnölliselle adenomatoottiselle polypoosille ja sporadiselle paksusuolen ja peräsuolen syövälle. Min/+-suolen limakalvolla on huomattava taipumus spontaaniin adenooman muodostumiseen. Kurkumiini on fenolinen antioksidantti, joka tunnetaan kasvainten vastaisista ja immuunijärjestelmää säätelevistä toiminnoistaan in vitro. Kurkumiini ehkäisee adenooman muodostumista Min/+-hiirillä mekanismilla, joka saattaa liittyä sen immunomoduloiviin ominaisuuksiin.", "Tutkiaksemme suoliston immuniteetin ja kurkumiinin aiheuttaman kasvainvasteen välistä suhdetta käytimme immunohistokemiaa kuvaamaan kurkumiinihoidon vaikutusta suoliston immuunivaikuttajasoluihin Min/+-hiirillä.

**Tulos**

Liittyykö kurkumiinin aiheuttama suolistokasvainten esto suoliston immuunisoluprofiilin muutoksiin?

**Esimerkki 9.1936**

Bakteerien siirtyminen ruoansulatuskanavan kautta on ratkaiseva vaihe vatsansisäisten infektioiden patogeneesissä. Arvioimme, edistääkö Enterococcus faecalis -bakteerin adheesiitti ja virulenssitekijä aggregaatioaine (AS) bakteerien translokaatiota ja paksusuolen limakalvon invaasiota ex vivo -kokeessa.", "Urospuolisten Wistar-rottien paksusuolen limakalvo asetettiin modifioituun Ussing-järjestelmään. Kammion limakalvopuoli täytettiin E. faecalis OG1X:pAM721 (AS-positiivinen) tai E. faecalis OG1X (AS-negatiivinen) -suspension kanssa. Serosapuoli täytettiin steriilillä Dulbeccon modifioidulla Eaglen elatusaineella. Paksusuolen limakalvon invaasion arvioimiseksi limakalvopuolta inkuboitiin 2,5 tuntia AS-positiivisten tai AS-negatiivisten enterokokkien suspensiolla. Pesun jälkeen molemmille puolille lisättiin gentamysiini- ja penisilliini G -liuosta kudosviljelyalustassa solunulkoisten bakteerien tappamiseksi. Tämän jälkeen limakalvo poistettiin järjestelmästä, pestiin, lysoitiin Triton X-100:lla ja homogenoitiin. Elinkykyiset sisäiset bakteerit määritettiin määrällisesti levittämällä homogenaatin sarjalaimennokset Todd-Hewittin liemiagarilevyille. Bakteerien translokaation kvantifioimiseksi näytteet, jotka otettiin eri ajankohtina serosapuolelta, levytettiin Todd-Hewittin liemiagarilevyille ja määritettiin pesäkkeitä muodostavat yksiköt (CFU).", "AS-positiivisen E. faecalis -kannan OG1X:pAM721 invaasio paksusuolen limakalvoon oli merkittävästi suurempi kuin AS-negatiivisen kannan OG1X invaasionopeus (2,88 log(10) CFU/ml vs. 1,73 log(10) CFU/ml; P = 0,02). Yhdenkään testatun kannan ei kuitenkaan havaittu siirtyvän limakalvon puolelta serosaaliselle puolelle 4 tunnin inkubaatioajan kuluessa.

**Tulos**

Edistääkö aggregaatioaine Enterococcus faecalis -bakteerin paksusuolen limakalvon invaasiota ex vivo -mallissa?

**Esimerkki 9.1937**

Vaikka jotkut tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkärit, joilla on terveellisiä henkilökohtaisia tottumuksia, keskustelevat erityisen todennäköisesti ennaltaehkäisystä potilaidensa kanssa, tietojemme mukaan kukaan ei ole julkaissut tietoja, joissa testattaisiin, lisäävätkö lääkärin uskottavuutta ja potilaiden motivaatiota omaksua terveellisempiä tottumuksia lääkärin paljastukset omasta terveellisestä käyttäytymisestään.", "Kaksi lyhyttä terveyskasvatusvideota ruokavalion ja liikunnan parantamisesta tuotettiin ja näytettiin koehenkilöille (n1 = 66, n2 = 65) Emory-yliopiston yleislääketieteellisen klinikan odotushuoneessa Atlantassa, Ga:ssa. Toisessa videossa lääkäri paljasti lisäksi puoli minuuttia tietoa henkilökohtaisista terveellisistä ruokavalio- ja liikuntakäytännöistään, ja hänen työpöydällään oli näkyvillä pyöräilykypärä ja omena (lääkärin paljastusvideo). Toisessa videossa ei ollut keskustelua henkilökohtaisista käytännöistä eikä omenaa ja pyöräilykypärää (kontrollivideo).", "Lääkärin paljastusvideon katsojat pitivät lääkäriä yleisesti ottaen terveempänä, jossain määrin uskottavampana ja motivoivampana kuin kontrollivideon katsojat. He pitivät lääkäriä myös erityisesti uskottavampana ja motivoivampana liikunnan ja ruokavalion suhteen (P < tai = .001).

**Tulos**

Parantaako lääkärin terveiden henkilökohtaisten käyttäytymistapojen paljastaminen uskottavuutta ja kykyä motivoida?

**Esimerkki 9.1938**

CO2-pneumoperitoneumin vaikutuksesta kasvainsoluihin, jotka leviävät portaalijärjestelmästä maksaan ruoansulatuskanavan pahanlaatuisten sairauksien laparoskooppisen leikkauksen aikana, tiedetään vain vähän. Siksi suunnittelimme tutkimuksen, jossa tutkittiin CO2-pneumoperitoneumin vaikutusta porttilaskimoon istutettuihin syöpäsoluihin kanin mallissa.", "Välittömästi porttilaskimon sisäisen inokulaation jälkeen 2.5x10(5) VX2-syövän soluja, kanit saivat joko CO2-pneumoperitoneumia 10 mmHg:n paineella 30 minuutin ajan (pneumoperitoneumryhmä, n = 14) tai pelkkää laparotomiaa 30 minuutin ajan (laparotomiaryhmä, n = 14).", "Syövän kyhmyjen lukumäärä (p<0,01) ja pinta-ala (p = 0,045) maksan pinnalla päivänä 17 olivat suurempia pneumoperitoneumryhmässä kuin laparotomiaryhmässä. Halkaisijaltaan > 3,0 mm:n suuruisten syöpäkyhmyjen esiintyvyys oli suurempi pneumoperitoneumryhmässä kuin laparotomiaryhmässä (p<0,001).

**Tulos**

Parantaako hiilidioksidia sisältävä pneumoperitoneum kaniinien porttilaskimoon istutettujen syöpäsolujen maksametastaaseja?

**Esimerkki 9.1939**

Vaikka diabeetikoilla on usein ruoansulatuskanavan komplikaatioita, mahalaukun limakalvon toimintaa diabeteksessa ei ole dokumentoitu hyvin.", "Tutkia paaston vaikutusta mahalaukun limakalvoon C57BL/KsJ-db +/+ db (db/db) -hiirillä, jotka ovat geneettisesti ei-insuliiniriippuvaisia diabeetikkoja.', 'Veren glukoosipitoisuuksia, mahalaukun limakalvon morfologiaa ja mahalaukun limakalvon määrää tutkittiin ennen 18 tunnin paastoa ja sen jälkeen, kun db/db-hiiret ja niiden ei-diabeettiset lajitoverit (db/m) olivat paastonnut 18 tuntia ja saaneet vapaasti vettä.', 'Vaikka 18 tunnin paasto alensi sekä db/db- että db/m-hiirten veren glukoosipitoisuuksia, paasto vähensi mahalaukun limakalvoon kiinnittyvän limakalvon määrää ja aiheutti verenvuotomaisia mahalaukun vaurioita vain db/db-hiirissä. Paaston jälkeen etanolin oraalinen anto aiheutti paljon vakavampia mahavaurioita db/db- kuin db/m-hiirille. Edellä mainitut paaston aiheuttamat mahalaukun vauriot, kuten verenvuotovauriot, limakalvon häviäminen ja lisääntynyt herkkyys etanolille, pahenivat diabeteksen keston pidentyessä. Glukoosin nauttiminen juomavedessä paaston aikana tasoitti verensokerin laskua ja esti mahalaukun limacin määrän vähenemisen ja mahalaukun limakalvovaurioiden muodostumisen db/db-hiirillä.

**Tulos**

Aiheuttaako paastoaminen mahalaukun limakalvon eheyden heikkenemistä ei-insuliiniriippuvaisilla diabeetikoilla ( db/db ) hiirillä?

**Esimerkki 9.1940**

Useat tutkimukset tukevat tulehduksen merkitystä sepelvaltimoiden ateroskleroosin ja epävakaiden sydänoireyhtymien patogeneesissä. Tunnetuista proinflammatorisista sytokiineista kuitenkin vain interleukiini-6:n kohonneet plasmapitoisuudet on yhdistetty epästabiiliin angina pectorikseen. Pyrimme tutkimaan muiden tärkeimpien proinflammatoristen sytokiinien plasmapitoisuuksia samankaltaisissa kliinisissä tilanteissa ja määrittämään tulehduksen ja epävakaiden sepelvaltimo-oireyhtymien välisen yhteyden laajuuden mittaamalla eri proinflammatoristen sytokiinien pitoisuuksia potilailta, joilla oli vakaa ja epävakaa angina pectoris.", "Mittasimme plasman interleukiini-1-beeta- (IL-1beeta), tuumorinekroositekijä alfa- (TNF-alfa) ja interleukiini 6:n (IL-6) pitoisuudet 97 potilaalta: 67:llä, joilla oli vakaa angina pectoris, 24:llä, joilla oli epästabiili angina pectoris, ja 15:llä terveellä kontrolliryhmällä.", "IL-1beta-pitoisuuksien keskiarvo oli merkitsevästi korkeampi potilailla, joilla oli epästabiili angina pectoris, verrattuna potilaisiin, joilla oli vakaa angina pectoris (p =.009). IL-6-tasot olivat merkitsevästi korkeammat kuin kontrollipotilailla sekä vakaata angiinaa sairastavilla että epävakaata angiinaa sairastavilla potilailla (p =.031 ja.006). TNF-alfa-tasoissa ei havaittu merkittäviä eroja.

**Tulos**

Ovatko verenkierrossa olevat IL-1beta , protromboottinen sytokiini , koholla epästabiilissa angina pectoriksessa verrattuna stabiiliin angina pectorikseen?

**Esimerkki 9.1941**

Solujen immuunivasteiden indusoiminen melanosyyttispesifisille entsyymeille, kuten tyrosinaasiperheen proteiineille, on useiden melanooman immunoterapiaa koskevien kliinisten tutkimusten tavoitteena. Tyrosinaasiin liittyvä proteiini-2 (TRP2) on houkutteleva malliantigeeni C57BL/6-hiirillä tehtäviin prekliinisiin tutkimuksiin, koska hiiren B16-melanooma ilmentää sitä luonnostaan ja itsereaktiiviset sytolyyttiset T-lymfosyytit (CTL) voivat tunnistaa sen. Tässä kuvaamme pyrkimyksiä kehittää geneettistä immunisaatiota dendriittisillä soluilla (DC) melanooman immunoterapiaa varten tässä kliinisesti merkityksellisessä järjestelmässä.", "Rekombinantti adenovirukset, jotka koodaavat vihreää fluoresoivaa proteiinia (Ad-EGFP) ja hiiren TRP2:ta (Ad-mTRP2), rakennettiin Cre-loxP-välitteisellä rekombinaatiolla. DC:tä tuotettiin in vitro luuytimen esiasteista ja transdusoitiin Ad-EGFP:llä tai Ad-mTRP2:lla. Hiiret immunisoitiin suoraan injektoimalla adenovirus tai injektoimalla Ad-transduktoitua DC:tä. Kasvainimmuniteetin induktiota arvioitiin laskimonsisäisellä haastamisella B16-melanoomasoluilla ja kokeellisesti indusoitujen keuhkometastaasien laskennalla.", "Ad-EGFP:llä transduktoitujen DC:iden virtaussytometrinen analyysi osoitti endogeenista fluoresenssia, joka johtui EGFP:n sytoplasmaattisesta ekspressiosta 30-60 prosentissa soluista. Ad-EGFP:llä transdusoidussa DC:ssä näkyi samanaikaisesti DC-spesifinen merkkiaine NLDC145 ja niiden solupinnalla oli runsaasti MHC- ja kustannusmuuntomolekyylejä. DC:n transduktio Ad-mTRP2:lla johti TRP2:n voimakkaaseen solunsisäiseen ilmentymiseen, joka voitiin helposti havaita immunovärjäyksellä. Tärkeää on, että hiirten immunisointi viljellyllä Ad-mTRP2-transduktoidulla DC:llä esti täysin keuhkometastaasien kehittymisen B16-melanoomasolujen suonensisäisen haasteen jälkeen. Tämä silmiinpistävä suojavaikutus havaittiin sekä laskimonsisäisellä että ihonalaisella DC-immunisaatioreitillä. T-solujen alaryhmien in vivo -vähentäminen viittasi siihen, että Ad-mTRP2-transduktoidulla DC:llä tehdyn immunisoinnin suojavaikutus koski sekä CD8+- että CD4+-T-soluja.

**Tulos**

Aiheuttaako dendriittisoluihin perustuva geneettinen immunisaatio hiirissä hiiren TRP2:ta koodaavalla rekombinantilla adenoviruksella tehokkaan melanooman vastaisen immuniteetin?

**Esimerkki 9.1942**

Sydäninfarktin akuutissa vaiheessa ilmenevien patologisten Q-aaltojen ennustetta ei ole määritetty. Tutkimme, liittyvätkö uudet Q-aallot akuutin ST-nousun saaneiden potilaiden EKG:ssä itsenäisesti huonompaan lopputulokseen ensimmäisen sydäninfarktin jälkeen.", "Uusien Q-aaltojen esiintyminen tai puuttuminen EKG:ssä arvioitiin 481 potilaalla, jotka olivat tulleet sairaalaan 4 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta ja jotka satunnaistettiin saamaan joko kaptopriilia tai lumelääkettä 2 tunnin kuluessa sydäninfarktin streptokinaasihoidosta. Ventrikulografia tehtiin 22+/-6 vuorokauden kuluttua, ja kuolleisuus saatiin selville 5,6 vuoden mediaaniseurannassa. Uudet Q-aallot liittyivät pienempään ejektiofraktioon (51+/-13 % vs. 61+/-12 %, P<0,0001), suurempaan loppusystolisen tilavuuden indeksiin (37 ml vs. 28 ml, P<0,001) ja lisääntyneeseen sydänkuolleisuuteen 30 vuorokauden kuluttua (7 % vs. 2 %, P=0,01) ja seurannassa (17 % vs. 7 %, P=0,002). Monimuuttuja-analyysissä ikä (P<0,01), uudet Q-aallot esittelyhetkellä (P<0,01) ja aiempi angina pectoris (P=0,046) olivat riippumattomia sydänkuolleisuuden ennustajia, kun taas satunnaistaminen kaptopriiliin ja aika oireiden alkamisesta streptokinaasin antamiseen eivät olleet.

**Tulos**

Ennustavatko uudet Q-aallot EKG:ssä itsenäisesti lisääntynyttä sydänkuolleisuutta ensimmäisen ST-nousuinfarktin jälkeen?

**Esimerkki 9.1943**

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa jokaisesta potilaasta satunnaistamishetkellä kerättyjä perustietoja voidaan käyttää potilaspopulaation kuvaamiseen, hoitoryhmien vertailukelpoisuuden arviointiin, tasapainoisen satunnaistamisen aikaansaamiseen, hoitovertailujen mukauttamiseen ennusteellisten tekijöiden perusteella ja alaryhmäanalyysien tekemiseen. Arvioimme tällaisten käytäntöjen laajuutta ja laatua tärkeimmissä kliinisiä tutkimuksia koskevissa raporteissa.", "Otos 50 peräkkäisestä kliinistä tutkimusta koskevasta raportista saatiin neljästä tärkeimmästä lääketieteellisestä aikakauslehdestä heinä-syyskuun 1997 aikana. Taulukoimme yksityiskohtaiset tiedot perustietojen käytöstä vakiolomakkeella.", "Useimmissa tutkimuksissa esitettiin perustietojen vertailukelpoisuus taulukossa.", "Useimmissa tutkimuksissa esitettiin perustietojen vertailukelpoisuus taulukkona. Nämä taulukot olivat usein kohtuuttoman laajoja, ja noin puolet tutkimuksista käytti lähtötilanteen vertailussa epäasianmukaisesti merkitsevyystestejä. Satunnaistamismenetelmät, mukaan lukien mahdollinen ositus, oli usein kuvattu puutteellisesti. Tutkimuksissa ei ollut juurikaan johdonmukaisuutta sen suhteen, käytettiinkö kovariaattikorjausta, ja kriteerit, joiden perusteella valittiin lähtötilanteen tekijät, joita varten korjausta tehtiin, olivat usein epäselviä. Useimmissa tutkimuksissa painotettiin yksinkertaisia korjaamattomia tuloksia, ja kovariaattikorjauksella oli yleensä vain vähäinen ero. Kahdessa kolmasosassa raportteja esitettiin alaryhmien tuloksia, mutta useimmiten ilman asianmukaisia tilastollisia testejä vuorovaikutuksen osoittamiseksi. Monissa raporteissa painotettiin liikaa alaryhmäanalyysejä, joiden tilastollinen teho oli usein riittämätön.

**Tulos**

Käytetäänkö kliinisissä tutkimuksissa alaryhmäanalyysejä ja muita ( väärin ) perustietoja?

**Esimerkki 9.1944**

Nuppuhiivan paritteluferomonivasteen aikana mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasikaskadin (MAP-kinaasi) aktivoituminen johtaa hyvin tunnettuihin muutoksiin sytoskeletolin organisaatiossa ja geeniekspressiossa. Geenien alueellinen uudelleenorganisoituminen tuman sisällä on dokumentoitu nisäkässolujen solutyyppien erilaistumisen aikana, mutta hiivan tuman morfologiasta zygootin muodostumiseen liittyvän merkittävän transkriptionaalisen uudelleenohjelmoinnin aikana ei ole aiemmin ollut tietoa.", "We find that in response to mating pheromone, budding yeast nuclei nuclei assumen a unusual dumbbell shape, reflecting a spatial separation of chromosomal and nucleolar domains. Kromosomaalisen alueen sisällä telomeeripesäkkeet säilyvät ja säilyttävät niihin liittyvän Sir-proteiinien täydennyksen. Nukleoli sen sijaan omaksuu uudenlaisen kupinmuotoisen morfologian ja sijoittuu distaalisesti paritusprojektiokärkeen nähden. Vaikka mikrotubuluksia tarvitaan tähän suuntautumiseen projektiokärkeen nähden, mikrotubulukset tai aktiinipolymerisaatio eivät ole välttämättömiä havaituille muutoksille ytimen muodossa. Huomaamme, että feromonivaste-MAP-kinaasireitin aktivointi STE4:n tai STE11:n ektooppisella ilmentymisellä johtaa identtiseen ydin- ja nukleolaariseen uudelleenorganisoitumiseen ilman feromonia. Myöhemmän vaiheen efektoreina toimivien MAP-kinaasien Fus3p:n ja Kss1p:n tai transkriptiosäätimen Ste12p:n mutaatio estää ytimen muodon muutokset, kun taas Ste12p:n yliekspressio edistää käpylehmänmuotoisia ytimiä ilman feromonia.

**Tulos**

Aiheuttaako mAP-kinaasi-signalointi ydinorganisaation uudelleenjärjestäytymistä orastuvassa hiivassa?

**Esimerkki 9.1945**

Hedelmäkärpäsen Drosophilan Inscuteable-proteiini lokalisoituu neuroblastien apikaaliseen solukuorelle ja ohjaa mitoosin aikana mitoottisen karan apikaalis-basaalista suuntautumista sekä Numb- ja Prospero-proteiinien basaalista lokalisoitumista. Inscuteablen epäsymmetrinen lokalisaatio käynnistyy neuroblastien delaminaation aikana sitoutumalla suoraan Bazookaan, apikaalisesti lokalisoituneeseen proteiiniin, joka sisältää PDZ-domeeneiksi kutsuttuja proteiinien vuorovaikutusmotiiveja. On epäselvää, miten apikaalisesti lokalisoitunut Inscuteable ohjaa epäsymmetristä solunjakautumista.", "Uuden 70 kDa:n proteiinin nimeltä Partner of Inscuteable (Pins) ja heterotrimeerisen G-proteiinin alfa-alayksikön havaittiin sitoutuvan spesifisesti Inscuteablen funktionaaliseen domeeniin in vivo. Pinsin ennustettu sekvenssi sisälsi tetratriko-peptiditoistoja (TPR) ja motiiveja, jotka liittyvät Galfa-proteiinien sitoutumiseen. Pins kolokalisoitui Inscuteablen kanssa solun apikaalisella kuorella interfaasissa ja mitoottisissa neuroblasteissa. Pinsin epäsymmetrinen lokalisaatio edellytti sekä Inscuteablea että Bazookaa. Epiteelisoluissa, jotka eivät ilmentäisi Inscuteablea, Pins ei paikallistunut apikaalisesti, mutta se saattoi rekrytoitua apikaaliselle kuorelle Inscuteablen ektooppisen ilmentymisen avulla. Pins-mutaatioissa nämä epiteelisolut eivät kärsineet, mutta neuroblasteissa ilmeni vikoja mitoottisen karan suuntautumisessa ja Numbin ja Mirandan basaalisessa epäsymmetrisessä lokalisaatiossa metafaasin aikana. Vaikka Inscuteablen lokalisaatio pins-mutanteissa käynnistyi oikein neuroblastien delaminaation aikana, Inscuteable jakautui sytoplasmaan homogeenisesti mitoosin aikana.

**Tulos**

Suuntaako Inscuteablea ja Galphaa sitovaa proteiinia Pins sisältävä proteiinikompleksi epäsymmetrisiä solunjakautumia Drosophilassa?

**Esimerkki 9.1946**

Pentobarbitaalia (PB) käytetään laajalti lyhytaikaisena rauhoittavana ja kouristuksia ehkäisevänä lääkkeenä, jonka sivuvaikutuksena on lihasjänteyden rentoutuminen. Tutkimme PB:n aiheuttamaa nikotiinisen asetyylikoliinireseptorin (nAChR) kanavavirtojen estoa käyttämällä patch-clamp-tekniikkaa yhdessä ultranopean liuoksenvaihtojärjestelmän kanssa. Valmisteena käytettiin HEK293-soluissa ohimenevästi ekspressoituja rotan aikuistyypin nAChR-kanavia. 1 mM asetyylikoliinin applikointi pieniin soluihin tai ulospäin oleviin laastareihin osoitti ohimenevää virtaa, jolla oli nopea aktivointi- ja desensitisaatiokinetiikka. PB:n lisääminen asetyylikoliinia sisältävään liuokseen johti virran hajoamisen aikavakion ja huippuvirran amplitudin pienenemiseen alkaen pitoisuuksista, jotka olivat > 0,01 mM PB. NAChR-kanavien esi-inkubointi PB:llä johti huippuvirran amplitudin pienenemiseen ilman, että nAChR-kanavien kilpailevasta estosta johtuva aktivaatio- ja desensitisaatiokinetiikka muuttui. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että d-tubokurariinin vaikutuksen tavoin PB:n aiheuttama nAChR-kanavavirtojen esto voidaan selittää avoimen kanavan ja kilpailevan eston yhdistelmällä.

**Tulos**

Onko pentobarbitaalilla kurarin kaltaisia vaikutuksia aikuistyypin nikotiinisen asetyylikoliinireseptorin kanavavirtoihin?

**Esimerkki 9.1947**

Suuret meperidiinipitoisuudet estävät N-metyyli-D-aspartaatti- (NMDA-) reseptorikanavia kanavan estomekanismeilla. Solunulkoinen pH säätelee NMDA-reseptorikanavien aktiivisuutta ja lääkeherkkyyttä. Tutkimme solunulkoisen pH:n vaikutusta Xenopus-okosyyteissä ilmentyneiden epsilon/zeta-heteromeeristen NMDA-reseptorikanavien herkkyyteen meperidiinille. Epsilon1/zeta1-, epsilon2/zeta1-, epsilon3/zeta1- ja epsilon4/zeta1-kanavien esto meperidiinillä oli riippuvainen pH:sta, ja esto oli suurempi happamassa pH:ssa ja vähäisempi emäksisessä pH:ssa. pH:n muutokset vaikuttivat vain vähän meperidiinisalpauksen jännitteestä riippuvuuteen, kun taas affiniteetti meperidiiniin väheni huomattavasti emäksisessä pH:ssa. Lisäksi meperidiinin vuorovaikutus Mg(2+)-blokin kanssa väheni emäksisessä pH:ssa. Koska pH vaikuttaa vain vähän meperidiinin protonoituneen muodon prosenttiosuuteen, muutokset meperidiinin sitoutumiskohdan ominaisuuksissa voivat olla mukana mekanismeissa, joilla pH muuttaa meperidiinin tehoa.

**Tulos**

Riippuuko meperidiinin aiheuttama n-metyyli-D-aspartaattireseptorin kanavan esto solunulkoisesta pH:sta?

**Esimerkki 9.1948**

Laboratoriomme on osoittanut, että täydellisen laparotomian jälkeen esiintyy huomattavasti enemmän soluvälitteistä immunosuppressiota kuin anestesian tai hiilidioksidipneumoperitoneumin (CO2) jälkeen. Osoitimme lisäksi, että postoperatiivinen immunosuppressio on yhteydessä viillon pituuteen. Toiset tutkijat uskovat, että laparotomian jälkeen havaittu immunosuppressio johtuu vatsakalvon altistumisesta pienille määrille kiertävässä ilmassa olevaa lipopolysakkaridia. He uskovat, että laparoskooppiseen leikkaukseen liittyvä paremmin säilynyt immuunijärjestelmän toiminta johtuu siitä, että vatsaontelon ilmakontaminaatio vältetään. Tutkiaksemme tätä hypoteesia määrittelimme ja vertailimme postoperatiivisia lymfosyyttien proliferaatiomääriä a) huoneilmassa tehdyn laparotomian, b) CO2-kammiossa tehdyn laparotomian, c) CO2-insufflaation ja d) pelkän anestesian jälkeen hiirimallissa.", "Naaraspuoliset C3H/He-hiiret (n = 21) jaettiin satunnaisesti neljään ryhmään: a) anestesian kontrolli, b) ilmalaparotomia, c) CO2-laparotomia ja d) CO2-insufflointi. Kontrollihiirille ei tehty mitään toimenpidettä. Ryhmän 2 eläimille tehtiin täydellinen keskiviivan viilto (xiphoidista pubikseen) ja altistettiin huoneilmalle 20 minuutin ajan, minkä jälkeen ne leikattiin kiinni. Ryhmän 3 hiirille tehtiin täydellinen keskiviivan viilto suljetussa CO2-kammiossa 20 minuutin ajan, ja ryhmän 4 hiirille insuffloitiin CO2-kaasua 4-6 mmHg:n paineella 20 minuutin ajan. Pernasolut kerättiin kaikista eläimistä päivänä 2 toimenpiteiden jälkeen. Lymfosyyttien proliferaatio arvioitiin sen jälkeen käyttämällä ei-radioaktiivista kolorimetristä MTS/PMS-järjestelmää 72 tuntia konkanavaliini-A-stimulaation jälkeen.", "Lymfosyyttien proliferaatiossa ei ollut merkittävää eroa ilma- ja CO2-laparotomiaryhmien välillä. Lymfosyyttien proliferaatio anestesiakontrolli- ja CO2-insufflatioryhmissä oli merkitsevästi suurempaa kuin sekä ilma-laparotomiaryhmissä (p<0,05) että CO2-laparotomiaryhmissä (p<0,05) (p-arvot Tukey-Kramerin testillä). Anestesiakontrolli- ja CO2-pneumoperitoneumaryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa.

**Tulos**

Onko lymfosyyttien proliferaatio hiirillä täydellisen laparotomian jälkeen sama riippumatta siitä, suoritetaanko se suljetussa hiilidioksidikammiossa vai huoneilmassa?

**Esimerkki 9.1949**

Aiemmissa tutkimuksissa on esitetty, että säteilytyksen jälkeinen GH-puutos johtuu GHRH:n erityksen vähenemisestä, koska monet potilaat pystyivät vapauttamaan GH:ta eksogeenisen GHRH-stimulaation jälkeen. GHRH:n supramaximaalisia annoksia käytettiin kuitenkin, ja vaste saattaa heikentyä ajan myötä sädehoidon jälkeen. Arvioimme uudelleen GHRH:n annos-vastekäyrän kallon sädehoidon jälkeisillä potilailla ja kontrolleilla.", "Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus.", "Tutkittiin viittä aikuista miespuolista lapsuusiän aivokasvaimista pitkäaikaisesti eloonjäänyttä (mediaani-ikä 21,8 vuotta (18,4-26,7); 13,7 vuotta (11,4-15,7) sädehoidon jälkeen, >30Gy) ja viittä vastaavaa kontrollia. GHRH(1-29)NH(2):n laskimonsisäinen bolus annettiin annoksina, jotka vastasivat nuorten miesten annos-vastekäyrien ala- (0,05 mikrog/kg) ja ylärajaa (0,15 mikrog/kg), sekä vakioannoksena supramaximaalinen annos (1. 0 mikrog/kg). GH mitattiin ennen stimulaatiota, 2 minuutin välein ensimmäisen tunnin ajan ja 5 minuutin välein toisen tunnin ajan. Kaikki tutkimukset suoritettiin satunnaisesti.", "Merkittävästi alhaisemmat GH-pitoisuuksien huippuarvot ja käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) esiintyivät säteilytetyssä ryhmässä, jossa käytettiin 0.15 mikrog/kg (mediaanihuippu säteilytetty, 4. 5mU/l vs. mediaanikontrollit, 37,4mU/l; P<0,01) ja 1,0 mikrog/kg (mediaanihuippu säteilytetty, 4,8mU/l vs. mediaanikontrollit, 15,2mU/l; P<0,05) GHRH(1-29)NH(2). Säteilytetyillä koehenkilöillä GH-tuotos kasvoi asteittain GHRH(1-29)NH(2 ) -annosten kasvaessa (AUC:n mediaani: 122mU/l.min vs. 179mU/l.min vs. 268mU/l.min; P=0,007), mikä heijastaa aivolisäkkeen muuttunutta herkkyyttä ja vähentynyttä reagointikykyä.

**Tulos**

Onko GH-vaste matala-annoksiselle bolus-kasvuhormonia vapauttavalle kasvuhormonille ( GHRH ( 1-29 ) NH2 ) heikentynyt potilailla, joilla on pitkäaikainen sädehoidon jälkeinen GH-puutos?

**Esimerkki 9.1950**

Kirurgin suorittama ultraäänitutkimus on yhä useammin osa potilaiden ensiarviointia tylpän tai läpäisevän vamman jälkeen. Tällä hetkellä useimmat laitokset ottavat sydämen ja sydänpussin ja sydänpussitilan subxyphoid- tai subcostal-näkymän sekä vatsan ultraäänitutkimuksen kolmesta näkymästä, jotta voidaan havaita veri sydänpussissa tai kolmella riippuvaisella vatsan alueella.", "Edellä mainittujen näkymien lisäksi kuvataan vasemmanpuoleinen parastemaalinen standarditransversaalinen transthorakaalinen näkymä. Tämä helpottaa sydänpussin visualisointia silloin, kun subksifoidista tai subkostaalista näkymää ei voida saada anatomisista syistä (kapea subksifoidinen tila) tai paikallisten tekijöiden (kipu, murtumat, ihonalainen emfyseema tai rintakehän seinämän ruhje) vuoksi.", "Transthorakaalinen näkymä voi olla hyödyllinen potilailla, joilla subksifoidista näkymää on vaikea saada tavanomaisen lähestymistavan avulla. Useimmilla potilailla saadaan erinomainen näkymä sydänpussista ja kammioista, mikä nopeuttaa hemoperikardiumia sairastavien potilaiden diagnoosia ja hoitoa.

**Tulos**

Onko tranthorakaalinen ultraäänitutkimus vaihtoehto subksifoidiselle ultraäänitutkimukselle hemoperikardiumin diagnosoinnissa läpäisevässä prekordiaalisessa traumassa?

**Esimerkki 9.1951**

Koska otsalohkoepilepsian (FLE) leikkaustulokset ovat suhteellisen huonoja, leikkaustuloksen ennustetekijöiden tunnistaminen on erittäin tärkeää.", "FLE-leikkauksen ennustetekijöiden tunnistamiseksi analysoimme 61 potilaan (keski-ikä leikkauksen yhteydessä 19,2 vuotta) tiedot, joille oli tehty leikkausta edeltävä arviointi ja resektiivinen leikkaus otsalohkossa. Leikkauksen jälkeinen seuranta oli 0,5-5 vuotta (keskiarvo 1,78). Viidelläkymmenelläyhdeksällä potilaalla oli MRI:llä havaittavissa oleva leesio. Histopatologisessa tutkimuksessa todettiin dysplasiaa (57,4 %), kasvainta (16,4 %) tai muita vaurioita (26,2 %). Kolmekymmentä postoperatiivisesti kohtauksettomia potilaita verrattiin 31 kohtauksettomaan potilaaseen kliinisen anamneesin, kohtausten semiologian, EEG:n ja neurokuvantamistietojen, resekoidun alueen ja postoperatiivisten tietojen, mukaan lukien histopatologiset tiedot, osalta.", "Kolme preoperatiivista ja kaksi postoperatiivista muuttujaa olivat yhteydessä huonoon lopputulokseen: yleistyneet epileptiformiset purkaukset, yleistynyt hidastuminen, kallonsisäisten elektrodien käyttö, magneettikuvauksessa havaittu epätäydellinen resektio ja postoperatiiviset epileptiformiset purkaukset. Ainoa preoperatiivinen tekijä, joka liittyi kohtauksettomuuteen, oli yleistyneiden EEG-oireiden puuttuminen. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että vain yleistyneiden EEG-oireiden puuttuminen ennustaa itsenäisesti lopputulosta. Lisäksi somatosensorisen auran esiintyminen, sekundaarisesti yleistyneet kohtaukset ja negatiivinen magneettikuvaus todettiin huonojen leikkaustulosten riippumattomiksi riskitekijöiksi.

**Tulos**

Ennustaako eEG leikkaustulosta leesionaalisessa otsalohkoepilepsiassa?

**Esimerkki 9.1952**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli testata, osallistuuko perusfibroblastikasvutekijä (bFGF) arterioidun laskimosiirteen uudelleenmuodostukseen.", "Kaneille tehtiin in vivo -geeninsiirto ja kaulavaltimoiden väliset laskimosiirteet. Ulkoisen kaulalaskimon segmentit infektoitiin adenoviruksella, joka ilmentää antisense bFGF RNA:ta (Ad.ASbFGF) 1 x 10(10) PFU/ml:n annoksella, jotta estettäisiin bFGF:n uusi synteesi laskimosiirteen seinämän soluissa. Kontrollikaniineja käsiteltiin joko beetagalaktosidaasia koodaavalla adenoviruksella (Ad.lacZ) 1 x 10(10) PFU/ml tai kantaja-aineella (fosfaattipuskuroitu suolaliuos [PBS]). Kolmen vuorokauden kuluttua kerättiin kolme siirteensiirrettä hoitoryhmää kohti ASbFGF-RNA:n geeniekspression määrittämiseksi käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla. Kaniinit lopetettiin, ja perfuusio kiinnitettiin 2 kuukauden kuluttua siirrosta. Laskimotransplanttien ja normaalien valtimoiden seinämän kokonaispaksuus ja luumenin ympärysmitta mitattiin poikkileikkauksista. ASbFGF-käsitellyn ryhmän ja kontrolliryhmän laskettua keskimääräistä tangentiaalista jännitystä (+/-SD) verrattiin merkitsevyyden varmistamiseksi. Siirteet värjättiin immunohistokemiallisesti bFGF-proteiinin tuotannon arvioimiseksi.", "Ainoastaan Ad.ASbFGF-geenillä infektoidut siirteet ekspressoivat ASbFGFRNA:ta. Ad.ASbFGF-geenillä käsitellyillä siirteillä oli pienempi tangentiaalinen jännitys (10,9 +/- 2,3 dynes/cm(2)) kuin pelkällä PBS:llä (22 +/- 2,8 dynes/cm(2)) tai Ad.lacZ-käsitellyillä kontrolleilla (20,6 +/- 5,4 dynes/cm(2); P <.001). Tangentiaalinen jännitys Ad.ASbFGF-ryhmässä oli verrattavissa normaaliin kaulavaltimoon (13,9 +/- 2,1 dynes/cm(2)). Ero seinämän keskimääräisessä kokonaispaksuudessa oli merkitsevä kolmen hoitoryhmän välillä: Ad.ASbFGF, 164 +/- 3,4 mikrom); Ad.lacZ, 100 +/- 3,3 mikrom); ja PBS, 96 +/- 3,6 mikrom); P <.01). Luminaalinen ympärysmitta ei eronnut ryhmien välillä. Ad.ASbFGF:llä käsitellyn laskimosiirteen seinämä koostui paksuista kerroksista keskittyneitä sileitä lihassoluja ja elastiinisäikeitä, toisin kuin kontrollin arterialisoitujen laskimosiirteiden sienimäinen ulkonäkö. bFGF-proteiinin vähenemistä havaittiin vain Ad.ASbFGF-käsitellyssä ryhmässä.

**Tulos**

Vähentääkö adenoviirivälitteinen antisense-RNA:n ilmentäminen perusfibroblastikasvutekijälle tangentiaalista rasitusta arterioiduissa laskimosiirteissä?

**Esimerkki 9.1953**

Keuhkonsiirto on varteenotettava vaihtoehto kystistä fibroosia sairastaville potilaille. Nykyinen spirometriaan ja elämänlaadun heikkenemiseen perustuva valintastrategia johtaa korkeaan kuolleisuuteen jonotuslistalla. Tarkastelimme keuhkonsiirtoon hyväksyttyjen kystistä fibroosia sairastavien potilaiden potilaskertomuksia selvittääksemme, voisiko keuhkojen hemodynamiikka osaltaan ennustaa elinajanodotetta.", "Keuhkonsiirtoon hyväksyttiin 45 kystistä fibroosia sairastavaa potilasta: 11 kuoli odotuslistalla (ryhmä I), 24:lle tehtiin elinsiirto (ryhmä II), ja 10 odottaa edelleen (ryhmä III). Arvioinnin aikana kirjattiin spirometria, hapentarve, valtimoveren happijännityksen suhde sisäänhengitetyn hapen fraktioon (PaO (2)/FIO (2)), valtimoveren hiilidioksidijännitys (PaCO (2)), 6 minuutin kävelytestin tulokset, oikean kammion ejektiofraktio, kaikukardiografia ja keuhkojen hemodynamiikka. Vertailimme ryhmän I, II ja III potilaiden tietoja. Ryhmässä II vertailtiin myös arviointihetkellä ja elinsiirron ajankohtana kerättyjä tietoja odotusaikana tapahtuneen heikkenemisen arvioimiseksi.", "Odotusaika, spirometria, 6 minuutin kävelytestin tulokset ja oikean kammion ejektiofraktio eivät eronneet toisistaan kolmen ryhmän välillä. Ryhmien I ja II välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero PaO (2)/FIO (2), PaCO (2), keuhkovaltimon keskipaineen, sydänindeksin, keuhkovaltimon kiilapaineen ja intrapulmonaalisen shuntin osalta. Ryhmissä I ja III todettiin tilastollisesti merkitseviä eroja keuhkovaltimon keskipaineen, PaO (2)/FIO (2) -arvon ja systeemisen verisuoniresistanssin indeksin osalta. Ryhmien II ja III välillä ei havaittu eroja. Vertailu ryhmän II sisällä osoitti keuhkojen hemodynamiikan merkittävää heikkenemistä odotusaikana.

**Tulos**

Osoittaako keuhkojen hemodynamiikka osaltaan keuhkonsiirron ensisijaisuuden kystistä fibroosia sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1954**

Keuhkojen ksenotransplantaatiota rajoittaa tällä hetkellä hyperakuutti hylkiminen, jota osittain välittävät ksenoreaktiiviset luonnolliset vasta-aineet ja komplementti. Siirrännäiset sikojen elimet, jotka ilmentävät ihmisen komplementin säätelyproteiinia CD59, ovat parantaneet eloonjäämistä sikojen ja kädellisten välisissä ksenotransplantaatiomalleissa.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida siirrännäisiä sikojen keuhkoja, jotka ilmentävät ihmisen komplementin säätelyproteiinia CD59, sikojen ja ihmisten välisessä ksenotransplantaatiomallissa.', 'Siirtogeenisten sikojen keuhkot (n = 5, koeryhmä) ja ulkokasvatettujen sikojen keuhkot (n = 6, kontrolliryhmä) perfusoitiin tuoreella ihmisverellä keskipakopumpun kautta ex vivo -piirissä. Toiminnallisia tietoja kerättiin koko perfuusion ajan. Immunoglobuliini- ja komplementtitutkimukset tehtiin perfuusionäytteistä, ja kudosleikkeistä tehtiin sekä histologisia että immunofluoresenssianalyysejä.", "Keskimääräinen keuhkojen eloonjäämisaika koeryhmässä oli pidempi kuin kontrolliryhmässä, 240 +/- 0 minuuttia verrattuna 35,3 +/- 14,5 minuuttiin, P-arvon ollessa pienempi kuin.01. Kokeellisessa ryhmässä havaittiin keuhkovaskulaarisen vastuksen pienentynyt nousu 15 minuutin kohdalla (343 +/- 87 mmHg. L(-1). min(-1), toisin kuin kontrolliryhmässä (1579 +/- 722 mm Hg. L(-1). min(-1); P <.01). Keuhkojen komplianssi 15 minuutin kohdalla oli parempi koeryhmässä kuin kontrolliryhmässä (9,31 +/- 1,41 ml. cm(-2) H(2)O ja 4,11 +/- 2,84 ml. cm(-2) H(2)O; P <.01). SC5b-9:n muodostuminen plasman perfuusioon oli viivästynyt koeryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Kudosleikkeiden immunofluoresenssitutkimus osoitti immunoglobuliini G:n, immunoglobuliini M:n, C1q:n ja C3:n yhtä suuret laskeumat molemmissa ryhmissä, ja C9:n laskeuma oli vähäisempää koeryhmässä.

**Tulos**

Suojaavatko ihmisen CD59:ää ilmentävät siirtogeeniset sikojen keuhkot vammoilta sikojen ja ihmisten välisessä ksenotransplantaatiomallissa?

**Esimerkki 9.1955**

Ymmärtää paremmin B-solujen aktivoitumista MS-taudissa analysoimalla MS-taudin aivoista löytyvää immunoglobuliinin (Ig)G-raskaan ketjun vaihtelevan alueen (VH) repertuaaria ja vertaamalla sitä aivojen VH-sekvensseihin henkilöillä, joilla on subakuutti sklerosoiva panencefaliitti (SSPE) - krooninen tuhkarokkoviruksen (MV) aiheuttama aivotulehdus - jolle on ominaista antigeenivetoinen oligoklonaalinen IgG-reaktio MV-antigeeneille.', 'MS-taudin aivoselkäydinnesteen ja -plakkien oligoklonaalisen IgG:n spesifisyyttä ja merkitystä MS-taudin patogeneesille ei tunneta.', 'Nested PCR:llä monistettiin ja sekvensoitiin uudelleenjärjestäytyneen IgG:n raskasperäisen ketjun VH-repertuaari kolmen akuutin MS-taudin aivojen plakeissa ja kolmessa SSPE-taudin aivoissa. Kustakin kudoksesta saatujen VH-sekvenssien edustava populaatio sovitettiin yhteen tunnettujen 51 funktionaalisen VH:n sukusegmentin kanssa. Tämän perusteella kirjoittajat määrittivät lähimmän VH-perheen sukusegmentin sekä somaattisten mutaatioiden asteen ja sijainnin kunkin ainutlaatuisen IgG:n osalta.", "Kuten odotettavissa oli antigeenivetoisessa vasteessa MS-antigeeneja vastaan, useimmat SSPE-aivojen VH-sekvenssit olivat mutaantuneet laajasti verrattuna lähimpiin sukusegmentteihinsä. Lisäksi SSPE:n VH-sekvensseihin kertyi korvaavia mutaatioita mieluiten komplementaarisesti määrittäville alueille (CDR) suhteessa runkoalueisiin - ominaisuuksia, joita tavallisesti havaitaan antigeenivetoisessa valikoitumisessa. VH-perheen ja itulinjan käytön vertailu osoitti myös, että jokaisella SSPE-aivolla oli oma ainutlaatuinen IgG-vasteensa. Kun kirjoittajat vertasivat VH-vastetta MS-plakeissa ja SSPE:ssä, MS-taudin VH-sekvenssit olivat myös mutaantuneet laajalti, niissä esiintyi ensisijaisesti korvaavien mutaatioiden kasautumista CDR-alueilla ja ne olivat ainutlaatuisia jokaisessa MS-aivossa.

**Tulos**

Paljastuuko MS- ja SSPE-aivojen immunoglobuliini G:n raskaan ketjun sekvenssien vertailu antigeenivasteesta?

**Esimerkki 9.1956**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia muskariinikolinergisen reseptorin (m2AChR) solunsisäistä uudelleenjakautumista ja reseptorin fosforylaation ja geenien transkription roolin taustalla olevia mekanismeja rotan sydämessä sepsiksen eri vaiheissa.", "Sepsis indusoitiin CLP:llä (cecal ligation and puncture). m2AChR:n tiheyttä sarcolemmal- ja kevytvesikkelifraktioissa tutkittiin käyttämällä [3H]-kinuklidinyylibentsilaattia ([3H]-QNB). m2AChR:n fosforylaatiota tutkittiin merkitsemällä sydänlihaksen ATP-allas perfusoimalla eristetyt sydämet [32P]H3PO4:lla, minkä jälkeen fosforyloitu m2AChR tunnistettiin SDS-PAGE:lla. m2AChR:n mRNA:n tasainen taso määritettiin RT-PCR:llä ja Southern blot -analyysillä.", "Septiset rottien sydämet ovat aluksi hyperkardiodynaamisessa tilassa (9 tuntia CLP:n jälkeen, varhainen sepsis) ja sen jälkeen hypokardiodynaamisessa tilassa (18 tuntia CLP:n jälkeen, myöhäinen sepsis). Varhaisen sepsiksen aikana [3H]-QNB:n sitoutumisen Bmax-arvo kasvoi sarkolemmassa (+69 %) mutta pieneni kevyissä vesikkelissä (-22 %), kun taas myöhäisen sepsiksen aikana Bmax-arvo pieneni sarkolemmassa (-20 %) mutta kasvoi kevyissä vesikkelissä (+32 %). Sarcolemman ja kevyiden vesikkelifraktioiden Bmax-arvojen summa kasvoi varhaisen sepsiksen aikana (+43 %) mutta väheni myöhäisen sepsiksen aikana (-14 %). m2AChR:n fosforylaatio väheni varhaisen sepsiksen aikana (-73 %) mutta lisääntyi myöhäisen sepsiksen aikana (+36 % - +90 %). m2AChR:n mRNA:n runsaus lisääntyi varhaisen sepsiksen aikana (+52 %) mutta väheni myöhäisen sepsiksen aikana (-28 %).

**Tulos**

Ovatko muskariinireseptorin kaksivaiheinen uudelleenjakautuminen ja muuttunut reseptorin fosforylaatio ja geenien transkriptio taustalla olevia mekanismeja rotan sydämessä sepsiksen aikana?

**Esimerkki 9.1957**

Bradykardinen aine zatebradiini (UL-FS 49) vähentää sykettä ilman negatiivisia inotrooppisia tai proarytmisia vaikutuksia. Tavoitteena oli luonnehtia kokeellisesti zatebradiinin vaikutusta valtimoiden barorefleksiherkkyyteen (BRS) ja sykevaihteluun (HRV), joita pidetään yleisesti arvioina vagusaktiivisuudesta ja joilla on ennustearvoa sydäninfarktin (MI) jälkeisillä potilailla.", "Tajuttomia rottia tutkittiin 3 päivää vasemman sepelvaltimon ligaation tai näennäisoperaation (SH) jälkeen. BRS määritettiin lineaarisella regressioanalyysillä RR-intervallin ja keskimääräisen valtimopaineen muutoksista, jotka aiheutettiin laskimonsisäisillä (i.v.) metoksamiini- ja nitroprussidi-injektioilla. HRV levossa laskettiin korkearesoluutioisista elektrokardiogrammitallenteista.", "MI-rotilla syke oli samanlainen kuin SH-rotilla, keskimääräinen valtimopaine oli alhaisempi ja sekä BRS että HRV olivat selvästi alentuneet. Zatebradiini (0,5 mg/kg i.v.) alensi MI-rottien sykettä 400 +/- 15:stä 350 +/- 19:een ja SH-rottien sykettä 390 +/- 19:stä 324 +/- 6:een lyöntiin minuutissa ilman, että keskimääräinen valtimopaine muuttui. Lääke palautti sekä BRS:n että HRV:n MI-rotilla ja lisäsi niitä edelleen SH-rotilla. 0,05, 0,5 ja 5 mg/kg tsatebradiinin vaikutukset osoittivat sykkeen alenemisen annosriippuvuuden. Pienin annos lisäsi refleksibradykardiaa huolimatta vähäisestä vaikutuksesta sykkeeseen ja vaikutuksen puuttumisesta sekä refleksitakykardiaan että HRV:hen.

**Tulos**

Parantaako bradykardinen aine zatebradiini barorefleksiherkkyyttä ja sykevaihtelua rotilla varhaisessa vaiheessa sydäninfarktin jälkeen?

**Esimerkki 9.1958**

Viimeaikaiset tiedot osoittavat, että hapettuneella matalan tiheyden lipoproteiinilla (ox-LDL) on useita proaterogeenisia vaikutuksia, kuten makrofagien kemoattraktanttien, adheesiomolekyylien, sytokiinien, tyypin 1 plasminogeenin aktivaattorin estäjän ja verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijän A-ketjun indusoituminen sileälihassoluissa. Tämän vuoksi ox-LDL:ää on käytetty ateroskleroosin proteiinien oksidatiivisen modifikaation merkkiaineena. Koska sydänläpät koostuvat sileistä lihassoluista, fibroblasteista ja endoteelisoluista ja koska läppien sairaus ja sepelvaltimoiden ateroskleroosi voivat johtua samankaltaisista biologisista prosesseista, tutkimme ox-LDL:n kertymistä eristettyihin aortta- ja keuhkovaltimoläppiin ja sepelvaltimoihin potilailta, joilla on angiografisesti osoitettu sepelvaltimotauti (CHD, n = 19), potilailta, joilla on idiopaattinen sydämen vajaatoiminta sydämen vajaatoiminta (IDCM = idiopaattinen laajentunut sydänlihastulehdus, n = 20), ja elinsiirron saaneilta.', 'Masson-Goldner-värjäys ja immunohistokemia, jossa käytettiin anti ox-LDL:ää ja CD68:a, tehtiin tuoreista eristetyistä semilunariläpistä otetuista parafiinileikkeistä. Tiedot analysoitiin digitaalisella kuvaplanimetrialla ja värjäytymisen voimakkuuden visuaalisella pisteytyksellä.', 'Ox-LDL-immunoreaktiivisuutta havaittiin kiinnityslinjan vaskulaarisessa osassa, syvällä läppästroomassa ja semilunariläppien ventrikulaarisessa ja vaskulaarisessa endoteelissä, joka oli kolokalisaatiossa makrofagien kanssa. Läppien ox-LDL-pinta-ala oli merkitsevästi suurentunut CHD-potilailla (P < 0,03) ja IDCM-potilailla (P < 0,04) verrattuna kontrolleihin. Pinta-alan ja värjäytymisintensiteetin perusteella arvioituna keuhkovaltimoiden läppiin kertyi enemmän ox-LDL:ää kuin aorttaläppiin (P = 0,04). Keuhkoventtiilin ja aorttaläpän ox-LDL-pinta-ala korreloi merkitsevästi samojen potilaiden sepelvaltimoiden intimakerrokseen (P < 0,001) ja mediaalikerrokseen (P < 0,001) kertyvän ox-LDL:n kanssa.

**Tulos**

Korreloiko hapettuneen LDL:n kertyminen ihmisen semilunaarisiin läppiin sepelvaltimoiden ateroskleroosin kanssa?

**Esimerkki 9.1959**

Angiostatiini on voimakas angiogeneesin estäjä, joka on tunnistettu plasminogeenimolekyylin kryptiseksi fragmentiksi, joka sisältää neljä ensimmäistä kringle-domeenia. Angiogeniini, 14 kDa:n monomeerinen proteiini, voimakas verisuonten indusoija, ilmentyy kasvaimissa ja sitä esiintyy nisäkkäiden plasmassa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voisiko ihmisen plasminogeenin rekombinantti kringle 1-3 (rKI-3) häiritä angiogeniinin indusoimaa angiogeneesiä ja arvioida angiogeniinin roolia sarveiskalvon angiogeneesissä kaniinilla.", "Hydron-polymeeripelletti, joka sisälsi 2,0 mikrog angiogeniinia, istutettiin intrastromaalisesti sarveiskalvon ylempään sarveiskalvoon kussakin 44:stä kanin silmästä. Kaikki silmät saivat intrastromaalisen pelletin ja satunnaistettiin joko ryhmään, jota hoidettiin 12,5 mikrog rKI-3:lla (n = 25), tai toiseen ryhmään, jota hoidettiin fosfaattipuskuroidulla keittosuolaliuoksella (PBS; n = 19). Molemmat pelletit asetettiin rinnakkain 1,2 mm:n etäisyydelle ylemmästä limbuksesta. Kaksi naamioitunutta tarkkailijaa piti angiogeneesipistemäärää päivittäin uusien verisuonten määrän ja pituuden perusteella. Sarveiskalvot, joissa oli indusoitua angiogeneesiä, tutkittiin myös histologisesti.", "Kolmantena päivänä angiogeniinipellettien istuttamisen jälkeen rKI-3:lla käsitellyssä silmässä oli vähemmän angiogeneesiä (keskimääräinen pistemäärä 4,2 +/- 6,6) kuin PBS:llä käsitellyssä silmässä (keskimääräinen pistemäärä 16,1 +/- 17,1; p < 0,05, Mann-Whitneyn U-testillä). PBS:llä käsitellyllä sarveiskalvolla oli myös paljon enemmän leukosyyttien adheesiota kuin rKI-3:lla käsitellyllä sarveiskalvolla.

**Tulos**

Estääkö rekombinantti kringle 1-3 plasminogeeni kanin sarveiskalvon angiogeneesin indusoimaa angiogeniiniä?

**Esimerkki 9.1960**

Arvioida, liittyykö metyleenitetrahydrofolaattireduktaasi(MTHFR)-geenin C677T-polymorfismi hermostoputkivikoihin ja pre-eklampsiaan.", "24 äidille, jotka olivat synnyttäneet normaalin lapsen, 27 äidille, jotka olivat synnyttäneet NTD-lapsia, 120 normaalille naiselle ja 57 naiselle, jotka olivat sairastaneet pre-eklampsiaa, määriteltiin genotyyppi C677T-polymorfismin osalta PCR/RFLP-menetelmää käyttäen.', '(1) VV-genotyypin frekvenssi normaalien äitien ryhmässä oli 0,13, kun taas NTD-äitien ryhmässä se oli 0,33; äideillä, joilla oli VV-genotyyppi, oli kolminkertainen riski saada NTD-lapsi verrattuna normaaleihin äiteihin. (2) Normaalien naisten ryhmässä VV-genotyypin frekvenssi oli 0,15, kun taas preeklampsia-äitien ryhmässä se oli 0,31; naisilla, joilla oli VV-genotyyppi, oli 2,5-kertainen riski sairastua preeklampsiaan verrattuna normaaleihin naisiin.

**Tulos**

Liittyykö [ Metyleenitetrahydrofolaattireduktaasigeenin yleinen C677T-polymorfismi hermostoputkivikoihin ja pre-eklampsiaan ]?

**Esimerkki 9.1961**

Tromboksaani A2:n (TXA2) aktivoituminen on mukana useissa patofysiologisissa tiloissa tuottamassa keuhkoverenpainetautia. Paikallispuudutteet (LA) estävät solumalleissa ilmentyvien TXA2-reseptorien signalointia. Siksi oletimme, että LA voi estää TXA2-analogin U 46619 aiheuttamaa keuhkovaskonstriktiota eristetyssä keuhkomallissa.", "Eristetyt rottien keuhkot perfusoitiin fysiologisella suolaliuoksella ja autologisella verellä, jossa oli tai ei ollut esikäsittelynä LA:ta lidokaiinia, bupivakaiinia, ropivakaiinia tai pysyvästi varautunutta lidokaiinianalogia QX 314 (kaikki 1 mikrog/ml). Tämän jälkeen keuhkovaskonstriktio indusoitiin kolmella U 46619:n pitoisuudella (25, 50 ja 100 ng/ml), ja keuhkovaltimopaineen (Pa) muutosta verrattiin kunkin LA:n kanssa. Toisessa kokeessa arvioitiin Pa-vasteet angiotensiini II:lle (0,1 mikrog), hypoksiselle keuhkovaskokonstriktiolle (HPV, 3 % O2 10 minuutin ajan) tai fenyyliefriinille (0,1 mikrog), jotta voitiin määrittää ropivakaiinin vaikutusten spesifisyys TXA2-reseptoreihin. Lopuksi määritettiin keuhkovaskonstriktion palautuvuus lisäämällä perfuusioon ropivakaiinia sen jälkeen, kun keuhkovaskonstriktio oli saatu aikaan U 46619:llä.", "Ropivakaiini, mutta ei bupivakaiini, lidokaiini tai QX 314, heikensi merkittävästi keuhkovaskonstriktiota, jonka aiheutti 50 ng/mL U 46619 (35,9 %, P<,003) tai 100 ng/mL U 46619 (45,2 %, P<,001). Tämä ropivakaiinin vaikutus oli todennäköisesti spesifinen tromboksaanireseptorille, koska angiotensiini II:n, HPV:n tai fenylefriinin aiheuttama keuhkovaskonstriktio ei muuttunut. Ropivakaiini ei kumonnut vasokonstriktiota, kun sitä annettiin U 46619:n jälkeen.

**Tulos**

Vaimentaako ropivakaiini tromboksaani A2 -analogin aiheuttamaa keuhkovaskonstriktiota eristetyssä perfusoidussa rotan keuhkossa?

**Esimerkki 9.1962**

Polymorfonukleaariset leukosyytit sisältävät suuren määrän entsyymejä ja bakteereja tappavia proteiineja, jotka on varastoitu rakeisiin. Neutrofiilien aktivoituminen saa aikaan degranulaation ja näiden bioaktiivisten aineiden välittömän vapautumisen, mukaan lukien ihmisen neutrofiilielastaasi (HNE), joka tunnetaan myös nimellä ELA2 (elastase-2), joka voi saastuttaa kokoveriyksiköitä ja veren komponentteja.", "HNE-pitoisuus määritettiin verikomponenttien supernatanteista kaupallisella entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). Leukosyyttien vähentämisen ja varastoinnin vaikutusta arvioitiin testaamalla kokoverta, buffycoat-redusoituja ja leukosyyttien vähentämiä punasoluyksiköitä. Lisäksi testattiin buffycoat-redusoituja verihiutaleita ja plasmaa.", "HNE-pitoisuudet olivat ensimmäisenä päivänä noin 50 mikrog/l kaikissa punasolukomponenteissa lukuun ottamatta leukosyyttipoistettuja punasoluja (<0,26 mikrog/l). Leukosyyttipoistetuissa punasoluissa, verihiutaleissa ja plasmassa ei havaittu merkittävää kasvua varastoinnin aikana. Kokoveriyksiköissä ja buffy-coat-pelkistetyissä punasoluissa HNE-pitoisuudet kasvoivat tasaisesti ja ylittivät usein 1 000 mikrog/l, kun yksiköiden käyttö päättyi.

**Tulos**

Estääkö punasolukomponenttien leukosyyttivaje verensiirron vastaanottajien altistumisen neutrofiilielastaasille?

**Esimerkki 9.1963**

Allogeenisilla punasolusiirroilla voi olla immunomoduloivia vaikutuksia vastaanottajiin, mukaan lukien postoperatiivisten bakteeri-infektioiden lisääntynyt määrä. On kiistanalaista, onko allogeeninen verensiirto riippumaton ennustaja postoperatiivisen bakteeri-infektion kehittymiselle.", "Analysoimme prospektiivisesti kerätyn tietokannan, joka sisälsi 1349 potilasta, joille tehtiin kolorektaalileikkaus 11 keskuksessa Kanadassa. Ensisijainen päätetapahtuma oli joko postoperatiivisen haavainfektion tai intraabdominaalisen sepsiksen kehittyminen verensiirtoa saaneilla ja ei-siirtoa saaneilla potilailla. Allogeenisen verensiirron vaikutusta postoperatiiviseen infektioon arvioitiin mukauttamalla kaikki sekoittavat tekijät moninkertaisella regressioanalyysillä.", "282 potilaalla, jotka saivat yhteensä 832 allogeenista yksikköä, oli huomattavasti useammin haavainfektioita ja intraabdominaalista sepsistä kuin potilailla, joille ei tehty verensiirtoa (25,9 % vs. 14,2 %, p = 0,001). Verensiirron ja infektiotiheyden välillä todettiin merkittävä annos-vastesuhde. Moninkertainen regressioanalyysi osoitti, että allogeeninen verensiirto oli tilastollisesti merkitsevä riippumaton postoperatiivisen bakteeri-infektion ennustaja (OR 1,18, 95 % CI 1,05-1,33, p = 0,007). Muita riippumattomia ennustetekijöitä olivat anastomoosivuoto, uusintaleikkaus, potilaan ikä ja preoperatiivinen hemoglobiiniarvo. Myös kuolleisuus oli merkittävästi suurempi verensiirtoryhmässä.

**Tulos**

Onko allogeeninen punasolujen verensiirto itsenäinen riskitekijä postoperatiivisen bakteeri-infektion kehittymiselle?

**Esimerkki 9.1964**

Sydämessä on suuria pitoisuuksia fibroblastikasvutekijöitä (FGF). Iskemian aikana mitataan vielä suurempia pitoisuuksia. FGF:n eksogeeninen anto iskeemiseen sydänlihakseen edistää kollateraalisen sepelvaltimoverenkierron synteesiä ja aiheuttaa paikallista sydänlihaksen hypertrofiaa. Sydämen ja keuhkojen kinetiikkaa ja osuutta verenkierrossa olevan perus-FGF:n (bFGF) pitoisuuksiin sydänleikkauksen aikana luonnehdittiin.", "Plasman bFGF-pitoisuudet mitattiin seitsemältä aikuiselta, joille tehtiin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, ja 11 vastasyntyneeltä, joille tehtiin synnynnäisen sydänpoikkeavuuden korjaus sydän- ja keuhkoperäisen ohitusleikkauksen aikana.', 'Sekä aikuisten että vastasyntyneiden ryhmissä bFGF-plasman bFGF-pitoisuudet nousivat merkittävästi heti aortan ristipuristuksen poistamisen jälkeen (aikuisten ryhmässä 15,43+/-6,3 aortan ristipuristus vs. 29+/-4,1 vapautuksen jälkeen, P=0,011; vastasyntyneiden ryhmässä 17,09+/-9,43 aortan ristipuristus vs. 43,55+/-14,25 vapautuksen jälkeen, P=0,004) ja pienenivät sen jälkeen. Aikuisten ryhmässä bFGF:n pitoisuudet olivat korkeammat sepelvaltimon sivuontelosta talteen otetussa veressä kuin aortan juuresta aortan poikkileikkauksen aikana (63,14+/-14,42 vs. 43,86+/-12,05, P=0,011), ja molemmissa pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat kuin perifeerisissä mittauksissa.

**Tulos**

Onko perusfibroblastikasvutekijän pitoisuudet suurentuneet ristiinleikatussa sydämessä kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana?

**Esimerkki 9.1965**

Määritimme, lievittääkö milrinoni, fosfodiesteraasi III:n estäjä, serotoniinin (5-hydroksitryptamiini [5HT]) aiheuttamaa keuhkoverenpainetautia (PH) ja keuhkoputkien supistumista. Koirat nukutettiin pentobarbitaalilla (30 mg/kg + 2 mg. kg(-1). h(-1)). Keuhkoputkien supistuminen ja PH aiheutettiin 5HT:llä (10 mikrog/kg + 1,0 mg. kg(-1). h(-1)). Keuhkovaskulaarista vastusta käytettiin PH:n arviointiin. Keuhkoputkien supistumista arvioitiin myös keuhkoputkien poikkipinta-alan muutoksilla, jotka saatiin bronkoskooppisella menetelmällä. Seitsemälle koiralle annettiin 30 minuutin kuluttua 5HT-infuusion aloittamisesta milrinonia: 0 (suolaliuos), 5, 50, 500 ja 5000 mikrog/kg 10 minuutin välein. Muille 12 koiralle annettiin milrinonia 5000 mikrog/kg 30 minuuttia 5HT-infuusion jälkeen, ja 5 minuuttia myöhemmin annettiin propranololia 0,2 mg/kg (n = 6) tai suolaliuosta (n = 6) IV. 5HT lisäsi merkittävästi keuhkovaskulaarisen vastuksen prosenttiosuutta 208 % +/- 27 %:iin ja vähensi keuhkoputkien poikkipinta-alan prosenttiosuutta 52 % +/- 5 %:iin perusarvosta. Milrinoni vaimensi merkittävästi sekä PH:ta että bronkodstriktiota annosriippuvaisesti. Milrinonin -log 50 %:n tehollinen pitoisuus (keskimääräinen ED(50) mikrog/kg) bronkokonstriktioon: 4,32 +/- 0,13 (47,6) oli merkittävästi pienempi kuin PH:n osalta: 3,84 +/- 0,29 (144,9) (P < 0,01). Lisäksi propranololi ei estänyt milrinonin (5000 mikrog/kg) spasmolyyttisiä vaikutuksia, vaikka tämä annos lisäsi merkittävästi plasman katekoliamiineja. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että milrinoni heikentää 5HT:n aiheuttamaa PH:ta ja bronkokonstriktiota; tämä lääke saattaa kuitenkin olla herkempi fosfodiesteraasi III:lle hengitysteiden sileässä lihaksessa kuin keuhkoverisuonten sileässä lihaksessa. Lisäksi relaksanttivaikutukset eivät voineet johtua beeta-adrenoseptorin aktivaatiosta, koska beetasalpaaja ei antagonisoinut.

**Tulos**

Vaimentaako milrinoni serotoniinin aiheuttamaa keuhkoverenpainetautia ja keuhkoputkien supistumista koirilla?

**Esimerkki 9.1966**

Jos syljenäytteenottoa ei noudateta suunnitellusti, kuten avohoitoympäristössä, syljen kortisolipitoisuuksien arviointi voi vääristyä. Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa arvioidaan, liittyykö tällainen noudattamatta jättäminen myös syljen testosteronipitoisuuksien harhaanjohtaviin arvioihin.", "Käyttämällä tavanomaista ambulatorista sylkinäytteenottoprotokollaa ohjeistimme raskaana olevia naisia keräämään sylkinäytteet kahtena peräkkäisenä päivänä herätessä, klo 1100, 1500, 2000 ja 2200. Arvioimme sylkinäytteiden testosteronipitoisuudet ja osallistujien todelliset näytteenottoajat sähköisen lääkitystapahtumien seurantajärjestelmän avulla. Luokittelimme sylkinäytteen pitäväksi, jos se otettiin tietyn aikaikkunan sisällä suhteessa suunniteltuun näytteenottoajankohtaan. Käytimme sekamallianalyysiä erottaaksemme toisistaan ominaisuuden (adherenttien sylkinäytteiden määrä osallistujaa kohti) ja tilan (tietyn näytteen adherenssitilanne) adherenssin.", "Tähän tutkimukseen osallistui 60 raskaana olevaa naista.", "We included 60 pregnant women in this study. Seitsemänkymmentäviisi prosenttia (448 näytettä 600:sta) aikataulun mukaisista näytteistä ilmoitti näytteenottoaikataulun noudattamisesta. Osallistujien ominaisuuksien noudattaminen liittyi heidän syljen testosteroniarvioidensa päiväkohtaisiin profiileihin; toisin sanoen noudattaneilla osallistujilla oli korkeammat syljen testosteroniarviot verrattuna noudattamattomiin osallistujiin, F(1,58)=5.41, p=0.023, Cohenin d=0.67. Näytteen tilaan sitoutuminen oli yhteydessä siihen liittyvän näytteen syljen testosteroniarvioon, F(1,469)=4.48, p=0.035, Cohenin d=0.20, ja viivästynyt näytteenotto liittyi alhaisempiin syljen testosteroniarvoihin.

**Tulos**

Liittyykö ambulatorisen sylkinäytteenoton noudattamatta jättäminen vääristyneisiin syljen testosteroniarvioihin?

**Esimerkki 9.1967**

Korkea lämpötila on merkittävä ympäristötekijä, joka rajoittaa rypäleiden satoa ja vaikuttaa marjojen laatuun. Lämpöstressin sietokyky käsittää suoran reaktion lämpöstressiin ja kyvyn palautua lämpöstressistä. Ymmärtääksemme paremmin Vitiksen termotoleranssin mekanismia yhdistimme fysiologisen analyysin ja iTRAQ-pohjaisen proteomiikan Vitis vinifera cv Cabernet Sauvignon -viiniköynnöksestä, joka oli altistettu 43 °C:lle 6 tunnin ajan, minkä jälkeen se toipui 25/18 °C:n lämpötilassa.", "Korkea lämpötila lisäsi TBARS-pitoisuuksia ja esti elektronin kuljetuksen fotosynteesilaitteistossa, mikä osoittaa, että lämpöstressi vaurioitti rypäleen lehtiä. Nämä fysiologiset muutokset palasivat kuitenkin nopeasti kontrollitasolle lämpöstressistä palautumisvaiheessa. Sata ja seitsemänkymmentäneljä proteiinia ilmentyi eri tavoin lämpöstressin aikana ja/tai palautumisvaiheessa verrattuna stressittömään kontrolliin. Stressi- ja toipumisolosuhteissa oli 42 yhteistä proteiinia, kun taas pelkissä lämpöstressi- ja toipumisolosuhteissa tunnistettiin 113 ja 103 proteiinia. MapMan-ontologian perusteella näiden häiriintyneiden proteiinien toiminnallisiin luokkiin kuuluivat pääasiassa fotosynteesi (noin 20 %), proteiinit (13 %) ja stressi (8 %). TargetP:n avulla tehty alisoluittainen lokalisaatio osoitti, että suurin osa proteiineista sijaitsi kloroplastissa (34 %), erittävissä poluissa (8 %) ja mitokondrionissa (3 %).

**Tulos**

Paljastaako iTRAQ-analyysi viiniköynnöksen lehtien proteomista erilaista analyysia, joka paljastaa vasteet lämpöstressiin ja sen jälkeiseen elpymiseen?

**Esimerkki 9.1968**

Tarkoituksena oli tutkia sinkki-α2-glykoproteiinin (ZAG) ja liikalihavuuteen liittyvän insuliiniresistenssin välisen yhteyden säätelynäkökohtia.", "ZAG:n mRNA:ta ja proteiinia analysoitiin vähärasvaisten, liikalihavien, diabetesta edeltävien ja tyypin 2 diabeetikkojen miesten ihonalaisessa rasvakudoksessa (AT) ja verenkierrossa; sekä ihonalaista että viskeraalista AT:tä tutkittiin vähärasvaisilla ja erittäin liikalihavilla. Kliiniset ja ex vivo -löydökset vahvistettiin in vitro ZAG:n hiljentämiskokeen tuloksilla.", "Ihonalaisen AT:n ZAG väheni lihavuuden yhteydessä, ja suuntaus oli edelleen laskeva prediabeteksen ja tyypin 2 diabeteksen yhteydessä. ZAG oli 3,3-kertainen ihonalaisessa AT:ssä verrattuna laihojen henkilöiden viskeraaliseen AT:hen. Kaikki erot hävisivät äärimmäisessä lihavuudessa. Lihavuuteen liittyvät muutokset AT:ssä eivät olleet samansuuntaisia kuin muutokset kiertävässä ZAG:ssa. Ihonalaisen AT:n ZAG korreloi lihavuuden, rasvasolujen hypertrofian, koko kehon ja AT:n insuliiniherkkyyden, mitokondrioiden sisällön, GLUT4:n, PGC1α:n ja adiponektiinin ilmentymisen kanssa. Ainoat insuliiniherkkyyttä ennustavat tekijät olivat ihonalainen AT ZAG ja adiposyyttien koko, jotka olivat riippumattomia iästä ja BMI:stä. ZAG:n vaimentaminen johti adiponektiinin, IRS1:n, GLUT4:n ja PGC1α:n geeniekspression vähenemiseen ihmisen primaarisissa adiposyyteissä.

**Tulos**

Onko ihonalaisen rasvakudoksen sinkki-α2-glykoproteiini yhteydessä rasvakudokseen ja koko kehon insuliiniherkkyyteen?

**Esimerkki 9.1969**

Ylipainon ja lapsuusiän astman välinen yhteys on edelleen puutteellisesti määritelty. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida osana prospektiivista bronkioliitin jälkeistä seurantaa, onko aikaisemman tai nykyisen ylipainon tai lihavuuden ja astman tai astmaoireiden välillä yhteys 5-7 vuoden iässä.", "Kaikkiaan 151:tä entistä bronkioliittipotilasta seurattiin 6,45 vuoden keski-ikään asti. Kontrollikäynnillä mitattiin paino ja pituus sekä kirjattiin astmaoireet ja astmalääkitys. Painotilanne ilmaistiin painoindeksin (BMI) z-pisteinä (zBMI).", "Lihavia lapsia oli 10 ja ylipainoisia (zBMI yli kansallisten viitearvojen) 31.", "Painotilanne ilmaistiin painoindeksin z-pisteinä (zBMI yli kansallisten viitearvojen). Mukautetuissa analyyseissä nykyisen astman esiintyminen 6-7-vuotiaana (aOR 3,05, 95 % CI 1,02-9,93) erosi ylipainoisten ja normaalipainoisten lasten välillä. Lisäksi astma koskaan, astma 4-5-vuotiaana, astma 5-6-vuotiaana, keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden käyttö koskaan ja ICS-lääkkeiden käyttö viimeisten 12 kuukauden aikana olivat yleisempiä ylipainoisilla kuin normaalipainoisilla lapsilla. Liikalihavuus oli yhteydessä vain nykyiseen astmaan ja astmaan, jota on esiintynyt. Sen sijaan syntymäpainon, imeväisiässä tapahtuneen ylipainon tai ylipainon 1,5 vuoden iässä ja myöhemmän astman, astmaoireiden tai astmalääkkeiden käytön välillä ei ollut merkittäviä yhteyksiä.

**Tulos**

Liittyykö ylipaino esikouluikäisillä lapsilla, joilla on ollut vaikea keuhkoputkentulehdus, astmaan?

**Esimerkki 9.1970**

Vartijaimusolmukkeiden biopsia (SLNB) ennen mastektomiaa ja välitöntä rintojen rekonstruktiota (IBR) voi auttaa välttämään sädehoidon kielteisiä kosmeettisia vaikutuksia rekonstruoituihin rintoihin imusolmukepositiivisilla potilailla. On esitetty huolenaiheita mahdollisista viivytyksistä, jotka liittyvät SLNB-tuloksen odottamiseen ennen lopullista leikkausta, joka on suoritettava 31 päivän kuluessa syövän toteamisesta. Tarkoituksena oli tutkia, viivästyttääkö alkuperäinen SLNB-määritys mastektomiaa ja IBR:ää.", "Kaikki potilaat, joille tehtiin IBR tammikuun 2005 ja 2007 välisenä aikana, tarkasteltiin takautuvasti. Ennen lokakuuta 2005 kainalon tähystys tehtiin samanaikaisesti mastektomian ja IBR:n kanssa (ryhmä I). Lokakuun 2005 jälkeen SLNB tehtiin ensimmäisenä toimenpiteenä, ja potilaille, joiden SLNB oli positiivinen, tarjottiin vain väliaikaista kudospidennystä, joka korvattiin autogeenisella rekonstruktiolla syövän hoidon päätyttyä (ryhmä II). Diagnoosin päivämäärä ja odotusaika kirjattiin ylös, ja näitä kahta ryhmää verrattiin keskenään. Hoidon viivästymisen eri syitä tutkittiin.", "Tilastolliseen analyysiin otettiin mukaan sata kolmekymmentäyhdeksän IBR-potilasta (123 potilasta) (67 IBR-ryhmässä I ja 72 IBR-ryhmässä II). Seitsemänkymmentäyksi potilasta (57,7 %) ei ollut viivästynyt (keskimääräinen odotusaika 23 päivää). Viidelläkymmenelläkahdella potilaalla (42,3 %) oli yli 31 päivän viive (keskimääräinen odotusaika 66 päivää). Ryhmän I potilaiden keskimääräinen odotusaika (keskihajonta) oli 38,8 (38) päivää ja ryhmän II potilaiden 42,7 (24) päivää (p = 0,51).

**Tulos**

Viivästyttääkö vartijaimusolmukkeen biopsia ennen mastektomiaa ja välitöntä rintojen rekonstruktiota merkittävästi leikkausta varhaisessa rintasyövässä?

**Esimerkki 9.1971**

Kolmasosa maailman väestöstä ei harrasta suositeltua liikuntaa, mikä aiheuttaa huomattavia terveydellisiä ja taloudellisia rasitteita. Terveydenhuoltoalalla on monenlaisia resursseja, jotka voivat auttaa neuvomaan, ohjaamaan ja toteuttamaan liikunnan edistämisohjelmia primaari-, primaari-, sekundääri- ja tertiääritason ennaltaehkäisyä varten. Monipuolisen liikuntaneuvonnan, -määräämisen ja -lähettämisen strategioiden tueksi on jo olemassa merkittävää näyttöä, erityisesti sellaisten strategioiden, jotka yhdistävät terveydenhuollon ja yhteisölliset resurssit.", "Exercise is Medicine (EIM) -aloite otettiin käyttöön vuonna 2007 edistämään näyttöön perustuvien strategioiden toteuttamista liikunnan aseman nostamiseksi terveydenhuollossa. Tässä artikkelissa kuvaamme EIM-aloitteen kehittymistä ja maailmanlaajuista laajentumista, sen osatekijöitä, niiden täytäntöönpanoa, arviointikehystä ja tulevia aloitetoimia.", "Tähän mennessä EIM-aloitteella on toimintaa 39 maassa, ja EIM:n aluekeskuksia on perustettu Pohjois-Amerikkaan, Latinalaiseen Amerikkaan, Eurooppaan, Afrikkaan, Kaakkois-Aasiaan, Kiinaan ja Australasiaan. EIM Global Health Initiative on siirtymässä infrastruktuurin ja tietoisuuden lisäämisen alkuvaiheesta ohjelman täytäntöönpanovaiheeseen, jossa keskitytään matalan ja keskituloisen tulotason maihin, joissa 80 prosenttia ei-tarttuvien tautien aiheuttamista kuolemantapauksista jo tapahtuu, mutta joissa on suuria puutteita tutkimuksessa ja PA-strategioiden täytäntöönpanossa.

**Tulos**

Liikuntalääketieteen maailmanlaajuinen terveysaloite : vuoden 2014 päivitys?

**Esimerkki 9.1972**

Kroonisen tulehduksen oletetaan vaikuttavan eturauhassyövän kehittymiseen, vaikkakaan lopullista yhteyttä ei ole osoitettu.", "Eturauhassyöpätapaukset (N = 191), jotka havaittiin syyn vuoksi tehdyssä (kliinisesti osoitetussa) tai tutkimuksen lopussa tehdyssä (protokollan mukaan tehdyssä) biopsiassa, ja tiheydeltään yhteensopivat kontrollit (N = 209), jotka määriteltiin negatiivisiksi syövän suhteen tutkimuksen lopussa tehdyssä biopsiassa, poimittiin eturauhassyövän ehkäisyyn tähtäävän tutkimuksen plasebo-osastosta. Tulehduksen esiintyvyys ja laajuus hyvänlaatuisilla alueilla biopsialöydöksissä arvioitiin visuaalisesti hematoksyliini- ja eosiinivärjättyjen leikkeiden digitaalisten kuvien avulla. Yhteyksiä arvioitiin logistisella regressiolla.", "Huomionarvoista on, että 86,2 prosentilla tapauksista ja 78,2 prosentilla kontrolleista oli ainakin yhdessä biopsiaydin (kolmesta arvioidusta) hyvänlaatuisilla alueilla tulehdusta, josta suurin osa oli kroonista. Miehillä, joilla oli vähintään yksi biopsiaydin, jossa oli tulehdus, oli 1,78 [95 %:n luottamusväli (CI), 1,04-3,06] kertaa suurempi eturauhassyövän todennäköisyys kuin miehillä, joilla ei ollut yhtään tulehdusydintä. Yhteys oli vahvempi korkea-asteisen taudin (Gleasonin summa 7-10, N = 94; OR, 2,24; 95 % CI, 1,06-4,71) kohdalla. Nämä mallit esiintyivät, kun rajoituttiin tapauksiin ja kontrolleihin, joiden kohdalla eturauhasen sisäinen tulehdus oli vähiten todennäköisesti vaikuttanut biopsiasuositukseen, koska heidän eturauhaspesifinen antigeeninsä (PSA) oli alhainen (<2 ng/ml biopsiassa).

**Tulos**

Liittyykö krooninen tulehdus hyvänlaatuisessa eturauhaskudoksessa korkea-asteiseen eturauhassyöpään eturauhassyövän ehkäisytutkimuksen lumelääkehaarassa?

**Esimerkki 9.1973**

Määrittää vaikutus, joka verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) tukahduttamisella kuukausittain annettavalla ranibitsumabi-injektiolla on verkkokalvon takaosan nonperfuusioon (RNP) potilailla, joilla on diabeettinen makulaturvotus (DME).", "Suunnittelematon retrospektiivinen analyysi kahdesta satunnaistetusta, näennäisinjektiokontrolloidusta, kaksoispeitteisestä, monikeskuksisesta kliinisestä tutkimuksesta kerätyistä tiedoista".', 'Kuusisataa kuusikymmentäkuusi potilasta, joilla oli DME.', 'Riippumaton lukijakeskus mittasi RNP:n pinta-alan fluoresceiini-angiografioista, jotka saatiin vaiheen 3 RISE- ja RIDE-tutkimuksissa.', 'Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei ollut posteriorista RNP:tä.', 'Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei ollut posteriorista RNP:tä, väheni sham-ryhmässä lähtötilanteen ja kuukauden 24 välillä, mutta pysyi suhteellisen vakaana kahdessa ranibitsumabiryhmässä. Kuukauden 24 jälkeen näennäisryhmä siirtyi saamaan kuukausittain 0,5 mg:n ranibitsumabi-injektioita, ja erot näennäis- ja ranibitsumabiryhmien välillä pienenivät. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla posteriorinen RNP kasvoi lähtötilanteesta, kasvoi ajan myötä kaikissa kolmessa ryhmässä, mutta nopeammin näennäisryhmässä, jolloin tilastollisesti merkitseviä eroja oli jokaisessa ajankohdassa kuukausien 3 (9) välillä.6 % vs. 18,5 %; P = 0,016) ja 24 (16,1 % vs. 37,6 %; P<0,0001) ranibitsumabi 0,5 mg:n ja näennäisvalmisteen välillä ja kuukausien 6 (12,3 % vs. 23,0 %; P = 0,013) ja 24 (15,0 % vs. 37,6 %; P<0,0001) välillä ranibitsumabi 0,3 mg:n ryhmässä. Ranibitsumabin aloittamista shamiryhmässä kuukaudessa 24 seurasi niiden potilaiden prosenttiosuuden väheneminen, joilla posteriorinen RNP kasvoi lähtötilanteesta kuukausina 30 ja 36, kun taas kahdessa ranibitsumabiryhmässä nousu jatkui asteittain.

**Tulos**

Hidastaako verisuonten endoteelin kasvutekijän neutralointi verkkokalvon nonperfuusion etenemistä potilailla, joilla on diabeettinen makulaturvotus?

**Esimerkki 9.1974**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, voitaisiinko humalasta (Humulus lupulus L.) saatavaa β-happoa käyttää hevosen takaruumiin mikro-organismien fruktaanikäymisen hallintaan, ja varmistaa antimikrobinen vaikutustapa Streptococcus bovis -bakteeriin, jonka on todettu olevan osallisena fruktaanikäymisessä, takaruumiin happamoitumisessa ja laitumiin liittyvässä laminiitissa hevosilla.', 'Viljelemättömien hevosen ulosteen mikro-organismien suspensiot tuottivat käymishappoja, kun substraattina oli inuliini (fruktaanimalli), mutta β-happojen (eli lupulonin) pitoisuudet ≥9 \xa0 ppm estivät laktaatin tuotantoa ja lievensivät pH:n laskua. Inuliinia fermentoiva Strep.\xa0bovis eristettiin β-hapottomista suspensioista inuliinilla rikastamisen jälkeen. Isolaatit olivat herkkiä β-hapolle, joka vähensi streptokokkien elinkykyistä lukumäärää ulostesuspensioissa sekä Strep.\xa0boviksen kasvua, laktaattituotantoa ja solunsisäistä kaliumia puhdasviljelmässä.

**Tulos**

Estääkö humala ( Humulus lupulus L. ) β-happo fruktaania fermentoivien hevosen ulostebakteerien ja Streptococcus bovis -bakteerien toimintaa?

**Esimerkki 9.1975**

Lapsuusiän kipu on kehitysprosessi. Selkäytimen kehittymättömien kipuratojen vuoksi stimulaation ja kivun aistimisen kynnys on syntyessään matala, ja sillä on mahdollisia vaikutuksia kivun keskeisten vaikutusten lisääntymiseen. Imeväisikäinen primaarinen trauma voi aiheuttaa kipuratojen rakenteessa ja toiminnassa pitkäaikaisia muutoksia, jotka jatkuvat aikuisuuteen asti. Lasten kivunhoidon puute voi johtaa sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen.", "Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin postoperatiivisen analgesian kestoa lapsilla, kun klonidiinia lisätään bupivakaiiniin kaudaalisessa anestesiassa.", "Tässä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin 40:tä 1-8-vuotiasta lasta, jotka olivat ehdolla elektiiviseen nivustyräleikkaukseen. Anestesian induktioon ja ylläpitoon käytettiin natriumtiopentaalia, halotaania ja ilokaasua. Lapset jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään kaksoissokkoutetusti, ja heille annettiin kaudaalipuudutus pelkällä 0,125-prosenttisella bupivakaiinilla (1 ml/kg) tai bupivakaiinilla ja 2 μg/kg klonidiinia. Verenpaine ja syke rekisteröitiin perioperatiivisesti. Analgesiaa arvioitiin objektiivisella kipuasteikolla (OPS) ja sedaatiota Ramsayn sedaatioasteikolla (RSS). Parasetamolia annettiin rektaalisesti tapauksissa, joissa OPS-pistemäärä oli yli viisi.", "Analgesian keston todettiin olevan merkittävästi pidempi ryhmässä, jossa annettiin bupivakaiinia ja klonidiinia (keskimäärin 417,50 min vs. 162,00 min). Yhdenkään potilaan kohdalla ei todettu perioperatiivista hypotensiota tai bradykardiaa, postoperatiivista hengityslamaa, pahoinvointia tai oksentelua.

**Tulos**

Lisääkö klonidiinin lisääminen lasten kaudaalipuudutukseen postoperatiivisen analgesian kestoa?

**Esimerkki 9.1976**

Potilailla, joilla on alkoholimaksasairaus (ALD), esiintyy ihonalaisen rasvakudoksen (SAT) tulehdusta, joka korreloi maksavaurioiden kanssa. Tutkimme makrofagimerkkiaineita ja polarisaatiota alkoholipotilaiden SAT:ssa ja adipokiinien ilmentymistä maksatulehduksen mukaan; tutkimme alkoholin vieroituksen seurauksia.", "Mukaan otettiin prospektiivisesti 47 ALD-potilasta. SAT- ja verinäytteet kerättiin sisäänottohetkellä ja 1 \xa0viikon alkoholivieroituksen jälkeen. Pro-inflammatoriset sytokiinit/kemokiinit, inflammasomin komponentit ja tuotteet, adipokiinien ilmentymistasot, makrofagimerkkiaineet ja -polarisaatio maksanäytteissä ja SAT-näytteissä arvioitiin RT-PCR-matriiseilla.", "Kemokiinien (IL8, semaforiini 7A) mRNA-ilmentymistaso korreloi maksan steatoosin kanssa sekä maksassa että SAT:ssa. Maksan inflammasomin komponenttien (IL1β, IL18, kaspaasi-1) ja SAT:n IL6:n ja CCL2:n ilmentyminen korreloi maksavaurion kanssa. Lievää ALD:tä sairastavilla potilailla 1 \xa0 viikon alkoholivieroitus riitti vähentämään makrofagien kokonaismarkkereiden ilmentymistasoa rasvakudoksessa, suuntaamaan rasvakudoksen makrofagit (ATM) anti-inflammatoriseen M2-fenotyyppiin ja vähentämään sytokiinien/kemokiinien (IL18, CCL2, osteopontin, semaforiini 7A) mRNA-ilmentymistä. Vaikeaa ALD:tä sairastavilla potilailla 1 \xa0viikon pidättäytyminen liittyi myös CCL18-ekspression lisääntymiseen.

**Tulos**

Lieventääkö alkoholin vieroitus rasvakudoksen tulehdusta potilailla, joilla on alkoholimaksasairaus?

**Esimerkki 9.1977**

Galektiini-3 on sydänlihaksen fibroosin merkkiaine, jonka on todettu osallistuvan fibroosin patofysiologiseen kulkuun; sen yhteyttä kaikkien syiden ja sydän- ja verisuonitautien (CVD) aiheuttamaan kuolleisuuteen yhteisöllisessä kohortissa, jossa ei ole lähtötilanteessa CVD:tä, ei ole raportoitu. Tavoitteenamme oli selvittää galektiini-3-pitoisuuksien ja kokonaiskuolleisuuden sekä sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden välinen yhteys yhteisössä asuvilla iäkkäillä aikuisilla, joilla ei ole tunnettua sydän- ja verisuonitautia.", "Mittasimme plasman galektiini-3-pitoisuudet 1393 Rancho Bernardo Study -tutkimuksen osallistujalta, joilla ei ollut sydän- ja verisuonitautia ja joiden keski-ikä oli 70 vuotta. Osallistujia seurattiin keskimäärin 11 vuoden ajan sepelvaltimotaudin, sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden ja kokonaiskuolleisuuden osalta.", "Seurannan aikana 436 osallistujaa kuoli (169 sydän- ja verisuonitautiin). Malleissa, jotka oli oikaistu perinteisillä CVD-riskitekijöillä ja munuaisten toiminnalla, galektiini-3 oli merkittävä CVD-kuolleisuuden (riskisuhde [HR] SD-login lisäystä kohti 1,30, 95 % CI 1,10-1,53) ja kokonaiskuolleisuuden (HR 1,12, 1,01-1,24), mutta ei sepelvaltimotaudin (HR 1,09, 0,92-1,30) ennustaja. Kun N-terminaalinen pro-B-tyypin natriureettinen peptidi oli edelleen korjattu, galektiini-3 oli edelleen itsenäinen CVD-kuolleisuuden ennustaja (HR 1,24, 1,05-1,47). Galektiini-3 paransi c-tilastoa (0,847-0,851, P = 0,003) sydän- ja verisuonitautikuoleman ennustamisessa. Galektiini-3:n lisääminen paransi uudelleenluokittelua (>0) nettomääräisesti 35 % (P < .0001); myös integroitu erotteluindeksi oli merkittävä (P = .03). Osallistujilla, joilla sekä galektiini-3:n että N-terminaalisen pro B-tyypin natriureettisen peptidin pitoisuudet olivat mediaanin yläpuolella, oli suurempi riski sairastua sydän- ja verisuonitautikuolemaan kuin niillä, joilla oli korkeampi vain yhden näistä merkkiaineista pitoisuus (HR 1,74, 1,24-2,43).

**Tulos**

Onko galektiini-3 riippumattomasti yhteydessä sydän- ja verisuonikuolleisuuteen yhteisössä asuvilla ikääntyneillä aikuisilla, joilla ei ole tunnettua sydän- ja verisuonitautia : Rancho Bernardo Study?

**Esimerkki 9.1978**

Monikeskuksisia fibroadenoomia, jotka määritellään useiksi fibroadenoomiksi, jotka sijaitsevat rinnan eri kvadranteissa, esiintyy 10-20 prosentilla naisista, joilla on fibroadenooma. Monikeskuksisten fibroadenoomien kirurginen hoito voi olla hankalaa kirurgille ja potilaille. Tässä tutkimuksessa kerromme alustavista kokemuksistamme "round block -tekniikan" käytöstä sellaisten naisten hoidossa, joilla on monikeskuksisia rinnan fibroadenoomia.", "Tietoja potilaista, joilla oli rintasairauksia, joita oli hoidettu round block -tekniikalla, etsittiin Changhua Christian Hospitalin onkoplastisen rintakirurgian tietokannasta. Potilaiden kliinispatologiset ominaisuudet, leikkaustyyppi, leikkausaika, verenhukka ja komplikaatiot kirjattiin ylös. Kosmeettiset tulokset arvioitiin potilaan ja leikkaavan kirurgin toimesta kaksi kuukautta leikkauksen jälkeen.", "Tämän tutkimuksen kohortin muodosti 20 potilasta, joilla oli monikeskuksisia fibroadenoomia, jotka hoidettiin round block -tekniikalla. Tutkittavien keski-ikä oli 36,5 \xa0±xa0±xa010,4 vuotta. Kahdellatoista (60 %) potilaalla oli kasvaimia rinnan toisella puolella, ja kahdeksalla (40 %) potilaalla oli molemminpuolinen rintamuutos. Poistettujen kasvainten keskimääräinen lukumäärä oli 3,3 \xa0± \xa01,2 (vaihteluväli 2-6) rintaa kohti, ja kasvaimen keskikoko oli 2,2 \xa0± \xa00,5 \xa0 cm. Kolmelle (15 %) potilaalle kehittyi leikkauksen aikana rintaan lievä ekhymoosi, joka hävisi spontaanisti. Yhdellä (5 %) potilaalla oli osittainen nännin iskemia/nekroosi, joka johtui siitä, että kaksi kasvainta poistettiin lähellä nännin ja nännin välistä kompleksia. Esteettiset tulokset arvioitiin hyviksi 19 (95 %) potilaalla ja tyydyttäviksi yhdellä (5 %) potilaalla.

**Tulos**

Onko round block -tekniikka hyödyllinen onkoplastinen toimenpide monikeskuksisten fibroadenoomien hoidossa?

**Esimerkki 9.1979**

Vertailla parastomaalisen tyrän esiintymistiheyttä potilailla, joille on tehty ileaaliputken anteriorinen faskiaalinen kiinnitys, ja potilailla, joille ei ole tehty faskiaalista kiinnitystä. On olemassa vain vähän tietoa siitä, vaikuttaako suoliliepeen johtimen anteriorinen faskiaalinen kiinnitys parastomiatyrien määrään.", "Yhteensä 496 peräkkäistä potilasta, joille tehtiin radikaali kystektomia ja suoliliepeen johtimen rekonstruktio vuosina 1995-2012, arvioitiin retrospektiivisesti parastomiatyrien varalta. Kaikilla potilailla oli 2 sormen leveyden levyinen aukko ja ileaalijohto tuotiin peräsuolen lihaksen ja tupen läpi. Potilaat jaettiin yhteen kolmesta ryhmästä stooman kiinnityksen ja/tai vahvistuksen perusteella: anteriorinen faskiaalinen kiinnitys, posteriorinen vahvistus tai ei faskiaalista kiinnitystä. Parastomaalinen tyrä määriteltiin tunnusteltavaksi pullistumaksi stooman kohdalla. Monimuuttujainen logistinen regressio suoritettiin ensisijaisen päätetapahtuman, parastomiatyrän, määrittämiseksi siten, että muut potilaaseen ja hoitoon liittyvät tekijät, jotka saattoivat vaikuttaa parastomiatyrän määrään, otettiin huomioon.", "Seurannan mediaani oli 16 kuukautta (vaihteluväli 1-189 kuukautta). Parastomiatyrä oli merkitsevästi suurempi anteriorisen faskiaalisen ompeleen ryhmässä (43 281:stä; 15,3 %) kuin ryhmässä, jossa ei ollut faskiaalista ompeletta (12 164:stä; 7,3 %; P=,02). Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi, jossa mallinnettiin parastomal-tyrä, osoitti, että anteriorinen faskiaalinen kiinnitys oli riippumaton ennustaja parastomal-tyrän kehittymiselle (odds ratio, 2,3; 95 %:n luottamusväli, 1,03-5,14; P=,04).

**Tulos**

Vähentääkö anteriorinen faskiaalinen fiksaatio parastomaalisen tyrän määrää radikaalin kystektomian ja ileaalisen konduktion jälkeen?

**Esimerkki 9.1980**

Litteitä ja painuneita vaurioita havaitaan yhä useammin ruokatorvessa, mahassa ja paksusuolessa. Näiden leesioiden endoskooppista limakalvoresektiota (EMR) varten on kuvattu erilaisia tekniikoita.", "Arvioida lift-grasp-cut-EMR:n tehokkuutta käyttämällä prototyyppiä kaksikanavaisesta eteenpäin katsovasta endoskoopista, jossa on instrumenttihissi yhdessä lisäkanavassa (kaksikanavainen hissi-endoskooppi), verrattuna tavanomaisiin kaksikanavaisiin endoskooppeihin.', 'EMR suoritettiin elävillä sianmalleilla elävillä sianmalleilla normaalille tasaiselle peräsuolen tai mahalaukun limakalvolle lift-grasp-cut-tekniikalla 4 ml suolaliuoksen submucosaalisen injektion jälkeen kaksikanavaisella hissioptioskoopilla tai tavallisella kaksikanavaisella endoskoopilla. Kaksikanavaisella elevaattorilla elevaattoria käytettiin limakalvon nostamisen jatkamiseksi. Ensisijainen päätetapahtuma oli EMR-näytteen koko ja toissijainen päätetapahtuma oli komplikaatioiden määrä.", "Kokeet suoritettiin kahdessatoista (kuusi mahalaukun ja kuusi paksusuolen). Näytteen keskimääräinen halkaisija oli 2,27 cm kaksikanavaisella nostoskoopilla ja 1,34 cm kaksikanavaisella endoskoopilla (P = 0,018). Kaksikanavaisella endoskoopilla esiintyi kaksi paksusuolen perforaatiota, kaksikanavaisella nostoskoopilla ei komplikaatioita.

**Tulos**

Mahdollistaako kaksikanavaisen endoskoopin prototyypin ja elevaattorin käyttö laajemman nosto- ja nenälihaksen endoskooppisen limakalvoresektion sian mallissa?

**Esimerkki 9.1981**

Määritimme antioksidatiivisen entsyymin, paraoksonaasi-1:n (PON-1), ja suuren tiheyden lipoproteiinien (HDL) alafraktioiden väliset suhteet ja testasimme, ovatko nämä suhteet vahvempia kuin HDL-kolesterolin ja apolipoproteiini A-I:n (apoA-I) väliset suhteet potilailla, joilla on ja joilla ei ole tyypin 2 diabetes mellitusta (T2DM).', 'Seerumin PON-1 (aryyliesteraasiaktiivisuus) ja HDL:n alafraktiot (ydinmagneettiresonanssispektroskopia) määritettiin 67 T2DM-potilaalta ja 56 ei-diabeetikkohenkilöltä.', 'PON-1-aktiivisuus, HDL-kolesteroli ja apoA-I olivat pienentyneet T2DM:ssä (kaikki p<0,05). HDL-hiukkasten pitoisuus ei muuttunut, mutta suuret HDL-hiukkaset, keskikokoiset HDL-hiukkaset ja HDL-hiukkaskoko pienenivät, kun taas pienet HDL-hiukkaset lisääntyivät T2DM:ssä (kaikki p<0,05). PON-1 oli läheisemmässä yhteydessä HDL-kolesteroliin kuin apoA-I:hen (p=0,001). PON-1:n positiivinen yhteys HDL-hiukkaspitoisuuteen ja suuriin HDL-hiukkasiin oli puolestaan vahvempi kuin HDL-kolesteroliin (molemmat p<0,01). PON-1:n käänteistä yhteyttä T2DM:ään heikensivät vain vähän HDL-kolesterolin tai HDL-hiukkasten ominaisuudet.

**Tulos**

Onko seerumin paraoksonaasi-1-aktiivisuus läheisemmässä yhteydessä HDL-hiukkaspitoisuuteen ja suuriin HDL-hiukkasiin kuin HDL-kolesteroliin tyypin 2 diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla?

**Esimerkki 9.1982**

Verihiutaleet ovat luonnollinen kasvutekijöiden, sytokiinien ja kemokiinien lähde, jotka säätelevät angiogeneesiä ja tulehdusta. On ehdotettu, että proteaasiaktivoitujen reseptorien (PAR) 1 ja 4 kautta verihiutaleiden α-granulaatioista vapautuvien pro- ja anti-angiogeenisten kasvutekijöiden erilainen vapautuminen voi olla tärkeää angiogeneesin säätelyssä. Tarkoituksenamme oli verrata stimuloimattomien verihiutaleiden vapautuvia aineita PAR-1- ja PAR-4-stimuloituihin verihiutaleisiin.', "β-tromboglobuliinin, verihiutaletekijän (PF)-4, trombospondiinin, verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijän (PDGF)-A/B, säännellyn ja normaalin T-solun ilmentämän ja erittämän (RANTES/CCL5), endostatiinin, CXCL12:n ja verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) vapautuminen mitattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). Massaspektrometriaan (MS) perustuva kvantitatiivinen proteomiikka tunnisti 93 proteiinia PAR-1:llä ja PAR-4:llä stimuloiduista verihiutaleista. Kummankin stimulaation jälkeen vapautuvien tekijöiden välillä havaittiin vahva korrelaatio (Spearmanin r 0,94, P < 0,001). ELISA-analyysi osoitti, että PAR-1- tai PAR-4-stimulaatio johti β-tromboglobuliinin, PF-4:n, trombospondiinin, PDGF-A/B:n, RANTES/CCL5:n, endostatiinin, CXCL12:n ja VEGF:n ei-eroavaan vapautumiseen. Trombospondiinin vapautuminen oli hieman vähäisempää PAR-1-stimulaation jälkeen (7,2 μg/ml) verrattuna PAR-4:n aiheuttamaan vapautumiseen (9,8 μg/ml; P < 0,05).

**Tulos**

Paljastuuko kvantitatiivisessa proteomiikka-analyysissä samanlaisia vapautumisprofiileja verihiutaleiden spesifisen PAR-1- tai PAR-4-stimulaation jälkeen?

**Esimerkki 9.1983**

Tuumorinekroositekijä-α (TNF-α) on avainasemassa sydämen supistuvuuden säätelyssä. Vaikka kardiomyosyyttien tiedetään ilmentävän TNF-α-reseptoreita (TNFR), TNF-α-signaalin välitysmekanismi tunnetaan puutteellisesti. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, moduloiko kasvainsuppressori Ras-assosiaatioalueen proteiiniperheen proteiinin 1 isomuoto A (RASSF1A) TNF-α-signaalinvälitystä kardiomyosyyteissä.", "Käytimme tässä tutkimuksessa RASSF1A:n tyrmäyshiiriä (RASSF1A(-/-)) ja villityyppisiä (WT) littermateja. Akuutti stimulaatio pienellä TNF-α-annoksella (10 µg/kg iv) lisäsi sydämen supistuvuutta ja solunsisäisten kalsiumtransienttien amplitudia WT-hiirissä. Sitä vastoin RASSF1A(-/-) -hiirillä supistumisvaste oli heikentynyt. Mekanistisesti RASSF1A oli välttämätön TNFR-kompleksin (TNFRC) muodostumisessa, jossa se toimii adaptaattorimolekyylinä, joka helpottaa TNFR-tyypin 1-assosioituneen kuoleman domeeniproteiinin ja TNFR-assosioituneen tekijän 2 rekrytointia TNF-α-reseptorikompleksin muodostamiseksi. RASSF1A:n puuttuessa signaalin siirtyminen TNF-α-reseptorikompleksista alempana oleville efektoreille, kuten sytoplasmiselle fosfolipaasi A2:lle ja proteiinikinaasi A:lle, heikentyi, mikä johti kalsiumin käsittelymolekyylien, kuten L-tyypin Ca(2+)-kanavan ja ryanodiinireseptorien, aktivoitumisen vähenemiseen.

**Tulos**

Sääteleekö kasvainsuppressori Ras-assosiaatiodomeeniperheen proteiini 1A ( RASSF1A ) TNF-α-signalointia sydänlihassoluissa?

**Esimerkki 9.1984**

H2.0:n kaltaisella homeobox-transkriptiotekijällä (HLX) on olennainen rooli hiirten viskeraalisessa organogeneesissä, ja sen on osoitettu säätelevän angiogeenista itämistä in vitro ja seeprakalan alkioissa. Siksi tutkimme HLX:n roolia verisuonten kehityksessä hiiren ja lintujen alkioissa.", "In situ -hybridisaatio osoitti, että Hlx ilmentyy osajoukossa itäviä verisuonia hiiren postnataalisissa verkkokalvoissa ja alkioissa. Hlx:n ilmentyminen oli konservoitunut viiriäisen alkioissa ja se oli säännelty ylöspäin verisuonissa verenkierron alkaessa. In vitro -määritykset osoittivat, että Hlx:ää säätelevät dynaamisesti kasvutekijät ja leikkausjännityksen muutokset. Proangiogeeninen verisuonten endoteelin kasvutekijä indusoi Hlx:n ilmentymistä viljellyissä endoteelisoluissa, kun taas varren soluidentiteettiä indusoivat signaalit johtavat Hlx:n ilmentymisen vähenemiseen. HLX:n säätely väheni myös alkioissa, joissa virtaus katkaistiin, kun taas tärkkelysliuoksen injektio, joka lisää veren viskositeettia ja siten leikkausstressiä, aiheuttaa HLX:n säätelyn nousun. HLX:n tyrmäys in vitro johti kärkisolujen merkkiaineiden ilmentymisen vähenemiseen ja vähentyneeseen angiogeeniseen itämiseen, mutta Hlx(-/-) -alkioissa ei havaittu vikaa verisuonten itämisessä E8,5, E9,5 tai E11,5 in vivo -vaiheessa. Kapillaaripleksin verisuonten uudelleenmuodostus oli muuttunut Hlx(-/-)-alkioissa, ja laskimopleksin määrä oli hieman kasvanut ja valtimopleksin määrä pienentynyt.

**Tulos**

Muokkaako H2.0:n kaltainen homeobox-transkriptiotekijä keltarauhasen verisuonten uudelleenmuodostusta hiiren alkioissa?

**Esimerkki 9.1985**

Neutrofiilien infiltraatio postiskeemiseen kudokseen vaikuttaa merkittävästi elinten toimintahäiriöihin iskemia/reperfuusiovamman yhteydessä. Kudostyypin plasminogeeniaktivaattorin (tPA) vakiintuneen roolinsa fibrinolyysissä lisäksi sen on viime aikoina todettu osallistuvan myös muihin kuin fibrinolyyttisiin prosesseihin. Tämän seriiniproteaasin rooli neutrofiilien rekrytointiprosessissa on edelleen suurelta osin hämärän peitossa.", "Käyttämällä in vivo -mikroskopiaa postiskeemisen kremaster-lihaksen postiskeemisessä tilassa neutrofiilien rekrytointi ja mikrovaskulaarinen vuoto, mutta ei fibrinogeenin laskeutuminen verisuonen seinämään, vähenivät merkittävästi tPA(-/-) -hiirillä. Solusiirtotekniikoita käyttäen havaittiin, että leukosyyttien ja muiden kuin leukosyyttien tPA välittää iskemian/reperfuusion aiheuttamia neutrofiilivasteet. Rekombinanttisen tPA:n intraskrotaalinen mutta ei valtimonsisäinen anto aiheutti annosriippuvaisen lisäyksen neutrofiilien rekrytoitumisessa, joka oli huomattavasti suurempi verrattuna stimulaatioon katalyyttistä aktiivisuutta vailla olevalla tPA-mutantilla. Vaikka neutrofiilien tPA:sta riippuvainen transmigraatio väheni selektiivisesti plasmiinin tai gelatinaasien estolla, neutrofiilien vaskulaarinen adheesio väheni merkittävästi mastosolujen aktivaation tai lipidivälittäjäaineiden synteesin estolla. Lisäksi tPA-stimulaatio aiheutti merkittävän lisääntyneen fluoreseiini-isotiosyanaattidekstraanin vuodon perivaskulaariseen kudokseen, mikä hävisi kokonaan, kun neutrofiilit poistettiin. In vitro, tPA:n aiheuttama makromolekyylien vuoto endoteelisolukerroksista kumoutui, kun sen proteolyyttinen aktiivisuus estettiin.

**Tulos**

Edistääkö kudosplasminogeeniaktivaattori postiskeemistä neutrofiilien rekrytointia proteolyyttisten ja ei-proteolyyttisten ominaisuuksiensa avulla?

**Esimerkki 9.1986**

Brutonin tyrosiinikinaasia (Btk) tarvitaan B-lymfosyyttien ja myeloidisolujen osallistumiseen patologiaan hiirten niveltulehdusmalleissa. Tässä tutkimuksessa selvitimme nivelreuman (RA) tulehdukseen mahdollisesti vaikuttavaa synoviaalisen Btk:n ilmentymistä ja aktivaatiota.", "Btk havaittiin immunohistokemian ja digitaalisen kuva-analyysin avulla biologisesti naiivien RA- (n=16) ja nivelpsoriaasipotilaiden (PsA) (n=12) nivelkudoksesta. Btk:ta ilmentävät solupopulaatiot tunnistettiin immunofluoresoivalla kaksoisleimauksella konfokaalimikroskopialla, kvantitatiivisella (q-) PCR:llä ja immunoblottauksella. Btk-spesifisen inhibiittorin RN486:n vaikutuksia geeniekspressioon ihmisen makrofageissa ja RA:n synoviaalikudosnäytteissä (n=8) arvioitiin qPCR:llä, ELISA:lla ja single-plex-määrityksillä.", "Btk:ta ilmentyi vastaavilla tasoilla RA- ja PsA:n synoviaalikudoksessa, ja se rajoittui B-lymfosyytteihin, monosyytteihin, makrofageihin ja syöttösoluihin. RN486 esti merkittävästi makrofagien IL-6-tuotantoa, jonka indusoi Fc-reseptorin ja CD40:n ligaatio. RN486 vähensi myös IgG:n, CD40-ligandin (CD40L) ja RA:n synoviaalinesteen indusoimien päällekkäisten geenikokonaisuuksien mRNA-ekspressiota ja tukahdutti merkittävästi CD40L:n indusoiman IL-8:n, TNF:n, MMP-1:n ja MMP-10:n makrofagien tuotantoa, LPS:n indusoiman MMP-1:n, MMP-7:n ja MMP-10:n tuotantoa sekä IL-6:n, PDGF:n, CXCL-9:n ja MMP-1:n spontaania tuotantoa RA:n synoviaalinesteen läpivalaisussa.

**Tulos**

Estääkö btk:n esto agonistin aiheuttamaa ihmisen makrofagien aktivaatiota ja tulehdusgeenien ilmentymistä RA:n synoviaalikudoksen näytteissä?

**Esimerkki 9.1987**

Krooninen alkoholin käyttö vaikuttaa maksan toimintaan ja aiheuttaa maksan patologisia muutoksia. On osoitettu, että peroksisoma-proliferaattorin aktivoituneen reseptorin α (PPARα) null-hiirille kehittyi voimakkaampia maksamuutoksia kuin villityyppisille (WT) hiirille sen jälkeen, kun ne olivat altistuneet kroonisesti ruokavaliolle, joka sisälsi 4 % alkoholia. Ppara-null-mallissa ja ihmisillä esiintyvän alkoholimaksasairauden (ALD) histopatologian huomattava samankaltaisuus sekä se, että PPARα:n ilmentyminen ja aktiivisuus ihmisen maksassa on alle kymmenesosa WT-hiiren maksan ilmentymisestä ja aktiivisuudesta, tekevät Ppara-null-mallista hyvän järjestelmän ALD:n tutkimiseen.", "Tässä tutkimuksessa Ppara-null-mallia käytettiin PPARα:n aktiivisuuden dynaamisen säätelyn selvittämiseen kroonisen alkoholin saannin aikana. Maksan transkriptomisia ja metabolomisia analyysejä käytettiin patologisiin muutoksiin liittyvien geeniekspression ja metaboliittien muutosten tutkimiseen. Alkoholinkäytön aiheuttamia muutoksia geeniekspressiossa ja metaboliiteissa Ppara-null-hiirissä verrattiin WT-hiirten muutoksiin.", "Tulokset osoittivat, että PPARα:n läsnä ollessa mitokondrioiden kolme tärkeintä aineenvaihduntatietä, nimittäin rasvahappojen β-oksidaatio, trikarboksyylihappokierto ja elektroninsiirtoketju, indusoitiin vasteena kahden kuukauden alkoholin ruokintaan, kun taas nämä vasteet vähenivät huomattavasti PPARα:n puuttuessa. Näiden metaboliareittien transkriptiomuutosten mukaisesti triglyseridien asteittainen kertyminen, maksan koliinihapon ja sen johdannaisten voimakas lisääntyminen sekä fibrogeneesigeenien voimakas induktio havaittiin yksinomaan alkoholilla ruokituilla Ppara-null-hiirillä.

**Tulos**

Suojaako peroksisomeja aktivoivan proliferaattorireseptorin α rasvahappo- ja sappihappoaineenvaihdunnan modulointi alkoholimaksasairaudelta?

**Esimerkki 9.1988**

Krooninen tulehdus ja oksidatiivinen stressi ovat kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden (COPD) keskeisiä piirteitä. Hapetusstressi lisää COPD:n tulehdusta tulehdusta edistävän redox-herkän transkriptiotekijän ydintekijä-kappaB:n (NF-κB) valvonnassa. Histonin asetylaatiolla on kriittinen rooli kroonisessa tulehduksessa, ja bromodomeeni- ja BET-proteiinit (bromodomain and extra terminal) toimivat asetyloidun histonin "lukijoina". Siksi tutkimme BET-proteiinien, erityisesti Brd2:n ja Brd4:n, ja niiden inhibiittoreiden (JQ1 ja PFI-1) roolia hapetusstressin tehostamassa tulehduksessa ihmisen keuhkoputkien epiteelisoluissa.", "Ihmisen primaarisia epiteelisoluja (NHBE) ja BEAS-2B-solulinjoja stimuloitiin IL-1β:llä (tulehdusärsyke) H2O2:n läsnä ollessa tai ilman sitä (oksidatiivinen stressi), ja tutkittiin esikäsittelyn vaikutusta bromodomeenin inhibiittoreilla (JQ1 ja PFI-1). Tulehdusta edistävät välittäjäaineet (CXCL8 ja IL-6) mitattiin ELISA:lla ja transkriptiot RT-PCR:llä. H3- ja H4-asetylaatiota ja p65:n ja Brd4:n rekrytoitumista natiiviin IL-8- ja IL-6-promoottoriin tutkittiin kromatiinin immunoprecipitaatiolla (ChIP). Lisäksi tutkittiin Brd2- ja Brd4-siRNA-kopioinnin vaikutusta tulehduksen välittäjäaineisiin.", "H2O2 lisäsi IL1β:n indusoimaa IL-6- ja CXCL8-ekspressiota NHBE- ja BEAS-2B-soluissa, kun taas pelkkä H2O2 ei vaikuttanut. H3-asetylaatio IL-6:n ja IL-8:n promoottoreilla liittyi p65- ja Brd4-proteiinien rekrytointiin. Vaikka p65:n asetylaatio lisääntyi, Brd4 ei kohdistunut siihen suoraan. BET-estäjät JQ1 ja PFI-1 vähensivät merkittävästi IL-6- ja CXCL8-ekspressiota, kun taas inaktiivisella enantiomeerillä JQ1(-) ei havaittu vaikutusta. Brd4:n, mutta ei Brd2:n, tyrmäys vähensi selvästi IL-6:n ja CXCL8:n vapautumista. JQ1 esti myös p65:n ja Brd4:n rekrytoitumista IL-6- ja IL-8-promoottoreihin.

**Tulos**

Onko brd4 välttämätön IL-1β:n aiheuttaman tulehduksen kannalta ihmisen hengitysteiden epiteelisoluissa?

**Esimerkki 9.1989**

Eturauhasen eturauhassyöpä on yleisesti hormoniresistentti ja sen kasvu lisääntyy, eikä androgeeninpoistohoito enää estä sitä. Kaikkien hallitsemattomaan kasvuun vaikuttavien molekulaaristen mekanismien ymmärtäminen on tärkeää, jotta hormonirefraktaarisiin eturauhassyöviin (HRPC) saadaan tehokkaita hoitostrategioita. Aryylihiilivetyreseptori (AhR) vaikuttaa useisiin biologisiin prosesseihin, kuten solujen kasvuun ja erilaistumiseen. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että eksogeeniset AhR-ligandit estävät solujen proliferaatiota, mutta viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että AhR:llä voi olla luontaisia toimintoja, jotka edistävät solujen proliferaatiota ilman eksogeenisia ligandeja.", "qRT-PCR- ja western blot -analyysejä käytettiin AhR:n mRNA- ja proteiiniekspression määrittämiseksi hormonille herkissä LNCaP-soluissa sekä hormonirefraktaarisissa eturauhassyöpäsolulinjoissa DU145-, PC3- ja PC3M-solulinjoissa. LNCaP-solut ilmentävät AhR-mRNA:ta ja -proteiinia paljon alhaisemmalla tasolla kuin hormoniresistentit solumallit. Solujen fraktiointi ja immunosytokemia paljastivat AhR:n ydinalueen lokalisoitumisen vakiintuneissa hormonirefraktaarisissa solulinjoissa, kun taas LNCaP-soluissa ei esiinny ydinalueella AhR-proteiinia. qRT-PCR-analyysi, jota käytettiin CYP1B1:n perustasojen arvioimiseksi, ja xenobiootteja reagoivan elementin sitoutumisanalyysi vahvistivat AhR:n ligandista riippumattoman transkriptioaktiivisuuden DU145-, PC3- ja PC3M-soluissa. CYP1B1:n perustasot pienenivät, kun soluja hoidettiin spesifisellä AhR:n estäjällä, CH223191:llä. In vitro -kasvumittaus osoitti, että CH223191 esti DU145-, PC3- ja PC3M-solujen kasvua androgeenipuutteisessa ympäristössä. Eturauhassyöpäkudosten immunohistokemiallinen värjäys paljasti AhR:n lisääntyneen ydinalueen lokalisoitumisen asteen 2 ja 3 syövissä verrattuna hyvin erilaistuneisiin asteen 1 syöpiin.

**Tulos**

Onko aryylihiilivetyreseptori konstitutiivisesti aktiivinen pitkälle edenneissä eturauhassyöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.1990**

Fosfodiesteraasi 2A (PDE2A) on evolutiivisesti konservoitunut entsyymi, joka katalysoi syklisten nukleotidien, syklisen adenosiinimonofosfaatin ja/tai syklisen guanosiinimonofosfaatin hajoamista. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on raportoitu PDE2A:n ilmentymisestä selkäytimen selkäydinsarvessa, mikä viittaa mahdolliseen osuuteen kivun käsittelyssä. PDE2A:n toiminnot selkäydinkivun prosessoinnissa in vivo jäivät kuitenkin hämärän peittoon.", "Immunohistokemia, lasermikrodissektio ja kvantitatiiviset reaaliaikaiset käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiokokeet suoritettiin PDE2A-proteiinin ja messenger-RNA:n lokalisoinnin ja säätelyn kuvaamiseksi hiiren selkäytimessä. Selektiivisen PDE2A:n estäjän, BAY 60-7550:n (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI), vaikutuksia tutkittiin tulehduskivun (n = 6-10), neuropaattisen kivun (n = 5-6) ja syklisten nukleotidien intratekaalisen injektion (n = 6-8) jälkeisissä eläinmalleissa. Lisäksi selkäytimen kudosten syklisen adenosiinimonofosfaatin ja syklisen guanosiinimonofosfaatin pitoisuudet mitattiin nestekromatografia-tandemmassaspektrometrillä.", "Kirjoittajat osoittavat tässä, että PDE2A ilmentyy selvästi selkäytimen pinnallisen selkäydinsarven neuroneissa ja että sen selkäytimen ilmentyminen on säänneltyä vasteena takatassun tulehdukselle. Selektiivisen PDE2A:n estäjän BAY 60-7550:n antaminen lisäsi hiirten nokseptistä käyttäytymistä tulehduskivun eläinmalleissa. Lisäksi BAY 60-7550 lisäsi syklisen adenosiinimonofosfaatin, mutta ei syklisen guanosiinimonofosfaatin, intratekaalisen annostelun aiheuttamaa kipuyliherkkyyttä ja lisäsi syklisen adenosiinimonofosfaatin pitoisuuksia selkäydinkudoksissa.

**Tulos**

Vaikuttaako selkäytimeen paikallistettu fosfodiesteraasi 2A tulehdukselliseen kivun käsittelyyn?

**Esimerkki 9.1991**

Yleisanestesia aiheuttaa pitkäaikaisia kognitiivisia ja oppimisvaikeuksia. Taustalla oleva mekanismi on kuitenkin edelleen tuntematon. AMPAR:n GluA1-alayksikkö on avainmolekyyli oppimiselle ja synaptiselle plastisuudelle, joka edellyttää GluA1-pitoisten AMPAR:ien kulkeutumista synapsiin.", "Aikuiset urosrotat altistettiin 1,8-prosenttiselle isofluraanille 2 tunnin ajan, ja niille suoritettiin estävä välttämistehtävä, joka on hippokampuksesta riippuvainen kontekstisidonnainen pelon oppimisparadigma (n = 16 - 39). Hippokampuksen Schafferin kollateraalin ja CA1:n välisten hippokampussynapsien in vitro -ulkoinen kenttäpotentiaali arvioitiin käyttämällä monielektroditallenninta (n = 6 per ryhmä). GluA1:n ilmentymistä synaptoneurosomissa arvioitiin Western blotting -menetelmällä (n = 5-8). GluA1:n ubikitinaatiotaso arvioitiin immunoprecipitaation ja Western blottingin avulla (n = 7 per ryhmä).", "Seitsemän päivää sen jälkeen, kun oli altistuttu 1,8 % isofluraanille 2 h ajan (Iso1.8), estävä välttämisoppiminen (kontrolli vs. Iso1.8; 294 ± 34 vs. 138 ± 28, keskiarvo ± SEM [%]; P = 0.002) ja pitkäaikainen potentiaatio (125.7 ± 6.1 vs. 105.7 ± 3.3; P < 0.001) olivat heikentyneet. Iso1.8 lisäsi myös tilapäisesti GluA1: n määrää synaptoneurosomeissa (100 ± 9.7 vs. 138.9 ± 8.9; P = 0.012) ja vähensi GluA1: n ubikitinaatiota, joka on GluA1: n pääasiallinen hajoamisreitti (100 ± 8.7 vs. 71.1 ± 6.1; P = 0.014).

**Tulos**

Vaikuttaako isofluraani oppimiseen ja hippokampuksen pitkäaikaispotentiaatioon synaptisen plastisuuden kyllästymisen kautta?

**Esimerkki 9.1992**

BRCA1- ja BRCA2-mutaatioiden kantajien rintasyöpäriskiin vaikuttavat muut tekijät kuin itse geenimutaatio. Muuttuviin tekijöihin kuuluvat naisen lisääntymishistoria ja syöpätaudit suvussa. Riskitekijät ovat todennäköisemmin läsnä naisilla, joilla on rintasyöpä, kuin naisilla, joilla ei ole rintasyöpää, ja siksi molempien rintojen syöpäriskin ei pitäisi olla riippumaton. Ei ole selvää, missä määrin muokkaavat tekijät vaikuttavat ensimmäisen primaarisen tai kontralateraalisen rintasyövän riskiin BRCA-kantajilla.", "Teimme rintasyöpää koskevan sovitetun tapaus-verrokkitutkimuksen 3920 BRCA1- tai BRCA2-mutaation kantajan keskuudessa. Kysyimme, oliko aiempi rintasyöpä kontralateraalisessa rinnassa rintasyövän riskitekijä.", "Iän, asuinmaan ja syövän hoidon huomioon ottamisen jälkeen oikean rinnan aiempi syöpä osoittautui BRCA1- tai BRCA2-kantajien keskuudessa merkittäväksi vasemman rinnan syövän riskitekijäksi (suhteellinen riski: 2,1; 95 %:n luottamusväli: 1,4-3,0; p < 0,0001).

**Tulos**

Onko aiempi rintasyöpädiagnoosi rintasyövän riskitekijä BRCA1- ja BRCA2-kantajilla?

**Esimerkki 9.1993**

Tutkia lihasmassan ja käsivoiman osuutta lonkkamurtuman jälkeisen toiminnallisen tuloksen ennustamisessa naisilla.", "Havainnointitutkimus.", "Kuntoutussairaala.".', 'Valkoiset naiset (N=123 149:stä), jotka otettiin peräkkäin kuntoutussairaalaan ensimmäisen lonkkamurtuman vuoksi.', 'Ei sovellettavissa.', 'Mittasimme lonkkamurtuman jälkeen 21,1 ± 8,7 (keskiarvo ± SD) päivää lonkkamurtuman tapahtumisen jälkeen 123:lta naiselta lihasmassan (appendicular lean mass, aLM) kaksois-energiaröntgenabsorptiometrialla (DXA). Samana päivänä arvioimme dynamiittimellä ei-dominantin käden otteen voimaa. Akuutin laitoskuntoutuksen lopussa mittasimme toimintakykyä päivittäisissä toiminnoissa Barthelin indeksillä ja alaraajojen suorituskykyä TUG-testillä (Timed Up and Go).", "Löysimme merkittäviä korrelaatioita ennen kuntoutusta mitatun käden ojentajavoiman ja kuntoutuksen jälkeisten Barthelin indeksin pistemäärien (ρ=.50; P<.001), Barthelin indeksin tehokkuuden (ρ=.45; P<.001) ja TUG-testin (ρ=-.41; P<.001) välillä. Sitä vastoin emme havainneet merkitseviä korrelaatioita aLM/korkeus(2) ja Barthelin indeksin pisteiden välillä kuntoutuksen jälkeen (ρ=.075; P=.41), Barthelin indeksin tehokkuuden (ρ=.06; P=.53) tai TUG-testin (ρ=.005; P=.96) välillä. Tartuntavoiman ja kaikkien lopputulosmittareiden väliset merkitsevät yhteydet säilyivät sen jälkeen, kun oli korjattu kahdeksan mahdollista sekoittavaa tekijää, mukaan lukien Barthelin indeksin pistemäärät ennen kuntoutusta, ikä, lääkkeiden määrä, liitännäissairauksien määrä, painehaavaumat, samanaikaiset infektiot, murtuman ilmenemisen ja arvioinnin välinen aika sekä aLM/korkeus(2).

**Tulos**

Onko käden ojennusvoima mutta ei umpisolmukkeiden vähärasvainen massa riippumaton toimintakyvyn ennustaja lonkkamurtuman saaneilla naisilla : lyhytkestoinen prospektiivinen tutkimus?

**Esimerkki 9.1994**

Indoleamiini-2,3-dioksygenaasi (IDO) hajottaa välttämättömän aminohapon tryptofaanin, ja sen on osoitettu minimoivan hylkimistä munuaisensiirron eläinmalleissa. Iskemia-reperfuusiovaurio (IRI) on väistämätön munuaisensiirrossa, ja se korreloi lyhyemmän elinajan kanssa. Vaikka IDO:lla on suotuisia vaikutuksia hyljintään, on näyttöä siitä, että se voi helpottaa munuaisten IRI:tä. On kliinisesti tärkeää erottaa toisistaan IDO:n kielteinen vaikutus IRI:hen ja sen suvaitsevaiset vaikutukset allograftin hyljintään. Näissä tutkimuksissa oletimme, että konstitutiivinen IDO:n aktiivisuus voi vaikuttaa munuaisten geeneihin, jotka liittyvät IRI:stä toipumiseen, ja että IDO:n esto voi peittää nämä vaikutukset.", "Tutkimme munuaisten transkriptomia rotan IRI-mallissa, jossa oli ja ei ollut IDO:n estoa 1-metyyli-d-tryptofaanilla (1-MT), ja arvioimme geeniekspressiosignatuurin muutoksia.', 'Nämä tutkimukset osoittivat, että munuaisten IRI:stä toipumisen aikana esikäsittely 1-MT:llä lievitti muutoksia 105:ssä IRI:hen liittyvässä koodaavassa sekvenssissä ja aiheutti puolestaan uusia muutoksia 66:ssa ei-koodaavassa transkriptissä, joista suurinta osaa edusti pieni nukleaarinen RNA.

**Tulos**

Muuttuuko indoleamiini-2,3-dioksygenaasin esto ei-koodaavan RNA:n transkriptomia munuaisten iskemia-reperfuusiovamman jälkeen?

**Esimerkki 9.1995**

Tutkittiin, voidaanko mikroRNA (miR)-196a:n ja miR-196b:n poikkeavaa ilmentymistä käyttää ihmisen osteosarkooman mahdollisina ennustemerkkeinä.", "Kvantitatiivinen reaaliaikainen käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktioanalyysi (qRT-PCR) suoritettiin miR-196a:n ja miR-196b:n ilmentymistasojen havaitsemiseksi osteosarkooman kudoksissa ja potilaiden seerumeissa.", "MiR-196a:n ja miR-196b:n ilmentymistasot osteosarkoomakudoksissa olivat molemmat merkittävästi korkeammat kuin ei-syöpäkudoksissa (molemmat p<0,001), minkä mukaisesti myös näiden kahden miRNA:n seerumitasot olivat selvästi säänneltyjä osteosarkoomapotilailla verrattuna terveisiin kontrolleihin (molemmat p<0,001). Sitten seerumin miR-196a- ja miR-196b-tasojen kohoamista esiintyi molempia useammin osteosarkoomapotilailla, joilla oli korkea kasvainluokka (p=0,008 ja 0,01), positiivinen etäpesäke (p=0,001 ja 0,006) ja uusiutuminen (p=0,001 ja 0,006). Lisäksi korkea seerumin miR-196a, korkea seerumin miR-196b ja miR-196a/miR-196b:n yhdistetty ilmentyminen olivat kaikki riippumattomia ennustetekijöitä osteosarkoomapotilaiden OS- (kokonaiselossaoloaika) ja DFS- (taudista vapaa elossaoloaika) ennusteille.

**Tulos**

Ennustaako mikroRNA-196a:n ja mikroRNA-196b:n yhdistetty kohoaminen seerumissa epäsuotuisaa ennustetta osteosarkoomapotilailla?

**Esimerkki 9.1996**

Traumakeskuksia vertaillaan tällä hetkellä pelkästään kuolleisuuden perusteella. Suorituskykyä koskevat maksulliset toimenpiteet voivat kuitenkin rangaista keskuksia taloudellisesti komplikaatioiden perusteella. Tavoitteenamme oli selvittää, olisivatko tulokset samanlaisia kuin nykyisessä kuolleisuuteen perustuvassa vertailumenetelmässä, jos traumakeskukset profiloituisivat komplikaatioiden perusteella.", "Analysoimme National Trauma Data Bankin tietoja vuosilta 2007-2010. Mukaan otettiin 16-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat, joilla oli tylpät tai läpäisevät vammat ja joiden vamman vakavuusaste (ISS) oli 9 tai korkeampi. Kullekin keskukselle luotiin riskikorjattu havaitun ja odotetun (O/E) kuolleisuuden suhde, jonka perusteella kukin laitos luokiteltiin korkean, keskimääräisen tai heikon suorituskyvyn omaavaksi. Samoin laitokset luokiteltiin O/E-sairastuvuussuhteiden perusteella, jotka määriteltiin minkä tahansa merkittävän komplikaation esiintymisenä. Sairaaloiden suorituskykyluokitusten välistä yhdenmukaisuutta arvioitiin painotetun κ-tilastojen avulla. Sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen perustuvien O/E-suhteiden välistä korrelaatiota arvioitiin Pearsonin kertoimilla. Herkkyysanalyysejä tehtiin kuoleman kilpailevan riskin vähentämiseksi sairastuvuusanalyyseissä.", "Analysoitiin yhteensä 449 743 potilasta 248 laitoksesta. Sopeuttamaton sairastuvuus oli 10,0 % ja kuolleisuus 6,9 %. Sairastavuuteen ja kuolleisuuteen perustuvien O/E-suhteiden välillä ei havaittu korrelaatiota (r = -0,01). Vain 40 %:lla keskuksista oli samanlainen tulosluokitus sekä kuolleisuuden että sairastuvuuden osalta. Kuolleisuuden osalta 31:stä parhaiten suoriutuneesta keskuksesta vain 11 oli hyvin suoriutuneita myös sairastavuuden osalta. Kaikkiaan 78 keskusta oli luokiteltu keskitasolle ja 11 keskusta huonosti suoriutuneiksi molemmissa tuloksissa. Sairaaloiden suorituskyvyn vertailu kuolleisuus- ja sairastuvuustulosten avulla osoitti huonoa yhdenmukaisuutta (painotettu κ = 0,03, p = 0,22).

**Tulos**

Kuvastaako traumakeskusten vertailu pelkästään kuolleisuuden perusteella hoidon laatua: vaikutukset suorituspalkkaukseen?

**Esimerkki 9.1997**

Tärkein tekijä valittaessa napanuoraverestä peräisin olevaa yksikköä (CBU) hematopoieettista kantasolusiirtoa varten on TNC-solujen kokonaismäärä (total nucleated cell, TNC), joka on kantasolupitoisuuden sijaismarkkeri CBU:ssa. Tällä hetkellä noin joka viides luovuttaja voi tarjota napanuoraveripankkitoimintaa varten riittävän TNC-määrän omaavan CBU:n. Kaikkien sopivien luovuttajien suostumuksen saaminen on työlästä, ja valintaa on optimoitava. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia synnytystä edeltäviä TNC-määrän kliinisiä ennustetekijöitä, jotka auttaisivat tunnistamaan onnistuneet UCB-luovuttajat jo synnytysyksikköön tullessa.", "Tämä tutkimus oli retrospektiivinen analyysi 758:sta kryosäilötystä CBU:sta, jotka kerättiin vuosina 2002-2006. Analysoituja äidin ja sikiön tekijöitä olivat äidin ikä, graviditeetti, pariteetti, paino, pituus, diabetes, kalvojen ennenaikainen repeäminen, raskausikä, sikiön sukupuoli ja syntymäpaino. CBU:n vaikutusta korkeaan TNC-määrään (<150 × 10(7) vs. ≥ 150 × 10(7)) mallinnettiin monimuuttuja-analyysimallilla.", "Sikiön syntymäpaino oli vahvin ennustaja (p < 0,001) TNC-määrälle, joka oli vähintään 150 × 10(7). Pariteetin, raskausviikon, äidin painon ja pituuden, sikiön sukupuolen ja syntymäpainon yhdistelmäpistemäärän avulla kehitettiin nomogrammi, joka nosti pankkitoiminnan osuutta 22,7 prosentista 31,9 prosenttiin ja vähensi samalla pankkitoiminnassa olevien CBU:iden määrää 149:stä 79:ään.

**Tulos**

Lisääkö napanuoraveripankkitoiminnan tehokkuutta synnytystä edeltävä ennustusmalli, jolla ennustetaan nukleaattisten solujen kokonaismäärää?

**Esimerkki 9.1998**

LAP Mentor on toimenpidesimulaattori, joka tarjoaa vaiheittaista koulutusta laparoskooppista kolekystektomiaa varten. Tässä tutkimuksessa käsitellään sen "konstruktiovalttiutta", joka on olemassa silloin, kun simulaattori pystyy erottamaan toisistaan henkilöitä, joiden suoritustasossa on tunnettuja eroja laparoskooppisen kolekystektomian suorittamisessa todellisessa elämässä.", "Kolme ryhmää, joilla oli erilaiset taitotasot, suoritti kaksi kokeilua, jotka sisälsivät neljä erillistä kolekystektomiatoimenpiteen osa-aluetta (kolekystektomiaharjoitukset) ja yhden koko toimenpiteen LAP Mentorilla. Suorituksen määrää ja laatua koskevia arviointimuuttujia verrattiin ryhmien välillä Kruskal-Wallisin ja Mann-Whitneyn U-testeillä.", "Koko tutkimus suoritettiin Leuvenissa, Belgiassa sijaitsevassa Center for Surgical Technologies -laitoksessa.', 'Tutkimusta varten rekrytoitiin 5 vatsaontelon laparoskopian asiantuntijaa (>100 tehtyä laparoskooppista kolekystektomiaa), 11 kirurgian erikoislääkäriä (10-30 tehtyä kolekystektomiaa) ja 10 noviisia (minimaalinen laparoskopiakokemus).', 'Suorituksen määrän (tarvittava aika ja liikkeiden määrä) osalta asiantuntijat osoittivat merkittävästi parempia tuloksia kuin noviisit kolekystektomiaharjoituksissa. Ainoastaan koko toimenpiteen osalta kaikkien parametrien tulokset (paitsi nopeus) erosivat merkitsevästi kolmen ryhmän välillä, ja parhaat tulokset saatiin asiantuntijoilla ja huonoimmat aloittelijoilla. Suorituksen laadun osalta vain parametri "leikkelyn tarkkuusaste" harjoituksessa 3 osoitti asiantuntijoiden merkittävästi parempaa suoritusta.

**Tulos**

Onko menettelytaitojen arviointi virtuaalisimulaation avulla edelleen haasteellista?

**Esimerkki 9.1999**

Morus alba on Aasiassa käytetty lääkekasvi, jota on perinteisesti käytetty diabetes mellituksen ja hypoglykemian hoitoon. M. alba -uutteen (MAE) vaikutuksia atooppiseen ihottumaan ei kuitenkaan ole tieteellisesti todennettu. Tutkimme MAE:n vaikutuksia atooppiseen ihottumaan in vitro- ja in vivo -kokeiden avulla.", "Arvioimme MAE:n vaikutuksia typpioksidin (NO) ja prostaglandiini E2:n (PGE2) tuotantoon RAW 264.7 -soluissa sekä kateenkorvan ja aktivoinnin säätelemän kemokiinin (TARC/CCL17) tuotantoon HaCaT-soluissa. In vivo -kokeessa atooppinen ihottuma aiheutettiin levittämällä paikallisesti kotipölypunkkeja neljän viikon ajan, ja MAE:n suojaavia vaikutuksia tutkittiin mittaamalla selän ja korvien ihoreaktion vakavuutta, immunoglobuliini E:n (IgE) ja histamiinin pitoisuuksia plasmassa sekä selän ja korvien ihon histopatologisia muutoksia.', 'MAE hillitsi annoksesta riippuvaisesti NO:n ja PGE2:n tuotantoa RAW 264.7 -soluissa sekä TARC:n tuotantoa HaCaT-soluissa. NC/Nga-hiirten MAE-hoito vähensi ihotulehduksen vakavuutta sekä IgE:n ja histamiinin pitoisuuksia plasmassa. MAE vähensi myös atooppisen dermatiitin kaltaisten ihomuutosten histologisia oireita, kuten eroosiota, epidermiksen ja dermiksen hyperplasiaa sekä tulehdussolujen infiltraatiota selän ja korvien ihossa.

**Tulos**

Estääkö morus alba L. NC/Nga-hiirillä kotipölypunkin aiheuttaman atooppisen ihottuman kehittymistä?

**Esimerkki 9.2000**

Krooninen oksidatiivinen stressi on yksi tärkeimmistä mekanismeista, jotka ovat vastuussa taudin etenemisestä ei-alkoholisessa rasvamaksasairaudessa. Toistaiseksi vain muutamissa tutkimuksissa on kuitenkin raportoitu oksidatiivisen stressin merkkiaineiden lisääntyneistä verenkierron tasoista ei-alkoholista rasvamaksaa sairastavilla potilailla, eikä tutkimuksia ole tehty uudemmilla systeemisen oksidatiivisen stressin merkkiaineilla. Tavoitteena oli arvioida virtsan 8-iso-prostaglandiini F2α:n ja seerumin liukoisen NOX2-peräisen peptidin ja maksan steatoosin vaikeusasteen välistä suhdetta henkilöillä, joilla on ei-alkoholista rasvamaksaa.", "Tutkimus tehtiin 264 peräkkäisellä potilaalla, jotka lähetettiin epäillyn aineenvaihduntasairauden vuoksi. Steatoosi määriteltiin Hamaguchin ultraäänitutkimuskriteerien mukaisesti. Oksidatiivista stressiä arvioitiin virtsan 8-iso-prostaglandiini F2α:n ja seerumin liukoisen NOX2-peräisen peptidin pitoisuuksilla.", "Potilailla, joilla oli ei-alkoholista rasvamaksaa, oli suurempi (p\u2009<\u20090.001) virtsan 8-iso-PGF2α:n ja seerumin liukoisen NOX2-peräisen peptidin, alaniiniaminotransferaasin, sytokeratiini-18:n ja insuliiniresistenssin homeostaasimallin keskiarvot ja seerumin adiponektiinin alhaisemmat arvot verrattuna potilaisiin, joilla ei ole maksanahkaa. Metabolisen oireyhtymän ja sen kliinisten piirteiden esiintyvyys oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli ei-alkoholista rasvamaksaa. Samat tulokset havaittiin myös sen jälkeen, kun lihavat, diabeetikot tai henkilöt, joilla oli metabolinen oireyhtymä, ja henkilöt, jotka eivät käyttäneet statiinilääkitystä, oli jätetty pois tutkimuksesta. Lisäksi virtsan 8-iso-PGF2α-pitoisuudet ennustivat riippumattomasti ei-alkoholista rasvamaksaa, ja virtsan 8-iso-PGF2α:n ja seerumin liukoisen NOX2-peräisen peptidin havaittiin olevan vahvasti yhteydessä ultraäänitutkimuksessa todettuun steatoosin vaikeusasteeseen.

**Tulos**

Liittyykö nOX2:n tuottama oksidatiivinen stressi ultramaksan steatoosin vakavuuteen potilailla, joilla on ei-alkoholista rasvamaksasairautta?

**Esimerkki 9.2001**

Selvittää, vaihtelevatko raskauden alkuvaiheen seerumin biomarkkerit korkean riskin naisilla, joille kehittyy pre-eklampsia, riskitekijöiden mukaan.", "Teimme sekundaarianalyysin Maternal-Fetal Medicine Units Network -verkoston satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta, jossa tutkittiin pienen annoksen aspiriinia pre-eklampsian ehkäisemiseksi korkean riskin naisilla. Seerumin biomarkkeripitoisuuksia ilmoittautumishetkellä (ennen aspiriinin tai lumelääkkeen aloittamista) verrattiin niiden naisten välillä, joille kehittyi ja joille ei kehittynyt pre-eklampsiaa, sekä koko ryhmässä että kussakin neljästä riskiryhmästä (insuliiniriippuvainen diabetes, verenpainetauti, monisikiöisyys ja aiempi pre-eklampsia) käyttäen regressiomallia, jossa otettiin huomioon raskausikä ilmoittautumishetkellä ja raskautta edeltävä painoindeksi.', 'Mukaan otettiin 1258 naista (233 naista, joilla oli insuliiniriippuvainen diabetes, 387 naista, joilla oli krooninen verenpainetauti, 315 naista, joilla oli monisikiöinen raskaus, 323 naista, joilla oli aiempi pre-eklampsia). Useat raskauden alkuvaiheen seerumin biomarkkerit erosivat niiden naisten välillä, joille kehittyi ja joille ei kehittynyt pre-eklampsiaa. Jokaisella riskiryhmällä oli ainutlaatuinen ja suurelta osin päällekkäinen biomarkkeripoikkeavuuksien malli. Diabetesryhmässä todettiin eroja niiden välillä, joille kehittyi ja joille ei kehittynyt pre-eklampsiaa, verisuonisolujen adheesiomolekyylissä; kroonisen verenpainetaudin ryhmässä todettiin eroja ihmisen koriongonadotropiinissa, liukoisessa tuumorinekroositekijäreseptori-2:ssa, tuumorinekroositekijä-alfa:ssa, selektiineissä ja angiogeniinissä; interleukiini-6, istukan kasvutekijä, liukoinen fms:n kaltainen tyrosiinikinaasi sekä endogliini ja istukan kasvutekijän suhde monisikiöryhmässä; ja angiogeniini aikaisemman pre-eklampsian ryhmässä.

**Tulos**

Onko korkean riskin naisilla esiintyvälle pre-eklampsialle ominaista seerumin biomarkkereiden riskiryhmäkohtaiset poikkeavuudet?

**Esimerkki 9.2002**

Useimmilla lapsilla on ohimenevästi Streptococcus pneumoniae -bakteeri, mutta hyvin harvat saavat invasiivisen pneumokokkitaudin (IPD). Isännän synnynnäisen immuniteetin geneettinen vaihtelu voi altistaa IPD:lle. Tutkimme mannoosia sitovan lektiinigeenin, MBL2:n, geneettisen vaihtelun vaikutusta IPD:n alttiuteen ja taudin vaikeusasteeseen aiemmin terveillä < 5-vuotiailla lapsilla.", "IPD-tapaukset tunnistettiin kansallisten rekisterien avulla. DNA saatiin Tanskan vastasyntyneiden seulontabiopankista. Pneumokokin serotyypit määritettiin Quellung-reaktiolla. MBL2-diplotyyppien ja IPD-alttiuden, serotyyppien ja lopputuloksen välisiä yhteyksiä tutkittiin logistisella regressioanalyysillä.", "Mukana oli 372 aivokalvontulehdustapausta, 907 bakteeremiaa sairastavaa tapausta ja 1263 ikään ja sukupuoleen sopivaa kontrollia; 2372 yksilöä onnistuttiin genotyypittämään ja osoittamaan MBL2-diplotyypit. Yhdistetyn tapaussarjamme mediaani-ikä oli 13 kuukautta. Lapsilla, joilla oli vialliset diplotyypit, ei ollut suurempaa riskiä sairastua aivokalvontulehdukseen kuin lapsilla, joilla oli muut diplotyypit (odds ratio [OR], 0,85; 95 %:n luottamusväli [CI], 0,56-1,28). Samankaltaisia tuloksia havaittiin bakteerien osalta (OR, 0,89; 95 % CI, .68-1,15) sekä kaikkien tapausten osalta (OR, 0,87; 95 % CI, .70-1,09). Lapsilla, joiden diplotyyppi oli viallinen, ei ollut yhteyttä alttiuteen sairastua toistuvasti IPD:hen (n = 12) verrattuna tapauksiin, joissa oli ollut vain yksi episodi (OR, 0,53; 95 % CI, 0,07-4,13), eikä kaikkiin kontrolleihin (OR, 0,46; 95 % CI, 0,06-3,56). Diplotyyppien ja kuolleisuuden tai diplotyyppien ja pneumokokin serotyyppien välillä ei ollut yhteyttä.

**Tulos**

Liittyvätkö mannoosia sitovan lektiinigeenin , MBL2 , polymorfismit alttiuteen sairastua invasiiviseen pneumokokkitautiin lapsilla?

**Esimerkki 9.2003**

Molekyylipiirteiden ja kliinis-patologisten parametrien yhdistäminen munuaissolusyövässä.", "Matriisiavusteista laserdesorptio-/ionisaatio (MALDI) -massaspektrometristä kuvantamista käytettiin munuaissyövän kudosmikrosarjassa, joka sisälsi kudosnäytteitä 789 potilaalta, joiden kliiniset seurantatiedot olivat saatavilla.", "Massaspektrometristen signaalien vertailu kliinis-patologisiin piirteisiin paljasti merkittäviä eroja papillaarisen ja kirkassoluisen munuaissolusyövän välillä". Kirkassoluisen RCC:n alaryhmässä havaittiin tilastollisia yhteyksiä kasvaimen vaiheeseen (seitsemän signaalia, p<0,01 kukin), Fuhrmanin asteeseen (seitsemän signaalia, p<0,0001 kukin) ja imusolmukemetastaasien esiintymiseen (10 signaalia, p<0,01 kukin). Lisäksi yhden signaalin esiintyminen oli merkitsevästi yhteydessä potilaan lyhentyneeseen elinaikaan (p=0,0198).

**Tulos**

Tunnistetaanko mALDI-kuvantamisella kudosmikrosarjoilla munuaissolusyövän fenotyyppiin liittyviä molekyylipiirteitä?

**Esimerkki 9.2004**

Formyylipeptidireseptori 1:n (FPR1) on todettu vaikuttavan synnynnäisen tulehdusvasteen säätelijänä glioomien kasvaimen etenemiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida FPR1:n prognostista merkitystä ja ligandi-reseptori-vuorovaikutusta mahasyövässä (GC).", "FPR1:lle tehtiin immunohistokemiallinen analyysi 116 GC-potilaasta peräisin olevista kudosleikkeistä. Käänteistä transkriptio-polymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) käytettiin FPR1:n ja FPR1:n ligandin annexin A1:n (AnxA1) välisen vuorovaikutuksen arviointiin GC-soluissa.", "Korkea FPR1:n ilmentyminen liittyi merkitsevästi GC:n tautivaiheeseen IV, submukosaaliseen invasiivisuuteen, serosaaliseen invasiivisuuteen ja kliiniseen tulokseen. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että korkea FPR1-ekspressio oli GC-potilaiden huonon kokonaiseloonjäämisen riippumaton riskitekijä. FPR1-ekspressio lisääntyi merkittävästi, kun AnxA1:n yliekspressio esiintyi GC-soluissa. FPR1:n positiivinen takaisinkytkentä oli mukana AnxA1-FPR1-signaalinsiirrossa.

**Tulos**

Liittyykö formyylipeptidireseptorin 1 ilmentyminen kasvaimen etenemiseen ja eloonjäämiseen mahasyövässä?

**Esimerkki 9.2005**

Tämän työn tarkoituksena oli tutkia in vitro ihmisen papilloomaviruksen (HPV) infektion ja tupakan välistä synergismiä, sillä molempien tiedetään olevan suusyövän riippumattomia riskitekijöitä.", "HPV-positiiviset ja HPV-negatiiviset suun keratinosyytit ja suun HPV-negatiiviset fibroblastit altistettiin savuttoman tupakan uutteelle (STE), joka valmistettiin skandinaavisesta (STE1) ja yhdysvaltalaistyyppisestä (STE2) nuuskasta. Solusykliprofiilit määritettiin virtaussytometrialla, ja HPV E6/E7 -mRNA:n ilmentyminen HPV-positiivisissa soluissa määritettiin RT-qPCR:llä.", "HPV-positiivisten keratinosyyttien altistaminen STE2:lle lisäsi aneuploidisten solujen määrää 27 prosentista 80 prosenttiin, joista 44 prosenttia oli S-vaiheessa, kun taas yksikään diploidisista soluista ei ollut S-vaiheessa. STE1-altistuksen jälkeiset muutokset olivat vähäisempiä kuin STE2:n jälkeen havaitut muutokset: 27 prosentista 31 prosenttiin, joista 34 prosenttia oli S-vaiheessa. STE:llä ei ollut vaikutusta HPV16 E6/E7:n ilmentymiseen HPV-positiivisissa keratinosyyteissä. Suun spontaanisti transformoituneissa, HPV-negatiivisissa keratinosyyteissä G2-M-vaiheessa olevien aneuploidisten solujen määrä kasvoi STE1- ja STE2-altistuksen jälkeen 3 prosentista 9 prosenttiin ja 7 prosenttiin. HPV-negatiivisissa suun fibroblasteissa G2-M-vaiheessa olevien solujen määrä kasvoi 11 prosentista 21 prosenttiin STE1-altistuksen jälkeen ja 29 prosenttiin STE2-altistuksen jälkeen.

**Tulos**

Lisääkö savuton tupakka aneuploidiaa suun HPV16 E6/E7-transformoiduissa keratinosyyteissä in vitro?

**Esimerkki 9.2006**

Arvioidaan, vaikuttaako transkriptiotekijä early growth response gene 1 (EGR1) hammaslääketieteellisten kantasolujen osteogeeniseen erilaistumiseen ja miten se vaikuttaa.", "Hammaslääketieteelliset kantasolut apikaalisesta papillasta (SCAP) ja hammasfollikkelista (DFC) transfektoitiin EGR1-spesifisellä siRNA:lla tai EGR-1-ekspressioplasmidilla. Geenin säätely varmistettiin proteiinitasolla Western blotting -menetelmällä. Transkriptiotekijöiden distal-less homeobox 3 (DLX3), emäksisen fosfataasin (ALP) ja luun morfogeneettisen proteiinin 2 (BMP2), jotka kaikki ovat hammasperäisten kantasolujen osteogeenisen erilaistumisen säätelijöitä ja merkkiaineita, ilmentyminen määritettiin kvantitatiivisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (qRT-PCR). Mineralisaation tutkimiseksi SCAP:n pitkäaikaisviljelmät värjättiin alizariinipunaisella EGR1:n yli-ilmentymisen jälkeen.", "EGR1 indusoitiin SCAP:ssä osteogeenisen erilaistumisen aikana.", "EGR1 indusoitiin SCAP:ssä osteogeenisen erilaistumisen aikana. DLX3 ja luun morfogeneettinen proteiini 2 (BMP2) olivat ylössäätyneet EGR1:n yli-ilmentymisen jälkeen ja alasäätyneet EGR1:n vähentämisen jälkeen. Myös ALP:n ilmentyminen väheni EGR1:n vähentämisen jälkeen. EGR1:n yli-ilmentyminen SCAP:ssä edisti mineralisaatiota osteogeenisen erilaistumisen jälkeen.

**Tulos**

Tukeeko eGR1 hampaiden kantasolujen osteogeenistä erilaistumista?

**Esimerkki 9.2007**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli verrata in vivo lipidipohjaisen, suun kautta otettavan, limakalvopohjaisen paklitakselivalmisteen (DHP107) in vivo kasvainvastaista tehoa perinteiseen, vatsakalvon sisäiseen (IP) paklitakseliin käyttäen ortotooppista hiirimallia, jossa oli kemoterapialle herkkä SKOV3ip1-munasarjasyövän malli.', 'Suun kautta otettavan paklitakselin optimaalisen terapeuttisen annoksen määrittämiseksi DHP107-valmistetta annettiin per os naaraspuolisille atyymisille nude-hiirille 0, 25 tai 50 mg/kg kahdesti viikossa. Kontrollihiiret saivat 100 µl suolaliuosta kerran viikossa. Vertailuna käytettiin paklitakselin IP-injektioita 5 mg/kg kerran viikossa. Metronomisen DHP107-sytostaattihoidon mahdollisen terapeuttisen vaikutuksen arvioimiseksi hiiret saivat DHP107:ää 50 mg/kg kerran viikossa per os, jota verrattiin 25 mg/kg kahdesti viikossa ja vertailuhiireihin, jotka saivat lääkettä.', 'Pieni annos DHP107:ää (25 mg/kg) kahdesti viikossa oli yhtä tehokas kuin IP-paklitakseli (5 mg/kg kerran viikossa), mutta suuri annos DHP107:ää (50 mg/kg kerran viikossa) oli vähemmän tehokas kasvaimen kasvun estämisessä ortotopisessa hiirimallissa (88 %, 82 % ja 36 % kasvaimen painon väheneminen). Hiirillä, jotka saivat 25 mg/kg DHP107:ää kahdesti viikossa tai 50 mg/kg DHP107:ää kerran viikossa per os, kasvaimen paino väheni merkittävästi verrattuna ajoneuvolla käsiteltyihin kontrolleihin (p<0,01, molemmat annokset).

**Tulos**

Onko metronomisella suun kautta otettavalla paklitakselilla kasvaimen vastaisia vaikutuksia ortotopisessa hiirimallissa munasarjasyövässä?

**Esimerkki 9.2008**

Tiedetään, että tulehtuneen kudoksen aiheuttamat haitalliset ärsykkeet voivat lisätä selkärangan selkäydinsarven hermosolujen kiihtyvyyttä (prosessi tunnetaan nimellä keskushermostoherkistyminen), mikä voi antaa signaalin takaisin ja edistää perifeeristä tulehdusta. Taustalla olevia mekanismeja ei kuitenkaan ole vielä täysin määritelty. Useat viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että selkärangan NF-κB/p65 osallistuu keskushermoston herkistymiseen sekä kipuun liittyvään käyttäytymiseen. Näin ollen tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, voiko NF-κB/p65 helpottaa perifeeristä tulehdusvastetta rottien adjuvantti-indusoidussa niveltulehduksessa (AIA).", "Geenin vaimentamista varten rakennettiin lentiiviraalivektorit, jotka koodaavat NF-κB/p65:een kohdistuvia lyhyitä hiusneula-RNA:ita (LV-shNF-κB/p65). AIA:ta sairastavien rottien selkärankaan ruiskutettiin LV-shNF-κB/p65:tä 3. tai 10. päivänä Freundin täydellisellä adjuvantilla (CFA) tehdyn käsittelyn jälkeen. Kipuun liittyvää käyttäytymistä, tassun turvotusta ja nivelen histopatologisia muutoksia arvioitiin 20 päivän tarkkailujakson aikana. Lisäksi selkäytimen tuumorinekroositekijä α:n (TNFα), interleukiini-1β:n (IL-1β) ja syklo-oksygenaasi 2:n (COX-2) ilmentymistasot arvioitiin 14. päivänä CFA-hoidon jälkeen.", "Perifeerisen tulehduksen esiintyminen AIA:ta sairastavilla rotilla lisäsi NF-κB/p65:n ilmentymistä selkäytimessä, pääasiassa selkäytimen neuroneissa ja astrosyyteissä. LV-shNF-κB/p65:n toimittaminen selkäytimeen tyrmäsi NF-κB/p65:n ilmentymisen ja vaimensi merkittävästi hyperalgesiaa, tassun turvotusta ja niveltuhoa. Lisäksi LV-shNF-κB/p65:n toimittaminen selkäytimeen vähensi selkäytimen TNFα:n, IL-1β:n ja COX-2:n yliekspressiota.

**Tulos**

Vaikuttaako selkärangan NF-κB/p65:n aktivoituminen perifeeriseen tulehdukseen ja hyperalgesiaan rotan adjuvantti-indusoidussa niveltulehduksessa?

**Esimerkki 9.2009**

Myeloperoksidaasin (MPO) katsotaan olevan paikallinen kudosvaurion välittäjä, kun sitä vapautuu solunulkoisesti monissa kroonisissa tulehdussairauksissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia endogeenisen MPO:n roolia kokeellisessa nivelreumassa (RA).", "K/BxN-seeruminsiirto-niveltulehdus indusoitiin C57BL/6-villihiirillä (WT) ja MPO:n knockout-hiirillä (MPO(-/-) ), ja taudin kehittymistä arvioitiin. MPO-aktiivisuus mitattiin hiirten nivelkudoksista, joilla oli tai ei ollut K/BxN-niveltulehdusta. Kollageenin aiheuttama niveltulehdus (CIA) indusoitiin WT- ja MPO(-/-)-hiirillä, ja taudin kehittymistä ja immuunivasteita tutkittiin. MPO:n ilmentymistä arvioitiin aktiivista nivelreumaa sairastavien potilaiden nivelsidebiopsianäytteissä, ja MPO:n vaikutusta nivelkalvon fibroblasteihin testattiin in vitro.", "MPO:n ilmentyminen lisääntyi hiirten nivelissä, joilla oli K/BxN-niveltulehdus, ja MPO:n puutos lievitti taudin vaikeusastetta vaikuttamatta verenkierrossa olevien sytokiinien tasoihin. CIA:ssa MPO(-/-)-hiirillä oli lisääntynyt CD4+ T-soluvaste ja vähentynyt säätelytason T-solujen esiintymistiheys imusolmukkeissa ja pernassa sekä lisääntynyt interleukiini-17A:n ja vähentynyt interferoni-γ:n eritys kollageenin stimuloimista pernasoluista ilman, että sillä oli vaikutusta verenkierrossa oleviin kollageenin vasta-ainetasoihin. Huolimatta lisääntyneestä adaptiivisesta immuniteetista sekundaarisissa imukudoselimissä CIA:n kehittyminen oli heikentynyt MPO(-/-)-hiirillä. Solunsisäistä ja solunulkoista MPO:ta havaittiin aktiivista RA:ta sairastavien potilaiden nivelkalvossa, ja ihmisen MPO lisäsi nivelkalvon fibroblastien proliferaatiota ja vähensi niiden apoptoosia in vitro.

**Tulos**

Onko endogeeninen myeloperoksidaasi niveltulehduksen ja -vaurion välittäjä kokeellisessa niveltulehduksessa?

**Esimerkki 9.2010**

Rebamipidillä, gastroprotektiivisella aineella, on kyky puhdistaa reaktiivisia happiradikaaleja. Lisääntynyt oksidatiivinen stressi on osallisena nivelreuman patogeneesissä. Teimme tämän tutkimuksen selvittääksemme rebamipidin vaikutusta niveltulehduksen kehittymiseen ja patofysiologisia mekanismeja, joilla rebamipidi lieventää niveltulehduksen vakavuutta hiirimallissa.", "Kollageenin aiheuttama niveltulehdus (CIA) indusoitiin DBA/1J-hiirissä. Tyypin II kollageenin vasta-ainetitterit ja interleukiini-17 (IL-17) -tasot määritettiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä. Transkriptiotekijöiden ilmentymistä analysoitiin immunovärjäyksellä ja Western blottingilla. IL-17:ää tuottavien CD4+ T-solujen (Th17-solut) ja CD4+CD25+FoxP3+ Treg-solujen frekvenssit analysoitiin virtaussytometrialla.", "Rebamipidi vähensi kliinisen niveltulehduksen pistemäärää ja histologisen tulehduksen ja rustotuhon vakavuutta annosriippuvaisesti. CIA:ta sairastavista rebamipidillä hoidetuista hiiristä eristetyissä nivelissä näkyi vähentynyt nitrotyrosiinin, oksidatiivisen stressin merkkiaineen, ilmentyminen. Rebamipidillä hoidetuilla hiirillä todettiin alhaisemmat tyypin II kollageenispesifisen IgG:n, IgG1:n ja IgG2a:n pitoisuudet verenkierrossa. Vaikka Th17-solujen määrä pernassa väheni rebamipidillä hoidetuilla CIA:ta sairastavilla hiirillä, Treg-solujen määrä pernassa lisääntyi merkittävästi. In vitro rebamipidi esti Th17-solujen erilaistumista STAT-3:n/retinohapporeseptoriin liittyvän orpojen ydinreseptorien γt:n kautta ja indusoi vastavuoroisesti Treg-solujen erilaistumista FoxP3:n kautta. Rebamipidi lisäsi Nrf2:n ydinaktiivisuutta hiiren CD4+ T-soluissa ja LBRM-33-hiiren T-lymfosoluissa. Heme-oksygenaasi 1:n (HO-1) ilmentyminen pernassa lisääntyi selvästi rebamipidillä käsitellyillä hiirillä.

**Tulos**

Estääkö rebamipidi kollageenin aiheuttamaa niveltulehdusta säätämällä vastavuoroisesti th17/treg-solujen erilaistumista ja hemioksygenaasi 1:n induktiota?

**Esimerkki 9.2011**

Pitkillä ei-koodaamattomilla RNA:illa (lncRNA:t) on ratkaiseva säätelyrooli erilaisissa biologisissa prosesseissa, mutta tietämys lncRNA:ista nivelrikossa (OA) on rajallista. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa lncRNA:n ilmentyminen nivelrustossa ja tutkia rustovaurioihin liittyvien lncRNA:iden (lncRNA-CIR) toimintaa OA:ssa.", "Tunnistaaksemme lncRNA:t, jotka ilmentyvät erityisesti OA:n rustossa, vertasimme lncRNA:iden ilmentymistä OA:n rustossa normaalin ruston ilmentymiseen käyttäen mikrosiru- ja kvantitatiivista polymeraasiketjureaktioanalyysiä (qPCR). OA-rustossa lncRNA-CIR ilmentyi spesifisesti, differentiaalisesti ja voimakkaasti. lncRNA-CIR:n toiminta määritettiin vaimentamalla ja yliekspressoimalla in vitro. Solunulkoiseen matriisiin (ECM) liittyviä molekyylejä havaittiin qPCR-, Western blot- ja immunofluoresenssianalyyseillä.", "Jopa 152 lncRNA:n havaittiin ilmentyvän eri tavoin (>8-kertaisesti) OA- ja normaalirustossa (82 lncRNA:ta ilmentyi voimakkaammin ja 70 vähemmän voimakkaammin OA-rustossa kuin normaalirustossa). Erityinen eri tavoin ilmentynyt lncRNA-CIR valittiin tulosten perusteella, joiden mukaan se ilmentyi voimakkaammin OA-rustossa ja OA-kondrosyyteissä. lncRNA-CIR:n ilmentyminen lisääntyi kondrosyyteissä, kun niitä käsiteltiin in vitro interleukiini-1β:llä ja tuumorinekroositekijä α:lla. lncRNA-CIR:n vaimentaminen pienellä interferoivalla RNA:lla edisti kollageenin ja aggrekaanin muodostumista ja vähensi matriksia hajottavien entsyymien, kuten MMP13:n ja ADAMTS5:n, ilmentymistä. Kollageenin ja aggrekaanin ilmentyminen väheni, kun taas matriisia hajottavien entsyymien ilmentyminen lisääntyi lncRNA-CIR:n yliekspression jälkeen.

**Tulos**

Edistääkö rustovaurioon liittyvä pitkä ei-koodaamaton RNA kondrosyyttien solunulkoisen matriisin hajoamista nivelrikossa?

**Esimerkki 9.2012**

Unihäiriöt ovat yleisiä HIV/aids-potilailla, ja ne voivat heikentää elämänlaatua. Vaikka näiden häiriöiden etiologiaa on tutkittu monissa tutkimuksissa, on edelleen epäselvää, liittyykö heikentynyt unenlaatu itse HIV:hen, sosiaalisiin ongelmiin vai antiretroviraalisen hoidon (ART) sivuvaikutuksiin. Lisäksi, huolimatta sen tunnetuista neurologisista yhteyksistä, vain vähän tiedetään transkription transaktivaattoriproteiinin (Tat) roolista HIV/AIDS-potilaiden unihäiriöissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli testata hypoteesia, jonka mukaan muuttuneesta vuorokausirytmistä kärsivien HIV/AIDS-potilaiden unenlaatu korreloi aivo-selkäydinhermon HIV-Tat-proteiinipitoisuuden kanssa.", "96 HIV/AIDS-potilasta, jotka olivat 20-69-vuotiaita, täytti Pittsburghin unenlaatuindeksin. Heidän vuorokausirytmiparametreistaan mitattiin verenpaine, aivo-selkäydinnesteen Tat-pitoisuus, melatoniinipitoisuus, CD4-solujen määrä ja HIV:n RNA-viruskuorma seerumissa.", "Systolisen verenpaineen vuorokausirytmin amplitudi ja unen laatua kuvaava pistemäärä (Pittsburghin unenlaatuindeksi) korreloivat negatiivisesti HIV:n Tat-proteiinipitoisuuden kanssa, kun taas melatoniiniarvo korreloi positiivisesti Tat-proteiinipitoisuuden kanssa.

**Tulos**

Vaikuttaako hIV:n Tat-proteiini vuorokausirytmiin häiritsemällä vuorokausijärjestelmää?

**Esimerkki 9.2013**

Nuorten potilaiden, joilla on krooninen sairaus, on vähitellen otettava vastuu terveydestään. Itsehallintataitoja tarvitaan, jotta siirtyminen nuorten terveydenhuollosta aikuisten terveydenhuoltoon onnistuisi, mutta näiden taitojen kehittäminen voi vaatia paljon resursseja. Lastenlääkäreillä on jo nyt tärkeä rooli potilaiden opettamisessa heidän terveydestään, ja he voivat parantaa näitä taitoja. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, parantaako lastenhoitopalvelujen tarjoajien epävirallinen koulutus siirtymisestä tulehduksellista suolistosairautta (IBD) sairastavien potilaiden itsehoitotaitoja.", "Avohoitoon tulleille yli 10-vuotiaille IBD-potilaille tehtiin kysely itsehoitokäyttäytymisestä vuosina 2008 ja 2011. Tänä aikana palveluntarjoajille esiteltiin useita siirtymistä käsitteleviä konferensseja.", "Vuonna 2008 kyselyyn vastasi 294 potilasta (82 %), kun taas vuonna 2011 kyselyyn vastasi 121 potilasta (89 %). Potilasryhmät olivat vertailukelpoisia sukupuolen (pojat 50 % vs. 42 %), keski-iän (16,7 vs. 16,2 vuotta) ja IBD-tyypin (Crohn 68 % vs. 66 %) suhteen. 13- ja 15-vuotiaat ilmoittivat soittavansa täydennyspakkauksiin (11 % ja 8 %), sopineensa vastaanottoajankohdan (0 % ja 1 %), valmistelleensa kysymyksiä (13 % ja 5 %) ja ottaneensa pääroolin puhumisessa klinikkakäyntien aikana (15 % ja 24 %). 16-18-vuotiaat ilmoittivat, että he soittivat täydennyspakkauksiin (13 %, 27 %), suunnittelivat klinikkakäyntejä (9 %, 6 %), valmistelivat kysymyksiä (9 %, 16 %) ja olivat pääroolissa puhumisessa klinikkakäyntien aikana (36 %, 45 %). Vastuu käyttäytymisestä lisääntyy vähitellen iän myötä, mutta ei eronnut merkittävästi vuosien 2008 ja 2011 välillä.

**Tulos**

Parantaako pelkkä palveluntarjoajan tietoisuus siirtymisvalmiuksia nuorilla potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus?

**Esimerkki 9.2014**

Vain muutamissa tutkimuksissa on tutkittu parasta menetelmää värjäytymien poistamiseksi erityyppisistä hartsipohjaisista komposiittikorjauksista ja verrattu niitä hiljattain käyttöön otettuihin nanokomposiitteihin. Tässä tutkimuksessa verrattiin neljän menetelmän vaikutusta värjäytymien poistoon komposiittiresiinistä; viimeistely Sof-lex-levyillä, hohkakiven ja harjan käyttö, valkaisu 10 % karbamidiperoksidilla ja 38 % vetyperoksidilla.", "Valmistettiin 20 levynäytettä. Näytteet upotettiin värjäysliuokseen 3 \xa0 viikoksi. Kunkin RBC-materiaalin viiden näytteen värjätty pinta käsiteltiin jollakin käsittelymenetelmistä. Värimittaukset tehtiin spektrofotometrillä ennen värjäystä ja värjäyksen jälkeen, ja ne toistettiin pintakäsittelyjen jälkeen. Värieroarvot laskettiin.", "Yksisuuntainen ANOVA osoitti merkittäviä eroja kolmen komposiittihartsimateriaalin värimuutoksissa värjäyksen jälkeen. Filtek Z250 osoitti vähiten alttiutta värjäytymiselle, jonka jälkeen tuli Renamel, Filtek Supreme oli materiaali, joka oli alttiimpana värjäytymiselle. Kaksisuuntainen ANOVA-analyysi ja Tukeyn Post Hoc -menetelmä osoittivat, että kaikki värjäyksen poistomenetelmät, lukuun ottamatta kiillotusta hohkakivellä, pystyivät palauttamaan Filtek Z250:n kliinisesti hyväksyttävän värieron. Kun taas valkaisu 38-prosenttisella karbamidiperoksidilla ei tehonnut Renamelilla. Ainoastaan hohkakivi ja 10 % karbamidiperoksidi pystyivät palauttamaan Renamelin kliinisesti hyväksyttävän värieron.

**Tulos**

Onko neljän menetelmän tehokkuus värinpoistossa suorista resiinipohjaisista komposiittikorjausmateriaaleista?

**Esimerkki 9.2015**

T-aaltovaihtelu (TWA) on kammioperäisten rytmihäiriöiden alttiuden indikaattori, ja se on hyödyllinen ennustettaessa äkillistä sydänkuolemaa (SCD) potilailla, joilla on erilaisia rakenteellisia sydänsairauksia. Arvioimme, liittyykö korkea aika-alueen TWA:n määrä ambulatorisessa EKG:ssä (AECG) kammiovärinään (VF) Brugadan oireyhtymää (BrS) sairastavilla potilailla.", "Tutkimme VF-historian, SCD:n sukuhistorian, spontaanin tyypin 1 EKG:n, myöhäispotentiaalien, ohjelmoidulla sähköstimulaatiolla aikaansaadun VF:n indusoinnin ja TWA:n välisiä assosiaatioita 45:llä BrS:ää sairastavalla potilaalla (44 miestä; keski-ikä 45 ± 15 vuotta). TWA, joka analysoitiin 24 tunnin AECG-tallenteista käyttäen modifioitua liukuvan keskiarvon menetelmää, oli positiivinen 13 potilaalla 43:sta (30 %). Potilailla, joilla oli aiemmin ollut VF, oli huomattavasti useammin positiivinen TWA-testi (82 % vs. 13 %; P < 0,001) ja spontaani tyypin 1 EKG (92 % vs. 38 %; P = 0,007) kuin potilailla, joilla ei ollut aiemmin ollut VF:ää. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että positiivinen TWA-testi (OR 7,217; 95 % CI 2,503-35,504; P = 0,002) ja spontaani tyypin 1 EKG (OR 5,530; 95 % CI 1,651-34,337; P = 0,020) olivat läheisessä yhteydessä VF-historiaan. Spontaanin tyypin 1 EKG:n herkkyys oli suuri (92 %) mutta spesifisyys pieni (63 %). Positiivinen TWA oli luotettava merkkiaine, jonka herkkyys oli korkea (82 %) ja spesifisyys (88 %).

**Tulos**

Liittyykö aika-alueen T-aaltovaihtelu vahvasti kammiovärinään Brugadan oireyhtymää sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.2016**

Elimiin ja kudoksiin absorboituneet beeta- ja gamma-absorboituneet fraktiot ovat tärkeitä avaintekijöitä radionuklidien sisäisessä annosmittauksessa, joka perustuu MIRD-lähestymistapaan (Medical Internal Radiation Dose).", "Tämän tutkimuksen tavoitteena on löytää sopivat analyyttiset funktiot beeta- ja gamma-absorboituneille fraktioille pallon ja ellipsinmuotoisissa tilavuuksissa, joissa on tasainen jakautuminen jodi-131-radionuklidia.', 'MCNPX-koodia on käytetty laskemaan jodi-131:n, joka on tasaisesti jakautunut eri ellipsoidien ja pallojen sisälle, beeta- ja gammasäteilyn energia-absorptio, minkä jälkeen absorboituneet osuudet on arvioitu.', 'Olemme löytäneet sopivan analyyttisen funktion sovitusparametrit beeta-absorboituneelle osuudelle, joka riippuu pallon säteeseen perustuvasta ellipsoidin yleistetystä sädearvosta, ja lineaarisen sovitusfunktion gamma-absorboituneelle osuudelle.

**Tulos**

Onko analyyttinen funktio jodi-131:n beeta- ja gamma-absorboituneille jodin-131:n osuuksille pallomaisissa ja ellipsinmuotoisissa tilavuuksissa?

**Esimerkki 9.2017**

PARP-1 on tärkeä sekä endogeenisten että eksogeenisten DNA-vaurioiden tunnistamisessa, ja se sitoutuu DNA-juosteiden katkeamisiin, mukaan lukien emästen erkautumiskorjauksen (BER) välituotteet. Kun PARP-1 on sitoutunut DNA:han, se aktivoituu katalyyttisesti syntetisoimalla PAR-polymeerejä itseensä ja muihin korjaustekijöihin (PARylaatio). Tämän seurauksena BER-korjausproteiinit, kuten XRCC1 ja DNA-polymeraasi β (pol β), rekrytoituvat tehokkaammin ja nopeammin DNA-vauriokohtiin. PARP:n aktiivisuuden estäjän (PARPi) läsnä ollessa PARP-1 sitoutuu DNA-vauriokohtiin, mutta PARylaatio estyy. BER-entsyymin rekrytointi estyy, mutta PARP-1:n sitoutuminen DNA:han stabiloituu, mikä estää DNA:n korjautumisen ja johtaa DNA:n kaksoissäikeisiin katkoksiin (DSB). Pol β(-/-)- ja Xrcc1(-/-)-solujen puutokset johtivat yliherkkyyteen PARP-inhibiittorille 4-AN, ja pol β:n tai XRCC1:n reekspressio näissä yhteyksissä kumosi 4-AN-yliherkkyysfenotyypin. BER-puutokset osoittivat myös todisteita replikaatiovirheistä, jotka johtavat DSB:n aiheuttamaan apoptoosiin PARPi-hoidon yhteydessä. Kliinisesti merkitykselliset PARP-inhibiittorit olaparibi ja veliparibi osoittivat myös yliherkkyyttä sekä pol β(-/-) että Xrcc1(-/-) BER-puutteisissa soluissa. Nämä tulokset paljastavat BER-puutoksen aiheuttaman lisääntyneen herkkyyden PARPi-inhibiittoreille.

**Tulos**

Aiheuttavatko emäksen erkautumiskorjausvirheet yliherkkyyttä PARP:n estolle?

**Esimerkki 9.2018**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin esikouluikäisten lasten akuutin hengityksen vinkumisen riskitekijöitä ja tutkittiin, liittyykö D-vitamiinin epänormaali taso akuutin vinkumisen, atopian tai virus-/bakteeri-infektioiden lisääntyneeseen riskiin.", "Tutkimukseen osallistui 130 akuuttia vinkumista sairastavaa lasta, iältään 6 kuukauden ja 4 vuoden välillä, Tukholman lasten päivystyspoliklinikoilta, Ruotsista, sekä 101 iältään vastaavaa kontrollihenkilöä, joilla ei ollut aiemmin ollut vinkumista tai herkistymistä ilman kautta kulkeutuville allergeeneille. Vanhemmat vastasivat standardoituihin kyselylomakkeisiin, ja verinäytteistä analysoitiin spesifinen IgE ilmassa oleville ja ruoka-aineallergeeneille sekä 25 hydroksivitamiini D:n (25(OH)D) pitoisuudet. Nenänielun virusnäytteet kerättiin päivystyskäynnin aikana lapsista, joilla oli hengityksen vinkuminen, ja osajoukosta testattiin myös bakteerit.", "D-vitamiinin puute (25(OH)D\xa0<\xa075\xa0nmol/l (30\xa0ng/ml)) oli yhteydessä 2,7:n (95 prosentin luottamusväli 1,1-6,2) kertoimen kanssa akuutin hengityksen vinkumisen esiintymiseen. D-vitamiinin puutteen ja atopian, virusten tai bakteerien esiintymisen tai toistuvien infektioiden välillä ei kuitenkaan havaittu yhteyttä. Yli 24 \xa0 kuukauden ikäisillä lapsilla oli erityisen suuri riski saada epänormaali D-vitamiinitaso riippumatta siitä, oliko heillä ollut vinkunaa.

**Tulos**

Liittyvätkö D-vitamiinin epänormaalit pitoisuudet pienten lasten akuuttiin hengityksen vinkumiseen?

**Esimerkki 9.2019**

Astmaohjeissa suositellaan inhaloitavien kortikosteroidien määräämistä lapsille pienemmällä annoksella kuin vanhemmille potilaille, jotta systeeminen altistuminen ja ei-toivottujen sivuvaikutusten riski voidaan minimoida. Lapsille suositellaan paineistettuja annosinhalaattoreita (pMDI) yhdistettynä venttiilillä varustettuun pitokammioon (VHC), jotta voidaan ratkaista ongelma, joka liittyy inhalaation ja toiminnan yhteensovittamiseen. Iän ja ruumiinkoon vaikutusta systeemiseen altistumiseen lääkkeille, jotka annetaan VHC:llä varustetun pMDI:n avulla, ei kuitenkaan ole vielä täysin selvitetty. Siksi tarkoituksenamme oli verrata systeemistä altistumista vaikuttaville aineille beclometasonidipropionaatti/formoterolifumaraatti -yhdistelmässä, joka annettiin VHC:llä varustetun pMDI:n kautta lapsille, nuorille ja aikuisille.", "Formoterolin ja beclometasoni-17-monopropionaatin (beclometasonidipropionaatin aktiivinen metaboliitti) farmakokinetiikkaa arvioitiin 8 \xa0 tunnin aikana kolmessa tutkimuksessa, joista kukin suoritettiin eri ikä- ja ruumiinkoon mukaan eri ryhmässä. Lapset (7-11-vuotiaat, n\xa0=\xa020), nuoret (12-17-vuotiaat, n\xa0=\xa029) ja aikuiset (≥18-vuotiaat, n\xa0=\xa024) saivat kerta-annoksen beclometasonia/formoterolia (lapset: 200\xa0μg/24\xa0μg, nuoret ja aikuiset: 400\xa0μg/24\xa0μg) pMDI:n kautta AeroChamber Plus™:n kanssa.', 'Lasten systeeminen altistuminen nuoriin verrattuna oli formoterolin osalta vastaava, kun taas beclometasoni-17-monopropionaatin osalta se puolittui lapsille annettavan beclometasoniannoksen puolittumisen mukaisesti (90 %:n CI:t 0,8-1,25:n sisällä formoterolin osalta ja 0,4-0,625:n sisällä beclometasoni-17-monopropionaatin osalta). Systeeminen altistuminen beklometasoni-17-monopropionaatille ja formoterolille oli yhtä suuri nuorilla ja aikuisilla.

**Tulos**

Onko systeeminen altistuminen inhaloitavalle beklometasoni/formoteroli pMDI:lle, jossa on venttiilillä varustettu pitokammio, riippumaton iästä ja kehon koosta?

**Esimerkki 9.2020**

Aktiivinen liikkuminen on yhdistetty myönteisiin terveysvaikutuksiin, mutta tätä on tutkittu vain vähän korkeakouluopiskelijoiden keskuudessa, jotka ovat riskialttiita liikkumattomuudelle. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia liikuntakäyttäytymisen ja objektiivisesti mitattujen kuntotulosten välistä suhdetta.", "Vapaaehtoinen, tarkoituksenmukainen otos (n = 299) erään suuren koillisen yliopiston korkeakouluopiskelijoista täytti kyselytutkimuksen liikuntatottumuksistaan kampukselle ja kampuksella sekä liikuntakäyttäytymiseen liittyvistä psykososiaalisista rakenteista ja osallistui laboratoriossa suoritettavaan kuntoarviointiin (sydän- ja verenkiertoelimistön kestävyyskunto, lihasvoima ja -kestävyys, joustavuus, kehon koostumus).Kampuksen ulkopuoliset opiskelijat luokiteltiin ei-aktiivisiin (0-1 AT-matkaa/vrk) tai aktiivisiin (> 1 AT-matka/vrk) kampukselle matkustaviin; t-testeillä verrattiin ei-aktiivisia ja aktiivisia matkustajia psykososiaalisten ja kuntomuuttujien osalta.", "Opiskelijoista 56,3 % oli miehiä, 79,2 % ei-hispanistisia valkoihoisia ja he asuivat pääosin muualla kuin kampuksella (87 %). Useimmat opiskelijat (n = 177, 59,2 %) ilmoittivat matkustavansa aktiivisesti luokkien välillä. Kampuksen ulkopuoliset opiskelijat olivat pääasiassa aktiivisia matkustajia (76,1 %). Aktiivisilla matkustajilla oli parempi sydän- ja verenkiertoelimistön kunto (P = .005), he olivat joustavampia (P = .006) ja heidän systolinen verenpaineensa oli alhaisempi (P = .05) verrattuna ei-aktiivisiin matkustajiin.

**Tulos**

Liittyykö aktiivinen liikenne kampukselle ja kampuksella objektiivisesti mitattuihin kuntotuloksiin korkeakouluopiskelijoiden keskuudessa?

**Esimerkki 9.2021**

Pseudomonas aeruginosa on opportunistinen taudinaiheuttaja, joka aiheuttaa paljon sairaalainfektioita ja on uhka immuunipuutteisille potilaille. Genomitutkimukset ovat osoittaneet, että toisin kuin muissa patogeenisissä bakteereissa, kliinisissä ja ympäristöisolaateissa ei ole erityisiä genomieroja. Lisäksi kaikkien niiden P. aeruginosa -kantojen geneettinen vaihtelu, joiden genomit on sekvensoitu, on erittäin vähäistä. Tämä vähäinen genominen vaihtelevuus saattaa selittyä sillä, että kliiniset kannat muodostavat tämän bakteerilajin osapopulaation, joka esiintyy ihmispopulaatioita lähellä olevissa ympäristöissä ja joka tuottaa ensisijaisesti virulenssiin liittyviä ominaisuuksia.", "Tässä työssä sekvensoimme genomit ja teimme fenotyyppiset kuvaukset neljälle muulle kuin ihmisestä peräisin olevalle P. aeruginosa -isolaatille, jotka oli kerätty kasvista, merestä, vesilähteestä ja delfiinin vatsasta. Osoitamme, että nämä neljä kantaa ovat fenotyyppisesti erilaisia ja että tämä ei heijastu genomiseen vaihteluun, koska niiden genomit ovat lähes identtisiä. Lisäksi suoritimme yksityiskohtaisen vertailevan genomianalyysin tässä työssä tutkituista neljästä kannasta kolmentoista aiemmin raportoidun P. aeruginosa -bakteerin genomiin kuvaamalla niiden ydin- ja pan-genomit.

**Tulos**

Muodostavatko kliiniset ja ympäristöstä peräisin olevat pseudomonas aeruginosa -isolaatit yhden populaation, jolla on suuri fenotyyppinen monimuotoisuus?

**Esimerkki 9.2022**

Suuret kopiolukumäärävaihtelut (CNV) voivat lisätä neurodegeneratiivisten sairauksien taakkaa. Tässä tutkimuksessa analysoimme suurten, yli 100 kb:n suuruisten CNV:iden genominlaajuista taakkaa primaarisessa avokulmaglaukoomassa (POAG), joka on silmän hermoston rappeutumissairaus ja suurin peruuttamattoman sokeuden syy.", "Genominlaajuinen analyysi CNV:iden > 100 kb:n suuruisista CNV:istä analysoitiin kaikkiaan 1720 henkilöltä, mukaan lukien intialainen kohortti (347 POAG-tapausta ja 345 kontrollia) ja kaukasialainen kohortti (624 tapausta ja 404 kontrollia). Kaikki CNV-tiedot saatiin Illumina 660W-Quad (infinium) -matriiseilla tehdyistä kokeista.", "Havaitsimme, että molemmissa populaatioissa CNV:t, jotka olivat > 1 Mb, olivat merkittävästi rikastuneet geenirikkaille alueille, jotka olivat ominaista POAG-tapauksille (P < 10(-11)). Intialaisessa kohortissa potilaiden CNV:t > 1 Mb (39 kutsua) vaikuttivat 125 geeniin, kun taas kontrolleissa 31 tällaista CNV:tä vaikutti vain 5 geeniin ilman päällekkäisyyttä. Molemmissa kohorteissa havaitsimme potilaiden geenien rikastumisen 1,9-kertaiseksi deleetioiden osalta verrattuna duplikaatioihin, kun taas kontrolleissa tällaista harhaa ei havaittu (0,3-kertainen). Kaiken kaikkiaan > 1 Mb:n duplikaatioita oli enemmän kuin deleetioita (Del/Dup = 0,82), mikä vahvistaa sen, että potilaiden geenirikkaiden deleetioiden rikastuminen liittyy tautiin. Intialaisilta potilailta saaduista 39:stä > 1 Mb:n CNV:stä 28:lla (72 %) oli yhteys myös muihin neurodegeneratiivisiin häiriöihin, kuten autismiin, skitsofreniaan, sensorineuraaliseen kuulon heikkenemiseen ja niin edelleen. Intialaisilla ja kaukasialaisilla POAG-potilailla havaittiin yksi suuri CNTN4-geenin kattava duplikaatio, jota ei ollut kontrolleissa.

**Tulos**

Ovatko geenirikkaat suuret deleetiot yliedustettuina intialaista ja kaukasialaista alkuperää olevilla POAG-potilailla?

**Esimerkki 9.2023**

Määrittää, aiheuttaako intratrigonaalinen Onabotulinumtoksiini A:n (OnabotA) injektio erilaisen oireiden lopputuloksen ja vaikutuksen keston ulseratiivista (Ulc) ja ei-ulseratiivista (NUlc) virtsarakon kipuoireyhtymää/interstitiaalista kystiittiä sairastavilla potilailla ja vertailla virtsan virtsan neurotrofiinipitoisuuksia (NGF, BDNF ja GDNF) vasteena OnabotA:n käyttöön.', "Tähän tutkimukseen otettiin mukaan kymmenen Ulc- ja 14 NUlc-virtsarakon kipuoireyhtymää/interstitiaalista kystiittiä sairastavaa potilasta. OnabotA (100 U) ruiskutettiin 10 trigonaaliseen kohtaan, joista kukin sai 10 U 1 ml:ssa suolaliuosta. Tulosmittareihin kuuluivat kivun visuaalinen analogia-asteikko (0-10), 3 päivän tyhjennystaulukko, O'Leary-Sant Score (OSS) ja elämänlaatu (QoL) International Prostate Symptoms Score -mittarista, joka arvioitiin ennen hoitoa, 1 kuukausi injektion antamisen jälkeen ja 3 kuukauden välein sen jälkeen. Virtsan NGF-, BDNF- ja GDNF-arvot määritettiin ELISA-testillä samoina ajankohtina. Hoidon kesto määritettiin silloin, kun potilaat pyysivät uutta injektiota.", "Potilaiden keski-ikä oli 40 ± 12 vuotta Ulc-ryhmässä ja 47 ± 13 vuotta NUlc-ryhmässä (ns). Kivun voimakkuuden, esiintymistiheyden, nokturian, OSS:n, QoL:n ja virtsan NGF:n, BDNF:n ja GDNF:n keskiarvot lähtötilanteessa olivat samat kahdessa ryhmässä. Ulc-fenotyyppiä sairastavilla potilailla oireiden kesto oli pidempi (28,8 ± 11 vs. 19,2 ± 8 kuukautta, P = .018). Molemmat ryhmät vastasivat yhtä hyvin OnabotA:han, ja kivun voimakkuus, esiintymistiheys, nokturia, OSS, elämänlaatu ja virtsan NGF, BDNF, GDNF paranivat merkittävästi. Vaikutus kesti 9 ± 2,8 (Ulc) ja 10,5 ± 2 (NUlc) kuukautta.

**Tulos**

Eroavatko haavainen ja ei-haavainen rakkokivun oireyhtymä/interstitiaalinen kystiitti oireiden voimakkuudessa tai vasteessa onabotuliinitoksiini A:lle?

**Esimerkki 9.2024**

Nuorten aikuisten iskeemiseen aivohalvaukseen on ehdotettu erilaisia riskitekijöitä. Laajasta diagnostisesta tutkimuksesta huolimatta näiden potilaiden ryhmässä ensisijainen syy on edelleen tuntematon. Hyytymistaipumusta pidetään mahdollisena syynä näillä potilailla. Aiemmat tutkimukset, jotka koskevat tekijä V Leideniä (FVL) perinnöllisen trombofilian pääasiallisena syynä FVL:n roolin selvittämiseksi aivohalvauksessa, ovat johtaneet ristiriitaisiin tuloksiin. Tässä tutkimuksessa tutkitaan tämän tekijän merkitystä iskeemisessä aivohalvauksessa iranilaisten keskuudessa.", "Tämä tapaus-verrokkitutkimus tehtiin syyskuun 2007 ja joulukuun 2008 välisenä aikana Isfahanissa, Iranissa. Tapausryhmään kuului 22 potilasta, joista 15 oli miehiä ja 7 naisia, joiden ikä oli ≤50 vuotta ja joilla oli diagnosoitu iskeeminen aivohalvaus ilman klassisia riskitekijöitä, ja kontrolliryhmä koostui 54 terveestä nuoresta aikuisesta. Suostumuslomakkeen täyttämisen jälkeen laskimoverinäytteet otettiin ja lähetettiin laboratorioon geneettistä tutkimusta varten.", "Tapausten ryhmässä ei havaittu FVL-mutaatiota. Kontrolliryhmässä oli yksi mutaation kantaja heterotsygoottisena (suhteellinen frekvenssi = 1,85 %).

**Tulos**

Onko tekijä V Leidenillä merkitystä kryptogeenisen iskeemisen aivohalvauksen yhteydessä iranilaisilla nuorilla aikuisilla?

**Esimerkki 9.2025**

Tarkoituksenamme oli arvioida arvioitujen glomerulussuodatusnopeuden (eGFR) ja QT-dispersion (QTd) välistä suhdetta potilailla, joilla on sepelvaltimotauti (CAD).", "Tähän tutkimukseen osallistui 60 potilasta (keski-ikä 62,72 ± 12,48 vuotta), joista 46 oli miehiä (keski-ikä 60,89 ± 12,70 vuotta) ja 14 naisia (keski-ikä 68,71 ± 9,86 vuotta). Potilaat jaettiin kahteen ryhmään eGFR:n mukaan käyttäen 6 muuttujan MDRD-yhtälöä. Ryhmään 1 kuuluivat potilaat, joiden arvioitu eGFR oli < 60 ml/min/1,73m(2), ja ryhmään 2 kuuluivat potilaat, joiden eGFR oli ≥ 60 ml/min/1,73m(2).", "Potilaiden perusominaisuudet olivat molemmissa ryhmissä homogeeniset ikää, sukupuolta ja tupakointia lukuun ottamatta.Myös KHK:n laajuus oli samanlainen molemmissa ryhmissä (p > 0,05). QTd-arvot olivat korkeammat ryhmässä 1 kuin ryhmässä 2 (57,23 ± 40,65 ms vs. 31,23 ± 14,47 ms, p = 0,002). Kun ikä, sukupuoli ja tupakointi oli korjattu yksisuuntaisella ANCOVA-testillä, ryhmien välillä oli edelleen tilastollisesti merkitsevä ero QTd-arvoissa (p = 0,038).

**Tulos**

Lisääntyykö qT-dispersio alhaisen glomerulussuodatusnopeuden myötä sepelvaltimotautipotilailla?

**Esimerkki 9.2026**

Luotettavan geeniekspression profilointitekniikan kehittäminen vaikuttaa yhä enemmän keuhkosyövän biologian ymmärtämiseen. Tässä tutkimuksessa käytimme RNA-sekvensointia (RNA-Seq) vertaillaksemme ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) ja normaalien keuhkokudosten transkriptomeja ja tutkiaksemme ilmentymistä keuhkosyöpäkudoksissa.", "Tutkimukseen osallistui 88 miespuolista potilasta (keski-ikä 61,2 vuotta), joilla oli NSCLC. RNA-Seq suoritettiin 88 parille NSCLC-kasvainkudosta ja ei-kasvainkudosta 54 potilaalta, joilla oli adenokarsinooma, ja 34 potilaalta, joilla oli okasolusyöpä. Immunohistokemia suoritettiin erilaisten geeniekspressioiden validoimiseksi eri NSCLC-ryhmässä.", "RNA-Seq tuotti 25,41 × 10(6) (± 8,90 × 10(6)) lukemaa NSCLC-kudoksissa ja 24,70 × 10(6) (± 4,70 × 10(6)) lukemaa normaalissa keuhkokudoksessa [keskiarvo (± keskihajonta)]. Kummassakin kudoksessa ilmentyneistä geeneistä 335:n geenit olivat ylössäätyneet ja 728:n alasäätyneet ≥ 2-kertaisesti (p < 0,001). Neljää ylösreguloitunutta geeniä - CBX3, GJB2, CRABP2 ja DSP - joita ei ollut aiemmin raportoitu keuhkosyövässä, tutkittiin tarkemmin. Niiden muuttunut ilmentyminen varmistettiin immunohistokemiallisesti eri NSCLC-kudoksissa (n = 154). CBX3 oli positiivinen 90,3 prosentissa (139 tapausta) näytteistä, GJB2 22,7 prosentissa (35 tapausta), CRABP2 72,1 prosentissa (111 tapausta) ja DSP 17,5 prosentissa (27 tapausta). CRABP2:n positiivinen osuus oli suurempi adenokarsinoomassa kuin levyepiteelikarsinoomassa (p < 0,01).

**Tulos**

Tunnistetaanko rNA-sekvensoinnilla uusia ei-pienisoluisen keuhkosyövän merkkiaineita?

**Esimerkki 9.2027**

Maksan enkefalopatiaan (HE) liittyy motorisia oireita ja tarkkaavaisuushäiriöitä, jotka liittyvät patologisesti hidastuneeseen aivojen värähtelyaktiivisuuteen. Tässä tutkittiin somatosensorisen järjestelmän oskillaatioaktiivisuuden mahdollisia muutoksia.", "21 maksakirroosipotilasta, joilla oli maksakirroosi ja HE:n vaikeusaste vaihteli, ja 7 kontrollihenkilöä saivat oikean keskihermon sähköstimulaation, kun aivojen aktiivisuutta rekisteröitiin magnetoenkefalografialla (MEG). Kontralateraalisen primaarisen somatosensorisen aivokuoren (S1) oskillaatioaktiivisuutta ja sen ärsykkeen aiheuttamaa modulaatiota analysoitiin taudin vakavuuden funktiona.", "Mediaanihermon ärsykkeet aiheuttivat varhaisen laajakaistaisen tehon nousun, jota seurasi S1:n alfa- ja beeta-aktiivisuuden vaimeneminen ja sen jälkeen palautuminen. HE:n vakavuuden lisääntyminen kriittisellä välkyntätaajuudella (CFF) mitattuna liittyi alfa-piikkitaajuuden hidastumiseen ja alfa-taajuuden palautumisen viivästymiseen.

**Tulos**

Liittyykö maksan enkefalopatia hidastuneeseen ja viivästyneeseen ärsykkeeseen liittyvään somatosensoriseen alfa-aktiivisuuteen?

**Esimerkki 9.2028**

Mitokondriota pidetään solunsisäisten reaktiivisten happilajien (ROS) pääasiallisena lähteenä. H2S:n on raportoitu olevan antioksidantti, mutta sen mekanismi on edelleen suurelta osin hämärän peitossa. P66Shc on mitokondriaalisen redox-signaloinnin ylävirran aktivaattori. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, välittyykö H2S:n antioksidanttivaikutus p66Shc:n kautta.", "Eksogeenisen H2S:n antaminen sen luovuttajan, NaHS:n, kanssa tai sen tuottavan entsyymin, kystationiini β-syntaasin, yliekspressio indusoi p66Shc:n sulfidoitumista, mutta esti H2O2/D-galaktoosin aiheuttaman sen fosforylaation SH-SY5Y-soluissa tai hiirten aivokuoressa. H2S vähensi myös mitokondriaalista ROS-tuotantoa ja suojasi hermosoluja stressin aiheuttamalta vanhenemiselta. PKCβII ja PP2A ovat kaksi keskeistä proteiinia, jotka säätelevät p66Shc:n fosforylaatiota. Vaikka H2S ei vaikuttanut näiden kahden proteiinin toimintaan, se häiritsi niiden yhdistymistä. Kysteiini-59 sijaitsee p66Shc:n fosforylaatiokohdan, seriini-36:n, läheisyydessä. C59S-mutantti heikentää edellä kuvattua H2S:n biologista toimintaa.", "Paljastimme uuden mekanismin H2S:n antioksidanttiselle vaikutukselle ja sen roolille oksidatiiviseen stressiin liittyvissä sairauksissa".

**Tulos**

Välittääkö p66Shc:n sulfidoituminen kysteiini59:n kohdalla rikkivedyn antioksidanttista vaikutusta?

**Esimerkki 9.2029**

Sen jälkeen, kun ihmisen epidermisen kasvutekijän reseptorin 2 (HER-2) ilmentymistä osteosarkoomassa alun perin raportoitiin ennusteelliseksi, lukuisat pienet tutkimukset, joissa immunohistokemiallisten (IHC) värjäytymismallien tulkinta on vaihdellut, ovat tuottaneet ristiriitaisia tuloksia. Children's Oncology Group aloitti sen vuoksi prospektiivisen biologisen tutkimuksen suuremmalla potilasjoukolla määrittelemään HER-2:n ilmentymisen ennustearvon osteosarkoomassa käyttäen menetelmiä, joita käytettiin alkuperäisessä pohjoisamerikkalaisessa tutkimuksessa, jossa kuvattiin HER-2:n ilmentymisen ja lopputuloksen välistä yhteyttä.", "Analysoitava potilaspopulaatio koostui 149 potilaasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu osteosarkooma, 135:llä paikallinen tauti ja 14:llä etäpesäkkeinen tauti, ja kaikilla oli kliiniset seurantatiedot. Diagnostisesta biopsiasta saatu parafiiniin upotettu materiaali värjättiin CB11-vasta-aineella ja pisteytettiin kahden riippumattoman tarkkailijan toimesta. HER-2 IHC-pistemäärän ja demografisten muuttujien välinen korrelaatio analysoitiin Fisherin tarkalla testillä ja korrelaatio eloonjäämisajan kanssa Kaplan-Meierin analyysillä.", "HER-2-statuksen ja minkään testatun demografisen muuttujan, mukaan lukien metastaattisen taudin esiintyminen tai puuttuminen diagnoosin yhteydessä, välillä ei havaittu yhteyttä.", "HER-2-statuksen ja minkään testatun demografisen muuttujan välillä ei havaittu yhteyttä. HER-2-statuksen ja tapahtumattoman elossaolon tai kokonaiselossaolon välillä ei havaittu yhteyttä potilailla, joilla oli paikallinen tauti.

**Tulos**

Onko hER-2:n ilmentyminen osteosarkoomassa ennustava tekijä ; lasten onkologisen ryhmän prospektiivinen biologinen tutkimus?

**Esimerkki 9.2030**

Shaoyao decoction (SYD) on perinteisen kiinalaisen lääketieteen resepti, jonka on laatinut Liu Wan-Su, perinteisen kiinalaisen lääketieteen mestari Jin-Yuan-dynastian aikana. SYD on tehokas haavaista paksusuolitulehdusta hoidettaessa. Paeonoli, SYD:n komponentti, estää paksusuolen syövän (CRC) solujen proliferaatiota ja indusoi CRC-solujen apoptoosia. Tässä tutkimuksessa käytettiin atsoksimetaani (AOM)/dekstraaninatriumsulfaatti (DSS)-indusoitua koliittiin liittyvää CRC-mallia (caCRC) ja CRC-solulinjoja SYD:n vaikutusten tutkimiseksi CRC:hen in vivo ja in vitro.", "Hyväksyttiin fytomiikan laadunvalvontaan perustuva translationaalisen lääketieteen strategia.". Nestekromatografiaa käytettiin SYD:n kemialliseen karakterisointiin ja kemialliseen sormenjälkeen. Proteiiniekspressio ja makrofagien olemassaolo määritettiin immunohistokemialla ja Western blotilla. Seerumin sytokiinit kvantifioitiin Luminex-määrityksellä.", "AOM/DSS:n aiheuttama caCRC muistutti fenotyyppisesti ihmisen caCRC:tä. SYD lisäsi merkittävästi hiirten eloonjäämisastetta, paransi hiirten yleistä hyvinvointia ja vähensi paksusuolen kasvainten esiintyvyyttä ja lisääntymistä. SYD esti epiteeli-mesenkymaalista siirtymää (EMT), kuten osoitti säännelty epiteelikudheriini ja säännelty neuronaalinen kadheriini, fibronektiini, vimentiini ja transkriptiotekijä Snail. SYD vähensi seerumin interleukiini 1β:n, interleukiini-6:n, tuumorinekroositekijä α:n, tuumoriin liittyvien makrofagien ja p65:n ilmentymistasoja. Nämä tulokset osoittivat, että SYD voi vähentää proinflammatorisia sytokiineja ja estää EMT:tä.

**Tulos**

Parantaako shaoYao decoction koliittiin liittyvää kolorektaalisyöpää alentamalla proinflammatorisia sytokiineja ja edistämällä epiteeli-mesenkymaalista siirtymää?

**Esimerkki 9.2031**

Istukan lisääntynyt kasvu, joka on seurausta vähentyneestä apoptoosista, voi vaikuttaa makrosomian kehittymiseen GDM-raskauksissa. Hypoteesimme on, että vähentynyt apoptoosi GDM-istuimissa johtuu apoptoosiin liittyvien geenien säätelyhäiriöstä kuoleman reseptoreissa tai mitokondrioreitillä tai molemmissa, mikä lisää istukan kasvua GDM-raskauksissa.", "Vastasyntyneen ja istukan painot kirjattiin naisilta, joilla ei ollut raskauskomplikaatioita (kontrollit; N=5), tai joilla oli GDM (N=5). Molempien ryhmien istukan istukkavillat joko kiinnitettiin TUNEL-määritystä varten tai pakastettiin geeniekspressioanalyysiä varten apoptoosin PCR-mikrosarjoilla ja qPCR:llä.", "Äidin, istukan ja vastasyntyneen painot olivat merkitsevästi korkeammat GDM-ryhmässä kuin kontrolliryhmässä. GDM-ryhmän istukoiden apoptoosi-indeksi oli selvästi alhaisempi kuin kontrolleilla. Merkitsevällä kynnysarvolla 1,5 seitsemän geeniä (BCL10, BIRC6, BIRC7, CASP5, CASP8P2, CFLAR ja FAS) oli alasreguloitunut ja 13 geeniä (BCL2, BCL2L1, BCL2L11, CASP4, DAPK1, IκBκE, MCL1, NFκBIZ, NOD1, PEA15, TNF, TNFRSF25 ja XIAP) oli sääntelemätön GDM-laskimoiden istukoissa. qPCR vahvisti PCR-mikrosirujen johdonmukaisuuden. Western blotting -menetelmää käyttäen havaitsimme istukan pro-apoptoottisen FAS-reseptorin ja FAS-ligandin (FASL) vähentyneen merkittävästi ja mitokondriaalisen anti-apoptoottisen BCL2:n lisääntyneen GDM-insultin jälkeen. Erityisesti kaspaasi-3, jolla on keskeinen rooli apoptoosin toteutusvaiheessa, ja sen substraatti poly(ADP-riboosi)polymeraasi (PARP) olivat merkittävästi alaspäin säädeltyjä GDM-istukoissa verrattuna ei-diabeettisiin kontrolliistukoihin.

**Tulos**

Muuttaako raskausdiabetes mellitus ihmisen istukasta peräisin olevien trofobastien apoptoottista ja tulehdusgeenien ilmentymistä?

**Esimerkki 9.2032**

Hypoksiaan sopeutuvan vasteen farmakologinen aktivointi on yhä kiinnostavampi hoitostrategia neurologisissa sairauksissa, kuten aivohalvauksessa, Huntingtonin taudissa ja Parkinsonin taudissa. Seuloimme lääkekirjastoa, jonka turvallisuus ihmisillä tunnetaan, käyttäen hippokampuksen neuroblastilinjaa, joka ilmentää hypoksiasta indusoituvan tekijän (HIF) riippuvaisen transkription reportteria.", "Seulassamme tunnistettiin yli 40 yhdistettä, jotka kykenivät indusoimaan hypoksiavaste-elementin ohjaamaa luciferaasiaktiivisuutta yhtä hyvin tai paremmin kuin deferoksamiini, hypoksisen adaptaation kanoninen aktivaattori. Tunnistettujen kemiallisten kokonaisuuksien joukossa antihelminttiset bentsimidatsolit edustivat yhtä farmakofooria, joka esiintyi seulassamme useita kertoja. Toissijaiset määritykset vahvistivat, että antihelmintit stabiloivat transkriptionaalista aktivaattoria HIF-1α ja indusoivat tunnetun HIF-kohdegeenin, p21(cip1/waf1), ilmentymistä postmitoottisissa kortikaalisissa neuroneissa. Näiden aineiden kohdevaikutus hypoksisen signaloinnin stimuloinnissa oli sitoutuminen vapaaseen tubuliiniin. Lisäksi bentsimidatsolit kumosivat myös hapetusstressin aiheuttaman kuoleman in vitro, ja tähän kohdevaikutukseen liittyy myös sitoutuminen vapaaseen tubuliiniin.

**Tulos**

Ovatko bentsimidatsolit uusia HIF-aktivaattoreita, jotka estävät oksidatiivisen hermosolukuoleman sitoutumalla tubuliiniin?

**Esimerkki 9.2033**

Ottaen huomioon mikroRNA:n nousevan roolin kasvainten taudin etenemisessä tutkimme mikroRNA-ekspression, maksametastaasin ja paksusuolisyövän ennusteen välistä yhteyttä.", "Potilaiden, joilla oli tai ei ollut maksametastaaseja, paksusuolisyöpäkudokset profiloitiin erilaisten ekspressoitujen mikroRNA:iden tunnistamiseksi.", "Kolorektaalisyöpäkudokset profiloitiin. Ekspressioprofiilia arvioitiin edelleen käyttämällä kvantitatiivista käänteistä transkriptio- PCR:ää ja in situ -hybridisaatiota. Korrelaatio miR-181a:n, eniten eri tavoin ilmentyneen mikroRNA:n, ilmentymisen välillä potilaiden välillä, joilla oli ja joilla ei ollut maksametastaaseja, ja sen myöhemmän vaiheen kohdegeenien välillä tutkittiin qRT-PCR:n avulla. Luciferaasireportteritesti suoritettiin miR-181a:n ja sen kohdegeenien välisen toiminnallisen yhteyden toteamiseksi. MiR-181a:n ilmentymisen manipulointi ja sen seuraukset kasvaimen kasvussa ja etäpesäkkeissä osoitettiin erilaisissa in vitro- ja in vivo -malleissa.", "miR-181a:n ilmentyminen korreloi pitkälle edenneen vaiheen ja etäpesäkkeiden kanssa, ja se toimi huonon kokonaiselossaolon itsenäisenä ennustetekijänä. CRC-solulinjojen vakaa transfektio miR-181a:lla edisti solujen liikkuvuutta ja invasiota sekä kasvaimen kasvua ja maksametastaasia,kun taas sen ilmentymisen vaimentaminen johti vähentyneeseen migraatioon ja invasiota. Lisäksi tunnistimme WIF-1:n miR-181a:n suoriksi ja toiminnallisiksi kohteiksi. Ektooppinen miR-181a:n ilmentyminen tukahdutti epiteelimerkkiaineita E-kadheriinia ja β-kateniinia, kun taas se lisäsi mesenkymaalisia merkkiaineita vimentiiniä.

**Tulos**

Edistääkö mikroRNA-181a kasvaimen kasvua ja maksametastaasien muodostumista paksusuolen syövässä kohdistamalla se kasvainsuppressori WIF-1:een?

**Esimerkki 9.2034**

Nuorten päihteidenkäyttö on yhdistetty heikompaan neuropsykologiseen toimintakykyyn, mutta on epäselvää, ovatko puutteet peräisin ennen käytön alkamista vai sen jälkeen. Tämän prospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli ymmärtää, miten neuropsykologinen toimintakyky varhaisnuoruudessa voisi ennustaa päihteiden käyttöä myöhäisnuoruuteen mennessä.", "Lähtötilanteessa osallistujat olivat 175 päihteettömään päihteidenkäyttöön osallistunutta tervettä 12-14-vuotiasta nuorta (41 % naisia), jotka oli rekrytoitu paikallisista kouluista. Osallistujat suorittivat laajoja haastatteluja ja neuropsykologisia testejä. Osallistujien päihteidenkäyttö arvioitiin vuosittain. Myöhäisnuoruuteen mennessä (17-18-vuotiaana) 105 osallistujaa siirtyi päihteiden käyttöön ja 75 pysyi päihteettömänä. Hierarkkisessa lineaarisessa regressiossa tutkittiin, miten lähtötilanteen kognitiivinen suorituskyky ennusti myöhempää päihteidenkäyttöä, kun päihteidenkäytön yleiset riskitekijät (esim, perhehistoria, ulkoistavat käyttäytymismallit, sukupuoli, murrosiän kehitys ja ikä).", "Huonompi lähtötilanteen suorituskyky kognitiivisen estämisen ja häirinnän testeissä ennusti suurempaa seurannan huippujuomia tilaisuudessa (β = -.15; p < .001), enemmän juomapäiviä (β = -.15; p < .001) ja enemmän marihuanan käyttöpäiviä (β = -.17; p < .001) 17-18-vuotiaana, yli ja ohi kovariaattien. Lyhytkestoisen muistin, jatkuvan tarkkaavaisuuden, verbaalisen oppimisen ja muistin, visuospatiaalisen toiminnan ja tilasuunnittelun suoritukset eivät ennustaneet myöhempää päihteiden käyttöä (ps > .05).

**Tulos**

Ennustaako varhaisnuoruuden aikainen estyneisyys alkoholin ja marihuanan käyttöä myöhäisnuoruuteen mennessä?

**Esimerkki 9.2035**

MicroRNA-26b (miR-26b) on raportoitu olevan alasreguloitunut monissa pahanlaatuisissa kasvaimissa, mutta mekanismi, jolla miR-26b on osallisena rintasyövän kasvainten synnyssä, on kuitenkin puutteellisesti ymmärretty. Tässä tutkimuksessa arvioitiin miR-26b:n ilmentymismallia ja luonnehdittiin sen biologista roolia ihmisen rintasyövässä.", "Käänteistä transkriptio-polymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) käytettiin miR-26b:n ilmentymistasojen kvantifioimiseksi rintasyövässä ja viereisissä rintakudoksissa, joissa ei ole syöpää. MTT-, pesäkkeenmuodostusmääritys ja solusyklimääritys tehtiin miR-26b:n toiminnan luonnehtimiseksi. Lopuksi miR-26b:n kohdegeenin validoimiseksi käytettiin luciferaasireportterimääritystä, jota seurasi RT-PCR- ja Western blot -vahvistus.", "Tässä havaitsimme, että miR-26b:n ilmentyminen oli suhteellisen alasreguloitunut rintasyöpänäytteissä (P<0,01). MiR-26b: n yliekspressio tukahdutti dramaattisesti solujen lisääntymistä, pesäkkeiden muodostumista ja indusoi MDA-MB-231- ja Mcf-7-solujen G0 / G1-solusyklin pysähtymistä. Luciferaasimääritykset osoittivat, että miR-26b kohdistui suoraan CDK8:n 3'UTR:ään. MiR-26b:n yliekspressio johti CDK8:n ja β-kateniinin ilmentymisen alenemiseen. Vastaavasti CDK8:n knockdown siRNA:lla tukahdutti solujen kasvua ja sitä seuraavaa β-kateniinin ilmentymistä.

**Tulos**

Estääkö miRNA-26b solujen proliferaatiota kohdistamalla CDK8:aan rintasyövässä?

**Esimerkki 9.2036**

Tutkitaan integriini-alayksiköiden β1, β2 ja β3 lokalisaatiota ja jakautumista sekä ligandi-reseptori-sitoutumisen morfologisia muutoksia akuuttia keuhkoemboliaa (PE) sairastavien potilaiden trombeissa ja tutkitaan verenkierrossa olevien immuunisolujen aktivoitumista, tulehduksellista immunologista kiinnittymistä ja hyytymisreaktiota akuutin laskimotromboosin yhteydessä.', 'Trombit kerättiin akuuttia PE:tä sairastavilta potilailta. Immunohistokemialla havaittiin integriinien β1, β2 ja β3 ilmentyminen ja jakautuminen soluissa trombien sisällä, ja integriini-alayksikön β1, β2 ja β3 ligandit määritettiin myös immunohistokemiallisesti trombien sisällä.', '1) Akuutit laskimotrombit olivat punaisia trombeja, jotka koostuivat luurangoista ja filamenttiverkosta ja sisälsivät suuria määriä punasoluja ja valkosoluja. 2) Integriini alayksikön β1, β2 ja β3 ilmentyivät lymfosyyteissä, neutrofiileissä ja verihiutaleissa. 3) Integriinin β1-ligandien ilmentymistä ei havaittu: Laminiini, fibronektiini, kollageeni I tai kollageeni II lymfosyyteissä; integriinin β2 ligandit, mukaan lukien ICAM, tekijä X ja iC3b, jakautuvat neutrofiileihin, ja ligandi fibriinogeeni sitoutui neutrofiileihin; integriinin β3 ilmentyi verihiutaleissa, jotka muodostavat trombin luurangon, ja ne sitoutuivat fibriinogeeniin rakentaakseen verkkorakenteen; 4) Tekijä Xa ilmentyi säieverkkoon; 5) Säieverkko täyttyi täysin punasolujen hallitsemilla verisoluilla.

**Tulos**

Liittyvätkö verenkierron immuunisolujen aktivoituminen ja tulehduksellinen immunologinen kiinnittyminen akuutin laskimotromboosin koko prosessiin?

**Esimerkki 9.2037**

Akuutti kipu voi johtaa immuunijärjestelmän toimintahäiriöihin, joita voidaan osittain lievittää onnistuneella kivunhoidolla. Opioidit, joita käytetään laajalti kipulääkkeinä, voivat johtaa immuunijärjestelmän toiminnan heikkenemiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia morfiinin vaikutusta flurbiprofeenin kanssa tai ilman flurbiprofeenia postoperatiivisena kipulääkkeenä mahasyöpäleikkauksessa olevien potilaiden immuunijärjestelmään.", "60 mahasyöpäleikkauksessa olevaa potilasta satunnaistettiin tasaisesti kahteen ryhmään. He saivat postoperatiivista potilaan kontrolloimaa laskimonsisäistä (IV) analgesiaa käyttäen morfiinia joko flurbiprofeenin kanssa tai ilman sitä. Arvioitiin visuaalisen analogia-asteikon (VAS) pistemäärät, Bruggemannin mukavuusasteikon (BCS) pistemäärät, morfiinin kulutus, ensimmäisen ilmavaivojen ilmaantumisajankohta, pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyys sekä T-lymfosyyttien alaryhmät (CD3⁺, CD4⁺ ja CD8⁺) ja luonnolliset tappajasolut (CD3-CD16⁺CD56⁺).', 'Ryhmien välillä ei havaittu merkittävää eroa VAS-pisteissä, BCS-pisteissä ja pahoinvoinnin/oksentelun esiintyvyydessä. Morfiinia kului vähemmän ja ensimmäisen ilmavaivojen ilmaantumisajankohta oli varhaisempi potilailla, jotka saivat morfiinia flurbiprofeenin kanssa kuin pelkkää morfiinia. CD3⁺:n, CD4⁺:n, CD4⁺/CD8⁺:n ja CD3-CD16⁺CD56⁺:n ilmentyminen väheni 2 tuntia leikkauksen jälkeen ja palasi CD3-CD16⁺CD56⁺:ta lukuun ottamatta lähtötasolle 120 tuntia leikkauksen jälkeen. Lisäksi CD3-CD16⁺CD56⁺:n ilmentyminen 2 tunnin kuluttua viillosta ja CD3⁺:n, CD4⁺:n, CD4⁺/CD8⁺:n ja CD3-CD16⁺CD56⁺:n ilmentyminen 24 tunnin kuluttua leikkauksesta olivat suurempia potilailla, jotka saivat morfiinia flurbiprofeenin kanssa kuin pelkkää morfiinia.

**Tulos**

Parantaako flurbiprofeeni T-lymfosyyttien alaryhmien ja luonnollisten tappajasolujen toimintahäiriöitä syöpäpotilailla, jotka saavat leikkauksen jälkeistä morfiinianalgesiaa?

**Esimerkki 9.2038**

Ajoittaisen hypoksian (IH) aiheuttama pro-inflammatoristen reittien aktivoituminen on merkittävä tekijä obstruktiiviseen uniapneaan (OSA) liittyvässä kardiovaskulaarisessa patofysiologiassa. Lihavuus liittyy yleisesti OSA:han, vaikka ei tiedetä, onko rasvakudos tärkeä tulehdusvälittäjäaineiden lähde IH:n vaikutuksesta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata hypoteesia, jonka mukaan IH johtaa lisääntyneisiin tulehdusvasteisiin ihmisen adiposyyteissä verrattuna soluihin, jotka eivät kuulu adiposyyttilinjaan.", "Ihmisen primaariset ihonalaiset ja viskeraaliset adiposyytit, ihmisen primaariset mikrovaskulaariset keuhkoendoteelisolut (HUMEC-L) ja ihmisen primaariset pienten hengitysteiden epiteelisolut (SAEC) altistettiin 0, 6 tai 12 IH-syklin vaikutukselle tai niitä stimuloitiin tuumorinekroositekijällä (TNF)-α. IH johti voimakkaaseen NF-κB:n DNA-sitoutumisaktiivisuuden lisääntymiseen rasvasoluissa verrattuna normoksisiin kontrolleihin riippumatta siitä, oliko rasvasolujen lähde viskeraalinen vai subkutaaninen. Erityisesti adiposyyttien NF-κB-vaste sekä IH:lle että TNF-α:lle oli huomattavasti suurempi kuin HUMEC-L:n ja SAEC:n NF-κB-vaste. Western blotting vahvisti p65:n lisääntyneen ydintranslokaation adiposyyteissä vasteena IH:lle, johon liittyi I-κB:n fosforylaatio. Samanaikaisesti p65:n aktivoitumisen kanssa havaitsimme adipokiinien interleukiini (IL)-8, IL-6 ja TNF-α erittymisen merkittävän lisääntymisen IH:n kanssa adiposyyteissä, mihin liittyi mRNA-ekspression merkittävä ylössäätely. PCR-array osoitti IH:n syvällistä vaikutusta pro-inflammatoriseen geeniekspressioon adiposyyteissä.

**Tulos**

Ovatko ihmisen rasvasolut erittäin herkkiä ajoittaisen hypoksian aiheuttamalle NF-kappaB-aktiivisuudelle ja sitä seuraavalle tulehdusgeenien ilmentymiselle?

**Esimerkki 9.2039**

Aiemmat tutkimukset, jotka osoittavat, että erityiset suoritustulostavoitteet voidaan saavuttaa eri tavoin, ovat toiminnallisesti merkittäviä ponnahduslaitesukeltajille, joiden suoritusympäristö voi vaihdella suuresti. Tämä teos herättää kysymyksiä perinteisestä lähestymistavasta, jossa huippusukeltajat pyrkivät suorittamaan vain identtisiä, muuttumattomia liikemalleja harjoittelun aikana.", "A 12-viikkoinen harjoitusohjelma (2 kertaa päivässä; 6. toukokuuta 2010), "A 12-week training program (2 times per day; 6. toukokuuta 2010).5 tuntia päivässä) toteutettiin neljän naispuolisen ponnahduslaudan eliittisukeltajan kanssa, jotta heitä kannustettaisiin mukauttamaan liikemalleja vaihtelevissa nousuolosuhteissa ja saattamaan aiotut sukellukset loppuun sen sijaan, että he jättäytyisivät pois.", "Yksilöiden sisäiset analyysit paljastivat, että kunkin sukeltajan harjoittelua edeltävän ja harjoitteluohjelman jälkeisen käänteissukelluksen nousujen laudan työosuuden vaihtelu kasvoi hieman. Harjoittelua edeltävien ja harjoittelun jälkeisten sukellusten liikemallien välillä ei havaittu topologisia eroja. Liikkeiden vaihtelun määrässä havaittiin eroja eri harjoitteluolosuhteissa (mikä näkyi korkeampina normalisoituina neliövirheiden keskiarvoindekseinä harjoittelun jälkeen). Suoritettujen sukellusten määrän lisääntyminen (78,91 %-86,84 %:sta 95,59 %-99,29 %:iin) ja epäonnistuneiden nousujen määrän väheneminen (13,16 %-19,41 %:sta 0,63 %-4,41 %:iin) osoittivat, että huippu-urheilijat kykenivät mukauttamaan käyttäytymistään harjoitusohjelman aikana. Nämä havainnot olivat yhteneväisiä sukeltajien suoritusten johdonmukaisuuden lisääntymisen kanssa harjoitusten aikana pätevien tuomareiden pisteyttämänä.

**Tulos**

Parantaako funktionaalisen vaihtelevuuden lisääminen lentoonlähdön valmisteluvaiheessa huippusukelluksen suorituskykyä?

**Esimerkki 9.2040**

Tässä analyysissä tutkitaan, erosivatko nuoremmat hoitajat, kehitysvammaisten lasten vanhemmat, kontrolleista sytomegaloviruksen (CMV) seropositiivisuuden ja CMV-spesifisen vasta-ainetitterin suhteen. Toiseksi siinä tutkittiin, liittyivätkö tietyt sosiodemografiset tekijät, terveyskäyttäytyminen tai psykologiset/huoltajien muuttujat korkeampaan CMV-vasta-ainetitteriin hoitajien keskuudessa.", "Nuoria hoitajia ja iän ja sukupuolen suhteen vastaavia kontrolleja verrattiin heidän raportoimiensa terveyskäyttäytymisen ja psykososiaalisen aseman sekä piilevän viruksen hallinnan osalta.', 'Sata seitsemäntoista kehitysvammaisten lasten vanhempaa ja 52 kontrollivanhempaa täyttivät standardimittaukset, jotka koskivat terveyskäyttäytymistä, sosiodemografisia tietoja, koettua stressiä, masennusta ja ahdistusta, hoitajien taakkaa ja lasten ongelmakäyttäytymistä. He antoivat myös verinäytteen, josta määritettiin CMV-spesifisten vasta-aineiden esiintyminen.", "Huoltajat eivät olleet todennäköisemmin CMV-positiivisia kuin kontrolliryhmät, eikä heillä ollut korkeampia vasta-ainetittereitä CMV:tä vastaan. Lisäksi seropositiivisten hoitajien CMV-vasta-ainetitterin ja minkään psykologisen/huoltajan muuttujan välillä ei ollut yhteyttä. Korkeammat CMV-vasta-ainetitterit olivat kuitenkin merkitsevästi yhteydessä korkeampaan BMI:hen, alhaisempaan liikuntamäärään, tupakointiin sekä alhaisempaan hedelmien ja vihannesten ja rasvojen saantiin seropositiivisten omaishoitajien keskuudessa.

**Tulos**

Liittyvätkö sytomegalovirusvasta-aineiden titterit hoitotaakkaan nuoremmilla hoitajilla?

**Esimerkki 9.2041**

Unihäiriöt ovat yhteydessä sydän- ja verisuonikomplikaatioihin ja ennenaikaiseen synnytykseen (PTD). Riittämätön uni johtaa metabolisiin muutoksiin ja lisääntyneeseen tulehdukseen, joiden molempien tiedetään edistävän istukan irtoamista (abruption), joka on synnytyksen synnynnäinen syy. Tutkimme abruption yhteyttä unen kestoon ja elintärkeää uupumusta koskeviin valituksiin.", "Tutkimukseen osallistui 164 abruption tapausta ja 160 kontrollihenkilöä Perussa tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Tiedot tavanomaisesta unen kestosta ja elintoimintojen uupumuksesta raskauden ensimmäisten kuuden kuukauden aikana saatiin synnytyksen jälkeen tehdyissä haastatteluissa. Naiset luokiteltiin lyhyen, normaalin ja pitkän unen keston (≤6, 7-8 ja ≥9\u2009h) mukaan; ja uupumuksen tunteen esiintymistiheyden mukaan. Laskettiin odds-suhteet (OR) ja 95 %:n luottamusvälit (CI).", "Lyhyet ja pitkät unen kestot liittyivät lisääntyneeseen abruption todennäköisyyteen. Lyhyen (≤6\u2009h) ja pitkän (≥9\u2009h) unen keston yhteydessä abruption OR-arvot olivat 2,0 (95 % CI 1,1-3,7) ja 2,1 (95 % CI 1,1-4,1) verrattuna normaaliin unen kestoon (7-8\u2009h). Myös elintärkeän uupumuksen valitukset liittyivät abruptioon (OR\u2009=\u200992,37; 95 % CI 1,46-3,85), ja ne olivat riippumattomia unen kestosta.

**Tulos**

Liittyvätkö äidin unen kesto ja elintärkeää uupumusta koskevat valitukset raskauden aikana istukan irtoamiseen?

**Esimerkki 9.2042**

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää anorektaalisten epämuodostumien viivästyneen esittelyn seuraukset ja korostaa näiden epämuodostumien viivästyneen diagnoosin syitä.", "Tarkastelimme retrospektiivisesti 54 vastasyntyneen potilasta, joilla oli diagnosoitu anorektaalinen epämuodostuma. Ryhmään 1 kuului 35 potilasta, jotka diagnosoitiin ensimmäisten 48 \u2009 tunnin aikana, ja ryhmään 2 kuului 19 potilasta, jotka diagnosoitiin 48 \u2009 tunnin jälkeen.", "Obstruktiiviset oireet diagnoosin tekohetkellä, yleiset komplikaatiot ja keskimääräinen postoperatiivinen sairaalahoitojakso olivat ryhmässä 2 selvästi suuremmat kuin ryhmässä 1.", "Ryhmässä 2 oli huomattavasti enemmän komplikaatioita ja keskimääräinen postoperatiivinen sairaalahoitojakso oli suurempi kuin ryhmässä 1. Kokonaisvaltainen vastasyntyneiden tutkimus tehtiin ensimmäisten 48\u2009 tunnin aikana 32 potilaalle (91,4 %) ryhmässä 1 ja 5 potilaalle (26,3 %) ryhmässä 2 (p\u2009<\u20090,001).

**Tulos**

Onko pelkkä mekoniumin kulkeutuminen merkki peräaukon oikeasta asennosta?

**Esimerkki 9.2043**

Endoteelimuutosten seurauksena ilmenevät hyytymishäiriöt on tunnustettu sepsiksen diagnostisiksi kriteereiksi, mutta näiden muutosten merkitystä sepsiksen ennusteessa ja sen kulun ennustamisessa ei ole vieläkään määritelty tarkasti.", "Tutkimuksessamme oli mukana 60 potilasta, jotka täyttivät sepsiksen diagnoosikriteerit. Potilaat luokiteltiin kahteen ryhmään sepsiksen vaikeusasteen ja elinten vajaatoiminnan mukaan, ja MODS:n kehittymistä arvioitiin ensimmäisten 48 tunnin aikana teho-osastolle pääsystä. Protrombiiniaika (PT), aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (aPTT) ja endoteelisolujen spesifisen molekyylin-1 (endocan) pitoisuudet sekä prokalsitoniini (PCT) ja C-reaktiivinen proteiini (CRP) määritettiin ensimmäisten 24 tunnin aikana taudin puhkeamisesta. Ennustavat APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ja SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) -pisteet laskettiin teho-osastolle tulopäivänä. Tietoja käytettiin määrittämään yhteys ensimmäisen päivän biomarkkeritasojen, elinten toimintahäiriöarvojen ja elinten vajaatoiminnan, monielinhäiriöoireyhtymän (MODS) ja kuolleisuuden kehittymisen välillä 28 päivän aikana. Nämä yhteydet määritettiin piirtämällä vastaanottimen toimintaominaiskäyrät (ROC). Ryhmien väliset erot arvioitiin Mann-Whitneyn U-testillä. Kategorisia muuttujia verrattiin khiin neliö -testillä.", "Endokaanin pitoisuus oli merkittävästi korkeampi niiden potilaiden ryhmässä, joilla oli sepsiksen aiheuttama elinten vajaatoiminta, MODS:n kehittyminen ja ryhmässä, joka ei ollut elossa, toisin kuin ryhmässä, jolla oli taudin lievempi muoto, jolla ei ollut usean elimen vajaatoimintaa, ja toisin kuin ryhmässä, joka oli elossa (p<0,05). ROC-käyrien alaisten pinta-alojen arvot osoittivat, että endokaanitasoilla oli hyvä erottelukyky sepsiksen vaikeamman kulun ja MODS:n kehittymisen suhteen ja mahdollinen erottelukyky kuolleisuuden ennustamisessa (AUC: 0,81, 0,67, 0,71 retrospektiivisesti), parempi kuin PCT:llä kuolemaan johtaneen taudin osalta (AUC:053) ja parempi kuin APACHE II- (AUC:0,55) ja SOFA-arvoilla (AUC:0,57) elinten vajaatoiminnan osalta.

**Tulos**

Onko endokaani käyttökelpoinen biomarkkeri sepsiksen eloonjäämisen ja vakavuuden kannalta?

**Esimerkki 9.2044**

Hepatosyyttien ydintekijä 4α (HNF4α) on maksaan keskittyvä transkriptiotekijä, joka on välttämätön maksan kehitykselle. HNF4α:n rooli hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) etenemisessä on kuitenkin vielä selvittämättä. Raportoimme, että vähentynyt HNF4α-ekspressio korreloi hyvin HCC:n aggressiivisten kliinispatologisten ominaisuuksien kanssa ja ennusti potilaiden huonoa ennustetta. HNF4α-tasot olivat vielä alhaisemmat metastaattisissa HCC:ssä, ja ektooppinen HNF4α-ekspressio tukahdutti hepatoomasolujen etäpesäkkeitä sekä in vitro että in vivo. Pakotettu HNF4α-ekspressio vähensi RelA:n (p65) ilmentymistä ja ydintranslokaatiota ja heikensi NF-κB:n aktivoitumista IKK:sta riippumattoman mekanismin kautta. RelA:n estäminen vaimensi voimakkaasti HNF4α:n tukahduttavaa vaikutusta hepatoomasolujen metastaasiin. HNF4α sääteli transkriptiivisesti mikroRNA (miR)-7:ää ja miR-124:ää, jotka tukahduttivat RelA:n ilmentymistä vuorovaikutuksen kautta RelA:n-3' kääntämättömän alueen (UTR) kanssa. Lisäksi ydintekijä kappa B (NF-κB) sääteli miR-21:n ilmentymistä hepatoomasoluissa, mikä johti HNF4α-tasojen vähenemiseen HNF4α-3'UTR-aktiivisuuden alasäätämisen kautta.

**Tulos**

Muokkaako hepatosyyttien ydintekijä 4α-ydintekijä-κB:n palautekierto maksasyövän etenemistä?

**Esimerkki 9.2045**

Tutkitaan mahdollisuutta käyttää modifioitua käänteisen siirtofunktion (RTF) mittausta intraoperatiivisesti uuden transkutaanisen luujohtokuuloistutteen leikkauksen aikana laitteen tilan arvioimiseksi.", "Testit suoritettiin kadaverikallolle (prekliinisesti) ja kahdelle konduktiivista kuulon heikkenemistä sairastavalle potilaalle, joille oli istutettu uusi transkutaaninen luujohtokuuloistute.", "Testit suoritettiin kadaverikallolle (prekliinisesti) ja kahdelle konduktiivista kuulon heikkenemistä sairastavalle potilaalle. Intraoperatiivisen aktivoinnin aikana RTF mitattiin mikrofonilla, joka oli kiinnitetty kohtisuoraan ja suoraan ihoon otsan keskiosaan.", "RTF voitiin mitata kaikilla taajuuksilla 500-6 000 Hz:n välillä.

**Tulos**

Onko uuden transkutaanisen luujohtokuuloistutteen intraoperatiivinen mittaus?

**Esimerkki 9.2046**

Tarkkailla Sanhuangyinchi decoction (SHYCD) -esikäsittelyn vaikutuksia D-galaktosamiinin ja lipopolysakkaridin (LPS) aiheuttamaan akuuttiin maksan vajaatoimintaan (AHF) rotilla ja tutkia mahdollisia mekanismeja, joihin liittyy antioksidanttinen stressi ja solujen apoptoosiin liittyvä proteiinien ilmentyminen.", "48 SD-rottaa satunnaistettiin tasan kontrolliryhmään, AHF-malliryhmään, SHYCD-ryhmiin, joissa oli suuri, keskisuuri ja pieni SHYCD-ryhmä, sekä Bicyclol-ryhmään. Viisi päivää vastaavien lääkkeiden antamisen jälkeen rotille annettiin vatsakalvon kautta D-galaktosamiini- (700 mg/kg) ja LPS (10 ug/kg) -injektiot akuutin maksan vajaatoiminnan (AHF) aikaansaamiseksi, lukuun ottamatta kontrolliryhmään kuuluvia rottia. 48 tunnin kuluttua injektioista rotilta otettiin verinäytteet ALT-, AST-, TBIL-, PT-, INR- ja FIB-tasojen määrittämiseksi, ja patologiset muutokset sekä superoksididismutaasin (SOD) ja malondialdehydin (MDA) pitoisuudet maksassa tutkittiin; kaspaasi-3-proteiinin ilmentymisen havaitsemiseksi maksassa käytettiin immunohistokemiaa ja western blottingia.', 'ALT-, AST-, TBIL-, TP- ja INR-tasot laskivat merkittävästi (P<0,05) kolmessa SHYCD-ryhmässä ja Bicyclol-ryhmässä, kun taas FIB-tasot nousivat merkittävästi verrattuna malliryhmän tasoihin. SHYCD paransi selvästi patologisia muutoksia, lisäsi SOD-aktiivisuutta (P<0,05) ja vähensi MDA-tasoja (P<0,05) ja kaspaasi-3-ekspressiota (P<0,05) maksakudoksessa. SHYCD keskisuurella annoksella tuotti samanlaisia vaikutuksia kuin Bicyclol (P>0,05) ja osoitti parempia vaikutuksia suurella annoksella kuin Bicyclol (P<0,05).

**Tulos**

Parantaako [ Sanhuangyinchi decoction esikäsittely akuuttia maksan vajaatoimintaa rotilla tukahduttamalla antioksidanttista stressiä ja kaspaasi-3-ekspressiota ]?

**Esimerkki 9.2047**

Tutkittiin 1,25-dihydroksivitamiini D3:n (1,25VD3) vaikutusta kotipölypunkkien (HDM) aiheuttamaan tymiksen stroomaalisen lymfopoietiinin (TSLP) ilmentymiseen ihmisen hengitysteiden epiteelisoluissa in vitro.', 'Ihmisen hengitysteiden epiteelisoluja 16HBE inkuboitiin 200, 400 ja 800 U/L:llä ilman 1,25VD3:a (10(-8) mol/L) tai sen läsnä ollessa 6 h ja 24 h, ja TSLP:n mRNA- ja proteiini-ilmaisua soluissa arvioitiin kvantitatiivisella PCR:llä ja ELISA:lla.', '16HBE-soluissa, joita inkuboitiin HDM:llä 200, 400 ja 800 U/L:llä, TSLP:n mRNA- ja proteiini-ilmaisut lisääntyivät merkitsevästi (P<0,05). Solujen esikäsittely 1,25VD3:lla alensi selvästi 400 U/L HDM:n aiheuttamaa TSLP-ekspressiota (P<0,05), mutta 1,25VD3, joka lisättiin soluihin yhdessä HDM:n kanssa, ei tuottanut merkittäviä vaikutuksia TSLP-ekspressioon (P=0,58).

**Tulos**

Estääkö [ 1,25-dihydroksivitamiini D3 esikäsittely kotipölypunkkien aiheuttamaa tymiksen stroomaalisen lymfopoietiinin vapautumista ihmisen hengitysteiden epiteelisoluista ]?

**Esimerkki 9.2048**

Tutkia SCF/c-Kit-signaloinnin roolia virtsarakon T24-solujen invasiossa.", "Western blotting -menetelmää käytettiin havaitsemaan c-Kit-ekspressio ja PI3K-reitin aktivoituminen kantasolutekijän (SCF) stimuloimana T24-soluissa.", "Western blotting". T24-solujen invasiivisuutta ennen SCF-stimulaatiota ja Wortmannin (epäspesifinen PI3K-estäjä) -hoitoa ja sen jälkeen arvioitiin Transwell-invaasiomäärityksellä (suorat ja epäsuorat laskentamenetelmät).", "T24-solut ekspressoivat c-Kit-proteiinia ja osoittivat ilmeistä Akt-fosforylaatiota sen jälkeen, kun niitä oli stimuloitu SCF:llä (1 ng/ml) 24 tunnin ajan. Verrattuna kontrolliryhmään SCF-stimulaatio (1 ng/ml) aiheutti suuremman määrän T24-soluja siirtymään polykarbonaattikalvon läpi (P<0,01), ja tämä vaikutus estettiin Wortmanninin antamisella ennen stimulaatiota.

**Tulos**

Edistääkö [ SCF/c-Kit-signalointi T24-solujen invaasiota PI3K-reitin kautta ]?

**Esimerkki 9.2049**

Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan seerumin follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja seerumin inhibiini B:n (INHB) yhdistelmän diagnostista merkitystä atsoospermisten miesten spermatogeneesin ennustamisessa.", "Seerumin FSH:n ja INHB:n kvantitatiivinen tutkimus suoritettiin 95:lle atsoospermiselle miehelle. Histopatologisen tutkimuksen sisältävän kivesten biopsian luokittelun mukaan 20 potilaalla oli vain Sertolin soluja, 25:llä hypospermatogeneesi, 18:lla spermatogeenisen kypsymisen pysähtyminen (täydellinen tai epätäydellinen) ja 32:lla normaali spermatogeneesi. Seerumin FSH- ja INHB-pitoisuuksien yhteys histopatologisiin luokituksiin analysoitiin tilastollisella ohjelmistolla.", "Seerumin FSH-, INHB- ja INHB/FSH-pitoisuudet pelkkien Sertoli-solujen kohdalla erosivat tilastollisesti merkitsevästi hypospermatogeneesistä, spermatogeenisestä kypsymispysähdyksestä ja normaalista spermatogeneesistä (P<0,05). FSH, jossa ei ollut tilastollista merkitsevyyttä kolmen viimeksi mainitun luokituksen välillä (P>0,05). Seerumin FSH-, INHB- ja INHB/FSH-pitoisuuksilla ei ollut yhteyttä kypsymispysähdykseen (P>0,05), mutta niillä oli negatiivinen yhteys muihin luokituksiin (P<0,05). Alle 28,55 pg/ml INHB-taso ennusti vain Sertolin soluja 97 %:n herkkyydellä ja 85 %:n spesifisyydellä.

**Tulos**

Arvioiko [ Seerumin follikkelia stimuloiva hormoni yhdessä seerumin inhibiini B:n kanssa atsoospermisten miesten spermatogeneesiä ]?

**Esimerkki 9.2050**

Nagashima-tyyppinen palmoplantaarinen keratoosi (NPPK) on erillinen autosomaalinen resessiivinen genodermatoosi, jolle on ominaista diffuusi transgressiivinen palmoplantaarinen keratoderma (PPK). Aivan hiljattain NPPK:n syyksi on tunnistettu oletetut toimintakyvyn menetysmutaatiot SERPINB7:ssä, joka koodaa seriiniproteaasi-inhibiittorin superperheen jäsentä ja joka ilmentyy runsaasti epidermiksessä.", "Vahvistaa tarkemmin SERPINB7-mutaatioiden roolia NPPK:n patogeneesissä.", "Analysoimme 10 japanilaista perhettä, joilla oli NPPK, käyttäen Sanger- ja/tai koko-eksomisekvensointia.", "Löysimme yhden uuden ja kolme toistuvaa nollamutaatiota SERPINB7:ssä. Kaikissa perheissä NPPK-piirre periytyi autosomaalisesti resessiivisesti; yhdessä perheessä oli pseudodominantti periytyminen, jota ei ollut kuvattu NPPK:n yhteydessä.

**Tulos**

Aiheuttaako erittäin yleinen SERPINB7:n perustajamutaatio pseudodominantin periytymismallin Nagashima-tyyppisessä palmoplantaarisessa keratoosissa?

**Esimerkki 9.2051**

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet lupaavia tuloksia subkallosal cingulaarisen gyrusin syväaivostimulaation (DBS) käytöstä hoitoresistentin masennuksen hoidossa. Strategioita sellaisten potilaiden hoitamiseksi, jotka eivät reagoi tähän hoitoon, ei ole kuitenkaan tutkittu yksityiskohtaisesti. Rotilla ventromediaalisen prefrontaalisen aivokuoren (vmPFC) DBS saa aikaan merkittävän masennuslääkkeen kaltaisen vasteen pakotetussa uintikokeessa (FST). Olemme käyttäneet tätä testiä tutkiaksemme DBS:n ja kliinisesti käytettyjen tehostavien lääkkeiden mahdollisia yhteisvaikutuksia.", "FST:n läpikäyviä rottia hoidettiin vmPFC:n DBS:llä yhdessä erilaisten tehostavien lääkkeiden, nimittäin buspironin, risperidonin ja pindololin, kanssa. Liikunta-aktiivisuutta testattiin avoimella kentällä.", "DBS vähensi merkittävästi liikkumattomuuspisteitä verrattuna suolaliuoksella hoidettuihin kontrolleihin.", "DBS aiheutti merkittävää liikkumattomuuspisteiden vähenemistä. Buspironin, risperidonin tai pindololin samanaikainen käyttö ei kuitenkaan tehostanut näitä masennuslääkkeen kaltaisia vaikutuksia.

**Tulos**

Tehostavatko augmentatiiviset hoitomuodot syväaivostimulaation masennuslääkkeen kaltaisia vaikutuksia rotilla?

**Esimerkki 9.2052**

Liikalihavuudella on osoitettu olevan positiivinen yhteys masennukseen. Tarkoituksenamme oli tutkia kehon painon, painoindeksin (BMI=kg/m(2)), masennuksen luokitteluasteikon muutoksen ja toiminnallisen asteikon muutoksen yhteyttä fluoksetiinihoitoon sairaalahoidossa olevilla potilailla, joilla on merkittävä masennushäiriö (MDD).", "Yhteensä 131 akuutisti sairasta MDD:tä sairastavaa sairaalapotilasta otettiin mukaan saamaan 20 mg fluoksetiinia päivittäin 6 viikon ajan. Oireita mittaava 17-kohtainen Hamiltonin masennusasteikko (HAMD-17) ja toimintakykyä mittaava työ- ja sosiaalinen sopeutumisasteikko (WSAS) arvioitiin viikoilla 0, 1, 2, 3, 4 ja 6. Remissiona pidettiin HAMD-17:n pistemäärää, joka oli loppupisteessä ≤ 7. Kehon paino, kehon pituus ja BMI mitattiin lähtötilanteessa. Pearsonin korrelaatiokertoimet (r) laskettiin ruumiinpainon, BMI:n, HAMD-17:n pistemäärän muutoksen ja WSAS-pistemäärän muutoksen välillä.", "131 osallistujasta 126:lla (96,2 %) oli vähintään yksi lähtötilanteen jälkeinen arviointi, ja heidät otettiin mukaan analyysiin. Kehonpainossa ja BMI:ssä oli merkittäviä eroja remitterien ja ei-remitterien välillä. Lähtötilanteen ruumiinpainon, lähtötilanteen BMI:n, HAMD-17-pistemäärän muutoksen ja WSAS-pistemäärän muutoksen välillä oli tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä loppupisteessä.

**Tulos**

Ennustavatko sekä paino että BMI oireiden ja toimintakyvyn paranemista masennushäiriöpotilailla?

**Esimerkki 9.2053**

Streptococcus pneumoniae -bakteerin nenänielun kautta tapahtuva kuljetus on edellytys invasiiviselle taudille, mutta suurin osa kuljetusjaksoista on oireettomia ja häviävät itsestään. Vuorovaikutussuhteet, jotka määräävät kuljetuksen kehittymisen invasiiviseen tautiin, tunnetaan huonosti, mutta ne vaikuttavat nenän kolonisaation katkaisevien rokotteiden tai terapeuttisten lääkkeiden tehokkuuteen.", "Pyrimme selvittämään ei-invasiivisen pneumokokin nenänielun kuljetuksen taustalla olevia immunologisia mekanismeja.", "Pneumokokin vuorovaikutussuhteita ihmisen nenänielun ja keuhkoputkien fibroblastien ja epiteelisolujen kanssa tutkittiin in vitro. Nasofaryngeaalisen kuljetuksen hiirimallia ja kokeellista ihmisen pneumokokki-haastemallia käytettiin luonnehtimaan immuunivasteet hengitysteissä kuljetuksen aikana.", "Kuvaamme aiemmin tuntematonta ei-invasiivisen kuljetuksen immunologista perustaa ja tuomme esiin mekanismeja, joiden häirintä voi johtaa invasiiviseen tautiin". Tunnistamme S. pneumoniaen indusoiman aktiivisen transformoivan kasvutekijän (TGF)-β1:n ihmisen isäntäsoluissa ja korostamme TGF-β1:n ja T-säätelysolujen keskeistä roolia nenänielun kuljetuksen syntymisessä ja ylläpitämisessä hiirillä ja ihmisillä. Tunnistamme pneumokokkien kyvyn ohjata TGF-β1:n tuotantoa nenänielun soluista in vivo ja osoitamme, että immuunitoleranssiprofiili, jolle on ominaista kohonnut TGF-β1:n määrä ja nenänielun T-säätelysolujen suuri määrä, on ratkaisevan tärkeä pneumokokkien pitkittyneelle kuljetukselle. TGF-β1-signaloinnin estäminen estää pitkittyneen kuljetuksen ja johtaa pneumokokkien poistumiseen nenänielusta.

**Tulos**

Ylläpitävätkö transformoiva kasvutekijä β1 ja T-säätelysolut pneumokokin kuljetuksen tiheyttä ja kestoa?

**Esimerkki 9.2054**

Kroonisen stressin tiedetään yleisesti pahentavan lukuisten neuropsykiatristen sairauksien, kuten pelko- ja ahdistuneisuushäiriöiden, kehittymistä, mikä johtuu ainakin osittain amygdalan estottomuudesta pitkäaikaisen stressialtistuksen seurauksena. GABA-reseptori A (GABAAR) välittää aivojen eston ensisijaista komponenttia, ja sen aktivointi tuottaa kaksi eston muotoa: faasisen ja toonisen eston. Vaikka molemmat ovat kriittisesti mukana rajoittamassa amygdalan aktiivisuutta, niiden roolit kroonisen stressialtistuksen jälkeisessä amygdalan disinhibitiossa ovat suurelta osin tuntemattomia.", "Tutkimme faasisten ja toonisten GABAAR-virtojen mahdollisia muutoksia ja niiden rooleja kroonisen stressin jälkeisessä amygdalan disinhibitiossa.". Havaitsimme, että sekä krooninen immobilisaatio että arvaamaton stressi johtivat pitkäaikaiseen toonisten GABAAR-virtojen häviämiseen lateraalisen amygdalan projektioneuroneissa. Sitä vastoin faasiset GABAAR-virrat, mitattuna spontaaneilla inhiboivilla postsynaptisilla virroilla, olivat käytännössä muuttumattomia. Tonisen inhibition menetys vaihteli päivittäisen stressin keston ja stressialtistuksen kokonaispäivien mukaan. Se estettiin esikäsittelyllä metyraponilla kortikosteronisynteesin estämiseksi tai RU 38486:lla, joka on glukokortikoidireseptorin antagonisti, mikä viittaa glukokortikoidireseptorin aktivaation kriittiseen osallistumiseen. Lisäksi krooninen kortikosteronihoito jäljitteli kroonisen stressin vaikutusta ja vähensi tonaalista inhibitiota kontrollihiirten lateraalisessa amygdalassa. Tonisen inhibition menetys johti heikentyneeseen GABAergiseen porttaukseen hermosolujen herätettävyydessä amygdalassa, mikä estettiin metyraponin esikäsittelyllä.

**Tulos**

Haittaako krooninen stressi amygdalan GABAergista kontrollia tukahduttamalla toonisia GABAA-reseptorivirtoja?

**Esimerkki 9.2055**

REM-unihäiriö (Rapid Eye Movement) on unihäiriö, jossa potilaat toteuttavat uniaan REM-unen aikana. Käyttäytyminen on tyypillisesti väkivaltaista yhdessä väkivaltaisen unisisällön kanssa, joten potilaalle tai vuodekumppanille voi aiheutua vakavaa haittaa. RBD:n esiintyvyys on tunnettu Parkinsonin taudissa, Lewyn kappale -dementiassa ja monijärjestelmäatrofiassa. Sen esiintyvyys ja syyt aivohalvauksessa ovat kuitenkin jääneet epäselviksi. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää RBD:n ilmaantumiseen vaikuttavia tekijöitä akuutin iskeemisen aivohalvauksen saaneiden potilaiden prospektiivisessa kohortissa.", "Prince of Walesin sairaalan akuutin aivohalvausyksikön akuuttiin aivohalvausyksikköön otettiin tammikuun 2010 ja marraskuun 2011 välisenä aikana yhteensä 2024 potilasta, joilla oli ensikertalainen tai toistuva akuutti iskeeminen aivohalvaus. 775:lle heistä tehtiin magneettikuvaus. Tutkimushoitaja keräsi demografiset ja kliiniset tiedot kahden päivän kuluessa sisäänpääsystä ja arvioi jokaisen aivohalvauksen vakavuuden National Institute of Health Stroke Scale -asteikolla (NIHSS). Tutkimusotoksen muodosti satayhdeksäntoista potilasta 775:stä, jotka täyttivät tutkimukseen pääsyn kriteerit. Kaikki vaatimukset täyttävät osallistujat kutsuttiin tutkimuspoliklinikalle 3 kuukauden kuluttua aivohalvauksen alkamisesta. Osallistuessaan tutkimusklinikkaan tutkimusavustaja antoi MMSE-mittarin ja 13-kohtaisen RBD-kyselylomakkeen (RBDQ).", "119 aivohalvauspotilaan joukossa 10,9 prosentilla oli RBD, joka oli määritelty REM-unikäyttäytymishäiriö-kyselylomakkeen pistemääräksi 19 tai enemmän. Niiden potilaiden osuus, joilla oli akuutti aivorunkoinfarkti, oli huomattavasti suurempi RBD-potilailla kuin niillä, joilla ei ollut RBD:tä. Verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut RBD:tä, RBD-potilailla oli todennäköisemmin aivorunkoinfarkti ja infarktin tilavuus oli pienempi. Monimuuttuja-analyysissä, jossa aivohalvauksen sijainti ja infarktin tilavuus otettiin mukaan, aivorungon infarkti oli riippumaton RBD:n ennustaja (kertoimen suhde\u2009=\u20093,686; P\u2009=\u20090,032).

**Tulos**

Ennustavatko aivorunkoinfarktit REM-unen käyttäytymishäiriötä akuutissa iskeemisessä aivohalvauksessa?

**Esimerkki 9.2056**

Luuytimen endosteum muodostaa erikoistuneen hypoksisen kapean alueen, joka voi säilyttää siellä olevien mesenkymaalisten kantasolujen (MSC) eheyden, pluripotenssin, pitkäikäisyyden ja kantakyvyn. Tutkiaksemme tällaisen kapeikon molekyyligeneettisiä seurauksia altistimme ihmisen (h) MSC-solut 4 mmHg:n pO2:lle ja analysoimme globaalia geeniekspressiota ja vaihtoehtoista spleikkausta (AS) genomi-eksonimikrosirulla ja RT-qPCR:llä sekä fenotyyppiä western blotilla ja immunovärjäyksellä.", "446:sta >2,5-kertaisesti erisäätyneestä geenistä alaspäin säädeltyjä geenejä oli enemmän kuin ylöspäin säädeltyjä geenejä suhteessa 243:203". Eksonianalyysit paljastivat 60 hypoksia-säädeltyä AS-tapahtumaa, joiden splice-indeksit (SI) olivat >1,0 53 geenistä, ja korrelaatio korkean SI:n ja transkriptin säätelyn asteen välillä. Rinnakkaiset analyysit julkisesti saatavilla olevasta AS-tutkimuksesta, joka koski ihmisen napanuoran laskimoiden endoteelisoluja (HUVEC), osoittivat, että oli olemassa vahva solukohtainen komponentti, sillä vain 11 geeniä oli yleisesti säännelty hMSC:ssä ja HUVEC:ssä ja 17 yhteistä eriytynyttä geeniä. Vain 3 geeniä reagoi eri tavoin hypoksiaan geeni- (>2,0) ja AS-tasolla molemmissa solutyypeissä. Toiminnalliset määritykset paljastivat ainutlaatuisia geeniekspressioprofiileja, joissa erilaistumisen, solunulkoisen matriksin, intermediäärisäikeiden ja metabolisten merkkigeenien säätely on monimutkaista. Antioksidanttigeenit, raidallisen lihaksen geenit ja insuliini/IGF-1-signaalin välittäjäaineet olivat alasreguloituneita. Koordinoidusti indusoitui 9 happoa 12:sta happamasta keratiinista, mikä yhdessä muiden epiteelin ja solujen adheesiomarkkereiden kanssa viittaa osittaiseen mesenchymaalisesta epiteeliin siirtymiseen.

**Tulos**

Sääteleekö vakava hypoksia rinnakkaisesti ja solukohtaisesti geeniekspressiota ja vaihtoehtoista splikointia ihmisen mesenkymaalisissa kantasoluissa?

**Esimerkki 9.2057**

Tässä tutkimuksessa selvitimme niiden potilaiden selviytymistä, jotka saivat postoperatiivista munuaisten korvaushoitoa sydänleikkauksen jälkeen. Keskityimme erityisesti tekijöihin, jotka ennustavat pitkäaikaistulosta iäkkäillä potilailla.", "Analysoitiin tiedot kaikista potilaista, jotka saivat tahatonta munuaisten korvaushoitoa sydänleikkauksen jälkeen vuosina 2004-2010. Logistinen- ja Cox-regressioanalyysi suoritettiin varhaisen ja myöhäisen kuolleisuuden ennustetekijöiden havaitsemiseksi.", "Tutkimusjakson aikana keskuksessamme tehtiin 11 899 sydänleikkausta 11 899 potilaalle. Postoperatiivinen RRT tehtiin 138 potilaalle (1,2 %). Tässä potilasryhmässä 30 päivän kuolleisuuteen kuului 72 potilasta (52 %) ja kokonaiskuolleisuuteen 107 potilasta (77,5 %). Regressioanalyysit osoittivat, että ikä ennusti 30 päivän kuolleisuutta (odds ratio\u2009=\u20091,08 [1,03-1,12]) sekä myöhäiskuolleisuutta (odds ratio\u2009=\u20091,05 [1,02-1,07]).

**Tulos**

Lisääntyykö postoperatiivisen munuaisten korvaushoidon vaikutus sydänleikkauksen jälkeiseen pitkäaikaistulokseen iän myötä?

**Esimerkki 9.2058**

Arvioida lääkehoidon hallinnoijan (PBM) ja terveydenhuoltosuunnitelman hallinnoiman lääkehoidon hallintaohjelman (DTM) vaikutuksia terveydenhuollon käyttöön ja kustannuksiin diabetesta sairastavilla potilailla, joita hoidetaan monilääkityksellä.', 'Retrospektiivinen kvasikokeellinen malli, jossa on vertailuryhmä.', 'Tämä DTM-ohjelma oli PBM:n, PerformRxin, ja Keystone Firstin (KF) ja AmeriHealth Caritas Pennsylvanian (ACP) hoitohallinnon osastojen välinen yhteistyöpyrkimys, joka kohdistui potilaisiin, joilla oli diabetes ja jotka käyttivät >15 lääkettä. Apteekkarit tarkastelivat jäsenprofiileja ja tekivät näyttöön perustuvia lääkemääräyksiä ja potilasinterventioita työskennellen suoraan lääkemääräysten määrääjien kanssa ja epäsuorasti jäsenten kanssa hoitohenkilökunnan kautta. Hoitopäälliköt tarjosivat lisäpalveluja, jotka eivät muuten kuulu DTM:n piiriin. Tutkimusryhmään kuului 954 DTM-osallistujaa, jotka apteekkari oli tarkastanut 1. marraskuuta 2010 ja 31. heinäkuuta 2011 välisenä aikana. Kontrolliryhmä koostui 810 vastaavasta DTM-osallistujasta, joita farmaseutti ei tarkastanut.", "KF:n ja ACP:n interventioiden hyväksymisprosentit olivat 33 % ja 26 %. Tutkimusryhmä osoitti, että sairaalahoitoon ja päivystyspoliklinikalle hakeutuminen oli vähäisempää, vaikkakin vain KF-tutkimusryhmän sairaalahoitoon hakeutumisaste saavutti tilastollisen merkitsevyyden (76,4 %; P = 0,0002). Tutkimusryhmät saavuttivat tilastollisesti merkitseviä kokonaiskustannussäästöjä (apteekki + lääkkeet) verrattuna vastaaviin kontrolliryhmiin (47,8 % KF, P = 0,0039; 50,7 % ACP, P = 0,0497), vaikka apteekkikustannukset eivät olleet tilastollisesti merkitsevästi kasvaneet.

**Tulos**

Vähentääkö yhteistyöhön perustuva DTM sairaalahoitoa ja terveydenhuoltokustannuksia monilääkitystä saavilla diabeetikoilla?

**Esimerkki 9.2059**

Jäykkäkouristustoksiinin vaikutuksen alaisena olevilla luurankolihaksilla on liioiteltu refleksivaste venytykseen. Tutkimme, mitkä muutokset venytysrefleksissä voivat olla liioitellun vasteen taustalla.", "H-refleksit saatiin tibialis anterior (TA) ja flexor digitorum brevis (FDB) -lihaksista rotilla 7 päivää sen jälkeen, kun TA:han oli injisoitu lihaksensisäisesti jäykkäkouristustoksiinia.", "Löysimme toksiinin vaikutuksia TA:sta peräisin olevien H-aaltojen kynnysarvoon, amplitudiin ja kestoon. Toksiini esti FDB:n nopeusriippuvaista masennusta stimulaatiotaajuuksien 0,5-50 HZ välillä ja kun aivoihin kohdistettu ehdollistava magneettinen ärsyke edelsi plantaarihermoon annettua testisähköärsykettä.

**Tulos**

Vähentääkö jäykkäkouristustoksiini H-refleksin paikallista ja laskevaa säätelyä?

**Esimerkki 9.2060**

Valtimoverenpaine on luotettava verenkiertohäiriön merkkiaine kirroosipotilailla. Ei ole olemassa prospektiivisia tutkimuksia, joissa arvioitaisiin valtimoverenpaineen eri tasojen ja askiteksen kehittymisen välistä yhteyttä kompensoiduilla kirroosipotilailla. Siksi arvioimme valtimoverenpaineen ja askiteksen kehittymisen välistä yhteyttä kompensoiduissa kirroosipotilailla.", "Yhteensä 402 potilasta, joilla oli kompensoitu HCV:hen liittyvä kirroosi, seurattiin prospektiivisesti 6 vuoden ajan askiteksen kehittymisen tunnistamiseksi. Lähtötilanteessa potilaille mitattiin systolinen, diastolinen ja keskimääräinen valtimopaine (MAP). Myös mahdollinen valtimoverenpainetauti kirjattiin ylös. Verenvuodon, hepatosellulaarisen karsinooman, kuoleman ja maksansiirron kaltaisten tapahtumien esiintymistä ennen askiteksen kehittymistä pidettiin kilpailevina riskitapahtumina.", "Keskimäärin 156 viikon aikana askitesta esiintyi 54 potilaalla (13 %). Lähtötilanteessa MAP oli merkittävästi alhaisempi potilailla, joilla oli kehittynyt askites (75,9 mm/Hg [95 % CI: 70,3-84,3]) kuin potilailla, joilla ei ollut askitesia (93,6 mm/Hg [95 % CI: 86,6-102,3]). Kovarianttien säätämisen jälkeen askiteksen kumulatiivinen esiintyvyys kuuden vuoden aikana oli 40 % (95 %CI: 34 %-48 %) potilailla, joiden MAP-arvo oli alle 83,32 mm/Hg. Sitä vastoin askiteksen kumulatiivinen ilmaantuvuus oli lähes samanlainen potilailla, joiden MAP-arvot olivat välillä 83,32 mm/Hg-93,32 mm/Hg (7 % [95 % CI: 4 %-12 %]), välillä 93,32 mm/Hg-100,31 mm/Hg (5 % [95 % CI: 4 %-11 %]) tai yli 100,31 mm/Hg (3 % [95 % CI: 1 %-6 %]). MAP oli riippumaton askiteksen kehittymisen ennustaja.

**Tulos**

Onko valtimoverenpaine läheisessä yhteydessä askiteksen kehittymiseen kompensoidussa HCV:hen liittyvässä kirroosissa?

**Esimerkki 9.2061**

EML4-ALK-fuusiogeeniä esiintyy useammin nuoremmilla, koskaan tupakoimattomilla keuhkosyöpäpotilailla. Samaan aikaan lapsuudessa passiiviselle tupakansavulle (SHS) altistuneilla tupakoimattomilla potilailla diagnosoidaan keuhkosyöpä nuorempana kuin tupakoimattomilla keuhkosyöpäpotilailla, jotka eivät ole altistuneet. Siksi oletimme, että SHS, joka voi aiheuttaa DNA-vaurioita, liittyy EML4-ALK-fuusiogeeniin.", "Vertailimme EML4-ALK-fuusiogeenin esiintymistiheyttä 197:llä koskaan tupakoimattomalla keuhkosyöpäpotilaalla, joilla oli ja joilla ei ollut altistumista SHS:lle lapsuudessa Mayo Clinicissä.', 'EML4-ALK-fuusiogeeni havaittiin 33 prosentissa tapauksista, jotka olivat peräisin tupakoimattomilta, joilla oli ollut SHS-altistumista lapsuudessa, kun taas 47 prosentissa tupakoimattomista keuhkosyöpätapauksista, joilla ei ollut ollut ollut altistumista lapsuuden SHS-altistumiselle, testit olivat positiivisia fuusiogeenin suhteen.

**Tulos**

Onko näyttöä siitä, että keuhkojen adenokarsinooma EML4-ALK-fuusiogeeni johtuu altistumisesta passiiviselle tupakansavulle lapsuudessa?

**Esimerkki 9.2062**

MikroRNA:n (miRNA) biogeneesiin osallistuvat avainmolekyylit, kuten DROSHA, XPO5 ja DICER, on tunnistettu trofoblastisoluissa, mikä vahvistaa, että miRNA:n biogeneesireitti on aktiivinen ihmisen istukassa. Lisäksi miRNA:t säätelevät kohdun geeniekspressiota, joka liittyy tulehdusreaktioihin peri-implantaatiokauden aikana, ja osallistuvat äidin ja sikiön väliseen immuunitoleranssiin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa, onko miRNA-koneiston geenien geneettisillä polymorfismeilla yhteys idiopaattiseen toistuvaan raskauden menetykseen (RPL) korealaisilla naisilla.", "Suoritimme tapaus-verrokkitutkimuksen, jossa oli mukana 238 kontrollia ja 338 naista, jotka olivat kokeneet vähintään kaksi peräkkäistä raskauden menetystä vuosien 1999 ja 2010 välillä. MiRNA-koneiston geenien, mukaan lukien DICER rs3742330, DROSHA rs10719, RAN GTPase (RAN) rs14035 ja exportin-5 (XPO5) rs11077, genotyypit analysoitiin polymeraasiketjureaktio-restriktiofragmenttipituuspolymorfismilla (PCR-RFLP). RPL:n logistiset kertoimisuhteet (OR) arvioitiin 95 prosentin luottamusvälillä (CI) monimuuttuja-analyysissä äidin iän mukauttamisen jälkeen. Neljän geenipolymorfismin lokusten väliset geenien väliset vuorovaikutukset arvioitiin käyttämällä monitekijäistä dimensionaalisuuden vähennysmenetelmää (MDR).', 'RAN rs14035 CC-genotyyppi ja DICER rs3742330/DROSHA rs10719 GG/TC+CC, rs3742330/RAN rs14035 GG/CC ja DICER rs3742330/XPO5 rs11077 GG/AC+CC -yhdistelmät liittyivät merkitsevästi suurentuneeseen RPL-riskiin, kun taas RAN rs14035 CT, DICER rs3742330/RAN rs14035 AA+AG/CT+TT, DROSHA rs10719/RAN rs14035 TC+CC/CT+TT ja RAN rs14035/XPO5 rs11077 CT+TT/AA -yhdistelmät pienensivät RPL-riskiä. A-T-T-C- ja G-C-T-A-alleeliyhdistelmät (DICER/DROSHA/RAN/XPO5) olivat 20 kertaa yleisempiä RPL-ryhmässä kuin kontrolliryhmässä.

**Tulos**

Ovatko mikroRNA-koneiston geenien geneettiset variantit yhteydessä [ korjattu ] idiopaattisen toistuvan raskaudenkeskeytyksen riskiin?

**Esimerkki 9.2063**

Kollageenin tyyppi III:n alfa-1-ketjun rs1800255, COL3A1 2209\xa0G>A-polymorfismi on yhdistetty lantionpohjan prolapsiin (POP). Eräässä aiemmassa tutkimuksessamme polymeraasiketjureaktioon perustuva restriktiofragmentin pituuspolymorfismi (PCR-RFLP) diagnosoi kuitenkin rs1800255, COL3A1 2209\xa0G>A:n väärin 6\xa0 prosentissa tapauksista. Korkearesoluutioinen sulatusanalyysi (HRM) sitä vastoin sai 100 \xa0 %:n yhteisymmärryksen tälle erityiselle polymorfismille, ja sitä käytettiin tässä tutkimuksessa validoimaan tämä POP:n riskitekijä.", "Tässä tapaus-verrokkitutkimuksessa otettiin mukaan ja verrattiin naisia, joilla oli ja joilla ei ollut POP-oireita. DNA uutettiin verinäytteistä. HRM-analyysia käytettiin homotsygoottisen rs1800255:n esiintymisen arvioimiseksi. Ryhmiä verrattiin Pearsonin khiin neliö-, Mann-Whitneyn ja t-testien avulla. HRM- ja PCR-RFLP-tulosten välistä ristiriitaa tutkittiin käyttämällä aiemmasta tutkimuksestamme saatavilla olevia PCR-RFLP-tuloksia.", "Tutkimukseen osallistui 354 naista: 272 POP-potilasta ja 82 kontrollihenkilöä; 18:lla (7 \xa0 %) tapauksella ja 3:lla (4 \xa0 %) kontrollihenkilöllä oli homotsygoottinen rs1800255, COL3A1 2209 \xa0G>A-polymorfismi (kertoimen suhde 1.9, 95 \xa0%:n luottamusväli 0,5-6,9, verrattuna villityyppiin), joten POP:n ja homotsygoottisen polymorfismin välistä yhteyttä ei voitu osoittaa. HRM- ja PCR-RFLP-tulosten välillä havaittiin ristiriitaa 8 \xa0 prosentissa näytteistä.

**Tulos**

Liittyykö kollageenin tyyppi III alfa 1 -polymorfismi ( rs1800255 , COL3A1 2209 G > A ), jota on arvioitu korkean resoluution sulatusanalyysillä, lantionpohjan prolapsiin hollantilaisessa väestössä?

**Esimerkki 9.2064**

Aivomalariaan (CM) liittyy pitkäaikainen neurokognitiivinen heikkeneminen ≥ 5-vuotiailla lapsilla. Tähän mennessä ei ole tehty prospektiivisia tutkimuksia, joissa olisi arvioitu neurokognitiivista heikkenemistä <5-vuotiailla CM-tautia sairastavilla lapsilla tai lapsilla, joilla on vaikea malarianemia (SMA), joka on vakavan malarian muoto, jonka arvioidaan vaikuttavan vuosittain jopa 5 miljoonaan lapseen.", "Mulagon sairaalaan, Kampalaan, Ugandaan, toimitettujen <5-vuotiaiden CM-tautia sairastavien lasten (n = 80) tai SMA:ta sairastavien lasten (n = 86) kognitiivisia kykyjä, tarkkaavaisuutta ja assosiatiivista muistia arvioitiin viikon kuluttua kotiutuksesta sekä 6 ja 12 kuukautta myöhemmin. Kunkin osa-alueen z-pisteet laskettiin 61 terveen yhteisölapsen (CC) pisteiden perusteella, jotka testattiin myös ilmoittautumisen yhteydessä sekä 6 ja 12 kuukautta myöhemmin. Ryhmiä verrattiin käyttämällä sekoitettuja lineaarisia malleja, jotka oli mukautettu iän, iän mukaisen painon ja lapsen koulutuksen mukaan.", "12 kuukauden kohdalla CM-lasten mukautetut pisteet olivat alhaisemmat kuin CC:n kognitiivisissa kyvyissä (P < .001), tarkkaavaisuudessa (P = .02) ja assosiatiivisessa muistissa (P = .002). SMA:ta sairastavilla lapsilla oli alhaisemmat pisteet kuin CC:llä kognitiivisissa kyvyissä (P = .01), mutta ei tarkkaavaisuudessa tai assosiatiivisessa muistissa. CM- ja SMA-lasten kognitiivisten kykyjen pistemäärät eivät eronneet merkittävästi toisistaan.

**Tulos**

Liittyykö vaikea malarianemia pitkäaikaiseen neurokognitiiviseen heikkenemiseen?

**Esimerkki 9.2065**

Sosiaalinen vaikuttaminen on merkittävää koko eliniän ajan, mutta herkkyys vaikutuksille on erityisen suurta nuoruusiässä, ja se liittyy usein lisääntyneeseen riskinottoon. Tällaisella riskinotolla voi olla vakavia seurauksia. Esimerkiksi amerikkalaisilla nuorilla liikenneonnettomuudet ovat yleisin syy kuolemaan johtamattomiin vammoihin ja kuolemiin. Neuraaliset mittaukset voivat olla erityisen hyödyllisiä, kun halutaan ymmärtää perusmekanismeja, jotka liittyvät nuorten haavoittuvuuteen vertaisryhmän vaikutuksille.", "Tutkimme neuraalisia vasteita sosiaaliseen syrjäytymiseen mahdollisina riskinoton ennustajina vertaisten läsnä ollessa hiljattain ajokortin saaneilla nuorilla kuljettajilla. Riskinottoa arvioitiin ajosimulaattori-istunnossa, joka tapahtui noin 1 viikkoa neurokuvantamisistunnon jälkeen.", "Lisääntynyt aktiivisuus neuraalisissa järjestelmissä, jotka liittyvät sosiaalisen syrjäytymisen ahdistukseen ja mentalisaatioon syrjäytymisjakson aikana, ennusti lisääntynyttä riskinottoa vertaisen läsnä ollessa (kontrolloimalla yksin tapahtuvaa riskikäyttäytymistä) neurokuvantamislaboratorion ulkopuolisen ajosimulaattori-istunnon aikana viikkoa myöhemmin. 1 viikkoa myöhemmin. Nämä neuraaliset toimenpiteet ennustivat riskialtista ajokäyttäytymistä yli ja ohi itseraporttien, jotka koskivat alttiutta vertaispaineelle ja ahdistusta syrjäytymisen aikana.

**Tulos**

Ennustavatko neuraaliset reaktiot syrjäytymiseen alttiutta sosiaaliselle vaikuttamiselle?

**Esimerkki 9.2066**

Viruspatogeeneja ei yleensä ole pidetty vakavien sairaalakeuhkokuumeiden (HAP) tärkeinä aiheuttajina lukuun ottamatta potilaita, joilla on hematologinen pahanlaatuinen sairaus tai elinsiirtopotilaita. Tutkimme virusten roolia ja jakautumista aikuisilla, joilla oli vakava HAP ja jotka tarvitsivat tehohoitoa.", "Maaliskuusta 2010 helmikuuhun 2012 aikuispotilaat, joilla oli vakava HAP ja jotka tarvitsivat sisäänpääsyä tehohoitoyksikköön, 28-paikkaiseen lääketieteelliseen teho-osastoon tertiäärisairaalassa, otettiin prospektiivisesti mukaan. Hengitystievirukset havaittiin käyttämällä multiplex-käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota ja/tai kuoripulloviljelyä.", "Mukaan otettiin yhteensä 262 potilasta, ja 107 potilaalle (40,8 %) tehtiin keuhkoputkien BAL-tutkimus etiologista diagnoosia varten. Sata viisikymmentäkuusi potilasta (59,5 %) sai bakteeri-infektioita ja 59 potilasta (22,5 %) virusinfektioita. Viruksia havaittiin 37 potilaan (62,7 %, 37/59) BAL-nestenäytteistä. Yleisimmin tunnistetut virukset olivat hengitystie-syndytiavirus ja parainfluenssavirus (molemmat 27,1 %, 16/59), seuraavina olivat rinovirus (25,4 %, 15/59) ja influenssavirus (16,9 %, 10/59). Kaksikymmentäyksi potilasta (8,0 %, 21/262) sairasti bakteeri-viruskoinfektioita, ja Staphylococcus aureus oli yleisin samanaikainen bakteeri (n = 10). Virusinfektio ei ollut harvinainen muilla kuin immuunipuutteisilla potilailla (11,1 %, 16/143), vaikka se ei ollutkaan yhtä yleinen kuin immuunipuutteisilla potilailla (36,4 %, 43/119). Ei-immuunipuutteiset potilaat olivat huomattavasti vanhempia kuin immuunipuutteiset potilaat, ja heillä oli huomattavasti useammin taustalla krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, tuberkuloosin tuhoama keuhko ja krooninen munuaissairaus. Bakteeri-infektioita, virusinfektioita ja bakteeri-viruskoinfektioita sairastavien potilaiden 28 päivän kuolleisuus ei eronnut merkittävästi toisistaan (29,5 %, 35,6 % ja 19,0 %; p = 0,321).

**Tulos**

Onko virusinfektio harvinainen aikuispotilailla, joilla on vakava sairaalassa saatu keuhkokuume?

**Esimerkki 9.2067**

Pioglitatsonin ja virtsarakon syövän välillä havaittu yhteys voi olla syy-yhteys tai johtua aiempien tutkimusten suunnittelussa esiintyneestä harhasta. Hypoteesimme on, että proteinurian testaaminen voi johtaa havaitsemisharhaan, jos proteinurian rutiinitutkimustulokset johtavat täydelliseen virtsa-analyysiin.", "Analysoimme uudelleen Kaiser Permanente Pohjois-Kalifornian diabetesta sairastavat potilaat. Iän, sukupuolen, rodun ja tupakoinnin mukaan korjattua logistista ja Cox-regressiota käytettiin arvioitaessa proteinurian testauksen yhteyttä pioglitatsonin käyttöön, myöhempään täydelliseen virtsa-analyysiin ja virtsarakon syövän diagnoosiin.", "Pioglitatsonilla hoidetuilla potilailla oli muita diabeetikkoja todennäköisemmin proteiinien testausta (p \u2009< \u20090.001). Positiivisen proteinuriatestin todennäköisyys oli suurempi pioglitatsonilla hoidetuilla potilailla (OR\u2009=\u20091,41, 95%CI 1,36-1,46). Positiivinen proteinuria-testi oli yhteydessä suurempaan todennäköisyyteen suorittaa virtsa-analyysi seuraavien 6 kuukauden aikana (OR\u2009=\u20091,78, 95%CI 1,73-1,85). Negatiiviset ja positiiviset proteinuriatestitulokset olivat käänteisesti (riskisuhde (HR) 0,63, 95 %CI 0,52-0,75) ja positiivisesti (HR 2,45, 95 %CI 2,12-2,82) yhteydessä virtsarakon syövän riskiin. Negatiivisen ja positiivisen proteinuriatestin mukauttaminen pienensi pioglitatsonin ja virtsarakon syövän välisen yhteyden suuruutta vain 5-10 prosenttia (koskaan altistunut HR: 1,06:sta 1,01:een ja >4\u2009 vuotta altistunut HR: 1,38:sta 1,28:een).

**Tulos**

Liittyykö diabetes mellitusta sairastavien potilaiden proteinurian testaus virtsarakon syövän diagnoosiin : mahdollinen mittaamaton sekoittava tekijä pioglitatsonia ja virtsarakon syöpää koskevissa tutkimuksissa?

**Esimerkki 9.2068**

Tarkka anatomian tuntemus sekä poikittaisnivelen (TP) ja ylemmän nivelsiteiden (AP) alueen ja niiden etäisyyden ihosta tunteminen on tärkeää lannerangan fasettioireyhtymän estämisessä ja hoidossa. Näiden anatomisten etäisyyksien arviointi 3. ja 5. lannenikamasta molemmin puolin ja eri painoindeksillä (BMI) terveillä vapaaehtoisilla saattaa parantaa tietämystä lannerangan keskihaaran hermosolmukkeiden (LMBB) ultraäänitutkimuksesta (US).", "64 vapaaehtoisella suoritettiin molemminpuolinen US-kuvaus 3. ja 5. lannenikamasta ja mitattiin ihon etäisyys TP:stä ja ihon etäisyys AP:stä. Näitä etäisyyksiä verrattiin molemmin puolin ja eri BMI-ryhmissä. Analyysi tehtiin SPSS 11 -ohjelmalla. Varianssianalyysia käytettiin keskiarvojen vertailuun kolmella nikamatasolla (L3-L5) ja eri BMI-ryhmissä. P-arvoja, jotka olivat alle 0,05, pidettiin tilastollisesti merkitsevinä. Parittaista t-testiä käytettiin vertaamaan ihon ja TP:n sekä ihon ja AP:n välistä etäisyyttä molemmilla puolilla.", "Ihon ja TP:n sekä ihon ja AP:n välinen etäisyys 3. nikamasta 5. nikamaan kasvoi sekä oikealla että vasemmalla puolella (P < 0,001) ylhäältä alaspäin. Keskimääräinen etäisyys ihosta TP:hen oli suurempi vasemmalla puolella kuin oikealla kaikilla kolmella nikamatasolla L3:sta L5:een (P-arvot 0,014, 0,024 ja 0,006). Keskimääräinen etäisyys ihosta TP:hen ja ihosta AP:hen oli tilastollisesti merkitsevä eri BMI-ryhmissä (P < 0,001).

**Tulos**

Onko selvitys sonoanatomisista etäisyyksistä lannerangan keskihaaran hermolohkoa varten terveillä vapaaehtoisilla?

**Esimerkki 9.2069**

Margaritaria discoidea -kasvin eri osia käytetään perinteisessä lääketieteessä kivun ja turvotuksen hoitoon. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Margaritaria discoidea -kasvin varren kuoren 70-prosenttisen (v/v) vesipitoisen etanoliuutteen (MDE) antiallergisia, anti-inflammatorisia ja antiartriittisiä vaikutuksia jyrsijöillä.", "Systeeminen anafylaksia aiheutettiin ruiskuttamalla yhdistettä 48/80 hiirille ja niiden eloonjäämisnopeutta seurattiin, jotta voitiin arvioida uutteen antiallerginen vaikutus. MDE:n vaikutusta arvioitiin maksimi- ja kokonaisödeemavasteisiin hiiren karrageenin aiheuttamassa käpälänödeemassa, jota käytettiin arvioimaan uutteen anti-inflammatorista vaikutusta, kun taas Freundin adjuvantti-indusoitua niveltulehdusmallia käytettiin tutkimaan MDE:n niveltulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia.", "MDE:n annos lisäsi annoksesta riippuvaisesti yhdiste 48/80:n aiheuttamaa kuolleisuutta hiirillä.", "MDE:n annos lisäsi hiirillä yhdiste 48/80:n aiheuttamaa kuolleisuutta.". MDE vaimensi karrageenin aiheuttaman tassun turvotuksen keskimääräistä maksimiturvotusta ja tassun kokonaisturvotusta 6 tunnin aikana, kun sitä annettiin joko ennaltaehkäisevästi tai terapeuttisesti. MDE vähensi seerumin TNFα- ja IL-6-pitoisuuksia ja tukahdutti merkittävästi Freundin adjuvantin aiheuttamaa niveltulehdusta.

**Tulos**

Vaimentaako margaritaria discoidea ( Euphorbiaceae ) -varren kuoriuute allergiaa ja Freundin adjuvantin aiheuttamaa niveltulehdusta jyrsijöillä?

**Esimerkki 9.2070**

Kasvainsolut muuttavat viereisen strooman ominaisuuksia luodakseen tukevan mikroympäristön syövän etenemisen aikana. In vitro- ja in vivo -kokeet suoritettiin strooman TGF-β1:n roolin todentamiseksi invasiivisen potentiaalin vahvistamisessa vähän invasiivisessa syövässä.", "Eristettyä NF:ää tai CAF:ää viljeltiin yhdessä vähän invasiivisten HSC-2-solujen kanssa sen arvioimiseksi, indusoiko strooman TGF-β1 PDPN-ekspressiota Transwellin invaasiossa ja vaikuttiko se kasvaimen kasvuun ortotopiassa olevissa ksenotransplanteissa.', 'TGF-β1:n stimulaatio edisti PDPN:n ilmentymistä ja Transwell-invaasiota SMAD-signalisaation sekä Src:n, P38 mitogeeniaktivoituneen proteiinikinaasin ja solunulkoisesti säädellyn kinaasi 1/2:n aktivaation kautta. PDPN:n induktio oli TβRII-riippuvainen. HSC-2 OSCC:n kasvaimen kasvu hiiren ksenograftissa voimistui kasvaimen CAF-mikroympäristössä.

**Tulos**

Onko stroomaalinen transformoiva kasvutekijä-beeta 1 ratkaiseva tekijä, joka vahvistaa vähän invasiivisen syövän invasiivista potentiaalia?

**Esimerkki 9.2071**

Tutkitaan signaalireittejä EGF-välitteisen monilääkeresistenssin (MDR) kumoamiseksi hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) malleissa.", "HCC:n MDR-solukannat HepG2/adriamysiini (ADM) ja SMMC7721/ADM-mallit luotiin käyttämällä menetelmää, jossa ADM:ää sisältävässä väliaineessa altistettiin pienelle ja suurelle pitoisuudelle asteittain kasvavalla pitoisuudella. Lääkeherkkyys ja monilääkeresistenssin kumoaminen EGF:llä määritettiin ja solusyklin jakautuminen ja apoptoosi analysoitiin virtaussytometrialla. ERK1:n, ERK2:n ja ERK5:n fosforylaatio ja Bimin ilmentyminen havaittiin Western blotting -menetelmällä.", "Tulokset osoittivat, että HepG2/ADM- ja SMMC7721/ADM-solut olivat resistenttejä paitsi ADM:lle myös useille syöpälääkkeille. Yksinään käytettynä EGF:llä ei ollut kasvainvastaista vaikutusta HepG2/ADM- ja SMMC7721/ADM-soluissa in vitro, mutta se lisäsi ADM:n sytotoksisuutta. EGF indusoi solujen apoptoosia ja G0/G1-vaiheen solusyklin pysähtymistä HepG2/ADM- ja SMMC7721/ADM-soluissa ja lisäsi samalla p-ERK:n aktiivisuutta ja paransi BimEL:n ilmentymistä.

**Tulos**

Kumoaako eGF monilääkeresistenssin p-ERK-reitin kautta HepG2/ADM- ja SMMC7721/ADM-hepatosellulaarisen karsinooman malleissa?

**Esimerkki 9.2072**

Osastokulttuurin käsitettä on ehdotettu syyksi usein raportoituihin eroihin hoitopäätöksissä sairaalahoidon aggression hoidossa. Sen vuoksi tutkimme, onko osastojen henkilökunnalla tosiasiassa samanlaiset käsitykset ja asenteet aggressiota kohtaan ja vaikuttaako se, millä osastolla henkilökunta työskentelee, näihin mielipiteisiin.", "Attitudes Towards Aggression Scale -mittarilla arvioitiin asenteita aggressiota kohtaan 31 suljetulla psykiatrisella osastolla. Kaikkiaan 487:ää tutkimusosastoilla työskentelevää henkilökunnan jäsentä pyydettiin täyttämään asteikko. Taustamuuttujina olivat vastaajan sukupuoli, ikä, koulutustaso, työkokemus nykyisellä osastolla ja kyseisen osaston erikoisala (akuuttiosasto, oikeuslääketieteellinen osasto, kuntoutusosasto).", "Suurin osa havaitusta vaihtelusta johtui yksilöiden välisistä eroista.", "Suurin osa havaitusta vaihtelusta johtui yksilöiden välisistä eroista. Kuuluminen tietyn osaston henkilökuntaan ei selittänyt suurta osaa varianssista.

**Tulos**

Onko osastojen psykiatrian henkilökunnalla yhteisiä asenteita aggressiivisuuteen?

**Esimerkki 9.2073**

Niveltulehdus ja sydämen läppätulehdus esiintyvät samanaikaisesti useissa ihmisen reumasairauksissa, kuten systeemisessä lupus erythematosuksessa, reumakuumeessa ja nivelreumassa. T-solureseptorin siirtogeeniset K/BxN-hiiret kehittävät spontaania autovasta-aineisiin liittyvää niveltulehdusta ja läppäkardiittia. Yhteinen Fc-reseptori γ:n (FcRγ) signaaliketju on välttämätön, jotta K/BxN-hiirille kehittyy kardiitti. FcRγ muodostaa pariliitoksen lukuisten reseptorien kanssa eri soluissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa FcRγ:hen liittyvät reseptorit ja Fcγ-reseptoria (FcγR) ilmentävät solut, jotka välittävät sydämen läppätulehdusta tässä mallissa.", "Kasvatimme K/BxN-hiiriä, joilta puuttuivat geenit, jotka koodaavat aktivoivia Fcγ-reseptoreita (FcγRI, FcγRIII ja FcγRIV), ja arvioimme näillä hiirillä sydämen läppätulehdusta. Arvioimme samalla tavoin komplementin komponentin C3-puutteisia K/BxN-hiiriä. Immunohistokemiaa, luuydinsiirtoa ja makrofagien poistoa käytettiin keskeisen FcRγ:tä ilmentävän solutyypin määrittämiseksi.", "Vain yhden aktivoivan Fcγ-reseptorin geneettinen puutos ei estänyt sydänlihastulehdusta, kun taas kaikkien kolmen aktivoivan Fcγ-reseptorin puutos esti. Lisäanalyysi osoitti, että FcγRIII ja FcγRIV olivat läppätulehduksen keskeisiä aiheuttajia; FcγRI oli tarpeeton. C3:a ei tarvittu. Radioresistenttien solujen FcRγ-ekspressio oli ratkaisevan tärkeää läppäkardiitin kehittymiselle, ja lisäanalyysi osoitti, että makrofagit olivat keskeisiä FcγR:ää ekspressoivia ehdokkaita sydänlihastulehduksen aiheuttajiksi.

**Tulos**

Aiheuttavatko makrofagien fcγ-reseptori III ja Fcγ-reseptori IV hiirten autoimmuunista läppäkardiittia?

**Esimerkki 9.2074**

Akuuttisairaaloissa työskentelevillä fysioterapeuteilla ja toimintaterapeuteilla on keskeinen rooli kotiutuksen suunnittelussa. Standardoitu arviointi potilaiden toimintakyvystä voisi olla hyödyllinen kotiutussuositusten laatimisessa.", "Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää "6-Clicks" -perusliikkuvuus- ja päivittäistoimintamittareiden tarkkuus ennustettaessa kotiutumista akuuttisairaalasta kotiin tai laitosympäristöön.", "Tutkimus oli retrospektiivinen ja havainnointitutkimus.", "Fysio- tai toimintaterapeuttien ensimmäisillä käynneillä saamia "6-Clicks"-pistemääriä ja potilaiden kotiutumissuuntia käytettiin kehitettäessä ja validoitaessa vastaanottimen toimintaominaiskäyriä kotiutumissuunnan ennustamiseksi. Positiiviset ennustearvot (PPV), negatiiviset ennustearvot (NPV) ja todennäköisyyssuhteet laskettiin.", "Vastaanottimen käyttöominaiskäyrien alaiset pinta-alat perusliikkuvuuspisteiden osalta olivat 0,857 (95 %:n luottamusväli [CI]=0,852, 0,862) ja 0,855 (95 %:n CI=0,850, 0,860) kehittämis- ja validointiotoksilla. Päivittäisen aktiivisuuden pistemäärien käyrän alle jäävät pinta-alat olivat 0,846 (95 %:n CI=0,841, 0,851) ja 0,845 (95 %:n CI=0,840, 0,850) kehittämis- ja validointinäytteissä. Parhaimman tarkkuuden kotiutumiskohteen määrittämisessä antoivat perusliikkuvuuden raja-arvot 42,9 ja päivittäisen toiminnan raja-arvot 39,4. Perusliikkuvuuden osalta PPV oli 0,748 ja NPV 0,801 sekä kehitys- että validointinäytteissä. Päivittäisen aktiivisuuden osalta PPV oli 0,787 ja 0,784 ja NPV oli 0,748 ja 0,746 kehitys- ja validointinäytteissä.

**Tulos**

Ennustavatko aM-PAC `` 6-Clicks '' toiminnallisen arvioinnin tulokset akuuttisairaalasta kotiutumisen määränpäätä?

**Esimerkki 9.2075**

Tämän tutkimuksen tavoitteena on luonnehtia hyvin ja huonosti erilaistuvien kolorektaalikarsinoomakudosten ja normaalin limakalvoepiteelin erilaista proteomista ilmentymistä.", "Tutkimus perustuu kvantitatiiviseen 2-ulotteiseen geelielektroforeesiin, ja se analysoidaan PDquest-menetelmällä.".', 'Proteolyysistä johtuvia redundansseja ja yli 600 proteiinipaikan posttranslationaalisesti muunnettuja isoformeja lukuun ottamatta 11 proteiinia paljastui säännellyiksi, joiden tilastollinen varianssi oli 95. luottamustason sisällä, ja ne tunnistettiin peptidimassan sormenjäljellä matriisiavusteisessa laserdesorptio-/ionisaatio-aika-of-flight-massaspektrometriassa. Progressioon assosioituneet proteiinit kuuluvat toiminnallisiin komplekseihin, jotka liittyvät kasvainten syntyyn, proliferaatioon, erilaistumiseen, metaboliaan ja suurten histokompatibiliteettikompleksien prosessoinnin säätelyyn ja muihin toimintoihin. Osittainen mutta merkittävä päällekkäisyys paljastui aiempien proteomiikka- ja transkriptomitutkimusten kanssa CRC:ssä. CRC-kudosten eri erilaistumisvaiheiden joukosta tunnistimme kalretikuliinin esiasteen, MHC-luokan I antigeenin (ihmisen leukosyyttiantigeeni A ), glutationi-S-transferaasi pi1:n, keratiini 8:n, lämpösokkiproteiinin 27, tubuliinin beetaketjun, triosfosfaatin, rasvahappoja sitovan proteiinin, hemoglobiinin (deoksi)-mutantin, jossa val b 1 on korvattu metillä (HBB), ja sinkkisormiproteiinin 312 (FEZF2).

**Tulos**

Paljastuuko proteomianalyysissä uusia proteiineja, jotka liittyvät kolorektaalikarsinooman etenemiseen ja erilaistumiseen?

**Esimerkki 9.2076**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin omentiinin vaikutusta sydänlihasvaurioon hiiren iskemian/reperfuusion (I/R) mallissa ja selvitettiin sen taustalla olevia mekanismeja.", "Lihavuus on merkittävä iskeemisen sydänsairauden riskitekijä. Omentiini on verenkierrossa oleva adipokiini, jota liikalihavuus säätelee alaspäin.", "Potilailla, joille tehtiin onnistunut reperfuusiohoito akuutin sydäninfarktin jälkeen, arvioitiin sydämen toimintaa ja perfuusiovikaa käyttäen skintigrafisia kuvia. Hiirille tehtiin sydänlihasiskemia, jota seurasi reperfuusio.", "Tässä tutkimuksessa todettiin, että korkeat plasman omentiinipitoisuudet olivat yhteydessä sydänvaurion ja sydämen toiminnan paranemiseen reperfuusiohoidon jälkeen potilailla, joilla oli akuutti sydäninfarkti. Ihmisen omentiinin systeeminen anto hiirille johti sydäninfarktin koon ja apoptoosin pienenemiseen I/R:n jälkeen, mihin liittyi AMP-aktivoidun proteiinikinaasin (AMPK) ja Aktin tehostunut fosforylaatio iskeemisessä sydämessä. Ihmisen omentiinin rasvaspesifinen yliekspressio johti myös infarktin koon pienenemiseen I/R:n jälkeen. AMPK- tai Akt-aktiivisuuden esto kumosi omentiinin aiheuttaman sydänlihaksen iskeemisen vaurion ja apoptoosin eston hiirillä. Viljellyissä kardiomyosyyteissä omentiini vaimensi hypoksia/reoksigenaatioindusoitua apoptoosia, joka estettiin AMPK:n tai Aktin inaktivoinnilla.

**Tulos**

Ehkäiseekö omentiini sydänlihaksen iskeemistä vammaa AMP-aktivoidun proteiinikinaasi- ja Akt-riippuvaisten mekanismien avulla?

**Esimerkki 9.2077**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, liittyykö glykeeminen monimutkaisuus yhdessä hypoglykemian ja hyperglykemian kanssa huonompiin tuloksiin sydänleikkauksen jälkeen.", "Teimme retrospektiivisen analyysin 970 potilaasta, joille annettiin insuliini-infuusioita, joiden tarkoituksena oli pitää veren glukoosipitoisuus 80-110 mg/dl:n välillä. Glykeeminen monimutkaisuus laskettiin käyttämällä jackknifed approximate entropiaa. Logistista regressiota käytettiin sekoittavien tekijöiden korjaamiseen.", "Yhteensä 495 potilaalle (51 %) kehittyi komplikaatioita, ja 32 potilasta (3,3 %) kuoli. Vanhemman iän, liitännäissairauksien ja monimutkaisten leikkausten ohella kaikki hypoglykemiat (glukoosi < 71 mg/dl) ja yli 140 mg/dl:n glukoosiarvojen määrä olivat riippumattomia komplikaatioiden ennusteita. Lisääntynyt kuolleisuusriski, kun muut riskitekijät oli korjattu, liittyi vanhempaan ikään, pidempään perfuusioaikaan, intraoperatiivisten verensiirtojen saamiseen ja suurempaan glukoosiaikasarjan likimääräiseen jackknifed-entropiaan.

**Tulos**

Ovatko hyperglykemia , hypoglykemia ja glykeeminen monimutkaisuus yhteydessä huonompiin leikkauksen jälkeisiin tuloksiin?

**Esimerkki 9.2078**

Intermountain Risk Score (IMRS) käyttää täydellistä verenkuvaa ja metabolista perusprofiilia kuolleisuuden ennustamiseen. Intermountain Risk Score on validoitu sairaalapotilailla, mutta sitä ei ole arvioitu traumapotilailla. Tässä tutkimuksessa testattiin, ennustaako IMRS kuolleisuutta traumapotilaiden keskuudessa tason I traumakeskuksessa.", "Arvioitiin lokakuun 2005 ja joulukuun 2011 välisenä aikana otetut traumapotilaat, joilla oli täydellinen verenkuva ja metabolinen perusprofiili. Kolmenkymmenen päivän ja yhden vuoden IMRS-arvot laskettiin käyttämällä monimuuttujamallinnusta. Kuolleisuus määritettiin käyttämällä sairauskertomusta ja sosiaaliturvalaitoksen kuolemantapaustietoja.", "Arvioitiin kolmetuhatta kuusisataa kolmekymmentäseitsemän naista ja 5901 miestä. Intermountain Risk Score ennusti hyvin kuolemaa 30 päivän (c-tilastot, c = 0,772 naisilla; c = 0,783 miehillä) ja yhden vuoden (c = 0,778 naisilla; c = 0,831 miehillä) kuluttua. Cox-regressioanalyysi, jossa otettiin huomioon vamman vakavuusaste, tylppä vs. läpäisevä vamma ja oleskelun pituus, osoitti, että keskisuuren ja suuren riskin IMRS-määriteltyjen ryhmien potilaiden kuolleisuusriski oli suurempi sekä 30 vuorokauden että 1 vuoden kuluttua, ja riskisuhteet vaihtelivat 4,96:sta 57,88:aan (kaikki P < 0,001).

**Tulos**

Ennustaako Intermountainin riskipisteytys traumapotilaiden kuolleisuutta?

**Esimerkki 9.2079**

Kyllä-assosioituneen proteiinin (YAP) on raportoitu olevan yhteydessä eri syöpien ennusteeseen ja vaikuttavan myös epidermisen kasvutekijän reseptori-tyrosiinikinaasin estäjän (EGFR-TKI) aktiivisuuteen munasarjasyövän solulinjoissa. Kuitenkin vain harvoissa tutkimuksissa on arvioitu YAP-proteiinin ilmentymistä keuhkosyövässä, ja tulokset eivät ole olleet johdonmukaisia.", "YAP:n ilmentymistä arvioitiin yhteensä 205:ssä kuratiivisesti leikatussa keuhkojen adenokarsinoomassa ja 36:ssa EGFR-mutaatiolla TKI-hoitoa saaneessa potilaassa. Analysoitiin YAP:n ilmentymisen ja kliinispatologisten piirteiden, EGFR-TKI-hoitovasteen ja ennusteellisen merkityksen välisiä korrelaatioita.", "Korkea sytoplasminen YAP:n ilmentyminen korreloi positiivisesti sellaisten kliinispatologisten parametrien kanssa, jotka on yhdistetty suotuisaan ennusteeseen. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että korkea sytoplasminen YAP-ekspressio oli riippumaton ennustetekijä keuhkojen adenokarsinoomissa (etenemisvapaa elossaoloaika: riskisuhde [HR] 0,659; 95 %:n luottamusväli [CI] 0,431-1,010; p = 0.050; kokonaiselossaoloaika: HR 0,474; 95 % CI 0,263-0,854; p = 0,013) ja EGFR-TKI-hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli EGFR-mutaatio (etenemisvapaa elossaoloaika: HR 0,346; 95 % CI 0,146-0,818; p = 0,016; kokonaiselossaoloaika: HR 0,291; 95 % CI 0,125-0,676; p = 0,004).

**Tulos**

Liittyykö sytoplasmisen YAP:n ilmentyminen keuhkojen adenokarsinoomapotilaiden ja epidermisen kasvutekijän reseptorin tyrosiinikinaasin estäjähoitoa saavien potilaiden pitkittyneeseen eloonjäämiseen?

**Esimerkki 9.2080**

Lasten diabeteksen hoidossa on käytössä kaksi sähköistä mittaria, jotka mittaavat hoitoon sitoutumista: päivittäisen verensokerin seurannan (BGM) tiheys ja BOLUS-pisteytys, joka mittaa ateria-aikaisen insuliinin bolusoinnin tiheyttä. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että BOLUS-pisteytys on parempi kuin päivittäinen glukoosinseuranta nuorten glykoituneen hemoglobiinin (HbA1c) ennustamisessa poikkileikkaustutkimuksessa. Esitämme tietoja, joissa verrataan näitä kahta adherenssimittaria HbA1c:n ennustamisessa käyttäen prospektiivista pitkittäisasetelmaa.", "Verensokerimittarin tiedot ja insuliinipumpputiedot kerättiin kliinisestä tietokannasta, johon kuului 175 tyypin 1 diabetesta sairastavaa nuorta (keski-ikä 11,7 ± 3,6 vuotta lähtötilanteessa). Lisäksi kerättiin nuorten HbA1c-tasot, jotka esiintyivät lataushetkellä ja 3, 6, 9 ja 12 kuukautta latauksen jälkeen. Laskimme nuorten keskimääräisen BGM- ja BOLUS-pistemäärän käyttäen standardoitua protokollaa.", "Luokansisäiset korrelaatiot (ICC) osoittivat merkittävää absoluuttista vastaavuutta nuorten ennustettujen HbA1c-arvojen välillä BOLUS- ja BGM-pistemäärien avulla ja tulevien todellisten HbA1c-arvojen välillä 12 kuukautta latauksen jälkeen. BOLUS-pisteiden ja tulevien HbA1c-arvojen ICC-arvot olivat kuitenkin johdonmukaisesti korkeammat kuin BGM-pisteiden ICC-arvot. Lisäksi BOLUS-pisteiden ennusteet olivat merkittävästi tarkempia (P ≤ 0,002) kuin BGM-pisteiden ennusteet ennusteiden keskimääräisen neliövirheen juuren perusteella.

**Tulos**

Ennustaako ateria-aikaisen insuliiniboluksen tiheys tyypin 1 diabetesta sairastavien nuorten glykoitunutta hemoglobiinia?

**Esimerkki 9.2081**

Glukobrassisiini (GBS), monien Brassica-vihannesten sisältämä glukosinolaatti, on kemopreventiivisten yhdisteiden, kuten indoli-3-karbinolin, esiaste. GBS:ää tarvitaan suuria määriä, jotta voitaisiin tehdä tutkimuksia, joiden tarkoituksena on selvittää sen merkitys ruokavaliossa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin pääasiassa Isatis canescensin kukannuppuja GBS:n puhdistuksen lähteenä. Tämän lajin terveyttä edistävän potentiaalin tutkimiseksi määritettiin myös glukosinolaatti-, fenoli- ja flavonoidipitoisuus sekä koko antioksidanttikapasiteetti. Kukkanuppunäytteet kerättiin neljältä paikkakunnalta Etna-vuoren ympäriltä Sisiliassa, Italiassa, jossa I. canescens -lajia esiintyy laajalti, koska niitä syödään paikallisesti perinteisesti.", "I. canescens -lajin kukkanuppujen GBS-pitoisuudet olivat korkeat, jopa 60 µmol g(-1) kuivapainosta. Puhdistusmenetelmä koostui kahdesta kromatografisesta vaiheesta, joiden avulla saatiin GBS:ää, jonka puhtausaste oli 92-95 % ja saanto 21 g kg(-1) . Glukosinolaattien, fenolien, flavonoidien ja antioksidanttisen aktiivisuuden kokonaispitoisuudet olivat huomattavat, ja eteläisellä alueella oli korkeimmat pitoisuudet kaikkien fytokemikaalien osalta.

**Tulos**

Onko isatis canescens runsas glukobrassisiinin ja muiden terveyttä edistävien yhdisteiden lähde?

**Esimerkki 9.2082**

Komorbiditeetti on yleistä potilaiden keskuudessa, joilla on iskeeminen sydänsairaus (IHD), ja se voi vaikuttaa potilaiden subjektiiviseen ja objektiiviseen hyvinvointiin.", "Tavoitteenamme oli tutkia komorbiditeetin ja eri hyvinvointimittareiden (eli terveyteen liittyvän elämänlaadun, psykologisen ahdistuksen, unen laadun ja parisuhteen sopeutumisen) välisiä yhteyksiä potilaiden keskuudessa, joilla on iskeeminen sydänsairaus (IHD).", "Tässä poikkileikkaustutkimuksessa 796 avohoitopotilasta, joilla oli todettu iskeeminen sydänsairaus (IHD), otettiin mukaan kardiologian poliklinikalta vuonna 2006.". Tutkimuksessa mitattiin liitännäissairauksia (Ifudu-indeksi), elämänlaatua (SF36), psykologista ahdistusta (Hospital Anxiety Depression Scale; HADS), unen laatua (Pittsburg Sleep Quality Index; PSQI) ja parisuhteen laatua (Revised Dyadic Adjustment Scale; RDAS). Komorbiditeetin ja eri hyvinvointimittareiden väliset yhteydet määritettiin.", "Komorbiditeettipisteiden ja kaikkien hyvinvointimittareiden välillä havaittiin merkitseviä korrelaatioita. Komorbiditeettipisteet korreloivat fyysisen elämänlaadun (r = -0,471, P < 0,001), psyykkisen elämänlaadun (r = -0,447, P < 0,001), psyykkisen ahdistuksen (r = 0,344, P < 0,001), unen laadun (r = 0,358, P < 0,001) ja dyadisen sopeutumisen (r = -0,201, P < 0,001) kanssa.

**Tulos**

Vaikuttaako liitännäissairaus iskeemistä sydänsairautta sairastavien potilaiden hyvinvoinnin moniin eri osa-alueisiin?

**Esimerkki 9.2083**

Olemme aiemmin osoittaneet, että ihmisen primaaristen keratinosyyttien elinikää voidaan pidentää määräämättömäksi ajaksi viljelemällä niitä Rho-kinaasi (ROCK) -inhibiittorin Y-27632 läsnäollessa. Tämä tekniikka on osoittautunut erittäin hyödylliseksi erilaisilla perus- ja kliinisen tutkimuksen aloilla.", "Tässä seurantatutkimuksessa selvitämme, tarvitaanko Y-27632:n jatkuvaa läsnäoloa jatkuvaan lisääntymiseen. Testaamme myös, voidaanko tässä tekniikassa käyttää erilaisia ROCK-estäjiä ja voidaanko sillä edistää myös eläinten keratinosyyttien rajoittamatonta lisääntymistä. Mittaamme keratinosyyttien geeniekspressiota, proliferaatiota, käyttäytymistä ja elinikää Y-27632:n läsnä ollessa ja ilman sitä.", "Osoitamme, että eliniän pidentyminen, joka havaitaan viljeltäessä keratinosyyttejä fibroblastien syöttöaineiden ja ROCK-inhibiittorin läsnä ollessa, on palautuvaa ja että solut vanhenevat vähitellen, kun inhibiittori poistetaan väliaineesta. Sitä vastoin keratinosyytit, jotka ovat lähellä replikatiivisen elinkaarensa loppua, voidaan elvyttää ROCK:n estolla. Osoitamme, että erilaiset ROCK:n estäjät voivat myös pidentää tehokkaasti ihmisen keratinosyyttien elinikää ja että ROCK:n esto pidentää hiiren ja naudan epiteeleistä peräisin olevien eläinten keratinosyyttien elinikää. Y-27632:n läsnäollessa kasvatettujen ihmisen epidermisten keratinosyyttisolujen geeniekspressioanalyysi osoittaa, että ROCK:n esto estää ensisijaisesti keratinosyyttien erilaistumista. ROCK-inhibiittoreilla viljeltyjen keratinosyyttien elävän kuvan ottaminen osoittaa, että ROCK-inhibiittorin vaikutus solujen proliferaatioon on välitön ja ROCK-inhibiittorilla estetyt solut lisääntyvät nopeasti ilman erilaistumista tai kerrostumista.

**Tulos**

Onko Rho-kinaasin eston vaikutus pitkäaikaiseen keratinosyyttien proliferaatioon nopea ja ehdollinen?

**Esimerkki 9.2084**

Kalsiumaktivoitujen kloridikanavien (CaCC) molekyyli-identiteetti verisuonten endoteelisoluissa on edelleen tuntematon. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, toimiiko Anoctamin-1 (Ano1, tunnetaan myös nimellä TMEM16A) CaCC:nä ja muuttaako hypoksia Ano1:n biofysikaalisia ominaisuuksia hiiren sydämen verisuonten endoteelisoluissa (CVEC).", "Western blot, kvantitatiivinen reaaliaikainen PCR, konfokaalinen kuvantamisanalyysi ja patch-clamp-analyysi yhdistettynä farmakologisiin lähestymistapoihin käytettiin sen määrittämiseksi, ilmentyikö Ano1 ja toimiiko se CaCC:nä CVEC:ssä.", "Ano1:n ilmentyi CVEC:ssä. CVEC:ssä syntyvän virran biofysikaaliset ominaisuudet, mukaan lukien Ca(2+- ja jänniteriippuvuus, ulospäin suuntautuva rektifikaatio, anioniselektiivisyys ja farmakologinen profiili, ovat samanlaisia kuin CaCC:lle kuvatut ominaisuudet. CVEC:ssä havaittu ICl ( C a) -tiheys estettiin merkittävästi T16Ainh -A01:llä, Ano1-inhibiittorilla, ja huokosiin kohdistuvalla, spesifisellä anti-Ano1-vasta-aineella, ja se väheni selvästi Ano1-geenin knockdown CVEC:ssä. ICl ( C a) -tiheys voimistui merkittävästi hypoksialle altistetuissa CVEC-verisuonissa, ja tätä hypoksian aiheuttamaa ICl ( C a) -tiheyden lisääntymistä estivät T16Ainh -A01 tai anti-Ano1-vasta-aine. Hypoksia lisäsi myös ICl ( C a) -virran tiheyttä Ano1-geenin knockdown CVEC:ssä.

**Tulos**

Lisääkö hypoksia anoktamiini-1:n kuljettamaa kalsiumaktivoitua kloridivirtaa vastasyntyneiden hiirten sydämen verisuonten endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.2085**

Sepsiksen aiheuttama sydänlihasvaurio (SIMI) johtuu useista eri mekanismeista. Tutkimuksen tavoitteena on tutkia metalloproteinaasi-8:n (MMP-8) vaikutuksia SIMI:hen ja sen mekanismeihin rotilla.", "Neljäkymmentä urospuolista Sprague Dawley -rottaa jaettiin satunnaisesti neljään ryhmään: MMP-8:n estäjä (M8I), deksametasoni (DEX), sepsis ja näennäisryhmät. Sepsis-malli luotiin cecal ligation and puncture (CLP) -menetelmällä. M8I-ryhmän rotat saivat välittömästi CLP:n jälkeen vatsansisäisen M8I-injektion (0,1 mg/kg). DEX-ryhmän rotat saivat välittömästi vatsakalvon sisäisen (IP) DEX-injektion (2 mg/kg). Sepsisryhmän ja näennäisryhmän rotat saivat vatsakalvon sisäisiä injektioita normaalia suolaliuosta. Rotat teurastettiin 12 tuntia CLP:n jälkeen. Parafiinileikkeet värjättiin hematoksyliinillä ja eosiinilla sydänlihaksen havainnoimiseksi. Sydänlihaksen ultrastruktuuri havainnoitiin läpäisyelektronimikroskopialla. MMP-8, tuumorinekroositekijä-α (TNF-α) ja interleukiini-1β (IL-1β) havaittiin immunohistokemiallisesti. MMP-8:n ilmentyminen mitattiin Western blotting -menetelmällä. TNF-α- ja IL-1β-pitoisuudet seerumissa ja sydänlihaskudoksessa määritettiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä.", "Verrattuna sham-ryhmään sepsisryhmän sydänlihas oli vakavasti vaurioitunut. MMP-8:n, TNF-α:n ja IL-1β:n ilmentyminen oli suurempaa sepsisryhmässä kuin näennäisryhmässä. Hoito M8I:llä tai DEX:llä kuitenkin vaimensi sepsiksen aiheuttamia histopatologisia muutoksia sydämessä, ja siihen liittyi seerumin ja sydänlihaksen TNF-α- ja IL-1β-pitoisuuksien merkittävä väheneminen (P < 0,05). M8I esti merkittävästi MMP-8:n ilmentymistä sydänlihaksen kudoksessa (P < 0,05). Lisäksi DEX-hoitoon ei liittynyt muutoksia sydänlihaksen MMP-8-tasoissa (P > 0,05).

**Tulos**

Lieventävätkö matriksin metalloproteinaasi-8:n estäjät sepsiksen aiheuttamaa sydänlihasvauriota rotilla?

**Esimerkki 9.2086**

SIRT3 on tärkeä säätelijä solujen aineenvaihdunnassa, ja viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että se voi olla osallisena metformiinin farmakologisissa vaikutuksissa. Tämän prosessin taustalla olevat molekyylimekanismit ovat kuitenkin epäselviä.", "SIRT3:n vaikutuksia hapetusstressin ja insuliiniresistenssin säätelyyn luurankolihaksessa arvioitiin in vitro. Erilaistuneita L6-luustolihassoluja käsiteltiin 750 µmol/l palmitiinihapolla insuliiniresistenssin indusoimiseksi. SIRT3 knocked down ja yliekspressoitiin L6-soluissa. SIRT3:n, aktivoitujen B-solujen ydintekijän kappa-valoketjun vahvistajan (NF-κB) p65:n, c-Junin N-terminaalisen kinaasin 1 (JNK1) ja superoksididismutaasi 2:n (SOD2) toimintaa arvioitiin Western blotting -menetelmällä.", "SIRT3:n yli-ilmentyminen lisäsi glukoosinottoa ja vähensi ROS:n tuotantoa L6-IR-soluissa sekä L6-soluissa.". SIRT3:n alentaminen aiheutti lisääntynyttä ROS-tuotantoa ja vähensi glukoosinottoa sekä L6- että L6-IR-soluissa, ja nämä vaikutukset kumoutuivat N-asetyyli-L-kysteiinillä (NAC). Metformiini lisäsi SIRT3:n (1,5-kertaisesti) ja SOD2:n (2-kertaisesti) ilmentymistä samalla kun se sääteli NF-κB p65:tä (1,5-kertaisesti) ja JNK1:tä (1,5-kertaisesti). SIRT3:n alentaminen (P < 0,05) kumosi metformiinin aiheuttaman NF-κB p65:n ja JNK1:n vähenemisen ja metformiinin aiheuttaman SOD2:n lisääntymisen (P < 0,05).

**Tulos**

Parantaako metformiini insuliiniresistenssiä rotan L6-luustolihassoluissa SIRT3:n säätelyn kautta?

**Esimerkki 9.2087**

Kasvainsolut voivat vähentää dendriittisten solujen (DC) määrää kasvainympäristössä ja aiheuttaa DC:n toimintahäiriöitä autokriinisten tai parakriinisten reittien kautta. Pyrimme mittaamaan syklo-oksygenaasi-2:n (COX-2) ilmentymistä teaniinilla in vitro käsitellyissä bombesiini-inhiboiduissa DC-soluissa ja tutkimaan teaniinin suojaavia ja aktivoivia vaikutuksia DC-soluihin.', 'Entsyymi-immunosorbenttimääritystä (ELISA), käänteistä transkriptio-polymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) ja Western blotting -menetelmää käytettiin analysoimaan teaniinin vaikutuksia COX-2:n ilmentymiseen ja pommesiinilla käsiteltyjen DC:iden interleukiini (IL)-12/IL-10-eritykseen.', 'DC:t saivat heikentyneen fenotyypin pommesiinikäsittelyn seurauksena. Teaniini lisäsi kypsän DC:n pintamolekyylien ilmentymistä. Solujen apoptoosin määrä väheni merkittävästi bombesiini- ja teaniinikäsittelyllä, ja sen osuus oli 15,9 % verrattuna 26,1 %:iin solujen apoptoosista bombesiinikäsittelyllä. Teaniini esti COX-2:n ilmentymistä bombesiinilla käsitellyissä DC-soluissa annoksesta riippuvaisella tavalla. Teaniini edisti IL-12:n eritystä DC:stä. IL-12-tasot saavuttivat (137,4 ± 4,9) pg/ml, kun teaniinia annettiin 200 µmol/l. Teaniini kuitenkin esti IL-10:n eritystä annosriippuvaisesti. IL-10-tasot olivat vain (58,4 ± 6,9) pg/ml teaniinin ollessa 200 µmol/l.

**Tulos**

Parantaako teaniini dendriittisten solujen toimintaa syklo-oksygenaasi-2:n ilmentymisen vähentämisen kautta?

**Esimerkki 9.2088**

Keskushermoston (CNS) traumat ja hermoston rappeutumishäiriöt aiheuttavat solu- ja molekyylitapahtumien kaskadin, joka johtaa hermosolujen apoptoosiin ja regeneroitumisen epäonnistumiseen. Näihin haitallisiin tapahtumiin liittyviä patogeenisiä mekanismeja ja geeniekspressiomuutoksia voidaan tutkia tehokkaasti jyrsijöiden näköhermon murskausmallilla (ONC). Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli käyttää hiiren ONC-mallia: (a) arvioida muutoksia verkkokalvon ja näköhermon (ON) geeniekspressiossa, (b) tunnistaa neurodegeneratiivisia patogeneettisiä reittejä ja (c) löytää mahdollisia uusia terapeuttisia kohteita.", "Vain 54 % kaikista hermosoluista säilyi hengissä gangliosolukerroksessa (GCL) 28 päivää murskauksen jälkeen. Käyttämällä Bayesian Estimation of Temporal Regulation (BETR) -geeniekspressioanalyysia tunnistimme merkittävästi muuttuneen 1,723- ja 2,110-geenien ilmentymisen verkkokalvolla ja ON:lla. Muuttuneen geeniekspression meta-analyysi (≥1,5, ≤-1,5, p\u2009<\u20090,05) Partek- ja DAVID-ohjelmia käyttäen osoitti 28 ylös- ja 20 alasreguloitua verkkokalvon geeniryhmää ja 57 ylös- ja 41 alasreguloitua näköhermon geeniryhmää. Säädeltyihin geeniryhmiin kuuluivat regeneratiivinen muutos, synaptinen plastisuus, aksonogeneesi, neuronin projektio ja neuronin erilaistuminen. Valittujen geenien (Vsnl1, Syt1, Synpr ja Nrn1) ilmentymistä verkkokalvon ja ON:n hermosoluklustereista tutkittiin kvantitatiivisesti ja kvalitatiivisesti immunohistokemian ja qRT-PCR:n avulla niiden suhteen aksonaaliseen neurodegeneraatioon.

**Tulos**

Aiheuttaako näköhermon murskaus spatiaalisia ja temporaalisia geeniekspressiomalleja BALB/cJ-hiirten verkkokalvolla ja näköhermossa?

**Esimerkki 9.2089**

Kardiopulmonaalista rasituskoetta (CPET) käytetään sydämen vajaatoiminnan vaikeusasteen ja ennusteen arviointiin. Ei kuitenkaan tiedetä, voiko CPET parantaa tavanomaisen EKG-rasituskokeen diagnostista tarkkuutta obstruktiivisen sepelvaltimotaudin (O-CAD) tunnistamisessa tai poissulkemisessa potilailla, joilla on rintakipua.", "Tutkimme prospektiivisesti 1265 peräkkäistä henkilöä (55 ± 8 vuotta, 156 naista), jotka arvioitiin rintakipupotilailla EKG-rasituskokeella (ET). Kenelläkään ei ollut dokumentoitua O-CAD:tä. Kaikille potilaille suoritettiin inkrementaalinen CPET, johon liittyi EKG-tallenteet elektronisesti jarrutetulla polkupyöräergometrillä.", "1265 potilaasta 73:lla oli positiivinen CPET ja 1192:lla negatiivinen CPET. Seitsemänkymmentäkolme potilasta, joiden CPET oli positiivinen, ja 71 potilasta, joiden CPET oli negatiivinen, suostuivat ydinspektroskopiakuvaukseen ja sepelvaltimoiden varjoainekuvaukseen. Seuranta kesti 48 ± 7 kuukautta. Verrattuna ET:hen herkkyys, spesifisyys, PPV ja NPV paranivat kaikki merkittävästi (ET: 48 %, 55 %, 33 %, 95 %; CPET: 88 %, 98 %, 73 %, 99 %, P<0,001). Potilailla, joiden VO2-huippuarvo oli > 91 % ennustetusta VO2 max -arvosta ja joilla ei ollut VO2:een liittyviä sydänlihasiskemian merkkejä, ei ollut todisteita O-CAD:stä 100 prosentissa tapauksista. Sydäntapahtumia esiintyi 32 potilaalla, joilla CPET oli positiivinen, ja 8 potilaalla, joilla CPET oli negatiivinen (log rank 18,2, P<0,0001).

**Tulos**

Onko kardiopulmonaalinen rasituskoe tarkempi kuin EKG-stressitesti sydänlihasiskemian diagnosoinnissa rintakipua sairastavilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.2090**

T-solujen solunsisäisen antigeenin (TIA) proteiinien pysyvästi alasreguloitu ilmentyminen HeLa-soluissa parantaa sytoskeletin välittämiä toimintoja, kuten solujen lisääntymistä ja kasvainten kasvua.", "Käyttämällä ihmis- ja hiirisoluja, joissa T-solujen solunsisäisen antigeenin 1 (TIA1) ja/tai TIA1:n sukuisten/kaltaisten (TIAR/TIAL1) proteiinien ilmentyminen on tyrmätty tai sammutettu, sekä klassista RNA:ta (esim. käänteinen transkriptio-kvantitatiivinen polymeraasiketjureaktio, polysomaalinen profilointianalyysi sakkaroosigradienttien avulla, immunoblottaus, immunoprecipitaatio, elektroforeettiset liikkuvuussiirtymämääritykset, ultraviolettivalon ristisilloitus ja poly(A+)-testianalyysi) ja soluanalyysit (esim. immunofluoresenssimikroskopia ja kimeeriset mRNA-transfektiot) biologisia menetelmiä, olemme analysoineet TIA-proteiinien säätelevää roolia beeta-aktiivisen (ACTB) mRNA:n transkription jälkeisessä modulaatiossa.", "Havaintomme osoittavat, että edellä mainittujen solukykyjen saavuttaminen on samanaikaista aktiinin beeta-alayksikön (ACTB) proteiinin lisääntyneiden ekspressiotasojen kanssa. TIA:n runsauden säätely ei muuta ACTB-mRNA-tasoja, mutta ACTB-mRNA:n translaation lisääntyminen on havaittavissa. Tämä TIA-proteiinien säätelykyky liittyy ACTB-mRNA:n 3'-untransloidulle alueelle (3'-UTR), jossa nämä proteiinit voisivat toimia RNA:ta sitovina proteiineina. GFP:n ilmentyminen kimeerisestä reportterista, joka sisältää ihmisen ΑCΤΒ 3'-UTR:n, toistaa endogeenisen ACTB-mRNA:n havaitun translaatiokontrollin ilman TIA-proteiineja. Lisäksi hiiren alkion fibroblastien (MEF) TIA1:n suhteen tyrmättyjen hiiren ACTB-proteiinin ilmentyminen lisääntyy kontrolleihin verrattuna. Jälleen kerran hiiren ACTB-mRNA:n vakaan tilan tasot pysyivät muuttumattomina.

**Tulos**

Johtaako T-solujen solunsisäisten antigeenien pitkäaikainen vähentäminen lisääntyneeseen beeta-aktiini-ekspressioon?

**Esimerkki 9.2091**

Äidin verisolujen ja sikiön (istukan) DNA:n välisen DNA-metylaatioeron käyttö on yksi tärkeimmistä kiinnostuksen kohteista kehitettäessä sikiön epigeneettisiä merkkiaineita äidin plasmassa.", "Käytimme metylaatiomääritelmää (HumanMethylation450 array, Illumina, Inc.) yksilöidäksemme uusia biomarkkereita, jotka ovat erityisesti hypermetyloituneita istukan DNA:ssa verrattuna äidin verisoluihin genomin laajuisesti. Validointi suoritettiin bisulfiittigenomisekvensoinnilla, ja etusijalle asetettiin potentiaaliset kohteet, joissa on eri tavoin metyloituneita CpG-kohtia, jotka ovat päällekkäin vähintään kahden metylaatioherkän restriktioentsyymin (MSRE) tunnistuskohdan kanssa, sekä yksi polymorfinen yksittäinen nukleotidipolymorfismi (SNP) lyhyen DNA-jakson sisällä. Kolme ehdokasaluetta PSMB8-, SKI- ja CHST11-geeneistä valittiin alustavan polymeraasiketjureaktiomäärityksen kehittämistä varten, jossa äidin plasman DNA:sta tehtiin MSRE-digestio. SNP:n genotyypit vahvistettiin suoralla sekvensoinnilla.", "Ensimmäisen ja kolmannen raskauskolmanneksen istukassa tunnistettiin 2944 ja 5218 sikiöspesifistä hypermetyloitunutta CpG-kohtaa, joista 2613 oli päällekkäisiä, mikä viittaa erilaiseen metylaatioon koko raskauden aikana. Array-tulokset vahvistettiin bisulfiittigenomisekvensoinnilla. Äidin plasmassa tehdyt alustavat testit osoittivat, että näiden ehdokasmolekyylien sulatuksen jälkeiset hypermetyloidut versiot olivat havaittavissa vain raskaana olevilla naisilla. Lisäksi paljastui, että äidin plasman metyloituneet kohteet omistivat sikiön SNP-genotyypit.

**Tulos**

Paljastuuko epigenomin laajuinen DNA-metylaatiomääritys istukan epigeneettisiä markkereita sikiön noninvasiivista yhden nukleotidin polymorfismin genotyypin määritystä varten äidin plasmassa?

**Esimerkki 9.2092**

Notch-reitti vakauttaa itävää angiogeneesiä suosimalla verisuonirintamalla varren soluja kärkisolujen sijaan. Koska kärki- ja varsi-soluilla on erilaiset morfologiset ja toiminnalliset ominaisuudet, niiden transkriptionaalinen säätely on vielä erotettava toisistaan. Transkriptiotekijä Sox17 ilmentyy spesifisesti endoteelisoluissa, mutta sen ilmentymistä ja roolia verisuonten etupuolella ei edelleenkään tunneta.", "Tarkennetaan Sox17:n roolia ja sen suhdetta Notchin reittiin versovassa angiogeneesissä.", "Endoteelisoluspesifinen Sox17:n deletio vähentää versovaa angiogeneesiä hiiren alkiossa ja postnataalisessa verisuonten kehityksessä, kun taas Sox17:n yliekspressio lisää sitä.". Sox17 edistää endoteelin migraatiota horjuttamalla endoteelin liitoskohtia ja järjestelemällä uudelleen sytoskelettirakennetta ja säätelee useiden sellaisten geenien ilmentymistä, jotka ilmentyvät ensisijaisesti kärkisoluissa. Mielenkiintoista on, että Sox17:n ilmentyminen tukahdutetaan kantasoluissa, joissa Notch-signalointi on suhteellisen voimakasta. Notchin aktivointi yliekspressoimalla Notchin solunsisäistä domeenia vähentää Sox17-ekspressiota sekä primaarisissa endoteelisoluissa että verkkokalvon angiogeneesissä, kun taas Notchin esto delta-like ligand 4:n (Dll4) estolla lisää sitä. Notch-reitti säätelee Sox17:n ilmentymistä pääasiassa transkription jälkeisellä tasolla. Lisäksi endoteelin Sox17-ablaatio pelastaa verisuoniverkoston liialliselta kärkisolujen muodostumiselta ja hyperhaaroittumiselta Notchin eston alaisena kehitys- ja kasvainangiogeneesissä.

**Tulos**

Kohdistuuko notch-reitti proangiogeenisen säätimen Sox17:n kohdalla angiogeneesin rajoittamiseksi?

**Esimerkki 9.2093**

Hemodynaaminen häiriintynyt virtaus (DF) liittyy alttiuteen sairastua ateroskleroosiin. Endoteelin Kruppel-Like Factor 4 (KLF4) on tärkeä anti-inflammatorinen ateroprotektiivinen transkriptiotekijä, joka tukahdutetaan DF-alueilla.", "Virtauksen välittämän DNA-metylaation aiheuttaman epigenomisen KLF4-transkriptiosäätelyn plastisuutta tutkittiin in vitro ja valtimokudoksessa.', 'Ateriosuojatun ja ateroosille alttiiden valtimoiden hallitsevien virtausominaisuuksien toistamiseksi ihmisen aortan endoteelisoluille altistettiin sykkivää häiriötöntä virtausta tai värähtelevää DF:ää, joka sisälsi virtauksen käänteisen vaiheen. CpG-kohtien erilainen metylaatio mitattiin metylaatiospesifisellä polymeraasiketjureaktiolla, bisulfiittipyrosekvensoinnilla ja restriktioentsyymi-polymeraasiketjureaktiolla. Aikuisten sikojen aortan häiriintyneiden ja häiriintymättömien virtauskohtien endoteelin metylaatioprofiileja tutkittiin myös. In vitro DF lisäsi KLF4:n promoottorin CpG-saarekkeiden DNA-metylaatiota, mikä vaikutti merkittävästi KLF4:n transkription tukahduttamiseen; vaikutuksia lievennettiin DNA-metyylitransferaasin (DNMT) inhibiittoreilla ja DNMT3A:n knockdownilla. Myötävaikuttaviin mekanismeihin kuuluivat DF:n aiheuttama DNMT3A-proteiinin lisääntyminen (1,7-kertainen), DNMT3A:n rikastuminen (11-kertainen) KLF4:n promoottorissa ja KLF4:n promoottorissa lähellä transkription aloituskohtaa olevan myosyyttien tehostamistekijä-2:n sitoutumiskohdan kilpaileva estäminen. DF indusoi myös DNMT-herkän propatologisen ilmentymisen KLF4:n transkription alavirran kohteille typpioksidisyntaasi 3:lle, trombomoduliinille ja monosyyttien kemoattraktiiviselle proteiinille-1. In vitro -löydösten tueksi DF-alueilta eristetty sikojen aortan endoteeli ilmaisi merkittävästi vähemmän KLF4:ää ja typpioksidisyntaasi 3:a, ja KLF4:n promoottorin bisulfiittisekvensoinnissa tunnistettiin hypermetyloitunut myosyyttien tehostamistekijä-2:n sitoutumiskohta.

**Tulos**

Aiheuttaako hemodynaaminen häiriintynyt virtaus erilaista DNA-metylaatiota endoteelin Kruppel-Like Factor 4 -promoottorissa in vitro ja in vivo?

**Esimerkki 9.2094**

Maksan jäykkyyden mittaus (LSM) ohimenevällä elastografialla (TE, FibroScan) on validoitu menetelmä noninvasiiviseen maksan fibroosin määrittämiseen. Suurin osa maksakomplikaatioista esiintyy potilailla, joilla on pitkälle edennyt fibroosi. Tavoitteenamme oli selvittää, kuinka hyvin TE-menetelmällä tehty LSM-mittaus pystyy ennustamaan maksakomplikaatioita ja kuolleisuutta suuressa kohortissa potilaita, joilla on krooninen maksasairaus.", "Käytimme Coxin regressiota heinäkuun 2008 ja kesäkuun 2011 välisenä aikana TE-menetelmällä tehtyyn LSM-mittaukseen osallistuneiden peräkkäisten aikuisten kohdalla määrittääksemme maksan jäykkyyden riippumattoman yhteyden kuoleman tai maksakomplikaatioiden (dekompensaatio, hepatosellulaarinen karsinooma ja maksansiirto) välillä. LSM:n suorituskyky komplikaatioiden ennustamisessa määritettiin käyttämällä c-statistiikkaa.", "2052 potilaan (keski-ikä 51 vuotta, 65 %:lla hepatiitti B tai C) joukossa 87 potilasta (4,2 %) kuoli tai sai maksakomplikaation 15,6 kuukauden seuranta-ajan mediaanissa (interkvartiiliväli 11,0-23,5 kuukautta). Potilailla, joilla oli komplikaatioita, maksan jäykkyyden mediaani oli korkeampi kuin potilailla, joilla ei ollut komplikaatioita (13,5 vs. 6,0 kPa; P<0,00005). Kuoleman tai maksakomplikaatioiden esiintyvyys 2 vuoden aikana oli 2,6 %, 9 %, 19 % ja 34 % potilailla, joiden maksan jäykkyys oli <10, 10-19,9, 20-39,9 ja ≥40 kPa (P<0,00005). Mahdollisten sekoittavien tekijöiden korjauksen jälkeen maksan jäykkyys TE:n mukaan oli riippumaton komplikaatioiden ennustaja (riskisuhde [HR] 1,05 kPa:ta kohti; 95 %:n luottamusväli [CI] 1,03-1,06). Maksan jäykkyyden c-statistiikka komplikaatioiden ennustamisessa oli 0,80 (95 % CI 0,75-0,85). Alle 20 kPa:n maksajäykkyys sulki komplikaatiot tehokkaasti pois (spesifisyys 93 %, negatiivinen ennustearvo 97 %); korkeampien tulosten positiivinen ennustearvo oli kuitenkin suboptimaalinen (20 %).

**Tulos**

Ennustaako maksan jäykkyys ohimenevällä elastografialla maksaan liittyviä komplikaatioita ja kuolleisuutta kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.2095**

Hypoksia voi indusoida autofagiaa, jolla on tärkeä rooli kardiosuojassa. Tässä tutkimuksessa testattiin hypoteesia, jonka mukaan korkealla korkeudella asuvat potilaat, joilla on synnynnäinen sydänsairaus, voisivat vastustaa iskemian ja reperfuusion aiheuttamaa vammaa paremmin kuin matalalla korkeudella asuvat potilaat kroonisen hypoksian aiheuttaman kohonneen autofagian ansiosta.", "Rekrytoitiin prospektiivisesti 12 tiibetiläistä potilasta, jotka asuivat korkealla korkeudella > 3000 m, ja 12 Han-potilasta, jotka asuivat matalalla korkeudella < 500 m ja joilla oli yksinkertaisia eteisen- tai kammioväliseinän vikoja. Kaikille potilaille tehtiin kardiopulmonaalinen ohitusleikkaus, jossa virtausnopeus oli noin 2,4-2,8 l/min/m2 ja valtimoiden keskipaine ≥40-60 mmHg. Sydänlihaksen iskemia-reperfuusiovauriota verrattiin näiden kahden ryhmän välillä käyttämällä sydämen troponiini I:tä, aivojen natriureettista peptidiä, hematoksyliini-eosiinivärjäystä ja terminaalista deoksinukleotidyylitransferaasin dUTP-nick end labeling -testiä. Autofagiaan liittyvät proteiinit mikrotubulukseen liittyvä proteiini 1 kevytketju 3 II (LC3II), Beclin1 ja lysosomaaliseen membraaniin liittyvä proteiini 2 (LAMP2) sekä niiden ylävirtaan liittyvä proteiini BCL2/adenovirus E1B 19 kDa:n proteiiniin vuorovaikutuksessa oleva proteiini 3 (Bnip3) arvioitiin Western blottingilla.', 'Sydämen troponiini I:n maksimipitoisuus ja aivojen natriureettisen peptidin x-kertainen lisääntyminen korkeiden korkeuksien ryhmässä olivat selvästi pienempiä kuin matalien korkeuksien ryhmässä (3,10 ± 0,77 vs. 7,10 ± 2,28 ng/ml ja 2,51 ± 0,94 vs. 14,66 ± 6,83). LC3II:n, LAMP2:n ja ylävirran Bnip3:n preoperatiiviset ja postoperatiiviset tasot olivat korkeiden korkeuksien ryhmässä selvästi suuremmat. Beclin1-tasossa ei havaittu eroa 2 ryhmän välillä lähtötilanteessa tai iskemia-reperfuusiossa.

**Tulos**

Vaimentaako korkea autofagian perustaso korkealla asuvien asukkaiden sydänlihaksen iskemia-reperfuusiovauriota?

**Esimerkki 9.2096**

Ikääntymisen yhteydessä tehdyt käyttäytymistutkimukset avaruudellisesta navigoinnista osoittavat, että suuntautuminen allokeskeisen viitekehyksen avulla (objektikeskeinen suuntautuminen) on heikentynyt, kun taas suuntautuminen egosentristen prosessien avulla (minäkeskeinen suuntautuminen) ei ole heikentynyt. On ehdotettu, että navigointivajeet voivat johtua yleisemmistä havaitsemisen ja tarkkaavaisuuden tai toimeenpanotoimintojen muutoksista. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on arvioida allokeskeistä ja egosentristä edustusta iäkkäillä henkilöillä ja määrittää, liittyvätkö ikään liittyvät puutteet avaruudellisessa navigoinnissa tarkkaavaisuuden heikkenemiseen.", "Arvioimme geometristen muotojen sijainnin koodausta, riippuen erityisesti allokeskeisestä tai egosentrisestä viitekehyksestä, ERP-tallennuksen aikana nuorilla ja vanhoilla koehenkilöillä.", "Ikääntyminen liittyi suorituskyvyn heikkenemiseen allokeskeisessä, mutta ei egosentrisessä koodauksessa.". Sekä allokentriset että egosentriset olosuhteet herättivät parietaalisia varhaisia komponentteja P1 ja N1, jotka heijastavat ylhäältä alas suuntautuvaa modulaatiota, ja komponentteja P2 ja N2, jotka heijastavat valikoivaa huomiota ja ärsykkeiden luokittelua. Havaitsimme ikään liittyviä vaikutuksia N1- ja N2-amplitudiin ja N2-latenssiin molemmissa spatiaalisissa olosuhteissa. Lisäksi iäkkäiden koehenkilöiden heikentyneeseen allokentriseen suorituskykyyn liittyi suurempi P2-amplitudi ja viivästynyt P2-latenssi verrattuna nuorempiin koehenkilöihin.

**Tulos**

Onko allokentrinen mutta ei egosentrinen orientaatio heikentynyt normaalin ikääntymisen aikana : ERP-tutkimus?

**Esimerkki 9.2097**

Ilmansaasteet ovat maailmanlaajuisesti merkittävä terveyshaaste, ja ne on aiemmin yhdistetty vahvasti lisääntymisterveyden heikkenemiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia spontaanin abortin ja ilmansaasteiden kausivaihtelun välistä yhteyttä Ulaanbaatarissa, Mongoliassa.", "Kuukausittaiset keskimääräiset O3-, SO2-, NO2-, CO-, PM10- ja PM2.5-pitoisuudet mitattiin Mongolian hallituksen ilmanlaadun seuranta-asemilla. Vuosina 2009-2011 sairaalaan spontaanin abortin vuoksi tulleiden 1219 naisen sairauskertomukset tutkittiin takautuvasti. Sikiökuolemat kalenterikuukausittain tammi-joulukuussa 2011 laskettiin ja korreloitiin eri ilman epäpuhtauksien keskimääräisten kuukausitasojen kanssa regressioanalyysin avulla.", "Ympäristön epäpuhtauksien ja sikiökuoleman välinen regressio annos-vastesuhteen myrkyllisyyskäyränä paljasti erittäin voimakkaan annos-vastesuhteen korrelaation SO2:n osalta r\u2009>\u20090.".9 (p\u2009<\u20090.001), kun taas yhtä voimakkaita korrelaatiokertoimia havaittiin NO2:lle (r\u2009>\u20090.8), CO:lle (r\u2009>\u20090.9), PM10 (r\u2009>\u20090.9) ja PM2.5 (r\u2009>\u20090.8), (p\u2009<\u20090.001), mikä osoittaa, että ilmansaasteiden ja sikiön heikentyneen hyvinvoinnin välillä on vahva yhteys.

**Tulos**

Korreloiko kausittainen ilman epäpuhtaus voimakkaasti spontaaniin aborttiin Mongoliassa?

**Esimerkki 9.2098**

On kiistanalaista, riittävätkö yhden neulan maksabiopsiat histologisten parametrien vertailuun potilailla, joilla on ei-alkoholista rasvamaksasairautta.', "Näytteenoton vaihtelun tunnistamiseksi otimme neljä maksanäytettä potilasta kohti biopsiakoon (neula vs. kiila) ja sijainnin (vasen vs. oikea lohko) perusteella välittömästi ennen bariatrista Roux-en-Y-mahaletkuleikkausta.", "Kymmenelle prospektiivisesti ilmoittautuneelle, sairaalloisen liikalihavalle potilaalle otettiin 40 laparoskooppiohjattua koepalaa; kaksi neulanäytettä ja kaksi kiilanäytettä kustakin 16:sta vasemmasta ja 16:sta oikeasta maksan lohkosta. Yhdenmukaisuutta kuvaavalla Kappa-kertoimella verrattiin vasemman ja oikean maksalohkon neula- ja kiilabiopsioista otettuja histologisia parametreja. Kiilabiopsioita pidettiin "kultaisena standardina".", "Jokaiselta potilaalta otettiin kaksi kiila- ja kaksi neulabiopsiaa. Kaikkien oikeasta ja vasemmasta lohkosta otettujen neula- ja kiilabiopsioiden välinen Kappa-yhteensopivuus osoitti vaihtelua. Kontralateraalisista lohkoista otettujen kiila- ja neulabiopsioiden yhteneväisyys oli suurempi kuin ipsilateraalisten neula- ja kiila-biopsioiden parien. Kontralateraalisilla kiilapareilla oli suurempi yhtenevyys kuin kontralateraalisilla neula/neula-pareilla. Biopsiakomplikaatioita ei esiintynyt.

**Tulos**

Ovatko kiila- ja neulamaksabiopsiat histopatologialtaan ristiriitaisia sairaalloisen lihavilla potilailla, joille tehdään Roux-en-Y-mahalaukun ohitusleikkaus?

**Esimerkki 9.2099**

Selvittää skitsofreniapotilaiden sosiaalisen toimintakyvyn paranemiseen liittyviä ennustavia tekijöitä yhteisössä.", "101 skitsofreniapotilasta, jotka olivat kunnallisessa kuntoutuksessa, arvioitiin Positiivisen ja negatiivisen oireyhtymän asteikolla (PANSS), Henkilökohtaisen ja sosiaalisen toimintakyvyn asteikolla (PSP), Itsetunto-asteikolla (SES), Perheen toimintakykykyselylomakkeella (APGAR) ja Maailman terveysjärjestön vammaisarviointiasteikolla (WHODAS-II) kahdesti kuuden kuukauden välein. Pearsonin korrelaatioanalyysit ja hierarkkiset moninkertaiset lineaariset regressioanalyysit suoritettiin sosiaalisen toimintakyvyn paranemiseen liittyvien vaikuttavien ja ennustavien tekijöiden tunnistamiseksi.", "PSP-pisteiden nousu korreloi iän (r = 0,220), pienentyneen PANSS-negatiivisen pistemäärän (r = 0,468), pienentyneen PANSS-yleispistemäärän (r = 0,392), pienentyneen PANSS-kokonaispistemäärän (r = 0,472) ja pienentyneen WHODAS-II- pistemäärän kanssa (r = 0,247). PSP-pistemäärän muutosta ennustavat tekijät noudattivat seuraavaa järjestystä: PANSS-negatiivisen pistemäärän muutos [määrityskertoimen muutos (deltaR2 ) = 0,197], alkamisikä (deltaR2 = 0,048), WHODAS-II-pistemäärän muutos ja psykiatrinen kuntoutus (deltaR2 = 0,031).

**Tulos**

Ennustavatko [ Negatiiviset oireet skitsofreniapotilaiden sosiaalisen toimintakyvyn paranemista ]?

**Esimerkki 9.2100**

Osoitetaan linagliptiinin ja metformiinin kiinteän annoksen yhdistelmätablettien (FDC-tablettien) ja vastaavien yksittäisten tablettien yhdistelmän bioekvivalenssi yhdessä otettuna, toisin sanoen vapaana annosteltuna (FP-hoito).", "Kolmea annosteluyhdistelmää arvioitiin kolmessa erillisessä satunnaistetussa tutkimuksessa: linagliptiini 2,5 mg ja 500 mg, 850 mg tai 1 000 mg metformiinia. Näissä tutkimuksissa käytettiin prospektiivista, avointa, satunnaistettua, kaksisuuntaista ristiinkytkentärakennetta bioekvivalenssin arvioimiseksi terveillä vapaaehtoisilla (n = 287). Yön yli kestäneen paaston jälkeen osallistujat saivat kerran FDC-tabletin ja erillisellä käynnillä vastaavan FP-hoidon. Kaksi mahdollista hoitojaksoa (FDC/FP ja FP/FDC) jaettiin osallistujille satunnaisesti. Kahden tutkimushoidon välissä oli 35 päivän huuhtelujakso. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat linagliptiinin ja metformiinin enimmäispitoisuus plasmassa (Cmax), linagliptiinin osalta plasmapitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala 0-72 tuntia (AUC0-72) ja metformiinin osalta 0:sta äärettömään (AUC0-inf).", "Cmax:n ja AUC:n (laskettuna FDC:n ja FP:n välisenä) mukautettujen geometristen keskiarvojen 90 prosentin luottamusvälit olivat bioekvivalenssin hyväksymisrajoissa, jotka olivat 80-125 prosenttia. Niiden osallistujien määrä, jotka ilmoittivat vähintään yhden haittatapahtuman FDC-hoidon jälkeen, oli verrattavissa FP-hoitojen määrään tai pienempi kuin FP-hoitojen jälkeen. Elintoimintojen ja kliinisten laboratoriokokeiden arvioinnissa ei ilmennyt turvallisuusongelmia.

**Tulos**

Onko linagliptiinin ja metformiinin kiinteäannoksinen yhdistelmä biologisesti samanarvoinen kuin linagliptiinin ja metformiinin samanaikainen käyttö yksittäisinä tabletteina?

**Esimerkki 9.2101**

Vaikka koliiniesteraasin C5-variantin tiedetään aiheuttavan hyperkoliiniesterasemiaa, C5-variantin ja C5-varianttiin liittyvän hyperkoliiniesterasemian patofysiologinen merkitys sydän- ja verisuonitaudeissa on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään C5-variantin patofysiologista merkitystä sepelvaltimotaudin riski- tai suojatekijänä potilailla, joilla on vaikea hyperkoliiniesterasemia.", "Vaikea hyperkoliiniesterasemia määriteltiin seerumin koliiniesteraasiaktiivisuudeksi (ChE), joka oli >= 450 IU/L (>= 2,0 SD). Seuloimme 11 648 peräkkäistä avohoitopotilasta vuosina 2005-2011 Tohon yliopiston Sakura Medical Centerissä. Potilailla, joilla oli vaikea hyperkoliiniesterasemia, C5-variantin fenotyyppi määritettiin polyakryyliamidigeelielektroforeesilla ja alfa-naftyylibutyraattivärjäyksellä.", "157 henkilöllä (1,4 % 11 648:sta seulotusta avohoitopotilaasta) diagnosoitiin vaikea hyperkoliiniesterasemia (seerumin ChE-aktiivisuuden keskiarvo 574 ± 109 IU/L), ja C5-variantin esiintyvyys oli 45,2 %. C5-muunnosta sairastavilla henkilöillä oli korkeampi ikä, matalampi painoindeksi, lievempi dyslipidemia ja maksan toimintahäiriö sekä vähemmän verenpainetautia ja aivoverenkiertohäiriöitä verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut C5-muunnosta. Monimuuttujainen logistinen regressiomalli osoitti, että C5-muunnoksen esiintyminen alensi itsenäisesti CAD-riskiä, kertoimen ollessa 0,071 (95 prosentin luottamusväli (CI) 0,007-0,763, p = 0,029).

**Tulos**

Liittyykö c5-muunnos sepelvaltimotaudin pienentyneeseen riskiin avohoitopotilailla, joilla on vaikea hyperkoliiniesterasemia?

**Esimerkki 9.2102**

Sepelvaltimotauti on chileläisten naisten toiseksi yleisin kuolinsyy, ja naisten kuolleisuus on korkeampi erityisesti nuoremmassa iässä. Tavoitteena oli analysoida sairaalassa tapahtuvaa kuolemantapausta sukupuolen ja iän mukaan akuutin sydäninfarktin saaneilla potilailla Chilessä ja arvioida siihen liittyviä tekijöitä.", "Valitsimme valtakunnallisesta sairaalahoitotietokannasta ja GEMI-rekisteristä (monikeskuksinen rekisteri) kaikki akuutin sydäninfarktin tapaukset (koodi I.21), jotka ilmenivät Chilessä vuosien 2001 ja 2007 välillä. Arvioimme sairaalassa tapahtuneen kuolemantapauksen kertoimia naisilla iän mukaan (karkeasti ja kliinisten ominaisuuksien ja hoidon mukaan korjattuna).", "Yhteensä 49 287 akuuttia sydäninfarktia sairasti sairaalahoitoa, joista 31,3 prosenttia oli naisia; GEMI-rekisteriin sisällytettiin 9278 potilasta (27,1 prosenttia naisia). Sairaalahoitoon kuolleisuus oli suurempi (P<.001) naisilla kuin miehillä (kansallinen tietokanta, 20,4 % vs. 11,3 %; GEMI, 14,2 % vs. 7,3 %, iästä riippumatta. Sairaalassa tapahtuvan kuoleman riski oli suurempi alle 45-vuotiailla naisilla: kansallinen kertoimen suhde oli 2,3 (95 prosentin luottamusväli 1,5-3,3) ja GEMI:n kertoimen suhde oli 2,7 (1,1-6,8). Arvioitu riski oli pienempi 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla naisilla molemmissa tietokannoissa: 1,3 (1,2-2,4) ja 1,5 (1,2-1,9). Nuoremmat naiset saivat harvemmin statiineja, kertoimen suhde = 0,7 (0,6-0,8), asetyylisalisyylihappoa, kertoimen suhde = 0,4 (0,2-0,6), beetasalpaajia, kertoimen suhde = 0,8 (0,6-0,9), ja trombolyyttejä, kertoimen suhde = 0,6 (0,5-0,8). Killip-luokan ja sukupuolen välillä havaittiin yhteisvaikutus. Kovariaattoreiden korjaamisen jälkeen suurin riski oli alle 55-vuotiailla naisilla, joilla oli ST-nousuinfarkti ja Killip-luokka I-II, kertoimen suhde oli 4,3 (2,1-8,9).

**Tulos**

Onko nuoremmilla naisilla suurempi sairaalakuolleisuuden riski akuutin sydäninfarktin vuoksi Chilessä?

**Esimerkki 9.2103**

Oletimme, että miR-194 voi kontrolloida Forkhead box protein M1 (FoxM1) -proteiinin (FoxM1) ilmentymistä mahasyöpäsoluissa, ja siksi sillä voi olla terapeuttista potentiaalia mahasyövän hoidossa.", "MiR-194:n ilmentymistasoa tutkittiin reaaliaikaisella PCR:llä ihmisen mahasyövän ja ei-syöpäsairaiden mahasyöpäkudoksessa, mahasyövän soluissa ja normaaleissa mahalaukun limakalvon epiteelisoluissa. Tutkittiin, säätelisikö miR-194 solujen migraatiota ja invasiota sekä epiteeli-mesenkymaalista siirtymää koskevaa fenotyyppiä estämällä FoxM1:n toimintaa mahasyövän soluissa.", "MiR-194:n ilmentyminen oli merkittävästi vähäisempää mahasyövässä verrattuna ei-syöpään liittyviin mahakudoksiin ja -soluihin.", "MiR-194:n ilmentyminen oli merkittävästi vähäisempää mahasyövässä kuin ei-syöpäkudoksissa ja -soluissa. MiR-194:n eksogeeninen ilmentyminen esti solujen migraatiota, invasiota ja epiteeli-mesenkymaalisen siirtymän fenotyyppiä mahasyöpäsoluissa. Lisäksi löysimme uudenlaisen post-transkriptiivisen FoxM1-ekspression säätelymekanismin, jota miR-194 välittää.

**Tulos**

Estääkö mikroRNA-194 epiteeli-mesenkymaalista siirtymää mahasyöpäsoluissa kohdistamalla FoxM1:een?

**Esimerkki 9.2104**

Arvioida Ac-hE-18A-NH2:n vaikutusta TNF-α:n eritykseen ja mRNA:n ilmentymiseen ox-LDL-stimuloiduissa RAW264.7-makrofageissa ja selvittää mahdollisia mekanismeja.", "Makrofageja inkuboitiin väliaineessa, joka sisälsi eri pitoisuuksia Ac-hE-18A-NH2:ta (1-50 μg/ml), jota stimuloitiin ox-LDL:llä (50 μg/ml). TNF-α-taso ja solunsisäinen kolesterolipitoisuus mitattiin kaupallisesti saatavilla olevilla kvantitointisarjoilla valmistajan ohjeiden mukaisesti. TNF-α:n ja ATP-sitovan kasettikuljettajan A1 (ABCA1) mRNA:n ilmentyminen havaittiin reaaliaikaisella PCR:llä. ABCA1- ja IκB-proteiinien ilmentyminen makrofageissa määritettiin Western blot -menetelmällä. NF-κB-aktiivisuutta arvioitiin elektroforeettisella liikkuvuussiirtymämäärityksellä (EMSA).", "Ox-LDL-stimulaatio indusoi merkittävää kasvua TNF-α:n erityksessä, mRNA-ekspressiossa, kolesterolin kertymisessä ja ydintekijä-κB:n (NF-κB) aktiivisuudessa RAW264.7-makrofageissa. Ac-hE-18A-NH2 vähensi TNF-α:n eritystä ja mRNA:n ilmentymistä, sääteli ABCA1:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymistä, vähensi solunsisäistä kolesterolipitoisuutta ja esti NF- κB:n aktivaatiota annosriippuvaisesti. Samoissa olosuhteissa ja samassa pitoisuudessa Ac-hE-18A-NH2 oli tehokkaampi kuin D-4F (apoA-I-mimeettinen peptidi) estämään ox-LDL:n aiheuttamaa tulehdusreaktiota makrofageissa.

**Tulos**

Estääkö [ Ac-hE-18A-NH2 ox-LDL:n indusoimaa tulehdusreaktiota estämällä NF-κB-aktivoitumista RAW264.7-makrofageissa ]?

**Esimerkki 9.2105**

Antigeenispesifiset kasvaimen vastaiset rokotteet ovat osoittaneet kliinistä tehoa, mutta immunologiset ja kliiniset vasteet näyttävät olevan potilasriippuvaisia. Oletimme, että luonnossa esiintyvät erot isännän kohdeantigeenin aminohapposekvenssissä saattavat ennustaa geneettisen rokotuksen immunologista tulosta esittämällä rokotteesta poikkeavia epitooppeja.", "Käyttämällä 33 potilaan perifeerisiä verisoluja, joita oli hoidettu eturauhashappofosfataasia (PAP) koodaavalla DNA-rokotteella, sekvensoimme somaattisen DNA:n PAP- ja PSA-geenejä koodaavat eksonit yksittäisten ytimien polymorfismien tunnistamiseksi. Lisäksi kerättiin mRNA:ta PAP:n vaihtoehtoisten liitosmuunnosten havaitsemiseksi.", "Havaitsimme 33 potilaalla neljä synonyymistä PAP:n koodaavaa mutaatiota; ei-synonyymisiä koodaavia mutaatioita ei tunnistettu. PAP:n vaihtoehtoisia liitosmuunnoksia havaittiin 22/27 testatulla potilaalla. Havaittavissa olevien spliessivarianttien esiintyminen ei ennustanut rokotuksen immunologista tulosta. Immuunivasteet näiden splice-varianttien koodaamille peptideille olivat yleisiä (16/27) ennen immunisointia, mutta ne eivät liittyneet rokotuksen yhteydessä saatuihin immuunivasteisiin.

**Tulos**

Ennustavatko antigeenispesifisten somaattisten alleelimutaatioiden ja splice-varianttien esiintyminen immunologista vastetta geneettiselle rokotukselle?

**Esimerkki 9.2106**

Lääkkeellistä iilimatoa pidetään täydentävänä ja sopivana mallina keskushermoston (CNS) immuunitoimintojen tutkimiseen. Kun loukkaantuneen iilimadon keskushermosto voi luonnollisesti palauttaa normaalit synaptiset yhteydet, mikroglian (keskushermoston immuunisolut, jotka asuvat yksinomaan iilimadoissa) kerääntyminen vaurioon on osoittautunut olennaisen tärkeäksi aksonien itämisen käynnistämiseksi. HmC1q:llä (Hm Hirudo medicinalis -lajin nimestä) on kemotaktisia ominaisuuksia, jotka ovat tärkeitä mikrogliasolujen rekrytoinnissa tunnistamalla ainakin C1q:tä sitovaa proteiinia (HmC1qBP alias gC1qR).", "C1q:n rekombinantteja muotoja käytettiin affiniteettipuhdistuksessa ja in vitro-kemotaksismäärityksissä. Kalretikuliinin vasta-aineita käytettiin neutraloimaan C1q-välitteinen kemotaksis ja paikallistamaan kalretikuliinin tuotanto iilimaton CNS:ssä.", "Äskettäin luonnehditun iilimaton kalretikuliinin (HmCalR) on osoitettu olevan vuorovaikutuksessa C1q:n kanssa ja osallistuvan HmC1q:stä riippuvaiseen mikroglian kertymiseen. HmCalR, joka on havaittu vain joissakin mikrogliasoluissa, on näin ollen toinen HmC1q:tä sitova proteiini, joka mahdollistaa paikalleen asettuneiden mikroglioiden kemoattraktio hermon korjausprosessissa.

**Tulos**

Vaikuttaako kalretikuliini C1q-riippuvaiseen mikroglian rekrytointiin Hirudo medicinalis -loisen iilimatossa keskushermoston vamman jälkeen?

**Esimerkki 9.2107**

Reseptorien alaspäin säätely multivesicular body (MVB) -reitin kautta on kriittinen tekijä monien solujen signalointitapahtumien kannalta. MVB:n muodostumista välittävät erittäin konservoituneet ESCRT (0, I, II ja III) -proteiinikompleksit. Chmp1 on ESCRT-III-komponentti ja oletettu kasvainsuppressori ihmisillä. Julkaistut tiedot Chmp1:n aktiivisuudesta ovat kuitenkin ristiriitaisia, eikä sen roolia kudoksen kehityksen aikana ole tarkkaan määritelty.", "Tutkimme Drosophilan Chmp1:n toimintaa ja havaitsimme, että se on välttämätön geeni. Siivessä Chmp1:n aktiivisuuden häviäminen aiheuttaa solun kohtalon muutoksen interveiinistä suoniin, ja Chmp1:n ja Drosophilan epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (DER) säätelijöiden väliset vuorovaikutukset viittaavat siihen, että Chmp1 säätelee negatiivisesti DER-signalointia. Chmp1:n knockdown vähentää myös Blistered-ekspressiota, jota DER-signalointi tukahduttaa. Huomasimme, että Chmp1-proteiini lokalisoituu myöhäiseen endosomiin Drosophilan alkioissa, mikä on johdonmukaista sen DER-signalointiin kohdistuvien vaikutusten kanssa, jotka johtuvat sen toiminnasta ESCRT-III-kompleksissa.

**Tulos**

Määrittääkö Drosophilan Chmp1-proteiini siipisolujen kohtalon säätelemällä epidermisen kasvutekijäreseptorin signalointia?

**Esimerkki 9.2108**

Suoraan suun kautta annettavat hoidot, joissa yhdistetään eri luokkiin kuuluvia suoravaikutteisia viruslääkkeitä, ovat erittäin tehokkaita kroonista C-hepatiittia sairastavien potilaiden hoidossa. NS5A:n estäjät muodostavat todennäköisesti osan tulevista interferonia säästävistä hoito-ohjelmista. Niiden potentiaalista huolimatta NS5A:n estäjien yksityiskohtainen vaikutusmekanismi on kuitenkin epäselvä. Niiden mekanismien tutkimiseksi vertasimme niiden antiviraalisen suppression kinetiikkaa muiden DAA-luokkien kinetiikkaan käyttäen hepatiitti C -viruksen genotyypin 1a soluviljelyssä infektoituvaa virusta H77S.3.", "Teimme yksityiskohtaisia kineettisiä analyysejä hepatiitti C -viruksen elinkaaren tietyistä vaiheista käyttäen soluviljelmiä, joita inkuboitiin proteaasinestäjillä, polymeraasinestäjillä tai NS5A:n estäjillä. Testit suunniteltiin mittaamaan aktiivista viruksen RNA-synteesiä ja RNA:n tasaista määrää, polyproteiinisynteesiä, virionin kokoamista ja infektiivisen viruksen tuotantoa.", "Korkeasta tehostaan huolimatta NS5A:n estäjät estivät viruksen RNA-synteesiä hitaasti proteaasi- tai polymeraasinestäjiin verrattuna. Vuorokauden kuluessa NS5A-inhibiittorin lisäämisestä polyproteiinisynteesi väheni < 50 %, jopa mikromolaarisilla pitoisuuksilla. Sitä vastoin viruksen vapautumisen estäminen NS5A:n estäjillä oli voimakasta ja nopeaa, ja esto alkoi jo 2 tunnin kuluttua. Solut, joita inkuboitiin NS5A-inhibiittoreilla, tyhjenivät nopeasti solunsisäisestä infektiivisestä viruksesta ja RNA:ta sisältävistä hepatiitti C -viruspartikkeleista, mikä osoittaa viruksen kokoamisen estymistä.

**Tulos**

Paljastavatko kineettiset analyysit tehokkaan ja varhaisen hepatiitti C -viruksen kokoonpanon estämisen NS5A-inhibiittoreilla?

**Esimerkki 9.2109**

Aiemmissa magneettikuvaustutkimuksissa on osoitettu lisääntyneitä rautakerrostumia multippeliskleroosipotilaiden (MS-potilaiden) tyvitumakkeissa. Ei ole kuitenkaan selvää, liittyvätkö nämä muutokset kehon nesteiden rautametabolian muutoksiin.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, eroavatko kliinisesti eristetyn oireyhtymän (CIS) ja MS-potilaiden aivo-selkäydinnesteen ja seerumin rautametabolian merkkiaineet kontrolleista ja miten ne liittyvät kliinisiin ja kuvantamisparametreihin.', 'Analysoimme seerumin ferritiiniä, transferriiniä ja liukoista transferriinireseptoria sekä aivoselkäydinnesteen ferritiiniä ja transferriiniä nefelometrialla ei-aneemisilla CIS-potilailla (n=60) tai MS-taudin varhaisvaiheessa olevilla potilailla (n=14) ja 68:lla kontrollihenkilöllä. CIS/MS-tapauksissa arvioimme lisäksi T2-leesioiden kuormitusta.", "CIS/MS-tapauksissa CSF:n transferriini oli merkitsevästi alentunut kontrolliryhmiin verrattuna (p<0,001), kun taas seerumissa ei havaittu merkitseviä eroja. Korkeammat CSF:n transferriinipitoisuudet korreloivat alhaisempien fyysisen invaliditeetin pisteiden kanssa (r= -0,3, p<0,05). CSF:n transferriinipitoisuudet eivät korreloineet muiden kliinisten tietojen ja T2-leesioiden kuormituksen kanssa.

**Tulos**

Ovatko aivo-selkäydinnesteen transferriinipitoisuudet alentuneet potilailla, joilla on varhaisessa vaiheessa oleva multippeliskleroosi?

**Esimerkki 9.2110**

Tutkimuksen tavoitteena oli tarkistaa varhaisen ja lopullisen radiojodihoidon tulokset Gravesin tautia sairastavilla potilailla, joille annettiin 131I-laskettu annos kilpirauhasen euthyreoosin saavuttamiseksi.", "Analysoimme retrospektiivisesti 639 potilasta, joilla oli Gravesin tauti ja joita hoidettiin yhdellä tai useammalla 131I-lasketulla annoksella.". Tulokset raportoidaan annoskohtaisesti. Ensimmäisen annon osalta tulos liittyy annoksen laskemiseen käytettyihin parametreihin ja potilaiden käytettävissä oleviin ominaisuuksiin. Epäonnistumiset ja kilpirauhasen vajaatoiminnan alkaminen arvioidaan.", "Keskimääräinen 10 mCi:n annos osoittaa suurta tehokkuutta: 75 % potilaista parani yhden annoksen jälkeen ja 88 % kahden annoksen jälkeen. Epäonnistumisista 84,1 % tapahtui keskimäärin 0,34±0,23 vuoden kuluessa, ja niitä esiintyi useammin suurten rauhasten, kiihtyneen rauhasensisäisen radiojodin vaihtuvuuden, ophtalmopatian, kilpirauhaslääkkeiden antamisen yhteydessä ennen 131I-hoitoa. Kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavista potilaista 39,8 % diagnosoitiin ensimmäisen vuoden aikana. Alkuvaiheen jyrkän nousun jälkeen kilpirauhasen vajaatoiminta yleistyi hitaammin, arviolta 3,8 %:n vuotuisen nousun ollessa 3,8 % 10 vuoteen asti ja 1,8 % myöhemmin. Vielä seurannassa olleilla potilailla kilpirauhasen vajaatoiminta havaittiin noin puolella väestöstä 10 vuoden kuluttua ja kolmanneksella 25 vuoden kuluttua.

**Tulos**

Onko 131I-hoito ja Gravesin tauti pitkäaikaisessa seurannassa : euthyroidismi sopiva tavoite . Kokemuksemme?

**Esimerkki 9.2111**

Reaktiiviset happilajit (ROS) liittyvät ikääntymiseen. Astaksantiini (AST) on vahva antioksidantti, ja sen on raportoitu ehkäisevän erilaisia ROS:n aiheuttamia sairauksia. Tässä tutkimuksessa selvitimme AST:n vaikutusta ikään liittyviin äänihuulten histologisiin ja mRNA-muutoksiin.", "Prospektiivinen eläinkoe, jossa on kontrolli.", "Kuuden kuukauden ikäisiä Sprague-Dawley-rotteja ruokittiin normaalilla jauhemaisella ruokavaliolla, johon oli lisätty 0,01 % (w/w) AST:tä (ikääntyneiden AST-käsiteltyjen ryhmä) tai ilman AST:tä (ikääntyneiden näennäisryhmä). 12 kuukauden ruokinnan jälkeen kurkunpäät otettiin talteen histologiaa, 4-hydroksi-2-nonenaalin (4-HNE) immunohistokemiallista havaitsemista ja kvantitatiivista reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiota varten perustason fibroblastikasvutekijän (bFGF) ja hepatosyyttikasvutekijän (HGF) määrittämiseksi. Kolmentoista viikon ikäisiä rottia käytettiin nuorena kontrolliryhmänä (nuori ryhmä).", "4-HNE:n, hapetusstressin merkkiaineen, ilmentyminen lisääntyi merkittävästi kahdessa ikääntyneessä ryhmässä verrattuna nuoreen ryhmään. Histologinen tutkimus osoitti, että hyaluronihapon laskeuma lamina propria -kalvossa (LP) väheni merkittävästi ikääntyneiden sham-käsitellyssä ryhmässä verrattuna nuoreen ryhmään, mutta ikääntyneiden AST-käsitellyn ryhmän ja nuoren ryhmän välillä ei havaittu merkittävää eroa. bFGF:n ja HGF:n mRNA-ekspressiossa ei ollut merkittäviä eroja ikääntyneen AST-käsitellyn ryhmän ja nuoren ryhmän välillä, vaikka näiden geenien ilmentyminen väheni merkittävästi ikääntyneessä sham-käsitellyssä ryhmässä verrattuna nuoreen ryhmään.

**Tulos**

Vaikuttaako AST-valmiste ikään liittyviin äänihuulten muutoksiin rotan mallissa?

**Esimerkki 9.2112**

Neurofibromatoosin alatyypille, schwannomatoosille, on ominaista useat hyvänlaatuiset, ei-vestibulaariset, ei-intradermiset schwannoomat. Vaikka kasvainsuppressori SMARCB1-geeni on usein tunnistettu geneettiseksi syyksi puolessa familiaalisista ja ~10 %:ssa sporadisista schwannomatoositapauksista, useimmissa muissa tapauksissa muita aiheuttajageenejä ei ole vielä löydetty. Tässä tutkimuksessa luonnehdimme erään sellaisen schwannomatoosiperheen genomia, jossa SMARCB1-geeni ei ole konstitutionaalisesti inaktivoitunut, tutkiaksemme uusia genomimuutoksia, jotka altistavat yksilöt familiaaliselle taudille.", "Teimme koko genomin/eksomin sekvensoinnin sekä schwannomatoosiin sairastuneiden että normaalien perheenjäsenten genomista DNA:sta.", "Tunnistimme uuden missense-mutaation (p.Asp208His; c.622G>C) koentsyymi Q10:n (CoQ10) biosynteesin monooksygenaasi 6 -geenissä (COQ6) schwannomatoosia sairastavilla perheenjäsenillä. COQ6-mutaatioiden haitalliset vaikutukset validoitiin, koska ne eivät komplementoituneet coq6-puutteellisessa hiivamutaatiossa. Tutkimuksemme osoitti lisäksi, että COQ6:n haploinsuffisienssi saattaa johtaa CoQ10:n puutteeseen ja reaktiivisten happilajien krooniseen ylituotantoon Schwannin soluissa.

**Tulos**

Liittyykö COQ6:n ituradan missense-mutaatio alttiuteen sairastua familiaaliseen schwannomatoosiin?

**Esimerkki 9.2113**

Ultraviolettisäteilylle altistumisen vähentäminen voi vähentää melanoomariskiä perinnöllisen melanooman yhteydessä. Ei tiedetä, edistävätkö geneettinen neuvonta ja CDKN2A/p16-mutaatiotilanteen ilmoittaminen testeissä valonsuojaussuositusten noudattamista pitkällä aikavälillä, erityisesti mutaation kantajilla, jotka eivät ole sairastuneet.", "Tässä tutkimuksessa arvioitiin kahden vuoden kuluttua melanooman geenitestauksesta tapahtuneita muutoksia auringonsuojauskäytännöissä (aurinkovoide, valolta suojaava vaatetus ja ultraviolettisäteilyn välttäminen) 37 jäsenen keskuudessa, jotka kuuluivat kahteen CDKN2A/p16-lajiin (10 ei-sairastunutta kantajaa, 11 sairastunutta kantajaa, 16 ei-sairastunutta ei-sairastunutta kantajaa; vastausprosentti = 64.".9 % kelvollisista osallistujista).", "Monimuuttujainen profiilianalyysi osoitti, että kaikki kolme osallistujaryhmää raportoivat lisääntyneistä päivittäisistä rutiinikäytännöistä aurinkosuojauksen suhteen 2 vuotta melanooman geenitestauksen jälkeen (P < 0,02). 96,9 % raportoi, että vähintään yksi aurinkosuojauskäytäntö oli osa heidän päivittäisiä rutiinejaan, kun se oli 78,1 % lähtötilanteessa (P < 0,015). Tartunnan kantajat (P < 0,024) ja tartunnan kantajat (P < 0,027) ilmoittivat huomattavasti useammin käyttävänsä valolta suojaavaa vaatetusta. Vaikutuksen saaneet kantajat noudattivat edelleen kaikkia aurinkosuojauskäyttäytymistapoja. Ilmoitetut auringonpolttamat viimeisten 6 kuukauden aikana vähenivät merkittävästi (P < 0,018).

**Tulos**

Ilmoittavatko sairastumattomat perheenjäsenet parannuksia päivittäisessä rutiininomaisessa auringonsuojelussa 2 vuotta melanooman geenitestauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.2114**

Tutkimme GALNT4:n ilmentymisen kliinistä merkitystä potilailla, joilla on kirkassoluinen munuaissolusyöpä.", "Tähän tutkimukseen osallistui 104 potilasta, joille tehtiin kuratiivinen nefrektomia Zhongshanin sairaalassa Shanghaissa vuonna 2004. Kohortista 23 potilasta kuoli tautiin, 33 sairasti uusiutumista ja 3 kuoli muusta syystä. GALNT4-tiheys arvioitiin immunohistokemiallisesti potilasnäytteistä. Univariaattisia ja monimuuttujaisia Cox-malleja sekä ROC-analyysiä käytettiin analysoimaan ennustetekijöiden vaikutusta kokonaiselossaoloon ja uusiutumattomaan eloonjäämiseen. Kaplan-Meierin analyysi, jossa käytettiin log-rank-testiä, tehtiin alaryhmien välisten kliinisten tulosten vertailemiseksi.", "Kasvaimen sisäinen GALNT4-ekspressio oli merkittävästi alhaisempi kuin peritumorinen ekspressio. Alhainen GALNT4-ekspressio oli yhteydessä huonoon kokonaiselossaoloon ja relapsivapaaseen elossaoloon (p = 0,001 ja 0,004). Kasvainsisäinen GALNT4-ekspressio, joka korreloi negatiivisesti kasvaimen koon (p = 0,032), nekroosin (p\xa0=\xa00,013) ja TNM-vaiheen (p = 0,017) kanssa, oli itsenäinen ennusteellinen indikaattori kokonaiselossaolon ja uusiutumattoman elossaolon suhteen (HR 3,088, p = 0,020 ja 2,173, p = 0,047). TNM-vaiheistusjärjestelmän laajentaminen GALNT4:n ilmentymisen mukaan osoitti parempaa ennustearvoa kokonaiselossaolon ja uusiutumattoman elossaolon suhteen (AUC 0,786, p = 0,029 ja 0,761, p = 0,040).

**Tulos**

Ennustaako gALNT4 kliinistä lopputulosta potilailla, joilla on selkeäsoluinen munuaissolusyöpä?

**Esimerkki 9.2115**

Ihmisen sytomegalovirus (HCMV) voi aiheuttaa synnynnäisen infektion, johon liittyy neurologisen vamman riski. Äidin ja sikiön väliseen tartuntaan liittyy istukkatulehdus. 5-lipoksygenaasi (5-LO) on keskeinen entsyymi leukotrieenien (LT) biosynteesissä, jotka ovat proinflammatorisia välittäjäaineita. Tässä tutkimuksessa tutkittiin HCMV-infektion vaikutusta 5-LO:n ilmentymiseen ja Leukotrieeni-B4:n (LTB4) induktioon ihmisen istukoissa ja napanuoran laskimoiden endoteelisoluissa (HUVEC).", "Seitsemän istukkaa, jotka olivat peräisin sikiöistä, joilla oli synnynnäinen HCMV-infektio ja aivovaurio, ja kuusi kontrolliryhmää värjättiin HCMV:n välittömän varhaisen varhaisvaiheen antigeenillä (HCMV-IEA) ja 5-LO:lla immunohistokemiallisesti. 5-hydroksieikosatetraeenihappoa (5-HETE) ja LTB4:ää mitattiin ex vivo HCMV-infektoitujen istukoiden histokulttuureista saadusta viljelmien supernatantista nestekromatografialla. In vitro HCMV-infektoiduista HUVEC-soluista analysoitiin 5-LO:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymistä reaaliaikaisella PCR:llä ja immunofluoresenssivärjäyksellä.", "HCMV-IEA:ta esiintyi runsaasti kaikissa HCMV-infektoiduissa istukoissa, mutta sitä ei esiintynyt kontrolliistukoissa. 5-LO:n ilmentyminen oli suurempaa HCMV-infektoitujen istukoiden endoteeli- ja sileälihassoluissa kuin kontrolliistukoissa. HCMV-infektio indusoi LTB4:n ylöspäin suuntautuvaa säätelyä ex vivo istukkanäytteissä, joissa LTB4:n pitoisuudet olivat korkeammat 72 tunnin kuluttua kuin kontrolleissa (p = 0,002). In vitro 5-LO:n transkripti- ja proteiiniekspressio indusoitui merkittävästi HCMV-infektoituneissa HUVEC:issä verrattuna kontrolliviljelmiin (p = 0,036).

**Tulos**

Indusoiko ihmisen sytomegalovirusinfektio leukotrieeni B4:n ja 5-lipoksygenaasin ilmentymistä ihmisen istukassa ja napanuoran endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.2116**

Ennustetun postoperatiivisen (ppo) pakotetun uloshengitystilavuuden (FEV1%) tai keuhkojen diffuusiokapasiteetin hiilimonoksidille (DLCO%) ollessa <40% on perinteisesti katsottu merkitsevän suurta lobektomian riskiä, koska postoperatiivinen sairastuvuus ja kuolleisuus ovat lisääntyneet. Nämä suositukset ovat kuitenkin suurelta osin peräisin ajalta ennen videoavusteista thoraxkirurgiaa (VATS). Oletimme, että VATS-lobektomiaan liittyisi hyväksyttävä sairastuvuus ja kuolleisuus ppoFEV1-% ja ppoDLCO% -arvoilla\xa0<\xa040%.", "PpoFEV1-% ja ppoDLCO% laskettiin keuhkosyövän vuoksi avo- tai VATS-lobektomian läpikäyneille potilaille Society of Thoracic Surgeons General Thoracic -tietokannasta vuosina 2009-2011. Univariaattisia vertailuja, monimuuttuja-analyysejä ja 1:1 propensity matching suoritettiin.", "Yhteensä 13 376 potilaalle tehtiin lobektomia (50,9 % avoin, 49,1 % VATS). Alentunut ppoFEV1-% ja ppoDLCO-% olivat kumpikin riippumattomia ennusteita sekä kardiopulmonaalisille komplikaatioille että kuolleisuudelle avoimessa ryhmässä (kaikki P ≤ .008). VATS-ryhmässä ppoFEV1% oli komplikaatioiden (P\xa0=\xa0,001) mutta ei kuolleisuuden (P\xa0=\xa0,77) riippumaton ennustaja, ja ppoDLCO% oli komplikaatioiden (P\xa0=\xa0,046) ja kuolleisuuden (P\xa0=\xa0,008) riippumaton ennustaja. PpoFEV1-%:n tai ppoDLCO-%:n pienentyessä komplikaatiot ja kuolleisuus lisääntyivät nopeammin avoimessa lobektomiassa kuin vastaavassa VATS-ryhmässä (n\xa0=\xa04215 kumpikin). Potilailla, joiden ppoFEV1%\xa0<\xa040%, kuolleisuus oli suurempi avoimessa (4,8%) kuin vastaavassa VATS-ryhmässä (0,7%, P\xa0=\xa0,003). Samanlaisia tuloksia saatiin myös ppoDLCO%\xa0<\xa040%:n osalta (5,2 % avoimesti, 2,0 % VATS, P\xa0=\xa0,003). Komplikaatioiden määrä oli merkittävästi suurempi ppoFEV1%\xa0<\xa040%:lla avoimessa (21,9 %) kuin vastaavassa VATS-ryhmässä (12,8 %, P\xa0=\xa0,005), ja samankaltaisia tuloksia saatiin myös ppoDLCO%\xa0<\xa040%:lla (14,9 % avoimessa, 10,4 % VATS:lla, P\xa0=\xa0,016).

**Tulos**

Liittyykö thorakoskooppinen lobektomia hyväksyttävään sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen potilailla, joiden ennustettu postoperatiivinen pakotettu uloshengitystilavuus 1 sekunnissa tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti on alle 40 % normaalista?

**Esimerkki 9.2117**

Useat verkkokalvon iskeemiset sairaudet voivat aiheuttaa neovaskulaarista glaukoomaa (NVG). Trabekulektomia mitomysiini C:llä (MMC) on suhteellisesti parempi hoitomuoto NVG:tä sairastavien silmien hoidossa kuin muut glaukoomaleikkaukset. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa MMC:llä tehdyn trabekulektomian tulokseen NVG:n hoidossa.", "43 potilaan (26 miestä ja 17 naista) 49 NVG-silmälle tehtiin MMC:llä tehty primaarinen trabekulektomia. Keskimääräinen seuranta-aika oli 16,8 ± 8,1 kuukautta (vaihteluväli 6-34 kuukautta). 21 potilaan 21 silmää sai intravitreaalista bevasitsumabia (IVB) 3,6 ± 1,8 päivää ennen MMC:llä tehtyä trabekulektomiaa. Kaplan-Meierin eloonjäämiskäyräanalyysia käytettiin kumulatiivisen onnistumistodennäköisyyden yhteenvetona. Leikkaustuloksen ja seuraavien leikkaustekijöiden välistä yhteyttä tutkittiin monimuuttuja-analyysillä: sukupuoli, ikä, aiempi panretinaalinen fotokoagulaatio, aiempi kaihileikkaus, aiempi vitrektomia, preoperatiivinen IVB, NVG toisessa silmässä ja postoperatiiviset komplikaatiot (hyphema, suonikalvon irtoaminen ja fibriinin muodostuminen).", "Eloonjäämisprosentti oli 83,7 % kuuden kuukauden jälkeen, 70,9 % 12 kuukauden jälkeen ja 60,8 % 24 kuukauden jälkeen. Kaplan-Meierin eloonjäämiskäyrät osoittivat, että eloonjäämisasteessa ei ollut merkittävää eroa silmien, joissa oli preoperatiivinen IVB (n = 21), ja silmien, joissa ei ollut preoperatiivista IVB:tä (n = 28), välillä (p = 0,14). Moninkertainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että postoperatiivinen hyphema (odds ratio, 6,54; 95 %:n luottamusväli, 1,41-35,97) liittyi merkitsevästi leikkaustulokseen (p = 0,02).

**Tulos**

Onko hyphema riskitekijä trabekulektomian epäonnistumiselle neovaskulaarisessa glaukoomassa : retrospektiivinen analyysi?

**Esimerkki 9.2118**

Arvioida endoteelin, T-solujen ja fibroblastien vuorovaikutukseen osallistuvien tekijöiden seerumiprofiilia potilailla, joilla on Raynaud'n ilmiö (RP), johon liittyy kynsinauhojen vodeokapillaaroskopian (NVC) sklerodermaalöydös ja/tai systeemisen skleroosin (SSc) merkkiaineena olevia autovasta-aineita.", "Liukoisen solujen välisen adheesiomolekyylin-1 (sICAM-1), liukoisen verisuonten adheesiomolekyylin-1 (sVCAM-1), CCL2:n, CXCL8:n, IL-13:n, IL-33:n ja transformoivan kasvutekijä-β:n (TGF-β) seerumipitoisuudet mitattiin 24:ltä varhaisvaiheen SSc-potilaalta, 48:lta varmalta SSc-potilaalta ja 24:ltä nivelrikko-/ibromyalgia-kontrollitutkimuksen potilaalta multipleksisellä suspensio-immunomäärityksellä. Kaikilta SSc-potilailta tutkittiin prekliinisen ja kliinisen elinvaurion, SSc-merkkiautovasta-aineiden ja NVC-poikkeavuuksien esiintyminen/puuttuminen.", "Seerumin sICAM-1-, CCL2-, CXCL8- ja IL-13-arvot olivat lisääntyneet kaikilla SSc-potilailla kontrolleihin verrattuna, ja ne olivat samansuuntaisia taudin alaryhmän vaikeusasteen kanssa (varhais-SSc < rajoitettu ihoscc-tauti < diffuusi ihosc-tauti; p \u2009< \u2009.0001). Yllättäen IL-33 oli merkittävästi korkeampi varhaisen SSc:n potilailla verrattuna sekä kontrolleihin (p\u2009<\u20090.01) että lopulliseen SSc:hen (p\u2009<\u20090.05). Varhaisessa SSc:ssä tutkituissa merkkiaineissa ei ollut eroja arvioitujen toiminnallisten ja serologisten ominaisuuksien mukaan.

**Tulos**

Onko varhaisessa vaiheessa oleva systeeminen skleroosi : endoteelin , T-solujen ja fibroblastien väliseen vuorovaikutukseen osallistuvien tekijöiden seerumiprofiilien profilointi merkkinä kohonneista interleukiini-33-tasoista?

**Esimerkki 9.2119**

Reaktiiviset happilajit (ROS) ovat mukana monissa soluprosesseissa. Kuitenkin vain harvoissa tutkimuksissa on tutkittu ROS:ien syntymistä ja toimintaa ihmisen alkion verisuonten kehityksessä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin ROS:n lähteitä ja niiden roolia ihmisen alkion kantasolujen (hESC) verisuonten erilaistumisessa.", "HESC:ien verisuonten erilaistumisen aikana CD34(+)-soluilla oli lepoon liittyvä geeniekspressioprofiili ja suuri osa näistä soluista oli G0-vaiheessa. Lisäksi ROS-tasot, jotka syntyivät pääasiassa NOX4:n kautta, olivat huomattavasti korkeammat hESC:stä peräisin olevissa CD34(+)-soluissa kuin hESC:stä peräisin olevissa CD34(-)-soluissa. Sen määrittämiseksi, aiheuttavatko liialliset ROS-tasot hESC-peräisten CD34(+)-solujen lepotilan, ROS-tasoja vähennettiin maltillisesti seleenillä tioredoksiinireduktaasin ja glutationiperoksidaasin antioksidanttitoiminnan tehostamiseksi. Verrattuna käsittelemättömiin CD34(+)-soluihin seleenillä käsitellyissä CD34(+)-soluissa havaittiin muutoksia geeniekspressiossa, jotka suosivat solusyklin etenemistä, ja niiden proliferaatio oli suurempi ja G0-vaiheessa olevien solujen osuus pienempi. Näin ollen seleenikäsittely lisäsi hESC:stä peräisin olevien CD34(+)-solujen määrää ja tehosti siten hESC:ien erilaistumista verisuonten endoteeli- ja sileälihassoluiksi.

**Tulos**

Säätelevätkö reaktiiviset happilajit ihmisen alkion kantasoluista peräisin olevien CD34-positiivisten solujen rauhoittumista?

**Esimerkki 9.2120**

Autoimmuunihepatiitti (AIH) on harvinainen autoimmuunimaksa-sairaus, jonka etiologiaa ei tunneta. Käytimme genominlaajuista lähestymistapaa yksilöidäksemme geneettisiä variantteja, jotka altistavat AIH:lle.", "Teimme genominlaajuisen assosiaatiotutkimuksen, johon osallistui 649 alankomaalaista aikuista, joilla oli AIH-tyypin 1 sairaus, ja 13 436 kontrollia. Alkuperäisiä assosiaatioita analysoitiin edelleen riippumattomassa replikaatiopaneelissa, johon kuului 451 AIH-tyypin 1 potilasta Saksassa ja 4103 kontrollia. Teimme assosiaatioanalyysin myös löytökohortissa käyttäen laskennallisia genotyyppejä suuren histokompatibiliteettikompleksin alueella.", "Yhdistimme AIH:n suuren histokompatibiliteettikompleksin alueen varianttiin rs2187668 (P = 1,5 × 10(-78)). Tämän variantin analyysi löytökohortissa tunnisti HLA-DRB1\*0301 (P = 5,3 × 10(-49)) ensisijaiseksi alttiusgenotyypiksi ja HLA-DRB1\*0401 (P = 2,8 × 10(-18)) toissijaiseksi alttiusgenotyypiksi. Yhdistimme AIH:n myös SH2B3- (rs3184504, 12q24; P = 7,7 × 10(-8)) ja CARD10- (rs6000782, 22q13.1; P = 3,0 × 10(-6)) variantteihin. Lisäksi havaittiin voimakas assosiaatiosignaalin inflaatio muihin immuunivälitteisiin sairauksiin, kuten primaariseen sklerosoivaan kolangiittiin ja primaariseen sappikirroosiin, liittyvien yksinukleotidipolymorfismien kanssa, mutta ei muihin geneettisiin ominaisuuksiin liittyvien yksinukleotidipolymorfismien kanssa.

**Tulos**

Tunnistetaanko genominlaajuisessa assosiointitutkimuksessa variantteja, jotka liittyvät autoimmuunihepatiitti tyyppi 1:een?

**Esimerkki 9.2121**

Selvittää, onko motorinen kehitys 3 kuukauden iässä yhteydessä kognitiivisiin, motorisiin ja käyttäytymiseen liittyviin tuloksiin terveillä lapsilla varhaiskouluiässä.", "Tähän kohorttitutkimukseen osallistui 74 tervettä terminaalivuoden aikana syntynyttä lasta (44 miestä, 30 naista; raskauden keski-ikä 40,1 vk, vaihteluväli 38,0-42,6 vk). Arvioimme videonauhoituksista (mediaani 12,9 vk, vaihteluväli 9,3-18,6 vk) levottomien liikkeiden laatua ja laskimme motorisen optimaalisuuden pistemäärän. Kouluiässä (mediaani 5 v 11 kk, vaihteluväli 5 v 8 kk - 7 v 6 kk) teimme yksityiskohtaisia kognitiivisia, motorisia ja käyttäytymiseen liittyviä arvioita. Tutkimme, olivatko motorisen kehityksen näkökohdat yhteydessä toiminnallisiin tuloksiin.", "Iänmukainen motorinen repertuaari, erityisesti antigravitaatio-, jalkojen keskilinjan ja manipulaatioliikkeiden esiintyminen, oli yhteydessä huonompaan kognitioon, kun taas vaihtelevat sormiasennot olivat yhteydessä parempaan kognitioon.", "Motorinen repertuaari, erityisesti antigravitaatio-, jalkojen keskilinjan ja manipulaatioliikkeiden esiintyminen, oli yhteydessä huonompaan kognitioon. Lapsilla, joilla oli yksitoikkoinen samanaikainen motorinen repertuaari, oli paremmat pallotaidot, mutta heillä esiintyi enemmän käytösongelmia. Antigravitaalisten liikkeiden esiintyminen oli yleensä yhteydessä epänormaaliin tunnistamiseen (odds ratio [OR] 4,4, 95 %:n luottamusväli [CI], 0,9-21; R(2) = 0,17; p=0,070), kun taas vaihtelevien sormien asentojen puuttuminen oli yhteydessä rajalliseen ja epänormaaliin visuaalis-avaruudelliseen hahmottamiseen (OR 20, 95 %:n CI, 1,7-238; R(2) = 0,39; p=0,018).

**Tulos**

Onko 3 kuukauden ikäisten terveiden terminaalivuodesta syntyneiden vauvojen motorinen kehitys yhteydessä kognitiivisiin ja käyttäytymiseen liittyviin tuloksiin varhaiskouluiässä?

**Esimerkki 9.2122**

Vaikka seriiniproteaasit ja proteaasiaktivoidun reseptorin 2 (PAR2) agonistit aiheuttavat tulehdusta ja kipua, proinflammatoristen ja algeettisten ärsykkeiden aktivoimien proteaasien kirjo ja niiden osuus tulehduskipuun on epävarma.", "Proteaasiaktiivisuutta luonnehdittiin hiirillä entsyymimäärityksillä ja selektiivisillä inhibiittoreilla, kun hiirille oli injisoitu istukan sisäisesti formaliinia, bradykiniiniä, PAR2:n aktivoivaa peptidiä (PAR2 activating peptide, AP) tai ajoneuvoa. Määritettiin näiden proteaasien ja hiiren rekombinanttitripsiini 4:n kyky pilkkoa PAR2:n fragmentteja ja aktivoida PAR2 solulinjoissa. Proteaasi-inhibiittoreita ja PAR2 (-/-) -hiiriä käytettiin arvioimaan proteaasien ja PAR2:n osuutta kipuun ja tulehdukseen.", "Formaliinin, bradykiniinin tai PAR2-AP:n istutussisäinen injektio johti sellaisten proteaasien aktivoitumiseen, jotka olivat herkkiä seriiniproteaasin estäjälle, melagatraanille, mutta resistenttejä soijapavun trypsiinin estäjälle (SBTI). Melagatraani esti hiiren trypsiiniä 4, joka hajotti SBTI:tä. Tulehtuneissa kudoksissa syntyneet proteaasit pilkkovat PAR2:sta peräisin olevia peptidejä. Nämä proteaasit ja trypsiini 4 lisäsivät [Ca(2+) ]i:tä PAR2-transfektoiduissa mutta ei transfektoimattomissa soluissa, ja melagatraani esti tämän aktiivisuuden. Melagatraani tai PAR2-deleetio tukahdutti plantaarisella formaliinilla, bradykiniinillä ja PAR2-AP:llä aikaansaadun turvotuksen ja mekaanisen yliherkkyyden, mutta sillä ei ollut vaikutusta kapsaisiinin aiheuttamaan kipuun.

**Tulos**

Välittävätkö seriiniproteaasit ja proteaasiaktivoitu reseptori 2 erilaisten ärsykkeiden proinflammatorisia ja algeettisia vaikutuksia?

**Esimerkki 9.2123**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia tauriinilisän vaikutuksia homokysteiinin (Hcy) aineenvaihduntaan ja maksavaurioon rotilla, joita ruokittiin koliinipuutteisella ruokavaliolla.", "Kolmekymmentä rottaa jaettiin kolmeen ryhmään (n=10), jotka saivat 4 viikon ajan yhtä seuraavista ruokavalioista: kontrolliruokavalio (C), koliinipuutteinen ruokavalio (CDD) tai koliinipuutteinen ruokavalio, jota täydennettiin tauriinilla (CDDT). CDD ja CDDT koostuivat AIN-93:sta ilman suositeltua 2,5 %:n koliinipitoisuutta, ja CDDT:tä täydennettiin 2,5 %:n tauriinipitoisuudella.", "Neljän viikon CDD:n nauttiminen johti plasman Hcy-pitoisuuden merkittävään kasvuun (50 %) sekä maksan S-adenosyylimetioniinipitoisuuden (SAM) ja S-adenosyylimetioniini/S-adenosyylihomokysteiini-suhteen vähenemiseen. Plasman metioniini- ja kysteiinipitoisuuksissa ei havaittu muutoksia kontrolliryhmään verrattuna. Neljän viikon CDD:n nauttiminen aiheutti myös merkittävää (P<0,05) nousua maksan kokonaisrasvapitoisuuksissa, maksan malondialdehydissä (MDA) ja plasman alaniiniaminotransferaasipitoisuuksissa (ALT). Lisäksi CDD:tä saaneilla rotilla havaittiin vähentyneitä maksan glutationin (GSH) tasoja ja pelkistyneen ja hapettuneen glutationin suhdetta (GSH/GSSG) verrattuna kontrolleihin. CDD:n tauriinilisäys normalisoi remetyloitumisreittiin osallistuvia geenejä, BHMT:tä ja CHDH:ta, joita pelkkä CDD oli heikentänyt. Tauriinilisäys ei kuitenkaan estänyt CDD:n aiheuttamia Hcy-aineenvaihdunnan häiriöitä ja maksavaurioita. CDD:hen lisätty tauriini aiheutti myös PEMT:n, CHKa:n ja CHKb:n, jotka ovat keskeisiä fosfatidyylikoliinin (PC) synteesiin ja maksan rasvan kertymiseen osallistuvia geenejä, vähentyneen ilmentymisen.

**Tulos**

Vähentääkö tauriinilisäys homokysteiinipitoisuuksia ja koliinipuutteisen ruokavalion aiheuttamaa maksavauriota?

**Esimerkki 9.2124**

Hypertensio on eteisvärinän riskitekijä. Reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivoituminen näyttää olevan osallisena eteisten laajentumisessa, jolloin vapautuu eteis- ja aivojen natriureettisia peptidejä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ambulatorisen verenpaineen ja natriureettisten peptidien pitoisuuksien yhteyttä vasemman eteisen kokoon normotensiivisillä henkilöillä, joilla on idiopaattinen eteisvärinä.", "Tämä oli poikkileikkaustutkimus potilailla, joilla oli idiopaattinen eteisvärinä. Tutkimuksen aikana kirjattiin seuraavat mittaukset: verenpaine toimisto- ja 24 tunnin ambulatoriossa, eteis- ja aivojen natriureettiset peptidit, plasman reniini, aldosteroni ja angiotensiinikonvertaasientsyymi.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 48 potilasta (keski-ikä 55 [10] vuotta; 70,6 % miehiä). Keskimääräiset verenpainearvot toimistossa istuen olivat 132,49 (14,9)/80,96 (9,2) mmHg. Keskimääräiset 24 tunnin ambulatoriset systoliset ja diastoliset verenpainearvot olivat 121,10 (8,3)/72,11 (6,8) mmHg (päivällä 126,8 [9,7]/77,58 [7,9] mmHg; yöllä 114,56 [11,6]/68,6 [8,8] mmHg). Vasemman eteisen koon kasvu oli selvästi havaittavissa korkeampien ambulatoristen verenpainearvojen myötä, mikä oli tilastollisesti merkitsevää yöaikaan mitattujen arvojen osalta (r=0,34; P=.020 systolisen osalta ja r=0,51; p=.0001 diastolisen osalta). Eteisnatriureettisen peptidin ja yöaikaisen systolisen (r=0,297; P=,047) ja diastolisen (r=0,312; P=,037) verenpaineen välillä havaittiin merkitsevä korrelaatio. Merkittäviä korrelaatioita havaittiin myös vasemman eteisen koon ja eteisnatriureettisen peptidipitoisuuden (r=0,577; p<.0001) sekä aivojen natriureettisen peptidipitoisuuden (r=0,379; P=.012) välillä.

**Tulos**

Liittyykö yöllinen ambulatorinen verenpaine eteisen remodellingiin ja neurohormonaaliseen aktivoitumiseen potilailla, joilla on idiopaattinen eteisvärinä?

**Esimerkki 9.2125**

Arvioida, ennustavatko terapeuttisen hypotermian aikana mitatut seerumin S100B-proteiini ja neuronispesifinen enolaasi neurologista kehitystä 15 kuukauden iässä lapsilla, joilla on vastasyntyneiden enkefalopatia.", "Prospektiivinen pitkittäinen kohorttitutkimus.", "Vastasyntyneiden teho-osasto IV-tasolla erillisessä lastensairaalassa.", "Termiset vastasyntyneet, joilla oli keskivaikea tai vaikea vastasyntyneiden enkefalopatia ja jotka ohjattiin terapeuttiseen hypotermiaan tutkimusjakson aikana.", "Seerumin neuronispesifinen enolaasi ja S100B mitattiin 0, 12, 24 ja 72 tuntia hypotermian jälkeen.", "83:sta mukana olleesta vastasyntyneestä 15 (18 %) kuoli vastasyntyneenä.", "Tutkimukseen osallistuneista lapsista 15 (18 %) kuoli vastasyntyneenä.". Eloonjääneet arvioitiin Bayley Scales of Infant Development-II -mittarilla 15 kuukauden iässä. Tulokset arvioitiin 49:llä 68:sta eloonjääneestä (72 %), kun keski-ikä oli 15,2 ± 2,7 kuukautta. Neurologiset tulokset luokiteltiin Bayley Scales of Infant Development-II Mental Developmental Index- ja Psychomotor Developmental Index -pistemäärillä, jotka kuvastavat kognitiivisia ja motorisia tuloksia. Nelitasoiset tulosluokitukset määriteltiin etukäteen: normaali = psyykkisen kehityksen indeksi/psykomotorisen kehityksen indeksi 1 SD:n sisällä (> 85), lievä = psyykkisen kehityksen indeksi/psykomotorisen kehityksen indeksi alle 1 SD:n (70-85), keskivaikea/vaikea = psyykkisen kehityksen indeksi/psykomotorisen kehityksen indeksi alle 2 SD:n (< 70) tai kuollut. Hypotermian aikana mitatut kohonneet seerumin S100B- ja neuronispesifiset enolaasitasot liittyivät kasvavaan lopputuloksen vakavuuteen sen jälkeen, kun lähtötilanteen ja sosioekonomisten ominaisuuksien vaikutus oli kontrolloitu ordinaalisissa regressiomalleissa. Kognitiivisen lopputuloksen oikaistut kertoimet olivat S100B:n osalta 2,5 (95 % CI, 1,3-4,8) ja neuronispesifisen enolaasin osalta 2,1 (95 % CI, 1,2-3,6), ja motorisen lopputuloksen osalta S100B:n osalta 2,6 (95 % CI, 1,2-5,6) ja neuronispesifisen enolaasin osalta 2,1 (95 % CI, 1,2-3,6).

**Tulos**

Ennustavatko biomarkkerit S100B ja neuronispesifinen enolaasi lopputulosta hypotermiahoitoa saavilla enkefalopatiaa sairastavilla vastasyntyneillä\*?

**Esimerkki 9.2126**

Tavoitteena on johtaa empiirisesti optimaalinen farmakologisen sydän- ja verisuonituen mittari imeväisille, joille tehdään sydänleikkaus ohitusleikkauksella, ja arvioida tämän pistemäärän ja kliinisten tulosten välistä yhteyttä usean laitoksen kohortissa.", "Prospektiivinen, usean laitoksen kohorttitutkimus.", "Prospektiivinen, usean laitoksen kohorttitutkimus.', "Pediatric Cardiac Critical Care Consortiumiin osallistuvien neljän akateemisen lastensairaalan sydämen teho-osastot tutkimusjakson aikana.", "Leikkaushetkellä alle 1-vuotiaat lapset, joita hoidettiin postoperatiivisesti sydämen teho-osastolla.", "Ei ole.", "3191 ohitusleikkauksessa ollutta imeväisikäistä lasta otettiin mukaan peräkkäin marraskuusta 2011 huhtikuuhun 2012. Kaikkien vasoaktiivisten aineiden tuntiannokset kirjattiin ensimmäisten 48 tunnin ajalta sydämen teho-osastolle pääsyn jälkeen. Testattiin useita inotrooppisen pistemäärän johdannaisia, ja ensimmäisen 24 tunnin suurin vasoaktiivis-inotrooppinen pistemäärä analysoitiin edelleen, jotta se olisi yhteydessä kliinisiin tuloksiin. Ensisijaiseen yhdistettyyn "huonoon lopputulokseen" sisältyi vähintään yksi seuraavista muuttujista: kuolleisuus, mekaaninen verenkiertojärjestelmä, sydänpysähdys, munuaisten korvaushoito tai neurologinen vamma. Korkea vasoaktiivis-inotrooppinen pistemäärä määriteltiin empiirisesti vähintään 20:ksi. Monimuuttujainen logistinen regressio tehtiin keskuksen ja potilaan ominaisuuksien kontrolloimiseksi. Potilailla, joilla oli korkea vasoaktiivis-inotrooppinen pistemäärä, oli huomattavasti suurempi todennäköisyys huonoon lopputulokseen (odds ratio, 6,5; 95 % CI, 2,9-14,6), kuolleisuuteen (odds ratio, 13,2; 95 % CI, 3,7-47,6) ja pidentyneeseen ensimmäiseen ekstubaatioon kuluvaan aikaan ja teho-osastolla oloaikaan verrattuna potilaisiin, joilla oli matala vasoaktiivis-inotrooppinen pistemäärä. Stratifioidut analyysit iän (vastasyntynyt vs. pikkulapsi) ja kirurgisen monimutkaisuuden (pieni vs. suuri) mukaan osoittivat samanlaisia yhteyksiä lisääntyneeseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen potilailla, joilla oli korkea vasoaktiivis-inotrooppinen pistemäärä.

**Tulos**

Liittyykö vasoaktiivis-inotrooppinen pistemäärä lapsen sydänleikkauksen jälkeiseen lopputulokseen : Pediatric Cardiac Critical Care Consortium- ja Virtual PICU System -rekisterien analyysi?

**Esimerkki 9.2127**

Perfuusiokuvantamista koskevissa olemassa olevissa tiedoissa oletetaan, että aivoverenvuodon saaneiden potilaiden perihemorraginen vyöhyke (PHZ) on kooltaan tasainen. Tässä tutkimuksessa tutkitaan perihemorragisen vyöhykkeen (PHZ) kokoa potilailla, joilla on lobaarinen ICH, suhteessa hematooman tilavuuteen hoidon aikana perfuusiotietokonetomografian (PCT) avulla.", "Tämä analyysi perustuu aiemmin raportoituun kohorttiin, johon kuului 20 potilasta, joille tehtiin kirurginen poisto lobaarisen SICH:n vuoksi ja joille suoritettiin leikkausta edeltävästi ja varhaisessa vaiheessa postoperatiivista PCT-kuvausta. Aika residuaalifunktion huipun saavuttamiseen (T max) mitattiin 360° kortikaalisen kaistamenetelmän ja singulaarisen arvon hajotuksen perusteella. PHZ:n koko määritettiin ennen ja jälkeen hoidon ja korreloitiin hematooman tilavuuden kanssa.", "Preoperatiivinen keskimääräinen hematooman tilavuus oli 63,0 ml (interkvartiilialueet (IQR) 39,7-99,4 ml), joka korreloi merkitsevästi (r=0,563, p=0,010) PHZ:n keskimääräisen koon kanssa (5,67 cm, IQR 5,44-8,17 cm). Kirurgisen hematooman poiston jälkeen keskimääräinen hematooman tilavuus pieneni 2,5 ml:aan IQR 0,0-9,5 ml, mikä johti myös PHZ:n koon merkittävään pienenemiseen 0,45 cm:iin (IQR 0,0-1,36 cm; p<0,001). Postoperatiivisen hematooman määrän ja PHZ:n koon välillä ei ollut yhteyttä.

**Tulos**

Korreloiko perihemorragisen perfuusiovyöhykkeen laajuus hematooman tilavuuden kanssa potilailla, joilla on lobaarinen aivoverenvuoto?

**Esimerkki 9.2128**

Cullin1 on ubikitiini-E3-ligaasi Skp1/Cullin1/Rbx1/F-box-proteiinikompleksin telineproteiini, joka ubikitinoi monenlaisia proteiineja, jotka osallistuvat biokemiallisiin tapahtumiin, kuten solusyklin etenemiseen, signaalinsiirtoon ja transkriptioon. Cullin1 osallistuu useiden syöpien, kuten melanooman, rintasyövän ja mahasyövän, etenemiseen.", "Tutkiaksemme Cullin1:n roolia ei-pienisoluisen keuhkosyövän (NSCLC) kehittymisessä tutkimme Cullin1:n ilmentymistä 8 parin tuoreissa NSCLC-kudoksissa. Tämän jälkeen rakensimme immunohistokemian (IHC) 114 parafiiniin upotetuille viipaleille ja arvioimme Cullin1:n ilmentymisen ja kliinispatologisten muuttujien sekä potilaiden kokonaiseloonjäämisen välistä korrelaatiota.", "Havaitsimme, että Cullin1 ilmentyi voimakkaasti NSCLC-kudoksissa ja oli merkittävästi yhteydessä NSCLC:n histologiseen erilaistumiseen (P=0,002), kliiniseen vaiheeseen (P=0,010) ja Ki-67:ään (P=0,021). Lisäksi osoitimme vahvan korrelaation korkean Cullin1-ekspression ja huonomman kokonaiselossaololuvun välillä NSCLC-potilailla (P<0,001). Cox-regressioanalyysi osoitti, että Cullin1-ekspressio oli riippumaton ennustetekijä, joka ennusti potilaiden viiden vuoden lopputulosta NSCLC-syövässä (P=0,033).

**Tulos**

Osoittaako Cullin1:n korkea ilmentyminen NSCLC-potilaiden huonoa ennustetta?

**Esimerkki 9.2129**

Arvioitiin mometasonifuroaatin (MF) nanokapseloinnin vaikutusta poly(ε-kaprolaktonin) lipidikapseliin (LNC) sen in vitro-ihon läpäisevyyteen ja tunkeutumiseen.", "Puolikiinteät formulaatiot valmistettiin lisäämällä LNC:n viskositeettia karbomeerillä (Carbopol(®) Ultrez 0,5 % w/v). Kaksi toisiaan täydentävää tekniikkaa (staattinen Franzin diffuusiosolumalli ja Saarbrückenin penetraatiomalli) käytettiin ihon läpäisevyyden/penetraation arviointiin.", "Lääkeaineen vapautumisnopeus väheni nanokapseloinnilla. MF:n ihonläpäisevyyttä säädeltiin nanokapseloinnilla sekä lisäämällä viskositeettia. Lisäksi nanokapseloitua MF:ää sisältävässä formulaatiossa hallittiin syvempiin ihokerroksiin pääsevän lääkeaineen määrää muuttamatta sen kertymistä sarveiskerrokseen.

**Tulos**

Ohjaako nanokapselointi lipidikantaisiin nanokapseliin mometasonifuroaatin ihonläpäisevyyttä ja sen tunkeutumista syvempiin ihokerroksiin?

**Esimerkki 9.2130**

Keskuslaskimoon liittyvien verenkiertoinfektioiden (CLABSI) vähentämiseen liittyy useita ainutlaatuisia haasteita pitkäaikaisessa akuuttihoidossa olevissa sairaaloissa. Potilaat otetaan usein pitkäaikaissairaaloihin, joissa on edellisen sairaalahoidon aikana asennetut keskuslaskimokatetrit, minkä vuoksi pitkäaikaissairaaloissa ei voida valvoa keskuslaskimokatetrien asettamistekniikoita eikä niiden hoitoa ja ylläpitoa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa 2-prosenttista klooriheksidiiniglukonaattiliinaa (CHG) käyttävän menetelmällisen kylvetysmenetelmän vaikutus ja korrelaatio CLABSI-tapausten vähentyneeseen esiintyvyyteen LTACH-populaatiossamme.", "Tässä 105-paikkaisessa LTACH-keskuksessa toteutetussa retrospektiivisessä havainnoivassa laatualoitteessa käytettiin suunnitelma-tutkimus-toimi -menetelmää arvioidakseen tarkistetun, 2-prosenttista CHG:tä käyttävän kylvetysmenetelmän vaikutuksia.", "Tilastollinen merkitsevyys osoitti CLABSI-tapausten vähentyneen 65 prosenttia pilottiyksikössä 6 kuukauden mittaisen alkuperäisen kokeilun jälkeen. Laatualoitteen tuloksia arvioitiin vuoden \xa02012 loppuun asti.

**Tulos**

Vähentääkö laadunparannustoimenpide pitkäaikaisen akuuttihoidon sairaaloiden keskuslaskimoon liittyvien infektioiden määrää?

**Esimerkki 9.2131**

Kirurgit jättävät huomiotta suuret tietomäärät leikkaussalissa, kun niiden määrä ylittää ihmisen henkiset käsittelykyvyt. Kehitimme hammasimplanttileikkauksia varten lisätyn todellisuuden (AR) järjestelmän, joka toimii automaattisena informaatiosuodattimena ja näyttää valikoivasti vain olennaiset tiedot. Tarkoituksena on vähentää informaatiotulvaa ja tarjota intuitiivista kuvaohjausta. Järjestelmää arvioitiin sianruhokokeessa.", "Informaation suodatus on toteutettu sääntöpohjaisella tilannetulkinnalla kuvauslogiikalla. Tulkinta perustuu intraoperatiiviseen etäisyyksien mittaamiseen anatomisten rakenteiden ja hammasporan välillä optisen seurannan avulla. AR:ssa käytetään päähän kiinnitettävää näyttöä, joka kalibroitiin uudella SPAAMiin perustuvalla menetelmällä. Kirurgikohtaisten mieltymysten mukauttamiseksi tarjoamme kaksi vaihtoehtoista näyttöformaattia: Järjestelmä helpotti leikkausta ja osoitti ergonomisia etuja, kuten kyselylomakkeella arvioitiin.", "Järjestelmä helpotti leikkausta ja osoitti ergonomisia etuja, kuten kyselylomakkeella arvioitiin. Kaikki olennaiset vaiheet tunnistettiin luotettavasti. Uusi kalibrointi osoitti merkittäviä parannuksia, kun taas toteutuneiden implanttien poikkeama oli <2,5 mm.

**Tulos**

Onko järjestelmä kontekstitietoista intraoperatiivista lisättyä todellisuutta varten hammasimplanttikirurgiassa?

**Esimerkki 9.2132**

Tutkimme tärkeimpien superoksidia tuottavien entsyymien toimintaa etäiskeemisen esivalmistelun (IPC) ja maksan iskeemis-reperfuusion (IR) jälkeen ja pyrimme erityisesti arvioimaan tärkeimpien NADPH-oksidaasin (NOX) isomuotojen, NOX2 ja NOX4, merkitystä vaikutusmekanismissa.', 'Sprague-Dawley-rotille aiheutettiin 60 minuutin osittainen maksan iskemia etäkäyttöisen IPC:n läsnäollessa tai puuttuessa (2 × 10 minuutin raaja IR), ja maksan mikroverenkierron muuttujat määritettiin intravitaalisen videomikroskopian ja valo-ohjatun spektrofotometrian avulla reperfuusion aikana. Tulehdusentsyymiaktiivisuus (myeloperoksidaasi (MPO) ja ksantiinioksidoreduktaasi (XOR)), sytokiinituotanto (TNF-α ja HMGB-1), maksan nekroentsyymitasot (AST, ALT ja LDH) sekä NOX2- ja NOX4-proteiiniekspressiomuutokset (Western blot -analyysi) tutkittiin biokemiallisesti.", "Tässä tilanteessa etäinen IPC vähensi merkittävästi IR:n aiheuttamaa maksan NOX2-ekspressiota, mutta NOX4-ekspressio pysyi ennallaan. Etä-IPC tarjosi merkittävän, mutta epätäydellisen suojan leukosyyttien ja endoteelisolujen vuorovaikutusta ja virtauksen heikkenemistä vastaan. Myös maksasoluvauriot (AST-, ALT- ja LDH-päästöt), sytokiinitasot sekä XOR- ja MPO-aktiivisuus vähenivät.

**Tulos**

Vaikuttaako etäinen iskeeminen esivalmistelu eri tavoin NADPH-oksidaasin isoformiin maksan iskemia-reperfuusion aikana?

**Esimerkki 9.2133**

TUTKIMUKSEN TAVOITE OLI: Onko primaarinen arterio-venoottinen fisteli ensisijainen verisuoniyhteys riittävää dialyysiä ja parempaa potilastulosta varten loppuvaiheen munuaistaudissa.", "Tämä tutkimus tehtiin sydän- ja verisuonikirurgian ja rintakehäkirurgian osastolla Sher-i-Kashmirin lääketieteellisen tiedeinstituutissa, Sourassa, Srinagarissa Kashmirissa. Potilaille, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, tehtiin natiivisia arterio-venoosifisteleitä (AV-fisteleitä) hemodialyysin suorittamista varten. Niitä seurattiin läpäisevyyden ja verenkierron riittävyyden osalta hemodialyysin aikana. Kaikki potilaat leikattiin paikallispuudutuksessa.", "Tulokset osoittivat, että 77 prosenttia säteittäisvaltimoon perustuvista AV-fistuleista, joissa oli anastomoosi sivulta toiselle, ja 80 prosenttia niistä, joissa oli anastomoosi sivulta toiselle, olivat toiminnallisesti läpäiseviä vuoden kuluttua. Kahden vuoden kuluttua läpäisevyysaste oli 50 % side-to-side- ja end-to-side-anastomoosin osalta 50 % ja 55 %. Lisäksi läpäisevyysaste oli 90 prosenttia rannevaltimoon perustuvissa AV-fisteleissä, joissa oli end-to-side-anastomoosi, riippumatta siitä, oliko se tehty ensisijaisesti vai toissijaisesti, vuoden kuluttua. Läpäisevyysasteessa havaittiin kuitenkin nopeaa laskua kolmannen vuoden aikana sekä säteittäisvaltimoon perustuvissa että olkavarren valtimoon perustuvissa AV-fisteleissä.

**Tulos**

Onko natiivi arterio-venoottinen fisteli ensisijainen verisuoniyhteys hemodialyysihoitoon loppuvaiheen munuaistaudissa?

**Esimerkki 9.2134**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, lisääntyykö fluoridin erittyminen virtsaan fluorattujen suuhuuhtelujen käytön jälkeen lapsilla.", "Otokseen kuului 58 satunnaisesti valittua 5-8-vuotiasta lasta, jotka asuivat fluorittomilla vesialueilla. Virtsanäytteet kerättiin ennen suuhuuhtelua ja myös 2 tuntia käytön jälkeen. Kontrollinäyte, joka ei saanut hoitoa, koostui 16 samanikäisestä ja samasta yhteisöstä kotoisin olevasta lapsesta. Fluoridin erittyminen virtsaan analysoitiin määrittämällä virtsan pH, kreatiniini, F-ioni ja fluoridi (mg)/kreatiniini (g) (F/Cr) -suhde. Tulokset Tutkitussa näytteessä keskimääräinen F/Cr-suhde ennen fluoridia sisältävää suuhuuhtelua oli 0,26 mg/g ja se nousi 1,58 mg/g:aan 2 tuntia suuhuuhtelun jälkeen. Tämä 1,33 mg/g:n ero oli tilastollisesti erittäin merkitsevä (p<.001). Kontrolliryhmässä ei tapahtunut merkittäviä muutoksia. Keskimääräiset F/Cr-suhteet 2 tuntia huuhtelun jälkeen olivat 0,29 ja 0,27 (p=0,426).

**Tulos**

Erottuuko fluoridi munuaisten kautta fluoridia sisältävän suuhuuhtelun jälkeen lapsilla?

**Esimerkki 9.2135**

Multippeliskleroosin (MS-taudin) leesiot osoittavat immunopatologista heterogeenisuutta demyelinaatiomalleissa. Aiemmissa poikkileikkaustutkimuksissa raportoitiin, että demyelinisaation immunokuviot olivat identtisiä saman yksilön useissa aktiivisissa demyelinoivissa vaurioissa, mutta erosivat yksilöiden välillä, mikä johti hypoteesiin yksilön sisäisestä patologisesta homogeenisuudesta ja yksilöiden välisestä heterogeenisuudesta. Toiset ryhmät ehdottivat leesioiden ajasta riippuvaa heterogeenisuutta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida pitkittäisleikkauksena kerättyjä kudosnäytteitä sen määrittämiseksi, pysyvätkö demyelinisaatiomallit ajan mittaan tietyn potilaan sisällä.", "Immunohistokemiallisesti analysoitiin arkistokudosnäytteet, jotka oli saatu potilailta, joilla oli patologisesti vahvistettu keskushermoston tulehduksellinen demyelinisoiva sairaus ja joille oli tehty joko diagnostinen sarjabiopsia tai biopsia ja sen jälkeen ruumiinavaus. Mukaanottokriteerinä oli varhaisen aktiivisen demyelinoivan vaurion esiintyminen - joka on tarpeen immunokuvioiden luokittelua varten - ja joka oli saatu samalta potilaalta kahdelta tai useammalta ajankohdalta.", "1321:stä MS-tautiin viittaavasta kirurgisesta biopsiasta 22 tapausta täytti tutkimuksen sisäänottokriteerit.", "1 321:stä MS-tautiin viittaavasta kirurgisesta biopsiasta 22 tapausta täytti tutkimuksen sisäänottokriteerit.". Kaksikymmentäyksi potilasta (95 %) osoitti immunopatologisten mallien pysyvyyttä eri ajankohdista otetuissa kudosnäytteissä. Tämä pysyvyys osoitettiin kaikkien tärkeimpien demyelinaatiomallien osalta. Yhdellä potilaalla todettiin biopsiassa piirteitä, jotka viittasivat sekä malliin II että malliin III, mutta ruumiinavauksessa tutkituista aktiivisista vaurioista löytyi vain malli II.

**Tulos**

Säilyykö patologinen heterogeenisuus varhaisessa aktiivisessa multippeliskleroosissa?

**Esimerkki 9.2136**

Tarkoituksenamme oli tutkia plasman ja aivoselkäydinverenkierron progranuliinipitoisuuksien (PGRN) välistä suhdetta.", "Plasman ja aivoselkäydinverenkierron PGRN mitattiin ELISA-testillä 345:stä Mayo Clinic Study of Aging -ryhmään kuuluvasta koehenkilöstä. Yhden nukleotidin polymorfismin genotyypitys tehtiin TaqMan-määrityksillä. PGRN:n ja sukupuolen, näytteenottohetken iän, diagnoosin, yhden nukleotidin polymorfismin genotyyppien (GRN, SORT1 ja APOE) sekä Pittsburgh compound B -pisteytyksen välisiä yhteyksiä tutkittiin erikseen aivoselkäydinnesteestä ja plasmasta yhden muuttujan lineaarisilla regressiomalleilla. Pearsonin osittaista korrelaatiokerrointa käytettiin arvioimaan PGRN:n korrelaatiota CSF:ssä ja plasmassa.", "Plasman (p = 0,0031) ja CSF:n (p = 0,0044) PGRN-arvot kasvoivat merkitsevästi iän myötä, kun taas plasman PGRN-tasot olivat 7 % alhaisemmat (p = 0,0025) ja CSF:n PGRN-tasot olivat 5 % korkeammat (p = 0,0024) miespuolisilla osallistujilla kuin naispuolisilla. Iän ja sukupuolen perusteella korjattuna korkeampi plasman PGRN oli yhteydessä korkeampaan CSF:n PGRN:ään (osittainen r = 0,17, p = 0,004). Plasmassa sekä rs5848 (GRN; p = 0,002) että rs646776 (SORT1; p = 3,56E-7) liittyivät PGRN:ään, kun taas vain rs5848 osoitti erittäin merkittävää yhteyttä CSF:ssä (p = 5,59E-14). Ikä, sukupuoli, rs5848:n genotyyppi ja plasman PGRN selittivät yhdessä vain 18 % CSF:n PGRN:ssä havaitusta vaihtelusta.

**Tulos**

Sääteleekö progranuliinin proteiinitasoja eri tavoin plasmassa ja CSF:ssä?

**Esimerkki 9.2137**

Onnettomuuksien ja kuolemantapausten todennäköisyys on suurempi, kun nuori ajaa vertaismatkustajien kanssa, erityisesti mieskuljettajien ja -matkustajien kohdalla. Nuorten mieskuljettajien ajosimulaatioita, joissa oli miespuolisia vertaismatkustajia, tutkittiin matkustajien vaikutusten selvittämiseksi häiriötekijöihin ja tarkkaamattomuuteen.", "Nuoret mieskuljettajat ajoivat uskottavassa ajosimulaattorissa miespuolisen avustajan kanssa, joka esitti joko riskin hyväksyvää tai riskiä välttelevää matkustajaa. Kuljettajien silmänliikkeet rekisteröitiin. Kuljettajien visuaalista skannauskäyttäytymistä verrattiin ajettaessa yksin ja ajettaessa matkustajan kanssa sekä ajettaessa riskin hyväksyvän matkustajan kanssa ja riskiä karttavan matkustajan kanssa.", "Kuljettajan visuaalinen skannaus kaventui merkittävästi horisontaalisesti ja vertikaalisesti ajettaessa vertaismatkustajan kanssa.", "Kuljettajan visuaalinen skannaus kaventui merkittävästi horisontaalisesti ja vertikaalisesti ajettaessa vertaismatkustajan kanssa. Kuljettajien katseet eivät olleet merkitsevästi poissa ajoradalta eteenpäin ajettaessa matkustajan kanssa verrattuna yksin ajamiseen. Persoonallisuusominaisuuksien ja lopputulosmittareiden välillä havaittiin joitakin merkitseviä korrelaatioita.

**Tulos**

Vaikuttavatko vertaismatkustajat nuorten mieskuljettajien visuaaliseen skannauskäyttäytymiseen simuloidun ajon aikana?

**Esimerkki 9.2138**

HAGE-proteiini on tunnetusti immunogeeninen syöpäspesifinen antigeeni.', 'HAGE:n ilmentymisen biologista, ennusteellista ja ennustearvoa tutkittiin immunohistokemian avulla kolmessa BC-potilaiden kohortissa (n=2147): (EP-BC; n=1676); primaarinen estrogeenireseptorinegatiivinen (PER-BC; n=275), jota hoidettiin adjuvanttiantrasykliiniyhdistelmähoidoilla (Adjuvantti-ACT); ja primaarinen paikallisesti pitkälle edennyt tauti (PLA-BC), jotka saivat neoadjuvanttiantrasykliiniyhdistelmähoitoja (Neo-adjuvantti-ACT; n=196). HAGE-ekspression ja kasvaimeen tunkeutuvien lymfosyyttien (TIL) välistä suhdetta tutkittiin yhteensopivissa prekemoterapia- ja postkemoterapianäytteissä.", "Kahdeksalla prosentilla EP-BC-potilaista oli korkea HAGE-ekspressio (HAGE+), ja se liittyi aggressiivisiin kliinis-patologisiin piirteisiin (Ps<0,01). Lisäksi HAGE+-ekspressio liittyi huonoon ennusteeseen sekä univariaatti- että monimuuttuja-analyysissä (Ps<0,001). Potilaat, joilla oli HAGE+ei hyötynyt hormonihoidosta korkean riskin ER-positiivisessa taudissa. HAGE+ ja TIL:t osoittautuivat itsenäisiksi patologisen täydellisen vasteen ennustajiksi neoadjuvantti-ACT:lle; P<0,001. HAGE-ekspression häviäminen neoadjuvantti-ACT:n jälkeen oli tilastollisesti merkitsevää (P=0,000001), ja etenemisvapaa elossaoloaika oli huonompi niillä potilailla, joilla oli HAGE+residuaali (P=0,0003).

**Tulos**

Onko hAGE ( DDX43 ) huonon ennusteen biomarkkeri ja kemoterapia-vasteen ennustaja rintasyövässä?

**Esimerkki 9.2139**

Veri-selkäydinesteen (BSCB) tulehdusreaktiolla on ratkaiseva merkitys iskemian/reperfuusion (I/R) vammoissa. On osoitettu, että mikroglia voi aktivoitua Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) kautta. Siksi oletamme, että TLR4 osallistuu mikroglian aktivoitumiseen ja BSCB:n häiriöihin I/R:n jälkeen.", "Hypoteesimme todentamiseksi analysoimme käyttäytymistietoja, BSCB:n läpäisevyyden muutoksia sekä mikrogliamerkkiaineen Iba-1:n ja TLR4:n ilmentymiä selkäytimen I/R-mallissa, jonka aiheutti 14 \xa0min aortan okkluusio. Kaksinkertainen immunovärjäys paljastaa, että I / R: n jälkeen Iba-1-immunoreaktiivisuus kasvoi asteittain 12 \xa0h reperfuusion jälkeen ja pysyi tällaisella tasolla koko 36 \xa0h: n ajan. Tällainen kasvava Iba-1-ekspression malli on yhdenmukainen Evanin sinisen (EB) ekstravasaation, selkärangan vesipitoisuuden ja mekaanisen allodynian lisääntymisen kanssa, joka osoitetaan Von Freyn filamenttien alentuneella vetäytymiskynnyksellä. Lisäksi kaksinkertainen immunovärjäys osoitti, että TLR4 ilmentyi voimakkaasti mikroglioissa. Minosykliinin intratekaalinen infuusio ja TAK-242 (TLR4:n estäjä) -hoito heikensivät I/R-indusoitua allodyniaa ja BSCB-vuotoa. Sitä vastoin LPS:n indusoima TLR4-ekspressio aggregoi edellä mainittuja vammoja. Lisäksi ydintekijä-kappa B:n (NF-κB) aktiivisuudella on samanlainen profiili kuin TLR4-aktiivisuudella. Se on yhdenmukainen NF-κB:n mRNA- ja proteiiniekspressiomuutosten tulosten kanssa ja jatkoketjun sytokiinin, IL-1β:n, aktivoitumisen kanssa. Odotetusti NF-κB:n estäjän, pyrrolidiiniditiokarbamaatin (PDTC) intratekaalinen infuusio osoitti samanlaisia suojaavia vaikutuksia kuin minosykliini ja TAK-242. Lisäksi tietomme osoittavat, että TLR4 on tiiviisti mukana I/R-indusoidun tulehdusvaurion aiheuttamassa hermosolujen apoptoosissa. Merkittävää on, että TLR4-toiminnan neutralointi vähensi suurelta osin hermosolujen apoptoosia, joka määritettiin NeuN-immunoreaktiivisuudella ventraalisessa harmaassa aineessa, ja lisäsi kaksoismerkittyjen solujen prosenttiosuutta, joissa oli pilkottu kaspaasi3, kun taas LPS kumosi nämä vaikutukset. Vastaavasti mikroglian ja NF-κB:n estot minosykliinillä tai PDTC-hoidolla suorittavat vastaavasti samat suojavaikutukset I/R-vaurioon.

**Tulos**

Vähentääkö mikroglian TLR4:n intratekaalinen antagonismi veren ja selkäytimen esteen tulehdusvaurioita rotilla iskemian/reperfuusiovamman jälkeen?

**Esimerkki 9.2140**

Vaikka tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) esiintyvyys afroamerikkalaisten (AA) keskuudessa on kasvussa, fenotyyppisistä eroista ja tuloksista rodun mukaan on vain vähän tietoa.", "Kuvata AA-potilaiden taudin ominaisuuksia verrattuna kaukasialaisiin (Ca) potilaisiin tertiäärikirurgisessa hoitopopulaatiossa.", "Suoritimme poikkileikkausarvioinnin Chicagon yliopiston IBD-rekisteristä tammikuun 2008 ja tammikuun 2013 väliseltä ajalta. Tietokannasta poimittiin tietoja rodusta, fenotyypistä, taudin puhkeamisesta, taudin kestosta, lääkehoidosta ja kirurgisesta hoidosta, joita sitten verrattiin Pearsonin khiin neliö -analyysin, Kruskal-Wallisin analyysin ja logistisen regression avulla merkitsevyystason ollessa p < 0,05.", "Yhteensä 1235 Crohnin tautia (CD) sairastavaa potilasta ja 541 haavaista paksusuolen tulehdusta (UC) sairastavaa potilasta, joista 108 oli AA-CD-potilaita ja 28 AA-CU-potilaita. AA-CD-potilailla oli enemmän IBD:hen liittyviä niveltulehduksia (36,5 vs. 23,9 %, p < 0,01) ja leikkauksia (p < 0,01), vähemmän ileaalista osallistumista (57,8 vs. 71,0 %, p < 0,01), eikä eroja muiden suoliston ulkopuolisten ilmenemismuotojen tai taudin sijainnin suhteen ollut Ca-CD-potilaisiin verrattuna. AA UC -potilaat olivat diagnoosin yhteydessä vanhempia, heillä oli enemmän nivelrikkoa (28,6 vs. 14,6 %, p = 0,047) ja selkärankareumaa/sacroiliittia (7,1 vs. 1,6 %, p = 0,035), eikä heillä ollut eroja taudin laajuudessa tai IBD:hen liittyvien leikkausten määrässä verrattuna Ca UC -potilaisiin. CD- ja UC-potilaiden lääkkeiden käytössä ei ollut eroja rodun mukaan.

**Tulos**

Eroaako tulehduksellisen suolistosairauden kliininen esittely ja taudinkulku rodun mukaan suuressa tertiäärisairaalassa?

**Esimerkki 9.2141**

Lisämunuaiskuoren karsinooma (ACC) on harvinainen ja aggressiivinen pahanlaatuinen kasvain, jonka ennuste on huono, sillä suurimmalla osalla potilaista tauti on pitkälle edennyt. Metastaattisten potilaiden nykyisiin adjuvanttihoitostrategioihin kuuluu mitotaani tai muut sytotoksiset aineet, ja niihin liittyy huomattava sairastuvuus sekä alhainen (< 10 %) viiden vuoden elossaololuku. Withanolidit, mukaan lukien withaferiini A, ovat uusia kemoterapeuttisia aineita, joilla on voimakkaita kohdennettuja vaikutuksia medullaarisessa kilpirauhassyövässä ja useissa kiinteissä pahanlaatuisissa kasvaimissa ja joilla on alhainen toksisuus in vivo. Oletamme, että uusilla luonnosta peräisin olevilla withanolideilla on voimakas kohdennettu syövänvastainen vaikutus ACC:tä vastaan.", "ACC-solulinjojen (Y1 ja SW13) solujen elinkyky in vitro mitattiin MTS-solujen proliferaatiomäärityksellä. Solusykli- ja apoptoosianalyysi tutkittiin käyttämällä annexin V/propidiumjodidivärjäystä virtaussytometriassa (FC), ja withanolidien sytotoksisuuden kohdennettuja molekyylimekanismeja arvioitiin tavanomaisen Western blot -analyysin avulla.", "Kaikki withanolidit vähensivät voimakkaasti ACC-solujen elinkelpoisuutta MTS-testissä 7-185-kertaisesti suuremmalla selektiivisyydellä kuin normaalit fibroblastit. Solusyklianalyysi osoitti solusyklin pysähtymisen siirtymisen G1/G0:sta G2/M:ään ja apoptoosin indusoitumisen nanomolaarisilla pitoisuuksilla withanolideja. Toisin kuin nykyiset ACC-terapeuttiset aineet, withanolidit muokkasivat useiden keskeisten onkogeenisten reitin proteiinien ilmentymistä ACC:ssä Western blot -menetelmällä, mukaan lukien Jagged 1, MAPK ja Akt/mTOR-reitin proteiinit annosriippuvaisesti SW13-solujen 24 tunnin lääkehoidon jälkeen.

**Tulos**

Ovatko withanolidit tehokkaita uusia kohdennettuja terapeuttisia aineita lisämunuaiskuoren karsinoomia vastaan?

**Esimerkki 9.2142**

Mesenkymaaliset kantasolut voivat tarjota terapeuttista potentiaalia astman hoidossa immunomoduloivien ominaisuuksiensa ja isännän siedettävyytensä ansiosta, mutta aiemmat todisteet viittaavat siihen, että verestä peräisin olevat kantasolut voivat osallistua hengitysteiden uudelleenmuodostukseen. Tässä tutkimuksessa testattiin, voivatko tulehdusta ehkäisevänä hoitona annetut mesenkymaaliset kantasolut edistää hengitysteiden uudelleenmuodostusta ja siten olla haitallisia.", "Rasvakudoksesta peräisin olevia mesenkymaalisia kantasoluja transdusoitiin retroviruksen avulla ilmentämään vihreää fluoresoivaa proteiinia, ja ne ruiskutettiin laskimonsisäisesti hiirille, joilla oli vakiintunut kokeellinen astma ja jotka oli saatu aikaan toistuvasti intranasaalisesti otetulla pölypölypunkkiuutteella. Kontrolliryhmänä olivat kotipölypunkkipunkkeja saaneet eläimet, jotka saivat suonensisäisesti lääkettä, tai fosfaattipuskuroitua suolaliuosta saaneet eläimet, jotka saivat mesenkymaalisia kantasoluja. Tiedot keuhkojen toiminnasta, hengitysteiden tulehduksesta ja uudelleenmuodostuksesta kerättiin 72 tunnin kuluttua injektiosta tai kahden viikon kuluttua intranasaalisesta lisähaasteesta.", "Mesenkymaaliset kantasolut asettuivat keuhkoihin ja vähensivät nopeasti hengitysteiden tulehdusta yhdessä kohonneiden T-helper-1-keuhkosytokiinien kanssa, mutta tämä vaikutus väheni jatkuvan allergeenihaasteen yhteydessä huolimatta mesenkymaalisten kantasolujen pysyvästä läsnäolosta. Sitä vastoin hengitysteiden yliherkkyys ja supistumiskyky vähenivät myöhään huolimatta jatkuvista patogeenisistä ärsykkeistä ja tulehduksen palautumisesta. Vihreän fluoresoivan proteiinin seuranta ei osoittanut mesenkymaalisten kantasolujen integroitumista tai erilaistumista hengitysteiden seinämän kudoksissa.

**Tulos**

Säätelevätkö mesenkymaaliset kantasolut hengitysteiden supistumiskudoksen uudelleenmuodostusta hiiren kokeellisessa astmassa?

**Esimerkki 9.2143**

Tyrosiinikinaasin estäjillä (TKI) on saavutettu merkittäviä kliinisiä tuloksia medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa (MTC) sairastavilla potilailla. Potilaiden hoitovasteiden huomattavaa vaihtelua TKI-hoitoon ei kuitenkaan ole vieläkään selitetty. On näyttöä siitä, että se saattaa ainakin osittain johtua tautiin liittyvien geenien muutoksista, jotka vaikuttavat TKI:n kohde-elinmuodostukseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida RAS-mutaatioiden vaikutusta kahdeksan keskeisen TKI-kohdeproteiinin ilmentymistasoihin MTC-kasvaimissa.', 'Arvioimme immunohistokemiallisesti EGFR:n, KIT:n, MET:n, PDGFRB:n, VEGF:n, VEGFR1:n, VEGFR2:n ja VEGFR3:n ilmentymistä 84:stä primaarisesta MTC-kasvaimesta, jotka oli aiemmin molekyylisesti karakterisoitu, mukaan lukien 14 RAS-positiivista, 18 RET(M918T)-positiivista ja 24 RET(C634)-positiivista kasvainta sekä 15 villityyppisestä kasvaimesta, joissa ei ollut mutaatioita RET:n tai RAS:n geeneissä.', 'Toisin kuin RET-positiiviset kasvaimet, RAS-positiiviset kasvaimet eivät ilmentäneet PDGFRB:tä eivätkä MET:ää (p=0,0060 ja 0,047). Vastaavasti vähemmän RAS-positiivisia kuin RET:hen liittyviä kasvaimia ilmaisi VEGFR3:a (p=0,00062). Lisäksi villityyppiset kasvaimet ilmaisivat VEGF:ää useammin kuin RAS- ja RET-positiiviset kasvaimet (p=0,0082 ja 0,011).

**Tulos**

Vaikuttavatko RAS-mutaatiot vEGF-, VEGFR3- ja PDGFRB-proteiinien ilmentymiseen medullaarisessa kilpirauhaskarsinoomassa?

**Esimerkki 9.2144**

Lääkkeiden aiheuttamat haittatapahtumat aiheuttavat merkittävästi sairaalahoitoa. Uudesta-Seelannista on vain vähän prospektiivisia tietoja, ja kliinisen koodauksen kyky tunnistaa ADE:hen liittyvät sairaalahoitojaksot on epävarma. Aiheuttavien lääkkeiden lopettamisen jälkeisiä tuloksia ei tunneta.", "Arvioida Christchurchin sairaalan yleislääketieteen akuutteihin sairaalahoitoihin liittyvien lääkkeiden aiheuttamien vaaratilanteiden esiintyvyyttä, luonnetta ja syy-yhteyttä.", "Prospektiivinen havainnointitutkimus, joka koski 20 viikon aikana lääketieteelliseen tiimiimme otettuja potilaita.", "336:sta sairaalahoitoon otetusta potilaasta 96:lla (28,6 %) oli lääkkeiden aiheuttamiin vaaratilanteisiin liittyvä syy. Kuusikymmentäviisi (19,3 %) oli ADE:n aiheuttamia ja 31 (9,2 %) ADE:n aiheuttamia. Muiden kuin ADE-potilaiden keski-ikä oli 64,3 vuotta (vaihteluväli 16-91), mikä oli samanlainen kuin ADE-potilaiden keski-ikä (65,9 vuotta; 21-92). Jos tahalliset yliannostukset ja virkistyskäyttö jätettiin pois, ADE-potilaat olivat kuitenkin huomattavasti vanhempia, 72,4 vuotta (21-92) (P = 0,0007). ADE-potilaat käyttivät enemmän säännöllistä lääkitystä hoitoon tullessaan (keskiarvo 6,6, vaihteluväli 0-22) kuin muut kuin ADE-potilaat (keskiarvo 5,0, 0-18), (P = 0,003). Keskimääräinen hoitoaika oli samanlainen. Yleisimpiä lääkkeitä olivat verisuonia laajentavat lääkkeet, psyykenlääkkeet ja diureetit. Yleisimmät haittavaikutukset olivat posturaalinen hypotensio ja/tai vasovagaalinen synkopee (29 % ADE:istä), tahalliset yliannostukset ja virkistyskäyttö (15 %) sekä akuutti munuaisten vajaatoiminta ja/tai kliininen kuivuminen (10 %). Seitsemänkymmentäkuusi potilasta lopetti tai vähensi syyllisen lääkityksen käyttöä, mikä mahdollisesti vaikutti kuuteen takaisinottoon. Koodaus tunnisti 61 prosenttia ADE:hen liittyvistä sairaalahoitojaksoista.

**Tulos**

Ovatko lääkkeiden haittavaikutukset merkittävä syy akuuttiin sairaalahoitoon ottamiseen?

**Esimerkki 9.2145**

Kolmiulotteinen (3D) pinnan sovittaminen on uusi menetelmä vasemmanpuoleisen rintasyövän syvään hengitykseen perustuvan sädehoidon (DIBH) antamiseksi sydämen altistuksen vähentämiseksi. Analysoimme portti- (röntgen-) filmejä arvioidaksemme potilaan asetustarkkuutta ja hoitoaikoja tämän järjestelmän käytännön työnkulun arvioimiseksi.", "Tutkittiin tietoja 50:stä vasemmanpuoleisella rintasyöpäpotilaasta, joille annettiin DIBH-hoito. Käytettiin AlignRT-järjestelmää (Lontoo, Yhdistynyt kuningaskunta). Kentän reunan ja sydänpussin anteriorisen varjon välistä etäisyyttä, joka näkyi tavanomaisissa porttikuvissa (dPORT), ja vastaavaa etäisyyttä, joka näkyi digitaalisesti rekonstruoiduissa röntgenkuvissa (DRR) suunnittelusta (dDRR), verrattiin asetustarkkuuden kvantitatiivisena mittarina. Arvioitiin dPORT:n ja dDRR:n vaihtelu hoitojakson aikana. Pelkillä tangentiaalisäteillä hoidettujen 21 potilaan alaryhmässä analysoitiin päivittäisiä hoitoaikoja tämän järjestelmän käytännön työnkulun arvioimiseksi.", "Kun otettiin huomioon kaikki 50 potilasta, keskimääräinen absoluuttinen systemaattinen epävarmuus dPORT:n ja dDRR:n välillä oli 0,20 cm (vaihteluväli 0-1,22 cm), keskimääräinen systemaattinen epävarmuus oli -0,07 cm (vaihteluväli -1,22-0,67 cm) ja niiden keskimääräinen satunnainen epävarmuus 0,19 cm (vaihteluväli 0-0,84 cm).". Hoidon aikana dPORT - dDRR:ssä ei tapahtunut merkittävää muutosta. Keskimääräinen potilaan hoidon kesto 21 tutkittavan potilaan osalta oli 11 minuuttia 48 sekuntia. Potilaan sisäisissä arvioinneissa 15/21 potilaalla ei ollut merkitsevää suuntausta hoidon keston lyhenemiseen hoitojakson aikana. Potilaiden välisissä vertailuissa keskimääräiset hoitoajat lyhenivät, kun saimme lisää kokemusta tästä tekniikasta.

**Tulos**

Onko kliinistä kokemusta 3-dimensionaalisesta pintatarkkailuun perustuvasta syvään sisäänhengitykseen perustuvasta hengityksen pidättämisestä vasemmanpuoleisen rintasyövän sädehoidossa?

**Esimerkki 9.2146**

Arvioida seerumin kohonneiden Δ4A-pitoisuuksien vaikutusta PCOS:n eri fenotyyppien hormonaalisiin ja metabolisiin ominaisuuksiin.", "Mukaan otettiin 1276 naista, joilla oli Rotterdamin kriteerien mukainen PCOS ja joiden seerumin hormonipitoisuudet määritettiin.', 'PCOS-naisilla kokonaisuudessaan sekä potilailla, joilla esiintyi kliinistä ja/tai biokemiallista hyperandrogenemiaa (fenotyypit I ja II), Δ4A-pitoisuudet > 3,8 ng/ml olivat positiivisessa yhteydessä LH:n, LH/FSH-suhteen, T:n, DHEAS:n, 17 OH-progesteronin ja FAI:n kanssa ja negatiivisessa yhteydessä T/Δ4A-suhteeseen. Lievemmässä fenotyypissä III todettiin positiivinen korrelaatio Δ4A-pitoisuuksien >3,8 ng/ml ja T:n, DHEAS:n, 17 OH-progesteronin ja FAI:n välillä sekä negatiivinen korrelaatio lisääntyneen Δ4A:n ja T/Δ4A-suhteen välillä. Koko PCOS-ryhmässä, jossa androstenedionin määrä oli >3,8 ng/ml, havaittiin lisääntynyt munasarjojen tilavuus, kun taas keskimääräistä suurempi follikkelien lukumäärä todettiin vain fenotyypeissä I ja II.

**Tulos**

Liittyykö kohonnut seerumin androstenedioni vakavampaan fenotyyppiin naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti-oireyhtymä ( PCOS )?

**Esimerkki 9.2147**

Tutkia glyserirritsiinin (Gly) vaikutusta ihmisen neutrofiilielastaasin (HNE) aiheuttamaan ihmisen keuhkoputkien epiteelisolujen (16HBE) mukiini (MUC) 5AC:n ylituotantoon ja tähän prosessiin mahdollisesti liittyvää signaalireittiä.", "Viljellyt solut jaettiin kolmeen ryhmään: kontrolliryhmä, jota viljeltiin seerumittomassa DMEM-mediassa; HNE-ryhmä, jota esikäsiteltiin pelkällä HNE:llä; ja Gly-ryhmä, jota inkuboitiin HNE:llä ja Gly:llä. Eri Gly-pitoisuuksilla tapahtuneen stimulaation jälkeen sytotoksisuutta arvioitiin metyylitatsolyylitetratsoliummenetelmällä. P38:n, ydintekijä κB:n (NF-κB) p65:n, inhiboivan κBα:n (IκBα) ja MUC5AC:n mRNA-ekspressiot havaittiin reaaliaikaisella PCR:llä. P38:n (p-p38), NF-κB p65:n (p-NF-κB p65) ja IκBα:n (p-IκBα) fosforylaatiotasot mitattiin Western blot -menetelmällä, kun taas MUC5AC-proteiinin tasot analysoitiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä ja immunofluoresenssilla.", "Kontrolliryhmään verrattuna MUC5AC:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymistasot HNE-ryhmässä kasvoivat molemmat merkittävästi. P-p38:n ja p-NF-κB p65:n määrä lisääntyi merkittävästi, kun taas IκBα:n tuotanto oli paljon vähäisempää kuin kontrolliryhmässä. Gly esti merkittävästi MUC5AC:n, p38:n ja NF-κB p65:n lisääntymistä, mutta lisäsi IκBα:n aktiivisuutta.

**Tulos**

Estääkö [ Glycyrrhizin estää ihmisen neutrofiilielastaasin aiheuttamaa ihmisen neutrofiilielastaasin aiheuttamaa mucin 5AC:n ylituotantoa ihmisen keuhkoputkien epiteelisoluissa ]?

**Esimerkki 9.2148**

Laparoskooppinen vatsaontelotyrän korjaus (LVHR) liittyy lyhyempään sairaalahoitoon ja pienempiin komplikaatioihin verrattuna avoimeen vatsaontelotyrän korjaukseen. Pyrimme selvittämään, korreloivatko tyrästä johtuvat tekijät, kuten vian koko ja uusintaleikkaustilanne, leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden, leikkausajan ja sairaalassaoloaikojen pituuden kanssa.", "Tutkimus on retrospektiivinen katsaus 30 päivän perioperatiivisiin tuloksiin LVHR:n jälkeen 91 potilaalla, jotka leikattiin yhdessä laitoksessa elokuusta 2009 kesäkuuhun 2012 välisenä aikana. Yksi kirurgi suoritti kaikki toimenpiteet.", "Leikkauksen indikaatiot olivat 33 \xa0 %:lla potilaista toistuva viiltotyrä ja lopuilla potilailla primaarinen viiltotyrä tai vatsaontelon vatsatyrät. Käytettiin päällystettyä polyesteriverkkoa, jonka keskikoko oli 348 \xa0 cm(2) (±214; vaihteluväli 113-1 036). Keskimääräinen leikkausaika oli 132 \xa0 minuuttia (±66,1; vaihteluväli 53-412). Keskimääräinen elinikä oli 4,0 \xa0 päivää (±3,5; vaihteluväli 1-22). Komplikaatioita esiintyi 13 potilaalla, jolloin kokonaissairastuvuus oli 16,5 \xa0 % eikä kuolleisuutta ollut. Yksi uusintatapahtuma sattui 30 \xa0 päivän aikana (1,1 \xa0 %). Potilailla, joille oli tehty leikkaus >120 \xa0min tai joiden elinikä oli >1 \xa0vrk, oli tilastollisesti todennäköisemmin useampia tyriä, suurempia vikoja (>40 \xa0cm(2)), suurempia verkkokokoja (>300 \xa0cm(2)) tai toistuvia tyriä (P\xa0<\xa00,05). Mikään muu tässä tutkimuksessa arvioitu kliininen tai demografinen muuttuja ei korreloinut leikkaukseen kuluvan ajan tai elinajan kanssa.

**Tulos**

Ennustaako laparoskooppisen tyräleikkauksen monimutkaisuus leikkausaikaa ja hoitoaikaa?

**Esimerkki 9.2149**

Kollageeni on ihmisen dentiinin tärkein rakenneproteiini. Bakteerien entsyymien aiheuttama kollageenin hajoaminen voi helpottaa mikrobien tunkeutumista, heikentää rakenteellista/rajapinnan eheyttä ja heikentää dentiinin murtumiskestävyyttä. Arvioimme fotodynaamisen hoidon (PDT), bioaktiivisten kitosaanin nanohiukkasten (CSnp) tai PDT:n ja CSnp:n yhdistelmän kykyä estää bakteerien välittämää kollageenin hajoamista.', 'Rottien tyypin 1 fibrillariset kollageenimatriisit jätettiin käsittelemättä tai niitä käsiteltiin 2,5 %:lla glutaraldehydillä (GD), 2,5 %:lla GD:llä, jota seurasi 1 %:n CSnp, 1 %:lla CSnp:llä, PDT:llä (ruusuengali aktivoituna 540 nm:n valolla 40 J/cm(2)) tai 1 %:lla CSnp:llä, jota seurasi PDT. Näytteet, lukuun ottamatta käsittelemättöminä kontrolleina käytettyjä näytteitä, altistettiin Clostridium histolyticum -kollagenaasille (125 CDU/ml) 24 tunnin ajan. Liukoiset pilkkoutumistuotteet arvioitiin hydroksiproliinimäärityksellä, ja jäljelle jäänyt tarttuva kollageeni kvantifioitiin pikrosiripunavärjäyksellä. CSnp/PDT:n ja tyypin 1 kollageenin välistä vuorovaikutusta tutkittiin Fourier-muunnosinfrapunaspektroskopialla, immunoblottauksella ja pyyhkäisyelektronimikroskopialla. Tiedot analysoitiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä ja Tukey-testiä käyttäen.", "Hydroksiproliinin vapautumisen perusteella arvioituna CSnp:llä, PDT:llä tai CSnp:n ja PDT:n yhdistelmällä käsitelty kollageeni hajosi vähemmän kuin käsittelemättömät kontrollit (3,6-kertainen, 1,7-kertainen ja 7,9-kertainen vähennys; P < .05). Verrattuna kaikkiin muihin käsittelyihin GD-käsitelty kollageeni oli vastustuskykyisin kollagenolyyttiselle hajoamiselle (239,6-kertainen väheneminen, P < .05). Käsittelyn jälkeisen jäännöskollageenin runsaus, mitattuna pikrosiripunavärjäyksellä, oli kääntäen verrannollinen kollageenin hajoamisen laajuuteen. Kollageenin ristisidosten analysointi Fourier-muunnosinfrapunaspektroskopialla osoitti, että PDT- tai GD-hoidot lisäsivät kollageenin ristisidoksia. Sedimentoidun CSnp:n immunoblottaus osoitti, että CSnp ja kollagenaasi sitoutuivat toisiinsa alhaisella affiniteetilla. CSnp:hen sitoutuneen kollagenaasin kollagenolyyttinen aktiivisuus kuitenkin väheni merkittävästi kontrolleihin verrattuna (P < .05).

**Tulos**

Estävätkö bioaktiiviset kitosaanin nanohiukkaset ja fotodynaaminen hoito kollageenin hajoamista in vitro?

**Esimerkki 9.2150**

Silmänvilkutusrefleksin klassinen ehdollistuminen on yksinkertainen motorisen oppimisen muoto, joka riippuu pikkuaivojen eheydestä. Pikkuaivojen toimintahäiriöitä sairastavilla potilailla ehdollistettujen silmänliipaisureaktioiden omaksuminen on selvästi heikentynyt. Ei-invasiivisen transkraniaalisen tasavirtastimulaation (tDCS) on raportoitu muuttavan pikkuaivokuoren herätettävyyttä.", "Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, muuttuuko ehdollistettujen silmäniskuvasteiden (CR) omaksuminen pikkuaivojen tDCS:llä.', '30 terveellä koehenkilöllä (18 naista, 12 miestä, keski-ikä 23,4 ± 1,9 vuotta) käytettiin vakiomuotoista viiveen ehdollistamisparadigmaa, jossa 540 ms:n pituinen ääni oli ehdollistettu ärsyke (CS) ja 100 ms:n pituinen ilmapuhallus ehdollistamattomana ärsykkeenä (US). Sata paritettua CS-US-kokeilua ja 30 pelkkää CS-kokeilua annettiin. tDCS:ää (2 mA:n intensiteetti, ramppimainen alku) käytettiin oikean pikkuaivopuoliskon alueella ipsilateraalisesti US:n kanssa hankintavaiheen aikana. Koehenkilöt jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään (n = 10), joissa käytettiin anodaalista, katodista tai näennäisstimulaatiota. Sekä tutkija että osallistujat olivat sokeita stimulaatiomuodolle.", "CR:n hankintaa tehostettiin merkittävästi anodaalisella tDCS:llä (keskimääräinen CR:n kokonaisesiintyvyys 73,4 ± 25,2 %) ja sitä vähennettiin merkittävästi katodaalisella stimulaatiolla (12,6 ± 17,2 %) verrattuna sham-stimulaatioon (43,8 ± 24,1 %). Anodaalisen tDCS:n aikana CR:n puhkeaminen tapahtui merkittävästi aikaisemmin, eli vasteiden keskimääräinen puhkeaminen siirtyi lähemmäksi CS:n puhkeamista.

**Tulos**

Muokataanko pikkuaivojen tDCS:llä ehdollistettujen silmänvilkkausreaktioiden omaksumista?

**Esimerkki 9.2151**

Tutkia demografisten muuttujien, terveydenhuoltojärjestelmän epäluottamuksen, keuhkosyövän leimautumisen, tupakointitilanteen ja lääketieteellisen avun hakemisen ajoituksen välisiä suhteita henkilöillä, joilla on keuhkosyöpään viittaavia oireita, kun etnisyys, sosioekonominen asema ja sosiaalinen suotavuus on otettu huomioon.', 'Kuvaileva, poikkileikkaustutkimus, korrelaatiotutkimus.', 'Avohoidon onkologiset klinikat Louisvillessä, KY:ssä.', '94 potilasta, joilla on diagnosoitu viimeisten kolmen viikon ja kuuden vuoden välisenä aikana keuhkosyövän kaikki vaiheet.'.', 'Henkilökohtaisesti annettiin kirjalliset kyselypaketit, joita seurasi puolistrukturoitu haastattelu, jolla arvioitiin oireet ja ajoitusominaisuudet vastaanotolla tunnistetuilla keuhkosyöpäpotilailla.', 'Lääketieteellisen avun hakemisen ajoitus, epäluottamus terveydenhuoltojärjestelmään, keuhkosyövän leimautuminen ja tupakointitilanne.', 'Keuhkosyövän leimautuminen liittyi itsenäisesti lääketieteellisen avun hakemisen ajoitukseen keuhkosyöpäpotilailla.', 'Keuhkosyövän leimautuminen liittyi itsenäisesti keuhkosyöpäpotilaiden ajoitukseen.'. Terveydenhuoltojärjestelmään kohdistuva epäluottamus ja tupakointi eivät olleet itsenäisesti yhteydessä lääketieteellisen avun hakemisen ajoitukseen.

**Tulos**

Ennustaako keuhkosyövän leimautuminen lääketieteellisen avun hakemisen ajoitusta?

**Esimerkki 9.2152**

Tässä tutkimuksessa tutkitaan, toimiiko polymeraasi I ja transkriptien vapautumistekijä (PTRF) modulaattorina glioblastooman (GBM) kemoresistenssissä.", "Moniresistentti (MDR) GBM-solulinja U251AR perustettiin altistamalla U251-solulinja imatinibille. U251- ja U251AR-solulinjoille tehtiin 2D-DIGE- ja MALDI-TOF/TOF-MS-analyysit MDR:ään liittyvien proteiinien seulomiseksi. PTRF:n ilmentyminen määritettiin Western blot- ja kvantitatiivisilla RT-PCR-analyyseillä.", "U251AR-soluissa 21 proteiinin ilmentyminen oli merkittävästi muuttunut verrattuna U251AR-soluihin. Näistä 21:stä eri tavoin ilmentyneestä proteiinista PTRF:n ilmentyminen oli U251AR-soluissa 2,14-kertaisesti säännelty U251AR-soluissa verrattuna U251-vanhemmissoluihin. PTRF:n alentaminen GBM-solulinjoissa lisäsi merkittävästi solujen kemosensitiivisyyttä erilaisille kemiallisille lääkkeille ja vähensi kaveoliinin1:n, kaveolien tärkeimmän rakenneosan, ilmentymistasoja. PTRF:n ja kaveoliini1:n ilmentymistasot olivat merkittävästi säänneltyjä uusiutuneissa GBM-potilailla. PTRF:n ja kaveoliini1:n mRNA-tasoilla oli positiivinen korrelaatio samoissa GBM-näytteissä.

**Tulos**

Toimivatko polymeraasi I ja transkriptien vapautumistekijä glioblastooman kemoresistenssin olennaisena modulaattorina?

**Esimerkki 9.2153**

Immuunijärjestelmän häiriöt voivat vaikuttaa insuliiniresistenssiin (IR) ja β-solujen toimintaan ja siten edistää tyypin 2 diabetes mellituksen (T2DM) kehittymistä. Komplementtijärjestelmä voi immuunijärjestelmän ja tulehduksen homeostaasin säätelijänä vaikuttaa asiaan merkittävästi. Pitkittäistutkimuksia, joissa keskitytään komplementtiin T2DM:n ja IR:n määrittäjänä, on kuitenkin vähän. Siksi tutkimme prospektiivisesti plasman komplementtitekijän 3 (C3) yhteyttä (arvioituun) IR:ään lihaksissa, maksassa ja rasvasoluissa sekä glukoosin sietokykyyn, mukaan lukien T2DM.", "C3:n paastotesti, esteröimättömät rasvahapot, glukoosi ja insuliini (kaksi jälkimmäistä oraalisen glukoosin sietokyvyn testeissä) mitattiin lähtötilanteessa (n = 545) ja seitsemän vuoden seurannan jälkeen (n = 394) prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa.', 'Seitsemän vuoden aikana C3-pitoisuudet (0,1 g/l kohden) olivat pitkittäissuunnassa yhteydessä korkeampaan homeostaasimallin IR-arvioon (HOMA2-IR; β = 15,2 % [95 % CI 12,9-17,6]), maksan IR-arvoon (β = 6,1 % [95 % CI 4.7-7,4]), rasvasolujen IR (β = 16,0 % [95 % CI 13,0-19,1]), paastoglukoosi (β = 1,8 % [95 % CI 1,2-2,4]), 2 tunnin glukoosi (β = 5,2 % [95 % CI 3,7-6,7]) ja glukoosin pinta-ala käyrän alla (β = 3,6 % [95 % CI 2,7-4,6]). Lisäksi suuremmat muutokset C3:ssa (0,1 g/l kohti) liittyivät suurempiin muutoksiin HOMA2-IR:ssä (β = 0,08 [95 % CI 0,02-0,15]) ja suurempiin muutoksiin maksan IR:ssä (β = 0,87 [95 % CI 0,12-1,61]) 7 vuoden aikana, mutta eivät glukoosinsietokyvyssä. Lisäksi lähtötilanteen C3 oli yhteydessä T2DM:n esiintyvyyteen 7 vuoden aikana (kertoimen suhde 1,5 [95 % CI 1,1-2,0]).

**Tulos**

Onko komplementtitekijä 3 yhteydessä insuliiniresistenssiin ja tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuuteen 7 vuoden seuranta-aikana : CODAM-tutkimus?

**Esimerkki 9.2154**

Stilbeenit ovat kasvien sekundaarisia aineenvaihduntatuotteita, jotka ovat osoittaneet lupaavia ja monipuolisia biologisia vaikutuksia. Stilbeenejä tutkitaan tällä hetkellä aktiivisesti tämän ensisijaisen raaka-ainevaran hyödyntämiseksi biojalostuksen käsitteen avulla. Tämän vuoksi etsitään kiihkeästi menetelmiä uusien ja tunnettujen stilbeenirakenteiden nopeaan löytämiseen eri kasvilähteistä.", "Tavoitteena on luoda yksinkertainen ja nopea tekniikka, jossa käytetään off-line HPLC:tä, jossa on diodiryhmädetektori (DAD) ja NMR, stilbeenirakenteiden yksiselitteiseen rakenteelliseen selvittämiseen kuusen juurikuoressa [Picea abies (L.) Karst.].", "Stilbeenejä sisältävä fraktio uutettiin kasvin kuoresta etanoli:vesi-seoksella (95:5, v/v), jota edelsi hydrofobisten yhdisteiden rasvanpoisto n-heksaanilla käyttäen nopeutettua liuotinuuttotekniikkaa. Osa etanoli-vesiliukoisesta uutteesta hydrolysoitiin β-glukosidaasilla stilbeeniaglykoonien valmistamiseksi. Uutteet puhdistettiin ja rikastettiin edelleen käyttämällä polymeeristä adsorbenttia. Stilbeenirikastetut uutteet karakterisoitiin suoraan off-line HPLC/DAD-NMR:llä yhdessä HPLC/DAD:n ja HPLC/DAD:n ja sähkösuihkuionisaation MS(n):n kanssa.", "Trans-isorhapontini ja trans-astringiini tunnistettiin Picea abies -kasvin juurten kuoren tärkeimmiksi ja trans-piceidi vähäisemmäksi stilbeeniglukosideiksi. Hydrolysoidusta uutteesta tunnistettiin nopeasti paitsi stilbeeniglukosidit myös vastaavat stilbeeni-aglykonit, kuten trans-resveratroli, trans-piceatannoli ja trans-isorhapontigeniini. Hankittuja heteronukleaarisia yhden kvantin koherenssi- ja heteronukleaarisia monisidoskorrelaatiospektrejä käytettiin trans-isorhapontinin ja trans-astringiinin täydellisten hiili-NMR-kemiallisten siirtymien määrittämiseen ilman (13)C-NMR-spektrin hankkimista.

**Tulos**

Onko kuusen juurikuoren stilbeenien nopea kemiallinen karakterisointi off-line HPLC/DAD-NMR:llä?

**Esimerkki 9.2155**

Nuorten masennus on yleisempää alemmissa sosioekonomisissa ryhmissä. Emme tiedä, onko tämä malli muuttunut ajan myötä.Tutkimme itse raportoidun masennuksen esiintyvyyttä ja sen muutoksia sosioekonomisissa ryhmissä vuosina 2000-2011 suomalaisten nuorten keskuudessa.", "Tiedot perustuivat luokkahuonekyselyihin, jotka tehtiin joka toinen vuosi vuosina 2000-2001-2010-2011 käyttäen valtakunnallisia otoksia 14-16-vuotiaista suomalaisista (n\u2009=\u2009618,084). Tiedot kerättiin itse annetuilla kyselylomakkeilla, jotka sisälsivät kysymyksiä terveydestä, terveyskäyttäytymisestä ja koulukokemuksista. Masennusta mitattiin 13-kohtaisen Beckin masennusmittarin suomalaisella muunnelmalla, ja se jaettiin ei masennusta, lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan masennukseen. Masennuksen ja sosiaalisen taustan (vanhempien koulutus ja työssäkäynti) välistä yhteyttä ajan kuluessa tutkittiin multinomiaalisella regressioanalyysillä.", "Itse raportoidun vakavan masennuksen esiintyvyys kasvoi hieman tytöillä vuodesta 2000-2001 vuoteen 2010-2011.", "The prevalence of self-reported severe depression slightly increased from 2000-2001 to 2010-2011 in girls. Pojilla havaittiin lievää nousua, kun taustamuuttujat korjattiin. Sosiaalisten taustaryhmien väliset erot masennuksen esiintyvyydessä säilyivät koko tutkimusjakson ajan. Molemmilla sukupuolilla vakavan masennuksen esiintyvyys lähes kaksinkertaistui niiden nuorten keskuudessa, joiden vanhemmat olivat työttömiä ja joiden koulutustaso oli alhainen; pojilla esiintyvyys oli 6,5 prosenttia vuosina 2000-2001 ja 12,8 prosenttia vuosina 2010-2011, ja tytöillä vastaavasti 6,4 prosenttia ja 11,4 prosenttia.

**Tulos**

Onko itse raportoitu masennus lisääntymässä sosioekonomisesti heikommassa asemassa olevien nuorten keskuudessa - toistetut poikkileikkaustutkimukset Suomesta vuosina 2000-2011?

**Esimerkki 9.2156**

Kuvaamme kolmen vuoden kokemusta dementiapotilaista.", "Yli 60-vuotiaiden henkilöiden kliinisen, kognitiivisen ja toiminnallisen arvioinnin suoritti monialainen tiimi. Kuolleisuus arvioitiin kolmen vuoden kuluttua.", "Mini-Mental State Examination (MMSE) (n=2 074) oli 15,7 (8,4). Miespotilaiden MMSE (n=758) oli 15,6 (8,3) ja naisten (n=1315) 15,8 (8,3). Instrumental Activities of Daily Living Scale (n=2023) oli 16,5 (7,6); naisilla (n=1277) oli 16,9 (7,2) ja miehillä (n=745) oli 15,7 (8,2). Näistä potilaista 12,6 % (n=209) kuoli kolmen vuoden kuluessa. Elossa olevien potilaiden kognitiivinen lähtötaso oli korkeampi (p<0,001) kuin kuolleiden potilaiden MMSE [MMSE=16,3 (8,1) vs. 10,6 (7,6)]. Kuolleisuus väheni 6 % (IR=0,94) jokaista MMSE:n lisäpistettä kohden. Korkeampi toimintakyky vähentää kuolleisuutta noin 11 % (IR=0,89) iästä, sukupuolesta ja koulutuksesta riippumatta.

**Tulos**

Liittyykö dementiaa sairastavien alhaisempi kuolleisuus parempaan kognitiiviseen ja toiminnalliseen suorituskykyyn avohoitokohortissa?

**Esimerkki 9.2157**

MiR-378:n on raportoitu liittyvän solujen eloonjäämiseen, kasvaimen kasvuun ja angiogeneesiin, ja se voi osallistua hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) kehitykseen ja ennusteeseen. Primäärisen miR-378:n (pri-miR-378) geneettiset variantit voivat vaikuttaa miR-378:n ilmentymiseen ja vaikuttaa HCC:n riskiin ja selviytymiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida primaarisen miR-378:n geneettisen variantin ja HCC-alttiuden ja -ennusteen välisiä yhteyksiä.", "Teimme tapaus-verrokkitutkimuksen analysoidaksemme pri-miR-378:n rs1076064:n yhteyttä hepatosellulaarisen karsinooman riskiin 1300:lla HCC-potilaalla, joilla oli positiivinen hepatiitti B -virus (HBV), ja 1344:llä HBV:n kantajalla. Sitten arvioimme polymorfismin ja hepatosellulaarisen karsinooman ennusteen välistä korrelaatiota 331 HCC-potilaalla, jotka olivat joko välivaiheessa tai pitkälle edenneessä vaiheessa ilman kirurgista hoitoa.", "rs1076064:n varianttigenotyypit liittyivät pienentyneeseen HCC-tautiriskiin HBV-kantajilla [Adjusted odds ratio (OR)\u200a=\u200a0,90, 95 %:n luottamusväli (CI)\u200a=\u200a0,81-1,00, P\u200a=\u200a0,047]. Lisäksi HCC-potilailla, joilla oli muunnosgenotyyppi, oli parempi eloonjäämisennuste [korjattu riskisuhde (HR)\u200a=\u200a0,70, 95 % CIs\u200a=\u200a0,59-0,83, P<0,0001 additiivisessa geneettisessä mallissa]. Reportterigeenimääritys osoitti, että rs1076064:n variantti G-alleelilla oli suurempi promoottoriaktiivisuus kuin A-alleelilla.

**Tulos**

Liittyykö primaarisen miR-378:n geneettinen variantti hepatosellulaarisen karsinooman riskiin ja ennusteeseen kiinalaisessa väestössä?

**Esimerkki 9.2158**

Vaikka glukokortikoidien ja sidoksissa olevan glukokortikoidireseptorin (GR) rooli rintakudoksen erilaistumisen ylläpitämisessä ja apoptoosin tukahduttamisessa on vakiintunut, sidoksissa olevan GR:n osallistuminen soluprosesseihin ei ole yhtä selvää. Aiemmissa tutkimuksissamme todettiin, että sitoutumaton GR on BRCA1-kasvainsuppressorigeenin positiivinen säätelijä glukokortikoidihormonin puuttuessa, mikä viittasi siihen, että sillä voisi olla samanlainen rooli muiden geenien säätelyssä.", "GR:ää vastaan suunnatulla shRNA-vektorilla luotiin hiiren rintarauhassolulinjoja, joissa tämän reseptorin endogeeniset tasot olivat pienentyneet, jotta GR:n roolia rintarauhassoluissa voitaisiin karakterisoida edelleen. Ekspressiomikrosiruseulonta, jossa etsittiin sitoutumattoman GR:n kohteita, suoritettiin käyttämällä GR:stä köyhdytettyjä solulinjoja, joita ylläpidettiin ilman glukokortikoideja. Ligandoimattoman GR:n positiivisesti säätelemät kandidaattigeenit tunnistettiin, luokiteltiin Gene Ontologyn ja Ingenuity Pathway Analysis -analyysin avulla ja validoitiin käyttämällä kvantitatiivista reaaliaikaista käänteistranskriptaasi-PCR:ää. Kromatiiniimmunoprecipitaatio- ja kaksoisluciferaasi-ekspressiomääritykset suoritettiin sen mekanismin tarkemmaksi tutkimiseksi, jonka kautta sitoutumaton GR säätelee näitä geenejä.", "Expression microarray-analyysi paljasti 260 kohdetta, joita sitoutumaton GR säätelee negatiivisesti, ja 343 kohdetta, joita sitoutumaton GR säätelee positiivisesti.". Useat positiivisesti säännellyistä kohteista olivat mukana pro-apoptoottisissa verkostoissa, jotka mahdollisesti vastustavat ligandoituneen GR:n kohteiden toimintaa. Viiden mikrosirun kandidaatin validointi ja lisäanalyysi osoittivat, että kahta näistä, Hsd11b1:tä ja Ch25h:ta, säädellään ligandoimattomalla GR:llä samalla tavalla kuin Brca1:tä glukokortikoidihoidon aikana. Lisäksi GR:n osoitettiin olevan suoraan vuorovaikutuksessa Ch25h-promoottorin kanssa ja säätelevän sitä ylöspäin hydrokortisonin (HC) puuttuessa, mutta ei läsnä ollessa, mikä vahvistaa aiemmin kuvaamamme mallin geenien säätelystä sitoutumattoman GR:n avulla.

**Tulos**

Tunnistetaanko ekspressiomikrosirujen avulla sitoutumaton glukokortikoidireseptori geeniekspression säätelijänä maitorauhasen epiteelisoluissa?

**Esimerkki 9.2159**

Toistuva eturauhassyöpä on edelleen suuri ongelma. Tähystysvaihe, luokitus ja eturauhasen spesifisen antigeenin taso leikkauksen yhteydessä ovat hyödyllisiä, mutta silti epätäydellisiä ennusmerkkejä uusiutumisen suhteen. Tästä syystä tarvitaan kipeästi uusia biomarkkereita, jotka täydentävät nykyisin käytössä olevien ennustetekijöiden ennustetta.", "Arvioimme eturauhassyövässä aiemmin poikkeavasti metyloituneiksi ilmoitettujen geenien (AIM1, \xa0APC, CCND2, GPX3, GSTP1, MCAM, RARβ2, SSBP2 ja TIMP3) promoottorin metylaation laajuutta kvantitatiivisella fluorogeenisellä metylaatiospesifisellä polymeraasiketjureaktiolla. Käytimme syöpäkudosta, joka oli peräisin 452 eturauhassyövän vuoksi kirurgisesti hoidetusta potilaasta koostuvasta pesäkkeellisestä tapaus-verrokkitutkimuksesta. Uusiutumistapauksia ja kontrolleja verrattiin keskenään, ja metylaation laajuuden ja uusiutumisriskin välinen yhteys arvioitiin logistisella regressiolla, jossa otettiin huomioon potilaan ikä eturauhasen poistohetkellä, eturauhasen poistovuosi, vaihe, aste, leikkausmarginaalit ja eturauhasen poistoa edeltävä eturauhasspesifinen antigeeni. Kaikki tilastolliset testit olivat kaksipuolisia, ja p ≤0,05 katsottiin tilastollisesti merkitseväksi.", "GSTP1-metylaation laajuus oli suurempi potilailla, joilla oli uusiutuma, kuin kontrolliryhmissä (p = 0,01), erityisesti potilailla, joilla tauti oli varhaisessa vaiheessa, toisin sanoen rajoittunut elimellisesti tai rajoittunut ekstraprostaattinen laajeneminen (p = 0,001). Monimuuttujakorjauksen jälkeen GSTP1-promoottorin metylaatio mediaanissa tai sen yläpuolella liittyi lisääntyneeseen uusiutumisriskiin, myös miehillä, joilla tauti oli varhaisessa vaiheessa (kukin p\xa0= 0,05).

**Tulos**

Liittyykö gSTP1-promoottorin metylaatio uusiutumiseen varhaisvaiheen eturauhassyövässä?

**Esimerkki 9.2160**

Normaali tyhjennys neurologisesti ehjillä potilailla käynnistyy tonaalisen eston vapautuessa suprapontisista keskuksista, jolloin pontinen virtsankarkailukeskus voi laukaista tyhjennysrefleksin. Ihmisen tahdonalaisen tyhjennyksen supraspinaalisia mekanismeja aletaan vasta kuvata toiminnallisen neurokuvantamisen avulla. Selvitimme edelleen aivojen aktiivisuusprosesseja tyhjennyksen aikana käyttämällä toiminnallista magneettikuvausta normaaleilla naisilla saadaksemme paremman ymmärryksen normaalista tyhjennyksestä sekä muutoksista, joita voi esiintyä tyhjennyshäiriöissä.", "Seuloimme 13 tervettä premenopausaalista naisvapaaehtoista, jotka käyttivät kliinisen urodynamiikan lähtötasoa normaalien tyhjennysparametrien dokumentoimiseksi. Tämän jälkeen rekisteröimme aivotoimintaa toiminnallisen magneettikuvauksen ja samanaikaisen urodynamiikan avulla, mukaan lukien painevirtauksen tyhjennysvaihe. Toiminnallisten magneettiresonanssikuvien liikekorjauksen jälkeen suoritimme aktivointi- ja liitettävyysanalyysit 10 koehenkilöllä.", "Ryhmäanalyysi paljasti johdonmukaiset aktivoitumisalueet, mukaan lukien alueet, jotka liittyvät motoriseen kontrolliin (pikkuaivot, talamus, caudate, lentiforminen ydin, punainen ydin, täydentävä motorinen alue ja post-centraalinen gyrus), tunteisiin (etu- ja takimmainen cingulaarinen gyrus ja insula), toimeenpaneviin toimintoihin (vasen ylempi otsalohkon gyrus) ja polttopisteeseen alueen ponsissa. Konnektiivisuusanalyysi osoitti ponttonin virtsankarkailukeskuksen vahvan yhteenkytkeytyneisyyden monien lyhyen ja pitkän kantaman kortikaalisten klustereiden kanssa.

**Tulos**

Tunnistetaanko toiminnallisella magneettikuvauksella urodynaamisen testauksen aikana aivorakenteet, jotka käynnistävät virtsaamisen?

**Esimerkki 9.2161**

22q11-deleetio-oireyhtymä syntyy kromosomissa 22 sijaitsevien matalien toistojen välisen rekombinaation seurauksena. Tyypilliset deleetiot johtavat TBX1:n hemizygoottisuuteen, johon liittyy synnynnäinen sydän- ja verisuonitauti. Tyypillisen deletoituneen alueen distaaliset deletoitumiset johtavat samanlaiseen sydänfenotyyppiin, mutta oireyhtymän ekstrakardiaaliset piirteet puuttuvat, mikä viittaa siihen, että toinen haploinsidenssigeeni karttuu tälle välille.", "Transkriptiotekijä HIC2 häviää useimmissa distaalisissa deletoitumisissa sekä vähemmistössä tyypillisistä deletoitumisista. Käytimme hiirimalleja testataksemme hypoteesia, jonka mukaan HIC2:n hemizygositeetti aiheuttaa synnynnäistä sydänsairautta.", 'We created a genetrap mouse allele of Hic2. Genetrap-reportteri ilmentyi sydämessä sydämen morfogeneesin keskeisissä vaiheissa. Homotsygoottius genotrap-alleelin suhteen oli alkion letaali ennen alkion päivää E10,5, kun taas heterotsygoottisessa tilassa esiintyi osittain penetroivaa myöhäistä letaaliutta. Kolmanneksella heterotsygoottisista alkioista oli sydänfenotyyppi. Magneettikuvaus osoitti kammioväliseinän vian, jossa aortta oli ylimenevä. Ehdollinen kohdentaminen osoitti, että Hic2:n on oltava läsnä Nkx2.5+ ja Mesp1+ sydän- ja verisuoniston esiasteissa. Mikrosarja-analyysi osoitti Bmp10:n lisääntyneen ilmentymisen.

**Tulos**

Onko hIC2 uusi annoksesta riippuvainen sydämen kehityksen säätelijä, joka sijaitsee distaalisella 22q11-deleetio-oireyhtymän alueella?

**Esimerkki 9.2162**

Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että patogeenisten efektori-T-solujen (Teffs) ja säätely-T-solujen (Tregs) välinen tasapaino voi olla tärkeää ateroskleroottisen taudin hallinnassa. Oletimme, että yhdistelmähoito anti-CD3-vasta-aineella (CD3-Ab) ja IL-2/anti-IL-2-monoklonaalisen vasta-ainekompleksin (IL-2-kompleksi), jolla pyritään lisäämään Tregien ja Teffien suhdetta, estäisi tehokkaasti ateroskleroosia hiirillä.", "Käsittelimme apolipoproteiini E:n puutteellisia hiiriä, joita ruokittiin korkeakolesterolisella ruokavaliolla, aineella, CD3-Ab:lla, IL-2-kompleksilla tai niiden yhdistelmällä. Yhdistelmähoitoa saaneilla hiirillä ateroskleroottiset leesiot vähenivät selvästi verrattuna hiiriin, joita hoidettiin pelkällä CD3-Ab:llä tai IL-2-kompleksilla. Lisäksi havaittiin lymfaattisten elinten ja ateroskleroottisten leesioiden Treg/Teff-suhteen silmiinpistävä kasvu sekä plakin stabiloituminen, jolle oli ominaista makrofagipitoisuuden väheneminen ja kollageenipitoisuuden lisääntyminen. Yhdistelmähoito vähensi myös huomattavasti pernan Ly6C(high)-tulehdusmonosyyttejä ja saattaa aiheuttaa suotuisan makrofagien fenotyypin muutoksen ateroskleroottisissa leesioissa.

**Tulos**

Estääkö cD3-vasta-aineen ja IL-2-kompleksin yhdistelmähoito ateroskleroosia lisäämällä säätelyyn perustuvaa immuunivastetta?

**Esimerkki 9.2163**

Aortan laajentuman patogeneesi potilailla, joilla on synnynnäisiä aorttaläpän poikkeavuuksia, tunnetaan huonosti. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että geeniekspression muutokset saattavat liittyä nousevan aortan aneurysman muodostumiseen näillä potilailla. Knockout of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and GATA5 is associated with bicuspid aortic valves in mice. Tutkiaksemme eNOS:n ja GATA5:n roolia ihmisen synnynnäisessä aorttaläpän sairaudessa ja aortan laajentumisessa tutkimme niiden geeniekspressiota potilaiden, joilla oli unikuspidaalinen, bikuspidaalinen ja trikuspidaalinen aorttaläppä, aorttakudoksessa.", "Näytteet 84 potilaalta (33 trikuspidaalista, 32 \xa0bikuspidaalista ja 19 unikuspidaalista potilasta) kerättiin leikkauksen aikana nousevasta aortasta. GATA5- ja eNOS-ekspressio määritettiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla.", "GATA5- ja eNOS-ekspressio aortan seinämässä potilailta, joilla oli unikuspidaalinen aorttaläppä (GATA5: keskiarvo [M], 2.14; keskihajonta [SD], 1,72; eNOS: M, 3,40; SD, 3,83) oli merkitsevästi korkeampi kuin trikuspidaalisissa aorttaläpissä (GATA5: M, 1,12; SD, 0,80; eNOS: M, 1,00; SD, 0,74; kumpikin p < 0,05). Potilailla, joilla oli bikuspidaaliset aorttaläpät (GATA5: M, 1.29, SD, 1.33; eNOS: M, 1.66; SD, 1.31), eNOS-ekspressio oli merkittävästi korkeampi kuin potilailla, joilla oli trikuspidaaliset aorttaläpät (p < 0.05). eNOS:n ja GATA5:n ilmentymistasot korreloivat positiivisesti keskenään ja negatiivisesti nousevan aortan halkaisijan kanssa.

**Tulos**

Liittyykö gATA5:n ja endoteelin typpioksidisyntaasin ilmentyminen nousevassa aortassa aortan kokoon ja läpän morfologiaan?

**Esimerkki 9.2164**

CR4056 on uusi imidatsoliini-2 (I2)-ligandi, jolla on voimakas analgeettinen vaikutus kipua aiheuttavissa eläinmalleissa. Tässä tutkimuksessa selvitimme CR4056:n vaikutuksia vakiintuneessa postoperatiivisen kivun mallissa, jossa rotille kehittyy hyperalgesiaa loukkaantuneeseen takatassuun.", "Mittaamalla tassun vetäytymiskynnystä mekaaniselle paineelle tutkimme CR4056:n farmakologiaa, mahdollisia sukupuolieroja kivun havaitsemisessa ja hoitovasteessa sekä CR4056:n farmakodynaamista yhteisvaikutusta morfiinin kanssa.", "Suun kautta annettu CR4056 ja ihonalainen morfiini kumosivat annoksesta riippuvaisesti hyperalgesian. CR4056:n analgeettiset vaikutukset tukahdutettiin kokonaan epäselektiivisellä imidatsoliinin I2 /α2 -adrenoreseptoriantagonistilla idatsoksaanilla, ne vähenivät osittain (~30 %; P < 0,05) selektiivisellä α2 -adrenoreseptoriantagonistilla johimbiinilla, mutta niihin ei vaikuttanut epäselektiivinen I1 /α2 -adrenoreseptoriantagonisti efaroksaani tai μ-opioidireseptoriantagonisti naloksoni. Emme havainneet eroja CR4056:n tai morfiinin vasteissa uros- ja naarasrottien välillä. Naarailla oli kuitenkin matalampi kipukynnys kuin uroksilla, ja ne tarvitsivat pienempiä lääkeannoksia merkittävän analgesian saavuttamiseksi. Kun CR4056 ja morfiini yhdistettiin, niiden tehollisten annosten mediaani oli pienempi kuin additiivisten vaikutusten osalta odotettiin, sekä uroksilla että naarailla. Isobolografinen analyysi vahvisti CR4056:n ja morfiinin välisen synergismin.

**Tulos**

Lievittääkö imidatsoliini I2-sitoutumiskohtien modulointi CR4056:lla leikkauksen jälkeistä hyperalgesiaa uros- ja naarasrotilla?

**Esimerkki 9.2165**

Oikean kammion repeämä, joka johtaa vakavaan verenvuotoon, on hengenvaarallinen komplikaatio, joka liittyy sydänkirurgian alipainehaavahoitoon (NPWT). Jäykän esteen käyttöä sydämen ja terävien rintalastan reunojen välissä on testattu onnistuneesti sioilla. Tässä artikkelissa osoitamme, että HeartShield-laitteen käyttö lisää turvallisuutta NPWT:ssä.", "Kuusi potilasta hoidettiin erityisesti suunnitellulla laitteella yhdessä NPWT:n kanssa. Laite koostuu vaakasuoraan asetetusta vaahtomuovilla päällystetystä levystä. T-muotoisen laitteen takaosa työntyy rintalastan reunojen väliin ja ihon tason yläpuolelle. Myös tämä osa laitteesta on päällystetty vaahtomuovilla. Tyhjennys tapahtuu laitteen yläosassa olevien kahden reiän kautta. Laite ja vaahtomuovi vaihdetaan joka toinen tai kolmas päivä, ja käytössä on -120 mm Hg:n jatkuva hoito. Kuusi potilasta hoidettiin perinteisellä NPWT-laitteella, jotka toimivat kontrolliryhmänä.", "HeartShield-laitteella hoidetussa ryhmässä ei havaittu merkkejä kalluksen kaltaisesta muodostumisesta oikeassa kammiossa. Perinteisen NPWT:n kontrolliryhmässä kaikilla kuudella potilaalla oli oikean kammion etuosassa kallusmaista muodostumaa (>1 × 2 cm2). Kaikilla HeartShield-ryhmän potilailla oli asteen 1 epikardiaalinen petekiaalinen verenvuoto (<0,5 cm2) oikeassa kammiossa. Kontrolliryhmässä yhdellä potilaalla oli asteen 1 (<0,5 cm2), kolmella potilaalla asteen 2 (0,5-2,0 cm2) ja kahdella potilaalla asteen 3 (>2,0 cm2) epikardiaalinen petekiaalinen verenvuoto oikeassa kammiossa. Suuria verenvuotoja tai kuolleisuutta ei havaittu kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

**Tulos**

Vähentääkö HeartShield-laite oikean kammion vaurioitumisen riskiä potilailla, joilla on syvä rintalastan haavainfektio?

**Esimerkki 9.2166**

Sydämen pitkittäisessä nopeuskäyrässä on havaittavissa selkeä nopeuskuvio, jota edustaa "lovi", systolisen aallon lopun ja varhaisen diastolisen nopeusaallon alkamisen välisenä aikana. Systolisen nopeuden jälkeisen loven (post-systolic velocity notch, PSN) alkuperää ei ole selvitetty.", "Apikaalisen pitkittäisakselin värikudosdoppler-kuvantaminen suurella kuvataajuudella suoritettiin 32 terveellä koehenkilöllä.', 'PSN:n alkamisajan viiveet aortan takaseinämässä (AW), keskimmäisessä anteroseptalisessa seinämässä (MAS) ja takimmaisessa mitraalirenkaassa (MA) suhteessa aortan eturenkaaseen (AA) olivat merkitsevästi nollaa pidemmät (5,1 ± 2,2, 6,0 ± 2,3, 6,8 ± 2,8 ms; p < 0,001). Amplitudi oli suurin AA:ssa verrattuna AW:hen, MAS:ään ja MA:han (4,77 ± 1,28 vs. 2,88 ± 1,11, 2,15 ± 0,73, 2,44 ± 1,17 cm/s; p < 0,001). Toinen PSN-piikki oli tunnistettavissa 10/32 (31 %) tutkituista henkilöistä AA:ssa. Näistä 9:llä (28 %) oli toinen PSN-piikki AW:ssä, 3:lla (9 %) MAS:ssa ja kenelläkään MA:ssa.

**Tulos**

Onko kudosdoppler-kuvantamisesta johdettu post-systolinen nopeuslukema peräisin aortan rengasreiästä?

**Esimerkki 9.2167**

K-vitamiiniantagonistilla (VKA) hoidetuille potilaille, joilla on vakava verenvuoto, suositellaan ohjeissa VKA:n välitöntä kumoamista protrombiinikompleksikonsentraatilla (PCC) ja K-vitamiinilla. Tämän havainnoivan kohorttitutkimuksen tavoitteena oli arvioida ohjeiden mukaisen PCC:n ja K-vitamiinin antamisen vaikutusta seitsemän päivän kuolleisuuteen.", "Tietoja PCC:llä hoidetuista peräkkäisistä potilaista kerättiin prospektiivisesti 44:llä päivystyspoliklinikalla. Verenvuodon tyyppi, hyytymisparametrit, hoidon tyyppi ja seitsemän päivän kuolleisuus kirjattiin. PCC:n ja K-vitamiinin ohjeiden mukainen anto (GC-PCC-K) määriteltiin siten, että PCC:tä annettiin vähintään 20 IU/kg tekijä IX:ää vastaavaa PCC:tä ja vähintään 5 mg K-vitamiinia ennalta määritellyn kahdeksan tunnin ajanjakson kuluessa sisäänpääsystä. Monimuuttuja-analyysin avulla arvioitiin asianmukaisen käänteisvalmisteen vaikutusta seitsemän päivän kuolleisuuteen kaikilla potilailla ja potilailla, joilla oli kallonsisäinen verenvuoto (ICH).", "Tiedot 822:sta VKA-hoitoa saaneesta potilaasta, joilla oli vakava verenvuoto, kerättiin 14 kuukauden aikana. Verenvuoto oli ruoansulatuskanavan verenvuotoa (32 %), kallonsisäistä verenvuotoa (32 %), lihasverenvuotoa (13 %) ja "muuta" verenvuotoa (23 %). Koko kohortissa seitsemän päivän kuolleisuus oli 13 % ja ICH-potilailla 33 %. GC-PCC-K tehtiin 38 prosentille kaikista potilaista ja 44 prosentille ICH-potilaista. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että seitsemän päivän kuolleisuus väheni kaksi kertaa potilailla, joille oli tehty GC-PCC-K (odds ratio (OR)\u2009=\u20092,15 (1,20-3,88); P\u2009=\u20090,011); tämä kuolleisuuden väheneminen havaittiin myös silloin, kun otettiin huomioon vain ICH (OR\u2009=\u20093,23 (1,53-6,79); P\u2009=\u20090,002).

**Tulos**

Liittyykö ohjeiden mukainen protrombiinikompleksikonsentraatin ja K-vitamiinin antaminen pienempään kuolleisuuteen potilailla, joilla on vakava verenvuoto ja jotka saavat K-vitamiiniantagonistihoitoa ( EPAHK-tutkimus )?

**Esimerkki 9.2168**

Hyperhomokysteiini on itsenäinen sepelvaltimotaudin (CHD) riskitekijä. On kuitenkin epäselvää, vaikuttaako hyperhomokysteiini ateroskleroosin etenemiseen. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin hyperhomokysteiinin vaikutusta ateroskleroosin muodostumiseen matalan tiheyden lipoproteiinireseptorin puutteellisilla (LDLr(-/-)) hiirillä.', 'Neljäkymmentäkahdeksan 7 viikon ikäistä LDLr(-/-)-hiirtä jaettiin seuraaviin ryhmiin: hiiret, joita ruokittiin tavallisella jyrsijöiden ruokavaliolla (kontrolliryhmä), hiiret, joita ruokittiin runsaasti metioniinia sisältävällä ruokavaliolla (runsaasti metioniinia sisältävä ryhmä), hiiret, joita ruokittiin runsaasti rasvaa sisältävällä ruokavaliolla (runsaasti rasvaa sisältävä ryhmä), ja hiiret, joita ruokittiin runsaasti sekä metioniinia että rasvaa sisältävällä ruokavaliolla (runsaasti metioniinia ja runsaasti rasvaa sisältävä ryhmä). Jokaisessa ryhmässä teurastettiin 19, 23 ja 27 viikon iässä neljä hiirtä kullakin aikavälillä.", "Tutkimuksen lopussa hiirillä ei ollut ateroskleroottisia leesioita aortan sivuontelossa ja aortan pinnalla ennen kuin 27 viikon iässä kontrolliryhmässä. Muissa kolmessa ryhmässä ateroskleroottiset vauriot kehittyivät kuitenkin 19 viikon iässä. Ateroskleroottisten leesioiden määrä aortan pinnalla oli pienempi korkean metioniinipitoisuuden ryhmässä kuin korkean rasvapitoisuuden ryhmässä (P < 0,001). Aortan pinnalla olevat ateroskleroottiset vauriot olivat vakavimpia korkean metioniinipitoisuuden ja korkean rasvapitoisuuden ryhmässä. Aortan sivuontelossa olevien ateroskleroottisten leesioiden keskimääräinen pinta-ala verrattuna aortan pinnalla oleviin ateroskleroottisiin leesioihin oli pienempi korkean metioniinipitoisuuden ryhmässä kuin korkean rasvapitoisuuden ryhmässä (P < 0,001). Aortan sinuksessa olevat ateroskleroottiset leesiot olivat vakavimpia korkean metioniinipitoisuuden ja korkean rasvapitoisuuden ryhmässä.

**Tulos**

Aiheuttaako ja edistääkö hyperhomokysteinemia itsenäisesti ateroskleroosia LDL-reseptoripuutteisilla hiirillä?

**Esimerkki 9.2169**

Ribaviriini (RBV) on edelleen osa useita interferonittomia hoitostrategioita, vaikka sen vaikutusmekanismeja ei vielä täysin tunneta. Yksi hypoteesi on, että RBV lisää herkkyyttä tyypin I interferoneille. Pegyloidun interferoni alfan (PEG-IFNa) on hiljattain osoitettu muuttavan luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) toimintaa, mikä mahdollisesti edistää C-hepatiittiviruksen (HCV) infektion hallintaa. Ribaviriinin vaikutuksia NK-soluihin ei kuitenkaan tunneta yksinään tai yhdessä IFNa:n kanssa.", "C-hepatiittipotilaiden NK-solujen laaja ex vivo -fenotyypitys ja toiminnallinen analyysi suoritettiin viruslääkehoidon aikana. Potilaita hoidettiin 6 viikon ajan RBV-monoterapialla (n\u200a=\u200a11), lumelääkkeellä (n\u200a=\u200a13) tai pelkällä PEG-IFNa-2a:lla (n\u200a=\u200a6) ja sen jälkeen PEG-IFNa/RBV-yhdistelmähoidolla. RBV:n ja PEG-IFNa-2a:n vaikutuksia NK-soluihin tutkittiin myös in vitro K562- tai Huh7.5-solujen kanssa tehdyn yhteiskasvatuksen jälkeen.", "Ribaviriini-monoterapialla ei ollut selviä vaikutuksia NK-solujen fenotyyppiin tai toimintaan, ei ex vivo potilailla eikä in vitro. Sitä vastoin PEG-IFNa-2a-hoitoon liittyi CD56-viiltävien solujen lisääntyminen ja selvät muutokset ekspressioprofiileissa, jotka johtivat aktivoituneeseen NK-solujen fenotyyppiin, lisääntyneeseen toiminnallisuuteen ja terminaalisesti erilaistuneiden NK-solujen vähenemiseen. Ribaviriiniyhdistelmähoito vähensi joitakin IFN:n vaikutuksia. Hoidon aikana aktivoitunut NK-solujen fenotyyppi korreloi käänteisesti HCV-viruskuorman kanssa.

**Tulos**

Muuttaako pEG-IFN-alfa mutta ei ribaviriini NK-solujen fenotyyppiä ja toimintaa kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla?