**Esimerkki 9.908**

Ekstrasellulaarinen hemoglobiini ja soluvapaa hemi ovat hemolysoituneiden erytrosyyttien myrkyllisiä hajoamistuotteita. Nisäkkäät syntetisoivat haptoglobiinia ja hemopeksiiniä, jotka sitovat solunulkoista hemoglobiinia ja hemiä. Punasolupakkausten siirto on elintärkeä hoitomuoto hemorragista sokkia sairastaville potilaille. Koska erytrosyytit kokevat varastoinnin aikana asteittain haitallisia morfologisia ja biokemiallisia muutoksia, pitkään varastoitujen pakattujen punasolujen (SRBC:t; varastoitu 35-40 päivää ihmisillä tai 14 päivää hiirillä) verensiirto lisää plasman soluvapaan hemoglobiinin ja hemin pitoisuuksia. Näin ollen hemorragista sokkia sairastavilla potilailla perfuusioherkät elimet, kuten munuaiset, kärsivät hypoperfuusion lisäksi myös korkeista plasman hemoglobiini- ja hemepitoisuuksista, jotka liittyvät SRBC-verrokkien verensiirtoon.', 'Testataksemme, voiko hoito eksogeenisella ihmisen haptoglobiinilla tai hemopeksiinillä parantaa SRBC-verinäytteillä elvytyksen haittavaikutuksia 2 tunnin verenvuotosokin jälkeen, hiirille, jotka saivat SRBC-verinäytteitä, annettiin samanaikainen infuusio haptoglobiinia, hemopeksiiniä tai albumiinia.', 'Hoito haptoglobiinilla tai hemopeksiinillä mutta ei albumiinilla paransi eloonjäämisprosenttia ja vähensi SRBC-verinäytteiden aiheuttamaa tulehdusta. Haptoglobiinihoito säilytti vapaan hemoglobiinin plasmassa ja esti SRBC:n aiheuttaman hemoglobinurian ja munuaisvaurion. Haptoglobiini-, hemopeksiini- tai albumiinihoito ei aiheuttanut haitallisia vaikutuksia hiirille, jotka elvytettiin tuoreilla punasolupakkauksilla.

**Tulos**

Estääkö haptoglobiini- tai hemopeksiinihoito punasolujen pitkäaikaisen varastoinnin jälkeisen elvytyksen akuutit haittavaikutukset?

**Esimerkki 9.909**

Doksorubisiinin, voimakkaan kemoterapeuttisen aineen, käyttöä rajoittaa kardiotoksisuus. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan liukoisen guanylaattisyklaasin (sGC) entsyymin aktiivisuuden väheneminen vaikuttaa doksorubisiinin aiheuttaman kardiotoksisuuden kehittymiseen.", "Doksorubisiinin anto (20 \u2009mg/kg, intraperitoneaalisesti [IP]) vähensi sydämen sGC-aktiivisuutta villiintyneillä (WT) hiirillä. Tutkiaksemme, vaikuttaako vähentynyt sGC-aktiivisuus osaltaan doksorubisiinin aiheuttamaan kardiotoksisuuteen, tutkimme hiiriä, joilla oli sGC α1-alayksikön kardiomyosyytti-spesifinen puutos (hiiret, joilla oli sGCα1-alleelin eksoni 6:n kardiomyosyytti-spesifinen poisto [sGCα1

**Tulos**

Vaikuttaako liukoisen guanylaattisyklaasin väheneminen kroonisen doksorubisiinihoidon aiheuttamaan sydämen toimintahäiriöön hiirissä?

**Esimerkki 9.910**

Keuhkojen äänianalyysi on hyödyllinen hengitysteiden objektiivisessa arvioinnissa myös lapsilla, joilla on oireeton astma. Keuhkoäänten ja hengitysteiden morfologisten muutosten välistä suhdetta ei kuitenkaan ole selvitetty. Tutkimme keuhkoäänten ja hengitysteiden kroonisten morfologisten muutosten välistä suhdetta astman etenemisen aikana astman puhkeamisesta lähtien marsuilla.", "Tutkittiin yksitoista urospuolista marsua, joista seitsemää käytettiin astmamalleina ja neljää kontrollina. Astmamallit herkistettiin ja haastettiin toistuvasti hengittämällä albumiinikananmunaa. Keuhkoäänet ja keuhkojen toiminta mitattiin kahdesti viikossa 21 viikon ajan. Viimeisen antigeenihaasteen jälkeen keuhkot poistettiin histologista tutkimusta varten. Mittasimme hengitysteiden seinämän paksuuden suhdetta hengitysteiden kokonaispinta-alaan ja sisäisen pinta-alan suhdetta hengitysteiden kokonaispinta-alaan henkitorvesta, kolmansista keuhkoputkista ja terminaalipronchioleista.", "Keuhkoäänistä ero näiden kahden ryhmän välillä oli suurin sisäänhengitysäänen voimakkuuden suhteen. Hengitysteiden seinämän paksuuden suhde terminaalipronchioleiden hengitysteiden kokonaispinta-alaan oli suurempi astmamalleissa kuin kontrolleissa, ja se korreloi parhaiten sisäänhengitysäänen voimakkuuden muutosten kanssa alueella 501-1000 Hz (r\xa0=\xa00.76, p\xa0<\xa00.003).

**Tulos**

Muuttuuko keuhkoääni astman etenemisen aikana marsumallissa?

**Esimerkki 9.911**

Koska syöpäsolut ovat vastustuskykyisiä kemoterapialle ja nykyiset hoitomuodot aiheuttavat haittavaikutuksia, tutkijat etsivät tehokkainta terapeuttista lähestymistapaa, jolla on mahdollisimman vähän sivuvaikutuksia ja mahdollisimman suuri myrkyllisyys syöpäsoluille. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia Urtica dioica -uutteen synergistä vaikutusta yhdessä paklitakselin kanssa ihmisen rintasyöpäsolulinjan MDA-MB-468 solukuolemaan ja invaasioon.", "Urtica dioica -uutteen ja paklitakselin sytotoksisten vaikutusten määrittämiseksi tehtiin MTT-testi. Naarmuuntumistestiä hyödynnettiin Urtica dioica -uutteen, paklitakselin yksinään ja yhdistelmän vaikutusten arvioimiseksi syöpäsolujen migraatioon. Snail-1-, ZEB1-, ZEB2-, twist-, Cdc2-, sykliini B1- ja Wee1-geenien ilmentymistasot kvantifioitiin qRT-PCR:llä ja snail-1-ekspression osalta tehtiin western blot. Kasviuutteen, paklitakselin yksinään ja yhdistelmän vaikutuksia solusyklin eri vaiheisiin analysoitiin virtaussytometrialla.", "MTT-määrityksen tulokset osoittivat, että Urtica dioica tuhosi merkittävästi syöpäsoluja. Mielenkiintoista oli, että Urtica dioica -uutteen ja paklitakselin samanaikainen käyttö pienensi paklitakselin IC50-annosta. Lisäksi naarmuuntumiskokeen tulokset osoittivat Urtica dioica -uutteen, paklitakselin yksinään ja yhdistelmän estävät vaikutukset MDA-MB-468-solulinjan migraatioon. Tuloksemme osoittivat myös, että uute vähensi merkittävästi Snail-1:n ja siihen liittyvien geenien ilmentymistä. Lopulta solusyklin pysähtyminen tapahtui G2/M-vaiheessa hoidon jälkeen dereguloimalla Cdc2 ja wee1.

**Tulos**

Parantaako Urtica dioica -uute paklitakselilääkkeen herkkyyttä MDA-MB-468-rintasyöpäsoluille?

**Esimerkki 9.912**

MikroRNA-622:n on osoitettu olevan alasreguloitunut monissa ihmisen pahanlaatuisissa kasvaimissa ja korreloivan kasvaimen etenemisen kanssa. Sen rooli ruokatorven okasolusyövässä (ESCC) on kuitenkin edelleen epäselvä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia miR-622:n ilmentymistä ja toimintaa ESCC:ssä.", "Käyttämällä kvantitatiivista RT-PCR:ää havaitsimme miR-622:n ilmentymisen ESCC:n solulinjoissa ja primaarisissa kasvainkudoksissa. Lisäksi analysoitiin miR-622-ekspression yhteyttä kliinispatologisiin tekijöihin ja ennusteeseen. Sitten tutkittiin miR-622:n vaikutuksia ESCC-solujen biologiseen käyttäytymiseen. Lopuksi vahvistettiin miR-622:n mahdollinen säätelytoiminto E2F1:n ilmentymisessä.", "miR-622:n havaittiin olevan alasreguloitunut ESCC-kudoksissa ja solulinjoissa.", "miR-622:n havaittiin olevan alasreguloitunut ESCC-kudoksissa ja solulinjoissa. Vähentynyt miR-622-ekspressio korreloi läheisesti aggressiivisten kliinispatologisten piirteiden ja huonon kokonaiselossaolon kanssa. Monimuuttujainen regressioanalyysi vahvisti, että matala miR-622-ekspressio oli riippumaton epäsuotuisa ennustetekijä ESCC-potilailla. MiR-622:n ylössäätely voisi vähentää merkittävästi ESCC-solujen proliferaatiota, parantaa solujen apoptoosia ja heikentää solujen invaasiota ja migraatiota in vitro, kun taas miR-622:n alasäätelyllä oli päinvastaisia vaikutuksia. Lisäksi E2F1 vahvistettiin miR-622:n suoraksi kohteeksi käyttämällä Luciferase Reporter Assay -testiä.

**Tulos**

Toimiiko miR-622 kasvainsuppressorina ja kohdistuuko se suoraan E2F1: een ihmisen ruokatorven levyepiteelisolusyövässä?

**Esimerkki 9.913**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida sädehoidon ja suojaavan melatoniinin antamisen biokemiallisia ja histokemiallisia vaikutuksia parodontiittia sairastavien rottien parodontiittikudoksiin.', 'Kuusikymmentä urospuolista Sprague Dawley -rottaa jaettiin kuuteen ryhmään seuraavasti: kontrolli, kokeellinen parodontiitti (Ped), sädehoidon antaminen (Rt), kokeellinen parodontiitti ja altistuminen sädehoidolle (Ped-Rt), sädehoito ja suojaavan melatoniinin antaminen (Rt-Mel) sekä parodontiitti, sädehoito ja suojaavan melatoniinin antaminen (Ped-Rt-Mel). Rotat lopetettiin kokeellisen menettelyn lopussa, ja hapetusstressin tasoa ja parodontiitin tuhoutumista verrattiin ryhmien välillä.', "Hapetusstressi-indeksin ja 8-hydroksi-2'-deoksiguanosiinin, malondialdehydin ja tyypin I kollageenin C-terminaalisen telopeptidin pitoisuuksien todettiin olevan merkitsevästi korkeammat Ped-Rt-ryhmässä verrattuna Ped-ryhmään (p < 0,05) ja pitoisuudet olivat alhaisemmat Ped-Rt-Mel-ryhmässä kuin Ped-Rt-ryhmässä (p < 0,05). Alveoliluun tuhoutuminen ja kiinnitystaso olivat myös merkitsevästi pienemmät Ped-Rt-Mel-ryhmässä kuin Ped-Rt-ryhmässä (p < 0,05).

**Tulos**

Ehkäiseekö melatoniini säteilyn aiheuttamaa oksidatiivista stressiä ja parodontiittikudoksen hajoamista säteilytetyillä rotilla, joilla on kokeellinen parodontiitti?

**Esimerkki 9.914**

Transienttinen reseptoripotentiaaliankyriini 1 (TRPA1) on kalvoon assosioitunut kationikanava, joka ilmentyy laajalti hermosoluissa ja joka osallistuu nociceptioon ja neurogeeniseen tulehdukseen. Osoitimme hiljattain, että TRPA1 välittää ruston hajoamista ja nivelkipua nivelrikon MIA-mallissa, mikä viittaa TRPA1:n tähän asti tuntemattomaan rooliin nivelrikossa. Tämän vuoksi pyrimme tutkimaan, ilmentyykö TRPA1 ihmisen OA-kondrosyyteissä ja onko se toiminnallinen.", "TRPA1:n ilmentymistä ihmisen primaarisissa OA-kondrosyyteissä arvioitiin qRT-PCR:llä ja Western blotilla. TRPA1-kanavan toimivuutta arvioitiin Ca(2+)-virtausmittauksilla. MMP-1:n, MMP-3:n, MMP-13:n, IL-6:n ja PGE2:n tuotantoa TRPA1:n aktivoinnin jälkeen mitattiin immunomäärityksellä.", "Näytämme tässä ensimmäistä kertaa, että TRPA1 ilmentyy ihmisen primaarisissa OA-kondrosyyteissä ja että sen ilmentyminen lisääntyy, kun sitä stimuloidaan tulehdustekijöillä IL-1β:llä, IL-17:llä, LPS:llä ja resistiinillä. Lisäksi TRPA1-kanavan todettiin olevan toiminnallinen, sillä stimulointi TRPA1-agonisti AITC:llä aiheutti Ca(2+)-virtauksen lisääntymisen, jota TRPA1-antagonisti HC-030031 vaimensi. TRPA1:n geneettinen poistaminen ja farmakologinen esto alensivat MMP-1:n, MMP-3:n, MMP-13:n, IL-6:n ja PGE2:n tuotantoa osteoartriittisissä kondrosyyteissä ja hiiren rustossa.

**Tulos**

Ilmeneekö transientti reseptoripotentiaali ankyrin 1 ( TRPA1 ) toiminnallisesti ihmisen primaarisissa nivelrikkoisissa kondrosyyteissä?

**Esimerkki 9.915**

Aggressiivisten rintasyöpien, joilla on lisääntynyt kromosomien epävakaus (CIN), hoito on merkittävä haaste klinikoilla. Aiemmin kuvasimme, että solusykliin liittyvä kinaasi nimeltä Tousled-like kinase 2 (TLK2) on usein dereguloitunut genomisten amplifikaatioiden seurauksena aggressiivisissa estrogeenireseptoripositiivisissa (ER)

**Tulos**

Aiheuttaako TLK2:n monistuminen genomista epävakautta heikentämällä G2-M-tarkistuspistettä?

**Esimerkki 9.916**

Munasarjasyöpä on kuolemaan johtava gynekologinen pahanlaatuinen sairaus, ja uusien hoitomuotojen kehittämiselle on suuri kliininen tarve. Vaikka niklosamidilla on lupaavaa syöpälääkehoitoa, sitä ei saa käyttää monoterapiana. Pyrimme tutkimaan, tehostaako IGF-signaloinnin estäminen niklosamidin syöpälääkkeen tehoa ihmisen munasarjasyöpäsoluissa.", 'Cell proliferation and migration are assessed. Solusyklin eteneminen ja apoptoosi analysoidaan virtaussytometrialla. IGF-signalointi estetään IGF-1R:ään kohdistuvien siRNA:iden adenovirus-välitteisellä ilmentämisellä. Syöpään liittyviä reittejä arvioidaan reittispesifisten reporttereiden avulla. Subkutaanista ksenograft-mallia käytetään syövänvastaisen aktiivisuuden määrittämiseen.", "Huomasimme, että niklosamidi on erittäin tehokas estämään solujen lisääntymistä, solujen migraatiota ja solusyklin etenemistä sekä indusoimaan apoptoosia ihmisen munasarjasyöpäsoluissa mahdollisesti kohdistamalla useita ELK1/SRF:n, AP-1:n, MYC/MAX:n ja NFkB:n signalointireittejä. IGF-1R:n vaimentamisella on samanlainen mutta heikompi vaikutus kuin niklosamidilla. IGF-1R:n hiljentäminen kuitenkin herkistää munasarjasyöpäsoluja merkittävästi niklosamidin aiheuttamille antiproliferatiivisille ja syövänvastaisille vaikutuksille sekä in vitro että in vivo.

**Tulos**

Estääkö IGF-signalointi ihmisen munasarjasyöpäsolujen herkistymistä anthelmintic-niklosamidin aiheuttamalle antiproliferatiiviselle ja syövänvastaiselle toiminnalle?

**Esimerkki 9.917**

Kuljetus veri-aivoesteen (BBB) läpi on tärkeä välittäjä beeta-amyloidin (Aβ) kertymiselle aivoihin ja yksi Alzheimerin taudin patogeneesiin vaikuttava tekijä. Yksi reseptoreista, jotka vastaavat Aβ:n kulkeutumisesta BBB:ssä, on matalan tiheyden lipoproteiinireseptoriin liittyvä proteiini 1 (LRP1). LRP1 on altis proteolyyttiselle irtoamiselle solun pinnalla, mikä estää ligandien endosyyttisen kuljetuksen. Aiemmin raportoimme, että LRP1:n irtoamisen aivoissa ja Aβ:n kulkeutumisen BBB:n läpi välillä on vahva käänteinen korrelaatio. Useat proteaasit osallistuvat LRP1:n ektodomeenin irtoamiseen, mukaan lukien α-sekretaasi, desintegrinaasi ja metalloproteinaasidomeenin sisältävä proteiini 10 (ADAM10).", "ADAM10:n roolia LRP1:n irtoamisessa ja Aβ:n BBB:n kautta tapahtuvassa puhdistumisessa arvioitiin estämällä ADAM10:n toimintaa farmakologisesti in vitro BBB:n mallissa ja käyttämällä ADAM10:n endoteelispesifisiä knock-out hiiriä. Lisäksi ADAM10:n estäjän akuuttia hoitoparadigmaa testattiin AD-hiirimallissa, jotta voitiin arvioida ADAM10:n eston vaikutusta LRP1:n irtoamiseen ja Aβ:n kertymiseen aivoihin.", "Näissä tutkimuksissa ADAM10:n esto vähensi LRP1:n irtoamista aivojen endoteeliviljelmissä ja lisäsi Aβ42:n kulkeutumista BBB:n in vitro -mallissa. Vastaavasti transgeeniset ADAM10-endoteelin tyrmäyshiiret osoittivat vähäisempää LRP1:n irtoamista aivoissa ja merkittävästi tehostettua Aβ:n puhdistumista BBB:n läpi verrattuna villityyppisiin eläimiin. Akuutti hoito ADAM10-selektiivisellä inhibiittorilla GI254023X Alzheimerin taudin hiirimallissa vähensi merkittävästi aivojen LRP1:n irtoamista ja lisäsi plasman Aβ40-pitoisuuksia, mikä viittaa Aβ:n tehostuneeseen kulkeutumiseen aivoista periferiaan. Lisäksi sekä liukoisen että liukenemattoman Aβ40:n ja Aβ42:n aivopitoisuudet pienenivät GI254023X-hoidon jälkeen, mutta nämä vaikutukset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

**Tulos**

Edistääkö ADAM10:n estäminen Aβ:n puhdistumista BBB:n läpi vähentämällä LRP1-ekodomeenin irtoamista?

**Esimerkki 9.918**

Sydämen massa ja tilavuus ovat usein koholla urheilijoilla, mutta ei tiedetä, liittyykö kohtuullinen fyysinen aktiivisuus myös sydämen laajentumiseen ja hypertrofiaan terveessä aikuisväestössä.", "Yhteensä 1096 aikuiselle (54 % naisia, keski-ikä 39 vuotta), joilla ei ollut sydän- ja verisuonitauteja tai kardiomyopatiaan liittyviä geneettisiä variantteja, tehtiin sydämen magneettikuvaus, jossa määritettiin biventrikulaariset tilavuudet ja toiminta. Fyysistä aktiivisuutta arvioitiin validoidulla aktiivisuuskyselylomakkeella. Sydänparametrien ja aktiivisuuden välistä suhdetta arvioitiin käyttämällä moninkertaista lineaarista regressiota, jossa otettiin huomioon ikä, sukupuoli, rotu ja systolinen verenpaine. Logistisella regressiolla määritettiin aktiivisuuden vaikutus todennäköisyyteen, jolla tutkittavilla oli sydämen laajentuma tai hypertrofia sydämen magneettitutkimuksen normaalialueiden mukaisesti. Lisääntyvä fyysinen aktiivisuus oli yhteydessä suurempaan vasemman kammion (LV) massaan (β=0,23; P<0,0001) ja kohonneisiin LV- ja oikean kammion tilavuuksiin (LV: β=0,26, P<0,0001; oikea kammio: β=0,26, P<0,0001). Fyysisellä aktiivisuudella oli suurempi vaikutus sydänparametreihin kuin systolisella verenpaineella (0,06≤β≤0,21) ja samanlainen vaikutus kuin iällä (-0,20≤β≤-0,31). Fyysisen aktiivisuuden lisääntyminen oli riskitekijä LV-hypertrofian (korjattu kertoimen suhde 2,1; P<0,0001), LV-dilataation (korjattu kertoimen suhde 2,2; P<0,0001) ja oikean kammion dilataation (korjattu kertoimen suhde 2,2; P<0,0001) kuvantamiskriteerien täyttymiselle.

**Tulos**

Liittyykö kohtalainen fyysinen aktiivisuus terveillä aikuisilla sydämen uudelleenmuotoiluun?

**Esimerkki 9.919**

Kardiovaskulaarisen magneettiresonanssin T1-kartoitusominaisuudet ovat koholla aikuisilla syövästä eloonjääneillä; ei kuitenkaan tiedetä, liittyvätkö nämä kohoumat ikään tai samanaikaisten sydän- ja verisuonitautien esiintymiseen.", "Teimme sokkoutettuja kardiovaskulaarisen magneettiresonanssin analyysejä vasemman kammion T1:stä ja solunulkoisen tilavuuden (ECV) osuudesta 327 henkilöllä (65 % naisia, iältään 64 ± 12 vuotta). Rintasyöpää tai hematologista pahanlaatuista kasvainta oli sairastanut 37 henkilöä, mutta heidän hoitonsa ei ollut vielä alkanut, ja 54 syövästä selviytynyttä henkilöä, jotka olivat saaneet joko antrasykliinipohjaista (n=37) tai ei-antrasykliinipohjaista (n=17) kemoterapiaa 2,8±1,3 vuotta aiemmin, verrattiin 236 syöpäsairauteen kuulumattomaan osallistujaan. Monimuuttuja-analyysejä tehtiin T1/ECV-mittausten ja sydänlihaksen fibroosiin liittyvien muuttujien välisen yhteyden määrittämiseksi. Ikäkorjattu natiivi T1 oli kohonnut ennen (1058±7 ms) ja jälkeen (1040±7 ms) antrasykliinisytostaattihoidon saamisen verrattuna vertailuhenkilöihin (965±3 ms; P<0,0001 molemmissa). Ikäkorjattu ECV, sydänlihaksen fibroosin merkkiaine, oli kohonnut antrasykliinihoitoa saaneilla syöpään osallistuneilla (30,4±0,7 %) verrattuna joko ennen syöpähoitoa (27,8±0,7 %; P<0,01) tai syöpään sairastumattomiin vertailuhenkilöihin (26,9±0,2 %; P<0,0001). Antrasykliinittömien eloonjääneiden T1 ja ECV eivät eronneet esihoitoa edeltäneistä eloonjääneistä (P=0,17 ja P=0,16). Natiivinen T1 ja ECV pysyivät koholla syöpäsairaudesta selviytyneillä sen jälkeen, kun demografiset tiedot (mukaan lukien ikä), sydänlihaksen fibroosin riskitekijät ja vasemman kammion ejektiofraktio tai sydänlihaksen massaindeksi oli otettu huomioon (P<0,0001 kaikkien osalta).

**Tulos**

Ovatko antrasykliiniin liittyvät T1-kartoitusominaisuudet koholla riippumatta kardiovaskulaaristen liitännäissairauksien esiintymisestä syöpää sairastavilla?

**Esimerkki 9.920**

On kiistanalaista, liittyykö runsas suolan saanti suoraan sydän- ja verisuonitapahtumiin ja missä määrin tämä yhteys on riippumaton verenpaineesta. Koska Portugalissa suolankulutus on suurempaa ja aivohalvauskuolleisuus korkeampi kuin muissa Euroopan maissa, tutkimme, voiko suolan saanti ennustaa aivohalvauksen ja CV-tapahtumien kehittymistä hypertensiivisessä väestössä.", "Pitkittäisessä retrospektiivisessä tutkimuksessa, johon osallistui 608 aikuista hoidettua hypertensiivistä potilasta, iältään 54,1±14,3 vuotta, painoindeksiltään 29,3±8,3 \u2009kg/m, 56,3 % naisia ja 17.1 % diabeetikoista, arvioimme natriumin (UNa) erittymisen pitkän aikavälin ennustetekijää, joka mitattiin 24 \u2009h:n validista näytteestä kolmen ensimmäisen kuukauden aikana sisäänoton jälkeen yhdessä 24 \u2009h:n ambulatorisen verenpaineseurannan ja pulssiaaltonopeusmittausten kanssa.", "Keskimääräinen seurannan kesto oli 7,2 vuotta (0,5-11,1 vuotta), ja sen aikana ilmeni 122 sydän- ja verisuonitautitapahtumaa, mukaan lukien 80 aivohalvausta ja 36 sepelvaltimotautitapahtumaa. 608 potilaalla (ryhmä A=507 ilman tapahtumia ja ryhmä B=101, joilla oli tapahtumia: 69 aivohalvausta, 26 sepelvaltimotautitapahtumaa, kuusi muuta), keskimääräinen 24 \u2009h UNa oli 208 ± 79 \u2009 mmol/vrk, mikä vastaa suolan saantia 12,1 ± 4,6 \u2009 g/vrk. 24 tunnin UNa korreloi positiivisesti BMI:n, PWV:n ja systolisen verenpaineen (SBP) kanssa, erityisesti yöaikaisen SBP:n kanssa. Ryhmässä B oli korkeampi UNa kuin ryhmässä A (260+98 vs. 198+71\u2009mmol/vrk, P<0,001) ja korkeampi PWV, verenpaine toimistolla, 24\u2009h, päivä- ja yöajan SBP. Logistinen regressioanalyysi osoitti iän, yöajan SBP:n ja 24\u2009h UNa+:n [HR=1,09 (95 % CI, 1,06-1,12, P<0,001)] jokaista UNa+:n 10\u2009mmol:n lisäystä kohti ainoiksi riippumattomiksi CV-tapahtumien ennustajiksi. Mediaania (189\u2009mmol natriumia/vrk) suurempi UNa+ ennusti CV-tapahtumia HR=2,99 (95 % CI, 1,75-5,13, P<0,001) ja huonompi CV-tapahtumasta vapaa eloonjäämisaste (log rank -tilasto 17,44, P<0,001).

**Tulos**

Liittyykö runsas suolan saanti suurempaan sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin : 7,2 vuoden arviointi hypertensiivisten potilaiden kohortista?

**Esimerkki 9.921**

Aikaisemmat tutkimukset osoittavat, että palliatiiviset kotihoitopalvelut vähentävät myöhempää sairaalahoidon ja päivystyspalvelujen tarvetta; missään tutkimuksessa ei kuitenkaan ole selvitetty, onko tämä yhteys olemassa korkea-asteisten päivystyskäyntien yhteydessä vai koskeeko se vain matala-asteisia päivystyskäyntejä.', 'Tutkitaan palliatiivisen ja tavanomaisen kotihoidon hoitotyön välistä yhteyttä sekä korkean ja matalan akuuttiasteen päivystyskäyntien osuutta syöpään kuolleiden potilaiden keskuudessa heidän viimeisten 6\u2009 kuukauden aikana.', 'Tämä on takautuva kohorttitutkimus, joka koskee Kanadan Ontariossa sijaitsevia saattohoitopotilaita, joilla oli vahvistettu syöpäkuolemansyy vuosina 2004-2009. Monimuuttujainen Poissonin regressioanalyysi toteutettiin palliatiivisen kotihoidon saamisen (verrattuna tavanomaiseen kotihoitoon) ja korkea- ja matala-asteisten päivystyskäyntien määrän välisen yhteyden tutkimiseksi erikseen.", "Vainajia, jotka saivat kotihoitoa viimeisten 6 \u2009 kuukauden aikana, oli 54 743.", "Tutkimuksessa oli 54 743 potilasta. Palliatiivisen kotisairaanhoidon saaminen vähensi vähähoitoisten päivystyskäyntien määrää (suhteellinen osuus \u2009= \u20090,53, 95 %:n luottamusväli \u2009= \u20090,50-0,56), ja siihen liittyi merkitsevästi suurempi vähennys vähähoitoisten päivystyskäyntien määrässä (suhteellinen osuus \u2009= \u20090,37, 95 %:n luottamusväli \u2009= \u20090,35-0,38).

**Tulos**

Liittyykö palliatiivinen kotihoito siihen, että elämän loppuvaiheessa vähennetään korkean ja matalan hoidon päivystyskäyntejä : väestöpohjainen kohorttitutkimus syöpään kuolleista potilaista?

**Esimerkki 9.922**

Selvittää metabolisen oireyhtymän (MetS) alentavaa vaikutusta seerumin eturauhaspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuuksiin kiinalaisessa seulotussa väestössä.", "Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 45 540 näennäisesti tervettä 55-69-vuotiasta miestä, joille tehtiin rutiiniterveystarkastus Pekingin Shijitan-sairaalassa vuosina 2008-2015. Kaikille miehille tehtiin yksityiskohtaiset kliiniset arvioinnit. PSA-massatiheys laskettiin (seerumin PSA-taso × plasman tilavuus ÷ eturauhasen tilavuus) plasman tilavuuden ja eturauhasen tilavuuden samanaikaista säätämistä varten. Muokattujen National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III -kriteerien mukaan potilaat jaoteltiin MetS:n esiintymisen mukaan, ja PSA-tiheyden ja PSA-massatiheyden eroja verrattiin ryhmien välillä. MetS:n vaikutusta seerumin PSA-tasoihin arvioitiin lineaarisella regressioanalyysillä.", "Kun MetS:ää sairastavien miesten suurempi eturauhasen tilavuus otettiin huomioon, MetS:ää sairastavien miesten sekä PSA-tiheys että PSA-massatiheys olivat merkittävästi pienempiä kuin miesten, joilla ei ollut MetS:ää, ja arvioitu ero seerumin keskimääräisessä PSA-tasossa MetS:ää sairastavien ja sitä sairastamattomien miesten välillä oli suurempi kuin ennen eturauhasen tilavuuden huomioon ottamista. Monimuuttujaregressiomallissa MetS:n esiintyminen liittyi itsenäisesti seerumin PSA-tasojen 11,3 %:n laskuun verrattuna MetS:n puuttumiseen. Lisäksi positiivisten MetS-komponenttien määrän lisääntyminen oli merkittävästi ja lineaarisesti yhteydessä seerumin PSA-tasojen laskuun.

**Tulos**

Peittääkö eturauhasen suurentuminen osittain metabolisen oireyhtymän todellisen alentavan vaikutuksen seerumin eturauhasspesifiseen antigeenitasoon : tuloksia laajamittaisesta väestöpohjaisesta tutkimuksesta?

**Esimerkki 9.923**

Ateroskleroosin tulehduksellisesta luonteesta on yhä enemmän näyttöä, ja useita tulehdusparametreja on ehdotettu aivoverenkierron riskimittareiksi. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia seerumin tulehdusparametrien ja kaulavaltimon plakin rakenteen ja koon ultraääniominaisuuksien (US) yhteyttä. Oletimme, että leukosyyttien (Le) määrä on indikaattori kaulavaltimon plakin epävakaudesta ja lisääntyneestä aivohalvausriskistä.", "Seerumin tulehdusparametrit: punasolujen laskeutumisnopeus ensimmäisellä (ESR I) ja toisella tunnilla (ESR II), Le:n määrä, korkean herkkyyden omaava C-reaktiivinen proteiini (hsCRP) ja fibrinogeeni mitattiin vakiomenetelmillä. Kaikki tutkittavat (n = 75) jaettiin kolmeen ryhmään (oireiset, oireettomat ja kontrolliryhmä). Kallonsisäisten kaulavaltimoiden US-arviointi tehtiin duplex-järjestelmällä. Plakit luokiteltiin luokkiin ahtaumaprosentin (≥ 50 %, < 50 %) ja kaikumorfologisten ominaisuuksien mukaan (Gray-Weale-luokitus). Aivohalvauksen saaneilla henkilöillä iskeeminen vaurio vahvistettiin tietokonetomografialla.", "Biokemiallisten parametrien keskiarvot oireilevassa ryhmässä olivat: ESR I 29,57 ± 29,87 cm, ESR II 51,60 ± 36,87 cm, Le-luku 10,10 ± 3,20 x 10⁹ U/L, hsCRP 8,15 ± 5,50 mg/l ja fibrinogeeni 4,03 ± 0,70 g/l. Kaikkien testattavien biokemiallisten parametrien keskiarvot olivat oireisilla potilailla merkitsevästi korkeammat kuin oireettomilla potilailla ja kontrolliryhmässä: ESR I:n (p < 0,05) ja ESR II:n (p < 0,05), Le:n määrän (p < 0,001), hsCRP:n (p < 0,001) ja fibrinogeenin (p < 0,001) osalta. Oireisten ryhmässä kaikutautien luokka I oli 66,7 %:lla tapauksista, ja se oli merkittävästi suurempi kuin oireettomien ryhmässä (40,0 %; p < 0,05) ja kontrolliryhmässä (20,0 %; p < 0,01). Univariaattinen logistinen regressioanalyysi vahvisti, että kaikki testattavat biokemialliset parametrit ovat aivohalvausriskin indikaattoreita. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi vahvisti Le:n määrän ja aivohalvausriskin tilastollisesti merkitsevän korrelaation, kun taas arvon nousu mittayksiköllä liittyi riskin kasvuun 3,22-kertaiseksi (1,67:stä 6,22:een).

**Tulos**

Osoittaako leukosyyttien määrä kaulavaltimon plakin epävakautta aivohalvauspotilailla?

**Esimerkki 9.924**

B-tyypin natriureettinen peptidi (BNP) - natriureettinen peptidireseptori A (NPR-A) -reseptorin signalointi estää sydämen sympaattista neurotransmissiota, vaikka C-tyypin natriureettinen peptidi (CNP) on hermoston hallitseva neuropeptidi, joka ilmentyy sydämessä ja verisuonistossa. Oletimme, että CNP toimii samalla tavalla kuin BNP, ja että siirtogeenisillä rotilla (TGR), joilla on hallitsevan negatiivisen NPR-B-reseptorin hermosolukohtainen yliekspressio, kehittyisi kohonnut sympaattinen liike.', 'Keskimääräinen valtimopaine ja sydämen syke (HR) olivat merkitsevästi (P\u2009<\u20090.05) koholla vapaasti liikkuvilla TGR-eläimillä (n\u2009=\u20099) verrattuna Sprague Dawley (SD) -kontrolleläimiin (n\u2009=\u200910). TGR:n vasemman kammion systolinen toiminta oli heikentynyt, ja sydämen sykevaihtelun spektrianalyysi viittasi siirtymiseen kohti sympatiseeritystä. Immunohistokemia osoitti NPR-B:n ja tyrosiinihydroksylaasin samanaikaisen värjäytymisen stellate ganglionien neuroneissa. SD-rotilla CNP (250\u2009nM, n\u2009=\u20098) vähensi merkittävästi takykardiaa oikean stellate ganglion stimulaation (1-7\u2009Hz) aikana in vitro, kun taas vaste kylpyyn annosteltuun noradrenaliiniin (NE, 1\u2009μM, n\u2009=\u20096) pysyi ennallaan. CNP (250\u2009nM, n\u2009=\u20098) vähensi merkittävästi vapautumista.

**Tulos**

Estääkö c-tyypin natriureettisen peptidin ja natriureettisen peptidin B-reseptorin signalointi sydämen sympaattista neurotransmissiota ja autonomista toimintaa?

**Esimerkki 9.925**

Suurimmassa osassa synnynnäisiä sydänsairauksia (CHD) ei ole vielä selvitetty geneettisten, epigeneettisten ja ympäristötekijöiden ohjaaman molekyyliverkoston koko monimutkaisuutta. Epigeneettisillä muutoksilla oletetaan olevan keskeinen rooli CHD:n fenotyyppisen ilmentymisen ja kliinisen kulun muokkaamisessa elämän aikana. Kandidaattilähestymistavat viittaavat siihen, että DNA-metylaatiolla saattaa olla kehitystehtävä CHD:ssä ja että se vaikuttaa muiden kuin rakenteellisten sydänsairauksien pitkäaikaiseen etenemiseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena on määritellä kahden yleisen sydänpoikkeavuuden postnataalinen epigenomi, joka edustaa epigeneettistä muistia ja sopeutumista hemodynaamisiin muutoksiin, joilla on yhdessä merkitystä taudin kulun kannalta.", "Esittelemme ensimmäisen analyysin koko genomin kattavista DNA-metylaatiotiedoista, jotka on saatu Fallot'n tetralogia (TOF) - ja kammioväliseinän defektipotilaiden sydänlihasbiopsioista. Määritimme potilaiden ja kontrolliryhmien väliset tiukat metyloituneiden alueiden ryhmät, jotka ovat merkittävästi rikastuneet genomisten ominaisuuksien, kuten promoottoreiden, eksonien ja sydämen tehostimien, osalta. TOF:n osalta yhdistimme DNA-metylaation genominlaajuisiin ekspressiotietoihin ja havaitsimme merkittävää päällekkäisyyttä hypermetyloitujen promoottoreiden ja alasreguloitujen geenien välillä ja päinvastoin. Validoimme ja toistimme valittujen CpG:iden metylaation ja teimme toiminnallisia testejä. Tunnistimme hypermetyloituneen uudenlaisen kehitykseen liittyvän CpG-saaren SCO2:n promoottorissa ja osoitimme sen toiminnallisen vaikutuksen. Lisäksi löysimme metylaatiomuutoksia, jotka ovat yhdessä lokalisoituneet uusien, erilaisten spleikkaustapahtumien kanssa sarkomeeristen geenien välillä sekä transkriptiotekijöiden sitoutumiskohtien kanssa. Lopuksi osoitimme, että TOF:ssä eri tavoin metyloituneet ja ilmentyneet geenit ovat vuorovaikutuksessa mutatoituneiden CHD-geenien kanssa molekyyliverkossa.

**Tulos**

Tunnistetaanko DNA-metylaation ja geeniekspression vertailevalla analyysillä uusia geenejä rakenteellisissa synnynnäisissä sydänsairauksissa?

**Esimerkki 9.926**

Raidallisen lihaksen costamere, joka on sarkomeerin ja sarkolemman rajalla sijaitseva moniproteiinikompleksi, on keskeisessä asemassa raidallisen lihaksen rakenteen ja toiminnan ylläpitämisessä. Useita costamereen assosioituneita proteiineja, kuten integriinejä ja integriinejä vuorovaikuttavia proteiineja, on tunnistettu ja niillä on osoitettu olevan yhä tärkeämpi rooli ihmisen kardiomyopatian patogeneesissä. Kindlin-2 on adaptoriproteiini, joka sitoutuu integriinin β-sytoplasman häntään edistääkseen integriinin aktivoitumista. Kindlin-2:n geneettinen puutos johtaa alkion kuolleisuuteen, ja Kindlin-2:n homologin knockdown Caenorhabditis elegansissa ja Danio reriossa viittaa siihen, että sillä on olennainen rooli integriinin toiminnassa ja lihasten normaalissa rakenteessa ja toiminnassa. Kindlin-2:n tarkka rooli nisäkkäiden sydänlihassoluissa on vielä määrittelemättä.", "Nykyisten tutkimusten tarkoituksena oli tutkia Kindlin-2:n roolia nisäkkäiden sydämessä. Loimme sarjan sydänlihassyytti-spesifisiä Kindlin-2:n tyrmäyshiiriä poistamalla Kindlin-2:n geenin joko kehittyvistä tai aikuisista sydänlihassyytteistä. Havaitsimme, että hiiret, joilta puuttuu Kindlin-2 varhaisessa kehittyvässä sydämessä, ovat alkioperäisesti kuolemaan johtavia. Osoitamme, että Kindlin-2:n poistaminen myöhäisraskauden aikana tai aikuisten sydänlihassoluissa johti sydämen vajaatoimintaan ja ennenaikaiseen kuolemaan, joihin liittyi sydämen laajentuminen ja laaja fibroosi. Lisäksi integriinin β1D-proteiinin ilmentyminen oli merkittävästi alasreguloitunut aikuisen sydämessä.

**Tulos**

Johtaako Kindlin-2:n syntymän jälkeinen menetys etenevään sydämen vajaatoimintaan?

**Esimerkki 9.927**

Neurokirurgian koulutuksessa on hiljattain kuvattu huomattavia maakohtaisia eroja eri puolilla Eurooppaa, jotka vaihtelevat koulutuksen laadun subjektiivisesta arvioinnista objektiiviseen viikkotyöaikaan. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida, heijastuvatko nämä erot Euroopan neurokirurgian tutkintolautakunnan eurooppalaisen neurokirurgian tutkinnon (EBE-NS) kirjallisen ja suullisen osan tuloksiin.", "Maakohtaiset yhteenlasketut tulokset tyytyväisyydestä teoreettisen ja käytännön koulutuksen laatuun sekä viikoittaisiin työtunteihin saatiin eurooppalaisille neurokirurgian erikoislääkäreille kesäkuun 2014 ja maaliskuun 2015 välisenä aikana jaetusta sähköisestä kyselystä. Ne suhteutettiin EBE-NS:n nimettömiin maakohtaisiin tuloksiin vuosina 2009-2016 käyttämällä yksi- ja monimuuttujaista lineaarista regressioanalyysiä.", "Mukana oli yhteensä n\u2009=\u20091025 kirjallista ja n\u2009=\u200963 suullista koetulosta. Maakohtaisen EBE-NS-tuloksen kirjallisen osan ja maakohtaisen yhdistelmäpistemäärän, joka koski tyytyväisyyttä teoreettisen koulutuksen laatuun, välillä oli merkitsevä lineaarinen yhteys [mukautettu regressiokerroin (RC) -3,80, 95 \xa0 % luottamusväli (CI) -5,43-7 \u2009-2,17, p \u2009< \u20090,001], mutta ei käytännön harjoittelun tai työajan välillä. Suullisen osan osalta maakohtaisen EBE-NS-tuloksen ja maakohtaisen yhdistelmäpistemäärän, joka koskee tyytyväisyyttä käytännön koulutuksen laatuun, välillä oli lineaarinen yhteys (RC 9,47, 95-%:n CI 1,47-17,47, p\u2009=\u20090,021), mutta ei kuitenkaan tyytyväisyyteen teoreettisen koulutuksen laatuun eikä työaikaan.

**Tulos**

Korreloiko harjoittelijoiden tyytyväisyys residenssiohjelmaan neurokirurgian eurooppalaisen kokeen tulosten kanssa?

**Esimerkki 9.928**

Nykyiset gastroesofageaalisen refluksitaudin (GERD) diagnostiset testit eivät mittaa johdonmukaisesti refluksin kroonisuutta. Limakalvoimpedanssi (MI) on minimaalisesti invasiivinen mittaus, jolla voidaan arvioida ruokatorven johtavuuden muutoksia GERD:n vuoksi. Tarkoituksenamme oli tutkia MI-mallia potilailla, joilla oli ruokatorven ulkopuolisen refluksin (EER) oireita, prospektiivisessa pitkittäisessä kohorttitutkimuksessa.", "Tutkittiin potilaita, joilla oli mahdollisia EER-oireita ja joille tehtiin esofagogastroduodenoskopia (EGD) langattomalla pH-seurannalla. Osallistujiin kuului potilaita, joilla oli erosiivinen esofagiitti (E+), normaali EGD/epänormaali pH (E-/pH+) ja normaali EGD/epänormaali pH (E-/pH-). MI mitattiin vammakohdasta potilailta, joilla oli E+, sekä 2, 5 ja 10 cm:n etäisyydeltä squamocolumnar junctionin (SCJ) yläpuolelta kaikilta osallistujilta.", "Tutkittiin 41 potilasta, joilla oli EER:n oireita. MI-mittaukset 2\u2009 cm SCJ:n yläpuolella erosivat merkitsevästi (P\u2009=\u20090.04) kolmen ryhmän välillä, ja MI oli pienin E+-potilailla ja suurin E-/pH- potilailla. Vaikka se ei ole tilastollisesti merkitsevä, MI:n mediaani (interkvartiiliväli) kasvaa aksiaalisesti ruokatorven pituussuunnassa 5 \u2009 cm:n (P\u2009=\u20090,20) ja 10 \u2009 cm:n (P\u2009=\u20090,27) etäisyydellä SCJ:n yläpuolella, ja refluksitautia sairastavien (E+ ja E-/pH+) MI on alhaisempi kuin refluksittomien.

**Tulos**

Onko ruokatorven limakalvon impedanssikuvio erilainen potilailla, joilla on ekstraesofageaalisia refluksioireita ja patologinen happorefluksi?

**Esimerkki 9.929**

Akuutin lymfoblastileukemian hoidossa keskeinen antileukeeminen lääke asparaginaasi vaikuttaa poistamalla asparagiinia verestä. Sen farmakokinetiikasta tiedetään kuitenkin vain vähän, ja hoitoresistenssin mekanismit tunnetaan huonosti. Tässä tutkimuksessa selvitimme radiomerkityn asparaginaasin in vivo -biodistribuutiota käyttämällä in vivo -kuvantamisen ja biokemiallisten tekniikoiden yhdistelmää ja annoimme todisteita kudosspesifisistä puhdistumismekanismeista, jotka voivat vähentää lääkkeen tehoa näissä erityiskohteissa.", "Indium-111-merkityn E.coli-asparaginaasin in vivo -paikannus tehtiin C57Bl/6-hiirillä sekä mikroSPECT/CT:llä että ex vivo -biodistribuutiotutkimuksilla. Hiiriä hoidettiin liposomaalisella klodronaatilla, jotta voitiin tutkia makrofagien köyhtymisen vaikutusta merkkiaineen lokalisaatioon ja lääkkeen puhdistumaan in vivo. Lisäksi makrofagosolulinjamalleja RAW264.7 ja THP-1 sekä katekpsiini B:n puutoshiiriä käytettiin asparaginaasin farmakokinetiikkaa ohjaavien solu- ja molekyylikomponenttien tunnistamiseen.", "In vivo -kuvantamis- ja biodistribuutiotutkimukset osoittivat asparaginaasin nopean kertymisen makrofagirikkaisiin kudoksiin, kuten maksaan, pernaan ja erityisesti luuytimeen. Klodronaatin aiheuttama fagosyyttisten solujen väheneminen pidensi huomattavasti asparaginaasin seerumin puoliintumisaikaa in vivo ja vähensi lääkkeen imeytymistä kohde-elimiin. Immunohistokemia ja in vitro -sidontakokeet vahvistivat makrofagien kaltaisten solujen osallisuuden asparaginaasin imeytymisessä. Tunnistimme makrofagien lysosomaalisen proteaasi kathepsiini B:n aktiivisuuden nopeutta rajoittavaksi tekijäksi asparaginaasin hajottamisessa sekä in vitro että in vivo.

**Tulos**

Paljastuuko leukemianestolääkkeen asparaginaasin in vivo -kuvantaminen nopeasta makrofagivälitteisestä puhdistumisesta luuytimestä?

**Esimerkki 9.930**

Enterococcus faecalis on patogeeninen grampositiivinen bakteeri, joka liittyy läheisesti apikaaliseen parodontiittiin. Vaikka natriumhypokloriittia (NaOCl) on käytetty yleisenä endodonttisena huuhteluaineena bakteerien hävittämiseksi juurikanavasta, ei ole selvitetty, heikentääkö NaOCl E. faecalis -bakteerin virulenssitekijän, lipoteikooiinihapon (EfLTA), aiheuttamaa tulehdusreaktiota.", "E. faecalis -bakteerista puhdistettua, rakenteellisesti ehjää EfLTA:ta käsiteltiin NaOCl:lla eri pitoisuuksina ja eri aikoina. Hiiren makrofagisolulinjaa RAW 264.7\xa0 käsiteltiin interferoni-gammalla ja sen jälkeen ehjällä tai NaOCl:lla käsitellyllä EfLTA:lla tulehdusvälittäjäaineiden, kuten typpioksidin, interferoni-gamma-indusoituvan proteiinin 10 ja makrofagien tulehdusproteiini-1α:n, indusoituvuuden määrittämiseksi. Virtaussytometrialla arvioituja raportointigeenimäärityksiä käytettiin tutkimaan ehjän tai \xa0NaOCl-käsitellyn EfLTA:n kykyä aktivoida Tollin kaltainen reseptori 2\xa0(TLR2), jonka tiedetään tunnistavan EfLTA:n isäntäsoluissa. NaOCl:n aiheuttamia EfLTA:n rakenteellisia vaurioita tutkittiin käyttämällä \xa0silverivärjäystä ja ohutkerroskromatografiaa.", "NaOCl:lla käsitellyn EfLTA:n induktio oli selvästi vähäisempi \xa0 typpioksidin, interferonigamma-indusoituvan proteiini 10:n ja makrofaagien tulehdusproteiini-1α:n induktiossa RAW 264.7 \xa0-soluissa verrattuna koskemattomaan EfLTA:han". Toisin kuin ehjä EfLTA, joka stimuloi voimakkaasti TLR2:n aktivoitumista, NaOCl-käsitelty EfLTA ei aktivoinut TLR2:ta. Rakenneanalyysi osoitti, että NaOCl vaurioitti EfLTA:n rakennetta deasyloitumalla.

**Tulos**

Inaktivoiko natriumhypokloriitti Enterococcus faecalis -bakteerin lipoteichoic Acid deasylaation avulla?

**Esimerkki 9.931**

Päihteiden käyttö ja rikollisuus/vastarikollisuus ovat peruuttamattomasti yhteydessä toisiinsa. Tutkimme tämän yhteyden vivahteita tuomalla esiin päihteidenkäytön häiriöiden esiintyvyyden, suuntaukset ja korrelaatiot suuressa ryhmässä ehdonalaisessa vapautumisessa olevia henkilöitä.", "Tutkimme päihde- ja mielenterveysongelmia ehdonalaisessa vapautumisessa olevien henkilöiden keskuudessa Yhdysvalloissa käyttäen National Study on Drug Use and Health (NSDUH) -aineistoa. Logistiset regressiomallit laskettiin kahdeksan eri lopputuloksen tarkastelemiseksi: alkoholin väärinkäyttö, laittomien huumausaineiden väärinkäyttö, marihuanan/hasiksen väärinkäyttö, alkoholin ja laittomien huumausaineiden väärinkäytön yhteisvaikutus, alkoholiriippuvuus, laittomien huumausaineiden riippuvuus, marihuanan/hasiksen riippuvuus sekä alkoholin ja laittomien huumausaineiden riippuvuuden yhteisvaikutus.", "Ehdonalaisessa vapautumisessa olevien koevapauteen päästettyjen vankien ja ehdonalaisessa vapautumisessa olevien vankien esiintyvyys on korkea kaikissa SUD-luokissa, ja nämä suuntaukset ovat olleet suhteellisen vakaita. Alkoholin väärinkäytön ja riippuvuuden esiintyvyysluvut ovat kahdesta kuuteen kertaa korkeammat kuin marihuanan ja muiden laittomien huumeiden väärinkäytön ja riippuvuuden. Ehdonalaiseen vapauteen päästettyjen koevapauteen päässeiden henkilöiden päihteiden väärinkäytön keskeisiä korrelaatioita ovat ikä, sukupuoli, rotu/etninen alkuperä, koulutus, tulot, riskinottohalukkuus, rikollisuutta/väkivaltaa koskevat toimenpiteet ja päihteiden väärinkäytön liitännäissairaudet. Samanlaisia korrelaatioita havaittiin myös päihderiippuvuuden sekä työllisyyden ja mielenterveyshoidon osalta.

**Tulos**

Päihdehäiriöiden kehityssuuntaukset ja niiden korrelaatio ehdonalaisessa vapaudessa olevien ja ehdonalaisessa vapaudessa olevien keskuudessa Yhdysvalloissa 2002-2014?

**Esimerkki 9.932**

Liikunnan jälkeisen sykkeen palautumisen (HRR) ja sydämen autonomisen modulaation välinen suhde on epätäydellisesti tutkittu kysymys.", "Korreloida HRR:n ja levossa olevan selinmakuulla olevan ja ortostaattisen autonomisen tilan välinen suhde.", "Korreloida HRR:n ja levossa olevan selinmakuulla olevan ja ortostaattisen autonomisen tilan välinen suhde.', 'HRR 1., 3. ja 5. minuutilla maksimaalisen juoksumattoharjoituksen jälkeen korreloitiin 5 minuutin ajan (CV, pNN50 ja rMSSD) ja taajuuden (TP, LF, HF, LFn, HFn ja LF/HF-suhde) sykevaihtelun (HRV) indekseihin sekä selinmakuulla että seisten 31 terveellä fyysisesti aktiivisella ei-urheilijamiehellä. Tilastollisessa analyysissä käytettiin ei-parametrisia testejä, joissa kaksoishäntäinen p\xa0-arvo oli 5\xa0 %.", "Absoluuttinen HRR ja Δ\xa0%HRR kullakin harjoituksen jälkeisellä hetkellä eivät korreloineet HRV:n kanssa selinmakuulla eivätkä 1. minuutilla seisoma-asennossa. Kolmannessa minuutissa ja viidennessä minuutissa nämä mittarit korreloivat negatiivisesti pNN50-, rMSSD-, TP- ja HF-indeksien kanssa, ja vain viidennessä minuutissa ne korreloivat negatiivisesti HFn:n kanssa ja positiivisesti LF:n, LFn:n ja LF/HF-suhteen kanssa seisoma-asennossa. HRR-kerroin (CHRR) korreloi 1. minuutilla negatiivisesti pNN50:n ja rMSSD:n kanssa ja 3. ja 5. minuutilla positiivisesti LFn:n ja LF/HF-suhteen kanssa makuuasennossa. Seisoma-asennossa olevien HRV-indeksien kanssa CHRR 1.-5. minuutilla osoitti samoja negatiivisia ja positiivisia korrelaatioita kuin muutkin mittarit.

**Tulos**

Korreloiko harjoituksen jälkeinen sykkeen palautuminen leposykkeen vaihteluun terveillä miehillä?

**Esimerkki 9.933**

Typpioksidi (NO) on tärkeä verisuonten signaalimolekyyli. NO:ta syntetisoi endogeenisesti endoteelin typpioksidisyntaasi (eNOS). Vaihtoehtoinen reitti on ravinnosta saatava eksogeeninen nitraatti, joka voidaan muuntaa nitriitiksi ja sitten varastoida tai muuntaa edelleen NO:ksi ja käyttää välittömästi. Ateroskleroosiin liittyy endoteelin toimintahäiriö ja sitä seuraava vaurioiden muodostuminen. Tämän uskotaan johtuvan endogeenisen NO:n biologisen saatavuuden ja/tai bioaktiivisuuden vähenemisestä.", "To determine if dietary nitrate can protect against endothelial dysfunction and lesion formation in the ApoE", "ApoE".

**Tulos**

Parantaako pieni annos ruokavalion nitraattia endoteelin toimintahäiriöitä ja plakin vakautta?

**Esimerkki 9.934**

Bakteerin ja isännän välinen viestinvälitys infektion aikana on monimutkainen prosessi, johon liittyy proteiineja, lipidejä ja muita diffuusiokykyisiä signaaleja, jotka manipuloivat isäntäsolujen biologiaa patogeenin selviytymiseksi. Bakteerit vapauttavat myös kalvovesikkeleitä (MV), jotka voivat kuljettaa efektorimolekyylejä suoraan isäntäsoluihin. Viimeaikaisten julkaisujen tukemana oletimme, että nämä MV:t assosioituvat myös RNA:han, joka voi olla suoraan mukana muokkaamassa isännän vastetta infektioon.", "Käyttämällä uropatogeenisen Escherichia coli -bakteerin (UPEC) kantaa 536 eristimme MV:t ja havaitsimme, että ne kuljettavat erilaisia RNA-lajeja. Tiheysgradienttisentrifugoinnilla fraktioitiin ja karakterisoitiin MV-valmistetta edelleen ja vahvistettiin, että eristetty RNA liittyi korkeimpiin hiukkasia ja proteiineja sisältäviin fraktioihin. Käyttämällä uutta lähestymistapaa, MV:stä eristetyistä kolmesta erikokoisesta RNA-populaatiosta (<50nt, 50-200nt ja 200nt+) peräisin olevien kirjastojen RNA-sekvensointia, olemme nyt voineet raportoida ensimmäisen esimerkin täydellisestä bakteerien MV-RNA-profiilista. Nämä tiedot osoittavat, että MV:t kantavat rRNA:ta, tRNA:ta, muita pieniä RNA:ita sekä täyspitkiä proteiineja koodaavia mRNA:ita. Konfokaalimikroskopialla visualisoitiin lipidillä leimattujen MV:iden kulkeutuminen viljeltyihin virtsarakon epiteelisoluihin ja osoitettiin, että niiden 5-EU:lla (5-etynyyliuridiini) leimattu RNA-kuorma kulkeutui isäntäsolun sytoplasmaan ja tumaan. MV:n RNA:n kulkeutuminen soluihin vahvistettiin csrC:n digitaalisen RT-PCR:n avulla. Arvioitiin, että 1 % MV RNA-lastista kulkeutuu viljeltyihin soluihin.

**Tulos**

Vapauttaako uropatogeeninen Escherichia coli RNA:han liittyviä ekstrasellulaarisia vesikkeleitä?

**Esimerkki 9.935**

Tutkimuksiin osallistuvien ja tutkituista lääkkeistä mahdollisesti hyötyvien potilaiden välinen ikäero on dokumentoitu laajasti eri kliinisillä aloilla. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuvat dementiapotilaat ovat systemaattisesti nuorempia kuin väestöön kuuluvat potilaat. Tarkastelimme Alzheimerin taudin interventioita testaavien viimeaikaisten kliinisten tutkimusten osallistujien ja epidemiologisten tietojen välistä ikäeroa.", "Teimme systemaattisen haun kirjallisuustietokannoista (MedLine, EMBASE, Cochrane Library) ja ClinicalTrials.gov-sivustosta vuodesta 2000 heinäkuuhun 2015 hakiaksemme kliinisiä tutkimuksia, joissa testattiin Alzheimerin taudin farmakologisia hoitoja, lukuun ottamatta koliiniesteraasin estäjiä ja memantiinia. Mukaan otettiin meneillään olevat ja päättyneet vaiheen II/III satunnaistetut kliiniset tutkimukset niiden julkaisutilanteesta riippumatta. Kustakin tutkimuksesta, jossa ilmoitettiin osallistujien ikä, poimittiin otoksen koko, keski-ikä ja keskihajonta sekä arvioitiin eri ikäluokkiin kuuluvien osallistujien osuudet. Vertailuna käytettiin Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden määrää ikäluokittain Yhdysvaltojen väestössä.", "Mukana oli 165 kliinistä tutkimusta, joissa testattiin lähes 100 eri yhdistettä ja joihin osallistui tai suunniteltiin osallistuvan noin 74 300 osallistujaa.", "Mukana oli 165 kliinistä tutkimusta, joissa testattiin lähes 100 eri yhdistettä. Näistä tutkimuksista 79, joissa oli noin 26 800 osallistujaa, ilmoitti osallistujien iän. Painotettu keski-ikä oli 73,6 vuotta (keskihajonta 8,2). Kliinisissä tutkimuksissa oli runsaasti alle 80-vuotiaita (78 %), vaikka 80-vuotiaat ja sitä vanhemmat muodostavat enemmistön (72 %) Alzheimerin tautia sairastavista potilaista. Vain 8 prosenttia kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista oli 85-vuotiaita tai vanhempia.

**Tulos**

Ovatko iäkkäät potilaat edelleen aliedustettuina Alzheimerin tautia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa?

**Esimerkki 9.936**

Kuulokojeet määrätään lievittämään kuulon heikkenemistä. On raportoitu, että noin 31 prosenttia kuulokojeen käyttäjistä hylkää oman kuulokojeensa taustamelun häiritsevyyden vuoksi. Tyytymättömyyden syy voi sijaita missä tahansa kuulokojeen mikrofonista kuuloradan hermosolujen eheyteen.", "Mitata kuulokojeen ulostulon spektrit korvakäytävän tasolla ja kuuloaivorungon taajuuden mukainen vaste, joka on tallennettu kuulovammaisilta henkilöiltä.", "Mukaan otettiin yhteensä 60 osallistujaa, joilla oli keskivaikea sensorineuraalinen kuulovamma ja joiden iät vaihtelivat välillä 15-65 vuotta. Kukin osallistuja luokiteltiin joko hyviksi tai huonoiksi kuulokojeen käyttäjiksi hyväksyttävän melutason mittauksen perusteella. Ärsykkeet /da/ ja /si/ esitettiin kaiuttimen kautta 65 dB SPL:n tasolla. Spektrit mitattiin korvakäytävässä ilman apuvälinettä ja apuvälineellä. Kuuloaivorungossa rekisteröitiin osallistujien samoille ärsykkeille antamat taajuutta seuraavat vasteet.", "Spektri, joka mitattiin kussakin tilassa korvakäytävässä, oli sama hyvillä ja huonoilla kuulokojeiden käyttäjillä. Aivorungon tasolla paremmat F

**Tulos**

Kuulostaako puheen koodaus kuuloaivorungon tasolla hyvillä ja huonoilla kuulokojeiden käyttäjillä?

**Esimerkki 9.937**

Määritettiin statiinien käytön yhteys onkologisiin tuloksiin ja patologisen parantumisen riskiin radikaalin eturauhasen poiston jälkeen.", "Käyttämällä 3042 avoimen radikaalin eturauhasen poiston läpikäyneestä miehestä koostuvaa prospektiivisesti täytettyä tietokantaa potilaat ryhmiteltiin sen mukaan, miten he olivat ilmoittaneet käyttävänsä statiinia leikkausajankohtana. Ensisijainen tulos oli aika biokemialliseen uusiutumiseen. Toissijainen tulos oli patologisen parantumisen riski 1256 potilaan joukossa, joiden Gleason-malli oli biopsiassa 3\u2009+\u20093\u2009=\u20096. Biokemiallisen uusiutumisen riskin arvioinnissa käytettiin monimuuttujaista Cox-mallia ja patologisen parantumisen riskin arvioinnissa monimuuttujaista logistista regressiota.", "Kahdeksansataakaksikymmentäneljä miestä (27 %) ilmoitti käyttävänsä statiinia radikaalin eturauhasen poiston yhteydessä. Statiinien käyttäjät olivat vanhempia ja heillä oli korkeampi painoindeksi, korkeampi Charlsonin komorbiditeetti-indeksi ja alhaisemmat eturauhaspesifisen antigeenin arvot ennen hoitoa kuin statiinien käyttäjillä. Yhteensä 455 miehellä (15 %) todettiin biokemiallinen uusiutuminen 70 kuukauden seuranta-aikana (interkvartiiliväli 36-107 kuukautta). Statiinien käyttö ei liittynyt biokemialliseen uusiutumiseen (korjattu riskisuhde: 1,06, 95 prosentin luottamusväli: 0,86-1,31). Niistä miehistä, joilla oli biopsiassa todettu Gleason 3\u2009+\u20093\u2009=\u20096 -tauti, 647:llä (52 %) tauti luokiteltiin korkeamman asteen taudiksi radikaalin eturauhasleikkauksen jälkeen; statiinien käyttö ei kuitenkaan liittynyt patologiseen taudinluokituksen parantamiseen (mukautettu odds ratio: 0,78, 95 %:n luottamusväli: 0,58-1,04).

**Tulos**

Liittyykö preoperatiivinen statiinien käyttö radikaalisen eturauhasen poiston aikana biokemialliseen uusiutumiseen tai patologiseen parantamiseen?

**Esimerkki 9.938**

Tiedetään, että suurilla koirilla, joita ruokitaan lampaanlihaa ja riisiä sisältävällä ruokavaliolla, on kohonnut riski sairastua tauriinin puutoksesta johtuvaan laajentuneeseen kardiomyopatiaan. Koska koirat konjugoivat sappihappoja (BA) pakollisesti tauriinin kanssa, selvitimme, vaikuttaisivatko riisileseet (RB) tai muut kuidut (selluloosa; CL, sokerijuurikasmassa; BP) BA:n erittymiseen ja/tai koirien tauriinitilanteeseen.", "Kahdeksantoista keskikokoiselle/suurelle sekarotuiselle koiralle annettiin puhdistettua ruokavaliota, joka sisälsi CL:ää, BP:tä tai RB:tä, 12 \xa0 viikon ajan. Tauriinipitoisuudet plasmassa ja kokoveressä laskivat merkittävästi viikolla 12. BP-ryhmässä tauriinipitoisuudet plasmassa olivat merkittävästi pienemmät kuin CL- tai RB-ryhmissä (6,5\u2009±\u20090,5 vs. 20,4\u2009±\u20093,9 ja 13,1\u2009±\u20092.0 \xa0μmol/l, P\u2009<\u20090.01, mean\u2009±\u2009SEM) ja kokoveressä (79 \u2009±\u200910 vs 143 \u2009±\u200914 ja 127 \u2009±\u200914 \xa0μmol/l, P\u2009<\u20090.01), alhaisempi näennäinen proteiinien sulavuus (81,9\u2009±\u20090,6 vs. 88,8\u2009±\u20090,6 ja 88,1\u2009±\u20091,2\xa0 %, P\u2009<\u20090.01) ja korkeammat BA-eritteet (5,6\u2009±\u20090,1 vs. 3,4\u2009±\u20090,5 ja 3,4\u2009±\u20090,4\xa0μmol/g ulostetta, vastaavasti, P\u2009<\u20090,05) viikolla 12.

**Tulos**

Vähentääkö ruokajuurikasmassa tauriinitilannetta koirilla, joita ruokitaan vähäproteiinisella ruokavaliolla?

**Esimerkki 9.939**

Familiaalinen hyperkolesterolemia (FH) on geneettinen sairaus, jolle on ominaista kohonnut kokonaiskolesteroli (TC) ja matalan tiheyden lipoproteiinikolesteroli (LDL-C). Suuntaviivoissa suositellaan kolesterolia alentavaa lääkitystä 8-10 vuoden iästä alkaen ja ruokavaliosuosituksia. FH-lasten ruokavaliosta ja ravitsemusneuvonnan vaikutuksesta tiedetään vain vähän. Tutkimuksen tavoitteena oli kuvata FH-lasten ruokavaliota rasvan laadun suhteen ja tutkia, parantaako ruokavalioneuvonta lipidiprofiilia.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 54 FH-lasta (5-18 vuotta), ja ruokavalion saanti kirjattiin valmiiksi koodatun ruokapäiväkirjan avulla neljän päivän ajan. Plasman lipidipitoisuuksista saatiin tietoja.", "Kokonaisrasvan, kertatyydyttymättömän rasvan, monityydyttymättömän rasvan (PUFA) ja tyydyttyneen rasvan (SFA) saannin mediaani oli vastaavasti 30,8, 10,4, 5,9 ja 12,0 \xa0E %. Ei-statiinihoitoa saaneiden FH-lasten keskuudessa SFA:n saanti korreloi merkitsevästi TC:n, LDL-C:n ja apolipoproteiini (apo) B:n kanssa (rsp\xa0=\xa00.55; p\xa0=\xa00.004, rsp\xa0=\xa00.46; p\xa0=\xa00.02 ja rsp\xa0=\xa00.45; p\xa0=\xa00.02), ja PUFA/SFA-suhde korreloi merkittävästi käänteisesti TC:n kanssa (rsp\xa0=\xa0-0.42; p\xa0=\xa00.03). Ensimmäiseen tutkimuskäyntiin verrattuna ei-statiini- ja ei-kasvisterolihoitoa saaneiden FH-lasten (n\xa0=\xa010) TC-pitoisuudet pienenivät merkittävästi (p\xa0<\xa00.01), LDL-C:n (p\xa0=\xa00.01), suuren tiheyden lipoproteiinikolesterolin (p\xa0=\xa00.02), apo B:n (p\xa0=\xa00.05) ja apo A-1:n (p\xa0=\xa00.02) pitoisuudet myöhemmässä käynnissä.

**Tulos**

Liittyykö ruokavalioneuvonta lipidiprofiilin paranemiseen lapsilla, joilla on familiaalinen hyperkolesterolemia?

**Esimerkki 9.940**

Affiniteettipuhdistus ja sitä seuraava massaspektrometria (AP/MS) on laajalti käytetty menetelmä proteiinien vuorovaikutusten ja kompleksien tunnistamiseksi. Monisoluisissa organismeissa proteiinikompleksien tarkkaa tunnistamista AP/MS:llä vaikeuttaa kompleksien mahdollinen heterogeenisuus eri kudoksissa. Tässä esitellään in vivo -biotinylointiin perustuva lähestymistapa proteiinikompleksien kudosspesifiseen puhdistamiseen Caenorhabditis elegansista. Kudospesifinen biotinyloituminen saavutetaan ilmentämällä valituissa kudoksissa bakteerin biotiiniligaasi BirA, joka biotinyloi Avi-peptidillä merkityt proteiinit.", "Tuotimme N- ja C-terminaaliset tunnisteet, joissa yhdistyvät GFP ja Avi-peptidisekvenssi, sekä neljä BirA-kuljettajalinjaa, jotka ilmentävät BirA:ta ubiikkisesti ja spesifisesti sauma- ja hyp7-epidermissoluissa, suolistossa tai hermosoluissa. Validoimme lähestymistapamme kyvyn tunnistaa bona fide -proteiinien vuorovaikutukset tunnistamalla tunnetut LGL-1:n vuorovaikutuskumppanit PAR-6 ja PKC-3. Discsin suuren proteiinin DLG-1 puhdistaminen tunnisti useita ehdokkaita vuorovaikutuskumppaneita, mukaan lukien AAA-tyyppinen ATPaasi ATAD-3 ja karakterisoimaton proteiini MAPH-1.1. Olemme tunnistaneet DLG-1:n ja ATAD-3:n vuorovaikutusta välittävät domeenit ja osoittaneet, että tämä vuorovaikutus vaikuttaa C. elegansin kehitykseen. MAPH-1.1 puhdistui spesifisesti yhdessä neuroneista puhdistetun DLG-1:n kanssa, ja sillä oli rajallinen homologia mikrotubulukseen liittyvän proteiinin MAP1A kanssa, joka on nisäkkäiden DLG4/PSD95:n tunnettu neuronaalinen vuorovaikutuskumppani. CRISPR/Cas9-muokattu GFP::MAPH-1.1-fuusio ilmentyi laajasti ja lokalisoitui yhdessä mikrotubulusten kanssa.

**Tulos**

Tunnistetaanko Caenorhabditis elegansin kudosspesifisellä proteiinipuhdistusmenetelmällä uusia DLG-1/Discs large -interaktiokumppaneita?

**Esimerkki 9.941**

Munuaisten sympaattista denervaatiota koskevissa tutkimuksissa on toistuvasti havaittu, että tietty prosenttiosuus ei reagoi. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia valtimoiden jäykkyyden vaikutusta vasteen ennustamiseen.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 88 potilasta. Valtimoiden jäykkyys mitattiin invasiivisella pulssiaaltonopeudella. Verenpainelääkityksen oli pysyttävä muuttumattomana seurannan aikana. Verenpaine mitattiin ambulatorisella verenpainemittauksella (ABPM) ennen denervaatiota ja kuusi kuukautta sen jälkeen. Lopulliseen analyysiin otettiin mukaan 58 potilasta, joiden lääkitys ei muuttunut. Vastaanottajien (n=37; verenpaineen lasku -12,8±6,4 mmHg) pulssiaaltonopeus oli merkitsevästi alhaisempi (14,4±4,4 m/s vs. 17,7±4,5 m/s; p=0,009) kuin ei-vastanneiden (n=21; verenpaineen lasku +3,0±4,5 mmHg; p<0,001 vertailussa vastanneisiin). Monimuuttuja-analyysissä invasiivinen pulssiaaltonopeus oli ainoa merkitsevä verenpainelaskun ennustaja denervaation jälkeen (odds ratio 1,15, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,014-1,327; p=0,03). Potilaat, joiden jäykkyys oli lisääntynyt, olivat vanhempia (p=0,001), heillä oli enemmän diabetesta (p=0,008), heillä oli useammin eristetty systolinen hypertensio (p=0,007) ja heidän invasiivinen pulssinpaineensa oli korkeampi (p<0,001).

**Tulos**

Ennustaako invasiivinen aortan pulssiaaltonopeus valtimoiden jäykkyyden merkkiaineena munuaisten sympaattisen denervaation lopputulosta?

**Esimerkki 9.942**

Metastaasit ovat ensisijainen syy kolorektaalisyöpään (CRC) liittyvään kuolemaan, ja syöpäkantasolujen (CSC) uskotaan olevan pääasiallisesti vastuussa metastaasikäyttäytymisen aloittamisesta. Kaksoiskortiinin kaltainen kinaasi 1 (DCLK1) havaittiin äskettäin ruoansulatuskanavan CSC-solujen merkkiaineeksi. Tässä pyrimme tutkimaan, liittyykö DCLK1 CRC-metastaasiin kliinisten ja in vitro -tutkimusten avulla.", "DCLK1:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymistasot ihmisen CRC-kudoksissa analysoitiin kvantitatiivisen RT-PCR:n ja immunohistokemian värjäyksen avulla. Ihmisen CRC-solulinja SW480 valittiin tutkimaan DCLK1:n yliekspression vaikutusta solujen migraatioon ja invaasioon. Lisäksi määritettiin DCLK1:n ja epiteeli-mesenkymaalisen siirtymän (EMT) väliset yhteydet.", "Verrattuna normaaleihin kolorektaalikudoksiin DCLK1:n ilmentyminen oli merkittävästi säänneltyä ihmisen CRC-kudoksissa ja korreloi hyvin suuren lymfaattisen etäpesäkkeen ja huonon ennusteen kanssa potilailla. DCLK1-ekspressio oli käänteisesti yhteydessä CRC-potilaiden kokonaiseloonjäämiseen. DCLK1:n yliekspressio SW480-soluissa edisti huomattavasti solujen migraatiota ja invasiota. Lisäksi validoimme, että DCLK1 voisi helpottaa EMT:tä syöpäsoluissa säätelemällä ylöspäin mesenkymimerkkiaineita Vimentin ja ZEB1 ja alaspäin epiteelimerkkiainetta E-kadheriinia SW480-soluissa.

**Tulos**

Onko dCLK1:n säätely lisääntynyt ja liittyykö se metastaasiin ja ennusteeseen paksusuolen syövässä?

**Esimerkki 9.943**

Määritellä seerumin C-reaktiivisen proteiinin ennustuskyky nykyaikaisessa potilaskollektiivissa, jolle tehdään metastaattisen munuaissolusyövän metastasektomia ja jolla on mahdollisuus nykyaikaisiin kohdennettuihin hoitoihin.", "Kaikkiaan 88 potilasta, joille on tehty metastaattisen munuaissolusyövän metastasektomia vuosina 2003-2014, arvioitiin kliinispatologisten riskitekijöiden ja eloonjäämisen kannalta. Kaplan-Meier-analyysit, univariaattiset ja monimuuttujaiset testit suoritettiin. Vastaanottajan käyttöominaiskäyräanalyysia sovellettiin metastasektomiapotilaiden käytettävissä olevien riskinmääritysvälineiden arvioimiseksi.", "Kollektiivin kokonaiselossaoloajan mediaani oli 66,31 kuukautta (95 prosentin luottamusväli 50,67-135,47; 5 vuoden kokonaiselossaoloaika 55 %). Leikkausta edeltävän C-reaktiivisen proteiinin mediaani oli 6,7 mg/l (vaihteluväli 0,1-161,7). C-reaktiivisen proteiinin raja-arvo 5 mg/dl erotteli merkitsevästi eloonjäämistä (P = 0,029). Eloonjäämisen mediaani C-reaktiivisen proteiinin riippuvuudessa oli 50,67 kuukautta (vaihteluväli 33,86-63,05 kuukautta) C-reaktiivisen proteiinin >5 mg/l ryhmässä ja 135,47 kuukautta C-reaktiivisen proteiinin ≤5 mg/l ryhmässä (vaihteluväli 66,31-135,47 kuukautta). C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen >5 mg/L, anemia ja leikkausmarginaalin status tunnistettiin merkittäviksi kokonaiselossaoloaikaa ennustaviksi tekijöiksi yksimuuttuja-analyysissä. Monimuuttujamallissa resektiomarginaalin status (P = 0,015) ja C-reaktiivisen proteiinin nousu (P = 0,038) vahvistuivat riippumattomiksi ennustemuuttujiksi.

**Tulos**

Onko metastasektomia metastaattisen munuaissolusyövän hoidossa nykyaikaisen systeemisen hoidon aikakaudella : C-reaktiivinen proteiini kokonaiseloonjäämisen riippumaton ennustaja?

**Esimerkki 9.944**

Sirppisolusairautta sairastavilla pienillä lapsilla on riski kognitiiviseen viivästymiseen. SCD:hen liittyvien biologisten riskitekijöiden lisäksi ympäristötekijät vaikuttavat kognitiiviseen toimintahäiriöön tässä kohortissa.", "Toteutimme yksihaaraisen, prospektiivisen kohorttitutkimuksen. SCD:tä sairastavia 3-36 kuukauden ikäisiä lapsia ja heidän hoitajiaan seurattiin lokakuun 2010 ja joulukuun 2013 välisenä aikana. Tavoitteena oli kuvata kotikäyntimallin, kotiympäristön ja sosioekonomisen aseman merkitystä pienten SCD-lasten kehitykseen. Ensisijaisia mittareita olivat Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III) ja Home Observation for Measurement of the Environment (HOME). Oletimme, että kotikäyntimalli, Parents as Teachers, "Kolmekymmentäviisi osallistujaa oli käynyt vähintään kahdella PAT-käynnillä ja suorittanut BSID-III-arvioinnin. BSID-III:n kaikkien viiden osatestin keskiarvot paranivat ilmoittautumisen ja päättymisen välisenä aikana, ja muutokset olivat merkittäviä kognitiivisella (P = 0,016) ja ekspressiivisen kielen (EL) osa-alueella (P = 0,002). Monimuuttujamallinnuksen mukaan HOME-pisteet liittyivät kognitiivisen osa-alueen poistumistuloksiin.

**Tulos**

Parantaako vanhempien koulutusinterventiota koskeva pilottitutkimus sirppisolusairautta sairastavien pikkulasten varhaislapsuuden kehitystä?

**Esimerkki 9.945**

Määrittää pysyvän trakeokutaanisen fistelin (TCF) määrä pediatrisilla potilailla, joita hoidettiin trakeostomia-aikana stomal maturation avulla.", "Retrospektiivinen analyysi kaikista trakeostomiatapauksista, jotka tehtiin tertiäärisessä lastentautien hoitokeskuksessa vuosina 2001-2011.", "Arvioitiin stomal maturation käyttöä, dekanulaatioiden määrää, pysyvien TCF:ien määrää, TCF:n korjauksen ajankohtaa ja kokonaiskuolleisuutta.", "Trakeostomian sai yhteensä 264 potilasta vuosina 2001-2011.", "Yhteensä 264 potilasta. Näistä 173:lle (66 %) tehtiin stomal maturation. Näistä 173 potilaasta 89 potilaalle (51 % kypsytysryhmästä) tehtiin suunniteltu dekanavointi. Neljäkymmentäseitsemän (53 %) dekanavoidusta 89:stä todettiin, että stomal maturaatioryhmässä oli pysyvä TCF. Nämä diagnosoitiin keskimäärin 1,3 vuotta (vaihteluväli 4-43 kuukautta) dekanyloinnin jälkeen. Niistä 91 potilaasta (34 % kaikista potilaista), joille ei tehty stomaalista kypsytystä, 44:lle (48 % kypsyttämättömien ryhmästä) tehtiin suunniteltu dekanulaatio. Kahdellakymmenellä näistä 44 potilaasta (45 %) todettiin 8-28 kuukautta myöhemmin jäännös TCF. Kummassakin ryhmässä saavutettiin samanlaiset dekanulaatioasteet (51 % kypsymistä vs. 48 % ei kypsymistä [P\u2009=\u2009.80]) ja TCF (27 % kypsymistä vs. 22 % ei kypsymistä [P\u2009=\u2009.44]). Kaiken kaikkiaan kuolleisuus oli (32/173) 18 % (kypsyneet) ja (26/91) 29 % (kypsymättömät). Yksikään kuolleisuus ei liittynyt trakeostomiaan. Keskimääräinen (keskihajonta) aika leikkauksesta TCF:n sulkemiseen oli TCF:n saaneilla 4,0 (1,9) vuotta.

**Tulos**

Lisääntyykö trakeokutaanisten fistuloiden määrä stomalien kypsymisen myötä?

**Esimerkki 9.946**

Hypertrofisessa kardiomyopatiassa (HCM) on osoitettu T2-painotteisessa kardiovaskulaarisessa magneettikuvauksessa (CMR) korkean signaalin intensiteetin alueita (HighT2). On oletettu, että HighT2-arvo voi viitata aktiiviseen kudosvaurioon HCM:ssä. Tässä yhteydessä tutkittiin HighT2:n ja sydämen troponiinin välistä suhdetta.", "Avohoitopotilaille HCM-potilaille, joilla ei ollut aiemmin todettu sepelvaltimotautia, tehtiin CMR-kuvantaminen 1,5 \u2005T:n säteilykeilassa T2-painotteisella, kinopainotteisella ja myöhäisgadoliniumin tehostamisella (LGE) HighT2:n, vasemman kammion (LV) toiminnan, LV:n massan sekä LGE:n esiintymisen ja laajuuden arvioimiseksi. Erittäin herkkä sydämen troponiini T (hs-cTnT) arvioitiin vamman merkkiaineeksi, ja hs-cTnT ≥14 ja >3\u2005ng/L määriteltiin kohonneeksi ja havaittavaksi troponiiniksi.", "HighT2:ta esiintyi 28 prosentilla potilaista (28/101). Kohonnut hs-cTnT oli 54 %:lla potilaista, joilla oli HighT2 (15/28), verrattuna 14 %:iin potilaista, joilla ei ollut HighT2:ta (10/73) (p<0,001). Hs-cTnT oli osoitettavissa 96 prosentilla potilaista, joilla oli HighT2 (27/28), verrattuna 66 prosenttiin potilaista, joilla ei ollut HighT2 (48/73) (p=0,002). Jos hs-cTnT ei ollut osoitettavissa, HighT2 todettiin vain 4 prosentilla (1/26). Lisäksi HighT2:n laajuus oli yhteydessä hs-cTnT-pitoisuuden nousuun (Spearmanin ρ: 0,42, p<0,001).

**Tulos**

Liittyykö korkea T2-painotetun signaalin intensiteetti kohonneeseen troponiini T:hen hypertrofisessa kardiomyopatiassa?

**Esimerkki 9.947**

Tropikamidisilmätippojen ja 0,5 % tropikamidin ja 5 % fenylefriinin yhdistelmän tehokkuuden vertailu asianmukaisen laajentuman aikaansaamiseksi ennenaikaisilla lapsilla, joille tehdään ennenaikaisen retinopatian seulonta.', 'Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kahden mydriaattisen hoitomuodon tehokkuutta: toinen hoitomuoto koostui kolmesta tipasta 0,5-prosenttista tropikamidia (TTT-hoitomuoto) ja toinen hoitomuoto koostui yhdestä tipasta 5-prosenttista fenylefriiniä ja kahdesta tipasta 0,5-prosenttista tropikamidia (PTT-hoitomuoto). Tutkimukseen osallistui 30 ennenaikaista lasta, jotka saivat molemmat mydriaattiset hoitomuodot: yhden hoitomuodon kumpaankin silmään. Tulokset olivat pupillin laajentuminen, jota arvioitiin pupillin läpimitan prosenttimäärällä sarveiskalvon läpimitasta, pupillin pinnan prosenttimäärällä sarveiskalvon pinnasta ja silmänpohjatutkimuksen laadulla.", "Pupillin läpimitan prosenttimäärä sarveiskalvon läpimitasta oli 47,3 % (±8,7 %) TTT-valmisteella ja 65,9 % (±8,8 %) PTT-valmisteella (p \xxa0< \xxa00,0001). Pupillin pinnan prosenttiosuus sarveiskalvon pinnasta oli 23,1 % (±8,3) TTT-hoidolla ja 43,8 % (±7,3) PTT-hoidolla (p\xa0<\xa00,0001). Näin ollen pupillin pinta-ala oli 1,9 kertaa suurempi PTT- kuin TTT-hoidolla. Verkkokalvon periferia pystyttiin näkemään 30:ssä 30:stä silmästä, jotka oli laajennettu PTT-hoidolla, ja 16:ssa 30:stä silmästä, jotka oli laajennettu TTT-hoidolla (p\xa0<\xa00.0001).

**Tulos**

Onko 5-prosenttisen fenylefriinin ja 0,5-prosenttisen tropikamidin silmätippojen yhdistelmä vastasyntyneiden pupillin laajentamiseksi kaksi kertaa tehokkaampi kuin 0,5-prosenttinen tropikamidi yksinään?

**Esimerkki 9.948**

Tavoitteenamme oli selvittää Turkista peräisin olevien mehiläistuotteiden, kastanjahunajan, siitepölyn, propoliksen ja kuninkaallisen hyytelön antioksidanttiset ominaisuudet ja niiden hepatoprotektiivinen vaikutus CCl4:n aiheuttamia maksavaurioita vastaan rotilla.", "Eläimiä ruokittiin mehiläistuotteilla 7 päivän ajan CCl4-injektion jälkeen. Maksavaurion ja oksidatiivisen stressin kehittymistä seurattiin mittaamalla alaniinitransaminaasin, aspartaattitransaminaasin, malondialdehydin, superoksididismutaasin ja katalaasin aktiivisuutta. Mehiläistuotteiden antioksidanttiset ominaisuudet tunnistettiin FRAP- ja DPPH-määrityksillä sekä mittaamalla kokonaisfenoli- ja flavonoidipitoisuuksia.", "Mehiläistuotteiden antioksidanttiset aktiivisuudet olivat suurimmat propoliksessa, ja seuraavina olivat järjestyksessä siitepöly, hunaja ja mehiläishunaja. Vaikka niiden antioksidanttikapasiteetti oli erilainen, niiden merkitys CCl4:n aiheuttamien maksavaurioiden ehkäisemisessä oli hyvin samankaltainen, mikä voidaan selittää niiden biologisella hyötyosuudella hoidetuille eläimille.

**Tulos**

Parantavatko apiterapiatuotteet CCL4:n aiheuttamien maksavaurioiden toipumista rotilla?

**Esimerkki 9.949**

Määrittääksemme ihmisen istukan mesenkymaalisten kantasolujen (PMSC) synergistiset vaikutukset hematopoieesiin in vivo, vertasimme luuytimen sisäistä injektiota (IBMI) perinteiseen laskimonsisäiseen injektioon (IVI).', 'C57BL/6-vastaanottajahiirille, jotka oli ilmastoitu tappavilla sädeannoksilla, siirrettiin luuytimen mononukleaarisia soluja (MNC) ja luuytimestä peräisin olevia mesenkymaalisia kantasoluja (BMSC) BALB/c-hiiristä IBMI:n tai IVI:n avulla. NOD/SCID-vastaanottajahiirille, jotka oli ilmastoitu subletaalisilla sädeannoksilla, siirrettiin ihmisen napanuoraverestä peräisin olevia MNC:itä (UCB-MNC:t) ja PMSC:itä IBMI:llä tai IVI:llä.", "Hematopoieettisten solujen määrä oli merkittävästi suurempi hiirillä, joille oli siirretty BMSC:itä IBMI:llä, kuin hiirillä, joille oli siirretty IVI:llä hiirten elinsiirtomallissa (BALB/c→C57BL/6). Lisäksi ihmisen hematopoieettisten solujen prosenttiosuus sääriluissa NOD/SCID-hiirillä, joille oli siirretty PMSC:tä ja UCB-MNC:tä, oli suurempi kuin hiirillä, joille oli siirretty pelkästään UCB-MNC:tä. Lisäksi PMSC-yksilöitä siirretyissä hiirissä PMSC-yksilöt, jotka oli injektoitu IBMI:llä, olivat tehokkaampia kuin ne, jotka oli injektoitu IVI:llä.

**Tulos**

Tehostaako luuytimen sisäinen injektio istukan mesenkymaalisten kantasolujen välittämää hematopoieesin tukea hiirillä?

**Esimerkki 9.950**

Kroonisella tulehduksella on tärkeä rooli sydämen vajaatoiminnassa, ja komplementin komponentit saattavat olla hyödyllisiä ennusteen merkkiaineita. Lähdimme arvioimaan niiden ennustearvoa sydämen resynkronisaatiohoitoa (CRT) saavien potilaiden kliinisissä tuloksissa.", "Määritimme komplementtipitoisuudet C3, C3a, sC5b-9 ja myös aivojen natriureettisen peptidin prohormonin N-terminaalin (NT-proBNP) 126:lta sydämen vajaatoimintapotilailta prospektiivisessa, yksikeskuksisessa havainnointitutkimuksessa ennen CRT-istutusta ja 6 \xa0kk sen jälkeen.', 'CRT vähensi C3a:n [212,5 (148,2-283,6) vs. 153 (119,8-218,3)\xa0ng/ml, p\xa0<\xa00,0001] ja sC5b-9:n [296,9 (234,2-358.8) vs. 255,1 (210,1-319,0)\xa0ng/ml, p\xa0=\xa00.0006], mutta ei kokonais-C3-tasoja [1,43 (1,26-1,61) vs. 1,38 (1,23-1,57) g/l, p\xa0=\xa00.57]. C3a ennusti potilaiden 5-vuotiskuolleisuutta [C3a\xa0>\xa0165\xa0ng/ml riskisuhde\xa0=\xa04,21 (1,65-10,72), p\xa0=\xa00,003] riippumatta NT-proBNP:stä ja muista tekijöistä. Uudelleenluokittelun jälkeen havaittiin merkittävä nettoluokittelun paraneminen [NRI\xa0=\xa00,71 (0,43-0,98), p\xa0<\xa00,0001] ja integroitu erottelukyvyn paraneminen [IDI\xa0=\xa00,08 (0,03-0,12), p\xa0=\xa00,0002].

**Tulos**

Ennustaako komplementti C3a sydämen vajaatoiminnan resynkronointihoidon lopputulosta?

**Esimerkki 9.951**

Yhä useammat todisteet osoittavat, että lncRNA:t ovat ratkaisevassa säätelevässä roolissa onkogeneesissä ja syövän etenemisessä. BRAF-aktivoituneen ei-koodaavan RNA:n (BANCR) on todettu edistävän joidenkin ihmisen syöpien etenemistä. BANCR:n ja virtsarakon syövän (BC) välinen suhde on kuitenkin suurelta osin epäselvä.", "BANCR:n ilmentymistasot BC:ssä, paritetuissa ei-syöpäkudoksissa ja BC-solulinjoissa havaittiin reaaliaikaisella kvantitatiivisella RT-PCR:llä (qRT-PCR). BANCR-ekspressiotasojen ja kliinisten ominaisuuksien välisiä suhteita arvioitiin. BANCR-ekspressiota tehostettiin transfektoimalla pcDNA-BANCR-vektori. Solujen lisääntymisen havaitsemiseksi käytettiin sekä CCK-8-määritystä että Edu-määritystä. Havaitsimme myös solujen apoptoosin ja migraation ELISA-määrityksellä, virtaussytometrialla ja transwell-määrityksellä. Kaikki tilastolliset analyysit suoritettiin SPSS 20.0 -ohjelmistolla.", "BANCR-ekspressiotasot olivat huomattavasti pienentyneet BC-kudoksissa verrattuna viereisiin ei-syöpäkudoksiin. BANCR:n ilmentymistasot kahdessa BC-solulinjassa olivat myös merkittävästi alentuneet. Kliinipatologinen analyysi osoitti, että alhainen BANCR-ekspressio korreloi positiivisesti TNM-vaiheen kanssa, mutta ei liittynyt muihin kliinispatologisiin ominaisuuksiin. BANCR:ää on onnistuttu yliekspressoimaan BC-solulinjoissa (T24 ja SW780) transfektoimalla pcDNA-BANCR-vektori. Solujen proliferaation estoa, apoptoosin induktiota ja migraation estoa havaittiin myös pCDNA-BANCR-transfektoiduissa T24- ja SW780-soluissa.

**Tulos**

Estääkö pitkän ei-koodaavan RNA:n BANCR:n yli-ilmentyminen ihmisen virtsarakon syövän pahanlaatuisia fenotyyppejä?

**Esimerkki 9.952**

Pitkälle edenneen immunosuppression yhteydessä M. tuberculosis -bakteerin tiedetään aiheuttavan havaittavaa mykobakteremiaa. Potilaan sisäisestä mykobakteerien mikroevoluutiosta ja ysköksen ja veren välisestä kylvösuunnasta tiedetään kuitenkin vain vähän.", "HIV-tartunnan saaneiden tuberkuloosipotilaiden diagnostiikkatutkimuksesta oli saatavilla 51 paria samanaikaisia veren ja ysköksen M. tuberculosis -isolaatteja samalta potilaalta. Aiemmassa analyysissä tunnistimme osajoukon, jolla oli genotyyppinen yhtenevyys spoligotyypityksen ja 24 lokuksen MIRU-VNTR:n perusteella. Nämä genotyypiltään identtiset parittaiset isolaatit analysoitiin koko genomin sekvensoinnilla ja fylogeneettisellä analyysillä.", "25:stä yhtenevästä parista (49 \xa0 % 51:stä parittaisesta isolaatista) 15 (60 \xa0 %) pysyi elinkelpoisena, jotta niistä voitiin uuttaa korkealaatuista DNA:ta koko genomin sekvensointia varten. Kaksi potilasparia suljettiin pois huonolaatuisten sekvenssilukujen vuoksi. CD4-solujen mediaani oli 32 (IQR; 16-101)/mm(3), ja kymmenen (77 \xa0 %) potilasta käytti ART-valmistetta. Yhdessäkään analysoidussa sekvenssissä ei havaittu lääkeresistenssimutaatioita. Kolmella (23,1 \xa0 %) potilaalla 13:sta oli SNP:tä, jotka erottivat verestä ja ysköksestä peräisin olevat parittaiset isolaatit toisistaan, mikä viittaa mikroevoluutioon. Käyttämällä fylogeneettistä lähestymistapaa esi-isolaatin tunnistamiseksi todettiin, että kahdella (15 \xa0 %) potilaalla veri-isolaatti oli esi-isolaatti ysköksen isolaatin kanssa, yhdellä (8 \xa0 %) oli päinvastoin, ja kymmenen (77 \xa0 %) paria oli identtisiä.

**Tulos**

Paljastuuko koko genomin sekvensoinnilla mykobakteerien mikroevoluutio HIV-tartunnan saaneiden tuberkuloosipotilaiden ysköksestä ja verestä saatujen samanaikaisten isolaattien välillä?

**Esimerkki 9.953**

Aikaisemmin löysimme kuvantamisen massaspektrometriaa (IMS) käyttäen proteomisia eroja Spitz nevien ja Spitzoidien melanoomien välillä.", "Pyrimme määrittämään, voiko IMS auttaa diagnostisesti haastavien epätyypillisten Spitzoidien kasvainten (ASN) luokittelussa, vertailemaan ja korreloimaan IMS- ja histopatologisia diagnooseja kliinisen käyttäytymisen kanssa.", "Toteutimme retrospektiivisen yhteistyötutkimuksen, johon osallistui keskuksia 11 eri maasta ja 11 yhdysvaltalaisesta instituutiosta, ja jossa analysoitiin 102 ASN:ää IMS:llä.". Potilaat jaettiin kliinisiin ryhmiin 1-4, jotka edustivat parhaasta huonoimpaan kliinistä käyttäytymistä. Arvioitiin IMS-löydösten, histopatologisten diagnoosien ja kliinisten ryhmien välistä yhteyttä.", "IMS:n spitzoidimelanoomadiagnoosin ja kliinisiin ryhmiin 2, 3 ja 4 luokiteltujen leesioiden (taudin uusiutuminen, etäpesäkkeet tai kuolema) välillä oli vahva yhteys verrattuna kliiniseen ryhmään 1 (ei uusiutumista tai etäpesäkkeitä vartijasolmun ulkopuolelle) (P\xxa0<\xxxa0,0001). Vanhempi ikä ja suurempi kasvaimen paksuus olivat vahvasti yhteydessä huonompaan lopputulokseen (P\xa0=\xa0,01).

**Tulos**

Auttaako kuvantamisen massaspektrometria diagnostisesti haastavien epätyypillisten spitzoidisten kasvainten luokittelussa?

**Esimerkki 9.954**

Luustolihaksen rakenteen ja toiminnan heikkenemistä havaitaan useissa kliinisissä väestöryhmissä, mutta lihaksensisäiset proteolyyttiset reitit, jotka säätelevät heikkenemistä näillä henkilöillä, tunnetaan vielä suhteellisen huonosti. Caenorhabditis elegans -niminen sukkulamato on kehitetty malliksi näiden reittien tunnistamiseen ja ymmärtämiseen. Hiljattain raportoitiin, että UNC-105/degeneriinikanavan aktivointi aiheuttaa lihasproteiinien hajoamista tuntemattoman mekanismin avulla.", "Transgeenisten ja kaksoismutanttien C.\u2009elegansin tuottamista, RNAi:tä ja lääkehoitoja käytettiin proteiinien hajoamista säätelevien molekulaaristen tapahtumien arviointiin. Proteiinipitoisuuden mittaamiseen käytettiin Western blotteja. Mitokondrioiden toimintaa mitattiin kationisilla väriaineilla ja adenosiinitrifosfaatin (ATP) tuotantomäärityksillä.", "unc-105:n gain-of-function-mutantit osoittavat poikkeavaa lihasproteiinien hajoamista ja liikuntavirhettä; molemmat ovat vähentyneet intragenisissä revertanteissa ja let-2-mutanteissa, jotka sulkevat hyperaktiivisen UNC-105-kanavan. Hajoamista ei estetä proteasomivälitteistä, autofagia- tai kalpainivälitteistä hajoamista estävillä interventioilla eikä degeneriinin aiheuttaman neurodegeneraation estäjillä. Proteiinien hajoaminen, mutta ei liikkumisvika, vähenee hoidettaessa kaspaasi-inhibiittoreilla tai RNAi:llä ced-3:a tai ced-4:ää vastaan. Aikuisten unc-105-lihaksissa on ajasta riippuvainen mitokondriaalisen retikulumin fragmentoituminen, joka liittyy heikentyneeseen mitokondrioiden kalvopotentiaaliin ja joka korreloi pienentyneen maksimaalisen ATP:n tuotannon nopeuden kanssa. unc-105:n mitokondrioiden eristyksissä on havaittu vähentyneitä CED-4:n tasoja, jotka riittävät aktivoimaan CED-3:n in vitro.

**Tulos**

Aiheuttaako degeneriinikanavien aktivoituminen kaspaasivälitteistä proteiinien hajoamista ja mitokondrioiden toimintahäiriöitä aikuisen C. elegansin lihaksessa?

**Esimerkki 9.955**

Tutkimme hiirten sarkopeniaan liittyvää autofagian signaalireittiä.", "Käytettiin nuoria aikuisia (3 kuukautta) ja iäkkäitä (24 kuukautta) C57BL/6J-hiiriä. Käyttämällä reaaliaikaista PCR:ää, Western blottingia ja immunohistokemiallista mikroskopiaa arvioimme p62/SQSTM1:n, LC3:n ja Beclin-1:n määriä quadriceps-lihaksissa, jotka muuttuvat hiirten ikääntyessä.", "Ikääntyneillä hiirillä havaittiin merkittävää kuitujen atrofiaa (30 %) ja monia kuituja, joissa oli keskellä ytimiä. Western blotting käyttäen sytosolisen fraktion homogenaattia osoitti selvästi, että p62/SQSTM1- ja Beclin-1-proteiinien määrät olivat merkittävästi lisääntyneet ikääntyneessä luurankolihaksessa. Näiden proteiinien määrät sekä ydin- että kalvofraktioissa eivät muuttuneet merkittävästi iän myötä. Immunofluoresenssimerkintä osoitti, että ikääntyneillä hiirillä oli nelipäisen lihaksen sytosolissa useammin p62/SQSTM1-positiivisia kuituja kuin nuorilla (ikääntyneet: 14 % vs. nuoret: 1 %). Ikääntyneessä lihaksessa p62/SQSTM1-positiiviset kuidut olivat huomattavasti pienempiä kuin ympäröivät p62/SQSTM1-negatiiviset kuidut. Ikääntyminen ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia p62/SQSTM1:n ja Beclin-1:n mRNA-tasoissa, mutta vähensi LC3:n mRNA-tasoa. Ikääntyneessä lihaksessa p62/SQSTM1-immunoreaktiivisuuden sijainti oli samanlainen kuin Beclin-1-proteiinin, mutta ei LC3:n.

**Tulos**

Kerääntyykö p62/SQSTM1 mutta ei LC3 hiirten sarkopeeniseen lihakseen?

**Esimerkki 9.956**

Kakeksia vaikuttaa tuhoisasti monien syöpäpotilaiden eloonjäämiseen ja elämänlaatuun, ja se aiheuttaa lähes kolmanneksen kaikista syöpäkuolemista; se liittyy myös huonoon vasteeseen kemoterapiaan ja eloonjäämiseen. Parempi ymmärrys syöpään liittyvän kakeksian taustalla olevista mekanismeista ja tehokkaat hoitomenetelmät parantavat syöpäpotilaiden etenevän toimintakyvyn heikkenemisen hoitoa. Salidrosidilla, Rhodiola rosea L:n fenyylipropanoidiglykosidilla, on raportoitu olevan potentiaalisia väsymystä, ikääntymistä ja Alzheimerin tautia ehkäiseviä ominaisuuksia. Sitä käytetään laajalti ravintolisänä, mutta sen vaikutukset CAC:hen ja mahdollinen mekanismi ovat edelleen mysteeri.", "CT-26- ja Lewis-karsinooman (LLC) kasvaimen aiheuttaman kakeksian hiirimalleissa CAC:n pääpiirteet määritettiin salidrosidihoidon tai kemoterapian jälkeen. In vitro -kokeet suoritettiin käyttäen hiiren C2C12-myotubeja, joita hoidettiin tuumorinekroositekijä-α:lla. Useiden kriittisten lihakseen liittyvien signaaliproteiinien, kuten mammalian target of rapamycin (mTOR), p-mTOR ja myosiinin raskas ketju (MyHC), tasoja tutkittiin western blot -menetelmällä sekä in vitro että in vivo.", "Tässä tutkimuksessa osoitimme salidrosidin jännittävän vaikutuksen CAC:n hoitoon. CT-26- ja LLC-malleissa salidrosidihoito pystyi tehokkaasti säilyttämään kasvaimettoman ruumiinpainon, vähentämään rasvakudoksen ja gastrocnemius-lihasten menetystä, lievittämään kasvainrasitusta ja pidentämään niiden elinaikaa. Lisäksi yhdistetyssä kemoterapiassa salidrosidi voisi synergisesti tehostaa sisplatiinin kasvainvastaista vaikutusta, erityisesti vähentää tai poistaa kemoterapian aiheuttaman kakeksian. Lisäanalyysi osoitti, että salidrosidi voisi lisätä merkittävästi mTOR:n, p-mTOR:n ja MyHC:n ilmentymistä gastrocnemius-lihaksessa. Myös in vitro -tulokset osoittivat, että salidrosidi ei ainoastaan selvästi lisännyt mTOR:n, p-mTOR:n ja MyHC:n ilmentymistä C2C12-myotubeissa, vaan se myös pelasti tehokkaasti niiden tumorinekroositekijä-α:n indusoiman alaregulaation.

**Tulos**

Lievittääkö salidrosidi kacheksiaoireita syöpäkacheksia-hiirimalleissa aktivoimalla mTOR-signalointia?

**Esimerkki 9.957**

Kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP) uskotaan osallistuvan suolen liikkuvuuden säätelyyn. CGRP-reseptori koostuu reseptoriaktiivisuutta muokkaavasta proteiinista (RAMP) 1 yhdistettynä kalsitoniinireseptorin kaltaiseen reseptoriin (CRLR) CGRP:lle. Tutkimme CGRP:n roolia hiirillä, joilla on kokeellisesti aiheutettu paksusuolitulehdus.", "Käytimme dekstraaninatriumsulfaattia (DSS) paksusuolitulehduksen aiheuttamiseen hiirissä. Vertailimme koliitin vakavuutta villityyppisillä (WT) hiirillä ja CGRP-reseptoriantagonistilla (CGRP) hoidetuilla hiirillä", "DSS:n aiheuttaman koliitin tulehduksen vakavuus lisääntyi selvästi CGRP

**Tulos**

Estääkö rAMP1 dekstraaninatriumsulfaatin aiheuttaman koliitin aiheuttamaa limakalvovauriota hiirillä?

**Esimerkki 9.958**

Tässä tutkimuksessa vertailimme sinusliftin ja vaihtoehtoisten hoitomenetelmien onnistumista hammasimplanttien kiinnittämisessä tapauksissa, joissa ei ole riittävästi luuta leukanivelen pneumatisaation vuoksi.", "Tietokoneympäristössä luotiin 3D-mallit potilaan tietokonetomografiatietojen avulla. Lisäksi implantit ja abutmentit skannattiin makroskooppisella tasolla, ja saadut kuvat siirrettiin 3D-malleihin. Viisi erilaista mallia tutkittiin: vertailumalli, lateraalinen sinuksen nosto (LSL), lyhyt hammasimplanttiasennus (SIP), kallistettu implanttiasennus (TIP) ja distaalisen proteettisen kannattimen (DC) käyttö. Kussakin mallissa käytettiin pystysuoria ja vinoja voimia. Kunkin mallin puristus-, jännitys- ja von Mises -jännitykset analysoitiin toteuttamalla äärellisten elementtien analyysimenetelmä.", "Tutkimuksessamme LSL-menetelmän havaittiin olevan lähimpänä kontrollimallia. TIP-malli osoitti korkeita jännitysarvoja vinovoimien olosuhteissa, mutta osoitti onnistuneita tuloksia pystyvoimien olosuhteissa, ja SIP-mallissa havaittiin päinvastaisia tuloksia. DC-malli antoi kaikista malleista vähiten onnistuneita tuloksia.

**Tulos**

Onko sinus floor elevation ja vaihtoehtoisten hoitomenetelmien biomekaaninen vertailu hammasimplanttien asettamisessa?

**Esimerkki 9.959**

Lipopolysakkaridin (LPS) aiheuttama esivalmistelu suojaa hermosoluja traumaattiselta selkäydinvammalta rotilla. Tässä tutkimuksessa pyrittiin testaamaan, välittääkö Nrf2, transkriptiotekijä, LPS:n aiheuttamaa esivalmistelua.", "TSCI-malli luotiin käyttämällä standardoitua NYU:n iskulaitetta aikuisille naarasrotille. Rotat esikäsiteltiin LPS:llä (0,2 mg/kg, IP; 72 tuntia ennen vammaa). Nrf2 hiljennettiin injektoimalla loukkaantuneisiin selkäytimiin RNAi:ta Nrf2:ta vastaan koodaava lentivirus. Neurologinen toiminta arvioitiin Basson, Beattien ja Bresnahanin (BBB) pisteytyksellä 6h, 12h, 24h, 48h, 72h, 7d ja 14d TSCI:n jälkeen. Neuronien apoptoosi mitattiin TUNEL-värjäyksellä. Ultrastruktuuri havainnoitiin käyttämällä siirtoelektronimikroskooppia (TEM). HO-1:n, NQO1:n ja GCLC:n proteiiniekspressiota tutkittiin immunohistokemian ja immunoblottauksen avulla.", "Lentiviruksen injektio transfektoi GFP:n tehokkaasti loukkaantuneisiin selkäytimiin. Nrf2:n ilmentyminen väheni merkittävästi selkäytimissä, jotka saivat Nrf2:n vastaista RNAi:ta koodaavan lentiviruksen. BBB-arvot osoittivat, että TSCI heikensi selvästi hermoston toimintaa, joka säilyi selvästi LPS-esikäsittelyllä. Nrf2:n knockdown tukahdutti merkittävästi LPS-esikäsittelyn aiheuttaman hermotoiminnan suojauksen. TEM-kuvat ja TUNEL-värjäys osoittivat apoptoottisten solujen lisääntymistä, kun Nrf2:ta vaiennettiin. Lisäksi immunohistokemiallinen ja immunoblottausanalyysi osoittivat, että LPS-esikäsittely lisäsi merkittävästi antioksidatiivisten proteiinien, kuten HO-1:n, NQO1:n ja GCLC:n, ilmentymistä, mikä estyi, kun Nrf2:n ilmentyminen vaiennettiin loukkaantuneissa selkäytimissä.

**Tulos**

Suojaako lipopolysakkaridin aiheuttama esivalmistelu traumaattiselta selkäydinvammalta säätämällä Nrf2-ekspressiota rotilla?

**Esimerkki 9.960**

Aktivoituneen proteiinikinaasi C:n reseptori (RACK1) on telineproteiini, joka osallistuu useisiin solunsisäisiin signaalireitteihin. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että RACK1 liittyy useiden syöpätyyppien, kuten hepatosellulaarisen karsinooman ja mahasyövän, etenemiseen. RACK1:n rooli ihmisen haiman duktaalisessa adenokarsinoomassa (PDAC) on kuitenkin edelleen epäselvä.", "Tässä tutkimuksessa RACK1:n ilmentymistä arvioitiin Western blot -analyysillä kahdeksassa paritetussa tuoreessa PDAC-kudoksessa ja immunohistokemiallisella tutkimuksella 179:ssä parafiiniin upotetussa viipaleessa. Sitten käytimme Fisherin tarkkaa testiä analysoidaksemme RACK1-ekspression ja kliinispatologisten ominaisuuksien välistä korrelaatiota. Solusyklin arvioimiseksi käytettiin nälkiinnyttämis- ja uudelleensyöttökokeita. Western blot-, CCK8-, virtaussytometria- ja pesäkkeiden muodostusanalyysit osoittivat, että RACK1:llä oli olennainen rooli PDAC:n kehityksessä. Annexin-V/PI-apoptoottinen määritys ja western blot osoittivat, että RACK1 osallistui PDAC-solujen apoptoosin säätelyyn.", "RACK1:n ilmentymä oli korkea PDAC-kudoksissa ja solulinjoissa, ja se liittyi merkittävästi useisiin kliinispatologisiin tekijöihin. Univariaatti- ja monimuuttuja-analyysit osoittivat, että korkea RACK1-ekspressio tunnistettiin riippumattomaksi ennustetekijäksi PDAC-potilaiden eloonjäämiselle. In vitro, seerumin nälkiintymis- ja ruokintakokeilu viittasi siihen, että RACK1:n määrä lisääntyi proliferoivissa PDAC-soluissa yhdessä S-vaiheessa olevien solujen prosenttiosuuden kanssa, ja se korreloi sykliini D1:n ilmentymisen kanssa. Lisäksi RACK1:n yliekspressio helpotti PDAC-solujen proliferaatiota ja solusyklin etenemistä, kun taas RACK1:n alaregulaatio aiheutti PDAC-soluissa kasvun heikkenemistä, G1/S-solusyklin pysähtymistä ja apoptoosia. RACK1:n vaimentaminen vähensi bcl-2:n ilmentymistä, lisäsi pilkotun kaspaasi3:n ilmentymistasoa ja indusoi PDAC-solujen apoptoosia.

**Tulos**

Liittyykö rACK1:n yliekspressio haiman duktaalisen adenokarsinooman kasvuun ja huonoon ennusteeseen?

**Esimerkki 9.961**

Glioblastooman (GBM) kasvaimissa on voimakkaita fenotyyppisiä eroja, jotka voidaan kvantifioida magneettikuvauksen (MRI) avulla, mutta näiden kuvantamisfenotyyppien taustalla olevat biologiset tekijät ovat edelleen suurelta osin tuntemattomia. Kuvantamisgenomiikan analyysi suoritettiin, jotta saataisiin selville MRI:stä johdettujen kvantitatiivisten volumetristen kasvaimen fenotyyppipiirteiden ja molekulaaristen reittien väliset mekanistiset yhteydet.", "Analyysiimme otettiin mukaan sata neljäkymmentäyksi potilasta, joilla oli leikkausta edeltävät MRI- ja elossaolotiedot. Määriteltiin volumetriset piirteet, mukaan lukien nekroottinen ydin (NE), kontrastin voimistuminen (CE), kontrastin jälkeisellä T1w:llä arvioitu epänormaali kasvaimen tilavuus (kasvaimen bulk tai TB), T2-FLAIR-kuvaukseen perustuva kasvaimeen liittyvä turvotus (ED) ja kasvaimen kokonaistilavuus (TV) sekä näiden kasvaimen komponenttien suhteet. Geeniekspression perusteella, jos se oli saatavilla (n\u2009=\u200991), polkuyhteydet arvioitiin käyttämällä esijärjestettyä geenijoukon rikastumisanalyysiä. Nämä tulokset asetettiin GBM:n molekulaaristen alatyyppien ja ennusteiden yhteyteen.", "Volumetriset piirteet liittyivät merkitsevästi erilaisiin biologisten prosessien sarjoihin (FDR\u2009<\u20090.05). Kun NE ja TB olivat rikastuneet immuunivasteen reitteihin ja apoptoosiin, CE liittyi signaalinsiirtoon ja proteiinien taittumisprosesseihin. ED oli rikastunut pääasiassa homeostaasin ja solujen kiertokulun poluille. ED oli myös vahvin GBM:n molekulaaristen alatyyppien ennustaja (AUC\u2009=\u20090,61). CE oli vahvin kokonaiseloonjäämisen ennustaja (C-indeksi\u2009=\u20090.6; Noetherin testi, p\u2009=\u20094x10(-4)).

**Tulos**

Paljastuuko kuvantamisgenomiikan avulla magneettikuvauksen avulla saadun volumetrisen kasvaimen fenotyypin piirteitä ohjaavia reittejä glioblastoomassa?

**Esimerkki 9.962**

Pitkään säilytettyjen pakattujen erytrosyyttien siirtoon liittyy keuhkojen valtimopaineen ja verisuoniresistanssin nousu. Pitkäaikainen varastointi vähentää erytrosyyttien muodonmuutoskykyä, ja vanhemmat erytrosyytit poistuvat nopeasti verenkierrosta verensiirron jälkeen. Kirjoittajat tutkivat, voisiko varastoitujen lampaiden pakattujen erytrosyyttien käsittely NO:lla ennen verensiirtoa ehkäistä keuhkojen vasokonstriktiota, parantaa erytrosyyttien muodonmuutoskykyä ja pidentää erytrosyyttien elossaoloaikaa verensiirron jälkeen.", "Lampaiden leukoredusoituja pakattuja erytrosyyttejä käsiteltiin ennen verensiirtoa joko NO-kaasulla tai lyhytaikaisella NO-donorilla. Lampaille siirrettiin autologisia pakattuja erytrosyyttejä, joita säilytettiin 4 °C:ssa joko 2 ("tuore veri") tai 40 päivää ("varastoitu veri"). Keuhko- ja systeemisiä hemodynaamisia parametreja seurattiin ennen verensiirtoa, sen aikana ja sen jälkeen. Siirretyt erytrosyytit leimattiin biotiinilla niiden eliniän mittaamiseksi verenkierrossa. Erytrosyyttien muodonmuutoskyky arvioitiin ennen NO-hoitoa ja sen jälkeen mikrofluidisella laitteella.", "NO-hoito paransi varastoitujen erytrosyyttien muodonmuutoskykyä ja lisäsi varastoitujen erytrosyyttien määrää verenkierrossa 1 ja 24 \u2009 tunnin kuluttua verensiirrosta. NO-hoito esti verensiirtoon liittyvän keuhkoverenpainetaudin (keskimääräinen keuhkovaltimopaine 30 \u2009min kohdalla 21 \u2009 ± \u20091 vs. 15 \u2009 ± \u20091 mmHg kontrollissa ja NO:lla käsitellyissä pakatuissa erytrosyyteissä, P < 0,0001). Varastoitujen pakattujen erytrosyyttien pesu ennen verensiirtoa ei estänyt keuhkoverenpainetautia.

**Tulos**

Estääkö varastoitujen pakattujen erytrosyyttien altistuminen typpioksidille verensiirtoon liittyvää keuhkoverenpainetautia?

**Esimerkki 9.963**

Tässä artikkelissa raportoidaan seerumin sytokiinipitoisuuksien ja potilaan ilmoittaman väsymyksen tason välisestä suhteesta kroonisessa immunologisessa sairaudessa, primaarisessa Sjögrenin oireyhtymässä (pSS).", "Verestä mitattiin 24 sytokiinin pitoisuudet 159:ltä pSS-potilaalta, jotka kuuluivat Ison-Britannian primaarisen Sjögrenin oireyhtymän rekisteriin, ja 28:lta terveeltä, ei-väsyneeltä kontrolliryhmältä. Tapausten ja kontrollien sytokiinien välisiä eroja arvioitiin Wilcoxonin testillä. Potilaiden raportoimat väsymystä kuvaavat pistemäärät arvioitiin, luokiteltiin vakavuuden mukaan ja verrattiin sytokiinitasoihin varianssianalyysin avulla. Logistista regressiota käytettiin väsymystasojen tärkeimpien ennustetekijöiden määrittämiseksi.", "14 sytokiinia oli merkittävästi korkeampi pSS-potilailla (n=159) verrattuna väsymättömiin terveisiin kontrolleihin (n=28). Vaikka seerumin pitoisuudet olivat koholla pSS-potilailla verrattuna terveisiin kontrolleihin, yllättäen neljän proinflammatorisen sytokiinin - interferoni-γ-indusoidun proteiini-10:n (IP-10) (p=0,019), tuumorinekroositekijä-α:n (p=0,046), lymfotoksiini-α:n (p=0,034) ja interferoni-γ:n (IFN-γ:n) (p=0,022) - pitoisuuksilla oli käänteinen yhteys potilaiden ilmoittamaan väsymykseen. Sytokiinitasoihin, tautispesifisiin ja kliinisiin parametreihin sekä ahdistuneisuuteen, kipuun ja masennukseen perustuva regressiomalli, jolla ennustettiin pSS:n väsymystasoja, osoitti IP-10:n, IFN-γ:n (molemmilla käänteinen vaikutus), kivun ja masennuksen (molemmilla positiivinen vaikutus) olevan tärkeimpiä väsymyksen ennustajia. Tämä malli ennustaa väsymystasot oikein kohtuullisella (67 %) tarkkuudella.

**Tulos**

Liittyykö väsymys primaarisessa Sjögrenin oireyhtymässä pienempiin proinflammatoristen sytokiinien pitoisuuksiin?

**Esimerkki 9.964**

Alempien hengitysteiden infektiot ovat yleinen syy lastenlääkärin vastaanotolle ja antibioottien määräämiseen. Antibioottien väärinkäyttö on merkittävä syy moniresistenttien bakteerien syntyyn. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida antibioottien määräämistä koskevien suositusten noudattamatta jättämisen yleisyyttä, ajallisia muutoksia ja siihen vaikuttavia tekijöitä lasten päivystyspoliklinikalle otetuissa lapsissa, joilla oli yhteisperäinen keuhkokuume.", "Teimme prospektiivisen kahden jakson tutkimuksen käyttäen Ranskan keuhkokuumeverkoston tietoja, jotka sisälsivät kaikki CAP:tä sairastavat kuukauden ja 15 \xa0 vuoden ikäiset lapset, jotka otettiin johonkin kymmenestä osallistuvasta lasten päivystyspoliklinikasta. Ensimmäisellä jaksolla analysoitiin kaikkien kymmenen keskuksen lasten tiedot. Toisella jaksolla analysoimme lapsia kolmessa keskuksessa, joista keräsimme lisätietoja. Kaksi asiantuntijaa arvioi nykyisten ranskalaisten suositusten noudattamista. Suositusten noudattamatta jättämisen riippumattomia tekijöitä arvioitiin logistisella regressiomallilla. Vaatimusten noudattamatta jättämisen yleisyyttä verrattiin samojen keskusten osalta näiden kahden jakson välillä yksimuuttuja-analyysissä sen jälkeen, kun sekoittavat tekijät oli korjattu.", "Ensimmäisen jakson aikana (toukokuusta 2009 toukokuuhun 2011) mukaan otettiin yhteensä 3034 lasta ja toisen jakson aikana (tammikuusta heinäkuuhun 2012) 293 lasta. Mediaani-ikä oli 3,0 \xa0 vuotta [1,4-5] ensimmäisellä jaksolla ja 3,6 \xa0 vuotta toisella jaksolla. Tärkeimmät syyt vaatimusten noudattamatta jättämiseen olivat laajakirjoisten antibioottien tai antibioottiyhdistelmien epäasianmukainen käyttö. Suositusten noudattamatta jättämiseen olivat itsenäisesti yhteydessä nuorempi ikä, pneumokokki-infektion riskitekijöiden esiintyminen ja sairaalahoito. Havaitsimme myös merkittäviä eroja suositusten noudattamisessa hoitokeskusten välillä ensimmäisen jakson aikana. Määräysten noudattamatta jättämisen taajuus väheni merkittävästi 48 prosentista 18,8 \xa0 prosenttiin vuosien 2009 ja 2012 välillä. Jakson ja noudattamatta jättämisen välinen yhteys pysyi tilastollisesti merkittävänä sekoittavien tekijöiden korjaamisen jälkeen. Amoksisilliinia määrättiin ainoana hoitona huomattavasti useammin toisella jaksolla (71 \xa0 % vs. 54,2 \xa0 %, p\u2009<\u20090.001).

**Tulos**

Noudatetaanko nykyisiä suosituksia antibioottien määräämisestä lasten keuhkokuumeen hoitoon: tiedot ranskalaisessa verkostossa tehdystä prospektiivisesta tutkimuksesta?

**Esimerkki 9.965**

Pektiinit ovat yksi kasvien soluseinien pääkomponenteista. Ne erittyvät seinämään vahvasti metyyliesteröityneinä muotoina, jotka pektiinimetyyliesteraasit (PME:t) voivat poistaa esteröityjä muotoja. Pektiinien metyyliesteröitymisaste muuttuu kehityksen aikana, ja PME:t osallistuvat soluseinän uudelleenmuotoiluun, jota tapahtuu kasvien erilaisten kehitysprosessien aikana. Pektiiniin liittyvän seinämän uudelleenmuokkauksen toiminnallinen merkitys eri solutyypeissä ja prosesseissa on kuitenkin edelleen epäselvä. In vivo mikrospora seuraa gametofyyttistä polkua ja erilaistuu muodostaen siitepölyjyvän. In vitro mikro-itiö voidaan ohjelmoida uudelleen stressikäsittelyillä, jolloin siitä tulee totipotentti solu, joka alkaa lisääntyä ja noudattaa alkionmuodostuksen polkua, ja tämä prosessi tunnetaan nimellä mikro-itiön embryogeneesi.', 'Sen selvittämiseksi, liittyykö mikrosienen kehitysohjelman muuttumiseen embryogeneesiin muutoksia pektiinin esteröitymisasteissa, mikä aiheuttaisi soluseinän uudelleenmuotoilua prosessin aikana, tässä tutkimuksessa analysoitiin PME:n ilmentymisen dynamiikkaa ja pektiinin esteröitymisasteita mikrosienen embryogeneesin aikana ja verrattiin niitä gametofyyttiseen kehitykseen Brassica napus -lajissa. Käytössä on ollut monitieteinen lähestymistapa, johon on sisältynyt BnPME-geenin ilmentymisen analysointi kvantitatiivisella RT-PCR:llä, fluoresenssi-in-situ-hybridisaatio, immuno-dot-blot ja immunofluoresenssi JIM5- ja JIM7-vasta-aineilla, jotta on voitu havaita matalasti ja korkeasti metyyliesteröityneet pektiinit. Tulokset osoittivat, että solujen erilaistumiseen pitkälle edenneissä kehitysvaiheissa liittyi BnPME-ekspression induktio ja pektiinin de-esteröityminen, prosesseja, jotka havaittiin myös zygoottisissa alkioissa, mikä antaa lisätodisteita siitä, että mikrospore-alkionmuodostus jäljittelee zygoottista alkionmuodostusta. Sitä vastoin varhaisessa mikrosporojen alkionmuodostuksessa, totipotenssissa ja proliferaatiossa BnPME:n ilmentyminen oli vähäistä ja esteröityneiden pektiinien määrä oli korkea.

**Tulos**

Onko bnPME asteittain indusoitunut sen jälkeen, kun mikrospora on ohjelmoitu uudelleen alkionmuodostukseen, mikä korreloi pektiinin esteröitymisen ja solujen erilaistumisen kanssa Brassica napuksessa?

**Esimerkki 9.966**

Nitrofurantoiini on nitroderivaatti-antibiootti, jolla on bakterisidinen vaikutus virtsatieinfektioita aiheuttavia patogeenejä vastaan. Muutamissa tutkimuksissa on raportoitu, että nitrofurantoiinilla on sytotoksinen vaikutus syöpäsoluja vastaan; nitrofuraanit ovat kuitenkin edelleen huonosti tutkittu yhdisteryhmä syöpälääkkeiden potentiaalin osalta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia nitrofurantoiinijohdannaisen, n-pentyylinitrofurantoiinin (NFP), syöpää ehkäiseviä vaikutuksia HL-60-leukemiasoluihin.", "Sytotoksisuus määritettiin MTT-määrityksellä.", "Sytotoksisuus määritettiin MTT-määrityksellä. Solujen morfologia ja fosfatidyyliseriinin ulkoistuminen visualisoitiin Giemsa-May-Grunwald- ja annexin V-värjäyksen jälkeen. DNA-pitoisuus ja mitokondrioiden depolarisaatio mitattiin virtaussytometrialla. BAX:n ja BCL-xL:n ilmentymistä tutkittiin RT-PCR:llä.", "NFP oli 3,8-kertaisesti sytotoksisempi HL-60-leukemiasoluja kuin normaaleja soluja vastaan. NFP vähensi elinkelpoisten solujen lukumäärää 24 tuntia hoidon jälkeen ja samanaikaisesti kasvoi apoptoottisten solujen lukumäärä, mikä näkyi fosfatidyyliseriinin ulkoistumisena, DNA:n pirstoutumisena ja mitokondrioiden depolarisaationa. BAX:n mRNA-tasot kasvoivat, kun taas BCL-xL:n mRNA-tasot laskivat.

**Tulos**

Aiheuttaako n-pentyylinitrofurantoiini apoptoosia HL-60-leukemiasolulinjassa säätelemällä BAX-geenin ilmentymistä ja alentamalla BCL-xL-geenin ilmentymistä?

**Esimerkki 9.967**

Isoflavoni puerariinilla [7-hydroksi-3-(4-hydroksifenyyli)-1-bentsopyran-4-oni 8-(β-D-glukopyranosidi)] on monia biologisia vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa tutkittiin puerariinin vaikutuksia adheesiomolekyyleihin (AM), mukaan lukien seerumin solujen välisen adheesiomolekyylin 1 (ICAM-1), verisuonisolujen adheesiomolekyylin 1 (VCAM-1) ja endoteelin leukosyyttien adheesiomolekyylin 1 (E-selektiini) pitoisuudet sekä ydintekijä kappa- B:n (NF-κB) aktivaatio kaneilla, joilla oli kokeellinen ateroskleroosi.', 'Kaikkiaan 24 kania jaettiin kontrolliryhmään (vakioruokavalio), korkean lipidipitoisuuden ruokavalioon (HLD) ja PUE-ryhmään (HLD täydennettynä puerariinilla). Viikkojen 0, 8 ja 16 lopussa mitattiin seerumin AM-pitoisuudet. Viikon 16 lopussa havaittiin intiman paksuus. AM:ien proteiini- ja mRNA-tasot tarkistettiin immunohistokemiallisesti ja RT-PCR:llä. NF-κB:n p65:n proteiinitasot ja inhibiittori-κB:n (I-κB) fosforylaatio tutkittiin Western blotting -menetelmällä.", "Ateroskleroottisia leesioita rintakehän kaaressa todettiin HLD- ja PUE-ryhmissä, mutta ei kontrolliryhmässä. HLD-ryhmään verrattuna PUE-ryhmässä intiman paksuus pieneni. Tuloksemme osoittavat, että puerariini vähensi AM:n proteiini- ja mRNA-tasoja tässä kanin mallissa. Havaitsimme myös, että alentuneet AM-tasot johtuivat I-κB:n fosforylaation ja hajoamisen estämisestä, mikä johti p65 NF-κB:n ydintranslokaation vähenemiseen.

**Tulos**

Estääkö puerariini ateroskleroosin tulehdusreaktiota NF-κB-reitin moduloinnin kautta kanin mallissa?

**Esimerkki 9.968**

Kasvien genomissa on erityyppisiä toistuvia elementtejä, kuten transponoituvia elementtejä (TE) ja yksinkertaisia sekvenssitoistoja (SSR), jotka voivat vaikuttaa voimakkaasti genomin kokoon ja dynamiikkaan sekä geenien transkription säätelyyn. Ainakin kaksi kolmasosaa tomaatin genomista koostuu toistuvista elementeistä. Vaikka koko genomin kokoaminen on hiljattain paljastanut niiden suuren osan vaikutuksesta genomin järjestäytymiseen, niiden vaikutus tomaatin biologiaan ja fenotyyppiin on vielä suurelta osin tutkimatta. Tarkemmin sanottuna DNA-toistojen vaikutuksia ja rooleja lihaisien hedelmien kypsymiseen, joka on monimutkainen prosessi, jolla on keskeinen agrotaloudellinen merkitys, on vielä tutkittava kattavasti, ja tomaatti on kiistatta erinomainen malli tällaiseen tutkimukseen.", "Olemme suorittaneet tomaatin repeatomin kattavan annotaation tutkiaksemme sen potentiaalista vaikutusta tomaatin genomin koostumukseen ja geenien transkriptioon.", "Olemme tehneet kattavan annotaation tomaatin repeatomista tutkiaksemme sen mahdollista vaikutusta tomaatin genomin koostumukseen ja geenien transkriptioon. Tuloksemme osoittavat, että tomaatin genomi voidaan jakaa kolmeen lokeroon, joissa on erilainen geeni- ja toistotiheys, ja että kussakin lokerossa toistojen ja geenien koostumus, toistojen ja geenien väliset assosiaatiot ja geenien transkriptiotasot poikkeavat toisistaan. Hedelmien kypsymisen yhteydessä havaitsimme, että toistoja esiintyy suurimmassa osassa eri tavoin metyloituneita alueita (DMR) ja että geenien läheisyydessä on tuhansia toistoihin liittyviä DMR:iä, joista satoja on eri tavoin säänneltyjä. Lisäksi havaitsimme, että toistoja esiintyy myös keskeisen kypsymisproteiinin RIN:n sitoutumiskohtien läheisyydessä. Havaitsimme myös, että jotkin toistoperheet esiintyvät odottamattoman usein sellaisten geenien läheisyydessä, jotka ilmentyvät eri tavoin tomaatin kypsymisen aikana.

**Tulos**

Paljastuuko toistuvien elementtien voimakas mahdollinen vaikutus tomaatin kypsymiseen?

**Esimerkki 9.969**

Pahanlaatuiset astrosyyttiset glioomat ovat yleisimpiä ja kuolemaan johtavia aivojen pahanlaatuisia kasvaimia, koska ne ovat nykyisille hoitomuodoille vastustuskykyisiä. Nykyään molekulaarinen kohdennettu hoito on herättänyt suurta huomiota gliooman hoidossa. Connexin 43 (Cx43) ja mikroribonukleiinihappo-21 (miR-21) ovat molekyylejä, jotka osallistuvat gliooman kehittymiseen ja etenemiseen. Näillä molekyyleillä on potentiaalia toimia kohdemolekyyleinä gliooman hoidossa. Joissakin tutkimuksissa on raportoitu, että syklinen adenosiinimonofosfaatti (cAMP) -signalointi voisi vaikuttaa Cx43:een ja miR-21:een muissa kudoksissa kuin aivoissa. Tutkimme mahdollista yhteyttä β-adrenergisen reseptorin ja sen hiljattain kuvatun alavirran, cAMP:n suoraan aktivoiman vaihtoproteiinin (Epac) signalointireitin ja Cx43:n ja miR-21:n ilmentymisen välillä matalan (1321N1) ja korkean asteen (U87MG) glioomasolulinjoissa.", "Käsittelimme soluja β-adrenergisellä agonistilla ja Epac-aktivaattorilla adenyylisyklaasin inhibiittorin kanssa ja ilman. Cx43- ja miR-21-ekspressio mitattiin reaaliaikaisella PCR:llä.", "Tietomme osoittivat, että 1321N1-soluissa β-adrenergisen-Epac-reitin stimulaatio lisäsi ja laski Cx43- ja miR-21-ekspressiota vastaavasti. Kun taas U87MG-soluissa näillä interventioilla ei ollut vaikutusta Cx43- ja miR-21-ekspressioon.

**Tulos**

Moduloiko cAMP-Epac-polun stimulaatio Connexin-43- ja MicroRNA-21-ekspressiota glioomasoluissa?

**Esimerkki 9.970**

Elinympäristön valinnalla voi olla syvällisiä evolutiivisia seurauksia, mutta ne riippuvat voimakkaasti taustalla olevasta preferenssimekanismista, mukaan lukien geneettisesti määräytyvät, syntymäpaikan elinympäristöstä ja fenotyypistä riippuvat preferenssit. Tiedetään, että eri mekanismit voivat toimia samanaikaisesti, mutta niiden suhteellista vaikutusta populaatioiden erilaistumiseen ei ole vielä tutkittu empiirisesti, mikä johtuu pääasiassa siitä, että sopivia tutkimusjärjestelmiä on vaikea löytää. Tässä tutkimuksessa selvitetään, miten varhaiset kokemukset ja geneettinen tausta vaikuttavat siihen, miten kahdessa elinympäristössä pesivien kärpäslintujen (Ficedula hypoleuca) asuttamisen lopputulos määräytyy, ja fenotyyppi (ruumiinkoko) vaikuttaa leviämiseen ja sen jälkeiseen lisääntymistulokseen. Tätä varten teimme ristiinkasvatuskokeen kahdessa metsälaikkujärjestelmässä: tammimetsä ja havupuuvaltainen metsikkö, joita erottaa toisistaan vain 1 \xa0 km.", "Koelinnut palasivat useimmiten pesimään siihen metsälaikkuun, jossa ne olivat kasvaneet, olipa kyseessä sitten niiden geneettisten vanhempien tai kasvattivanhempien metsälaikku, mikä osoittaa, että päätökset siitä, minne asettua, määräytyvät pikemminkin yksilöiden kokemuksen perusteella kuin geneettisen taustan perusteella. Lähes kolmannes (27,6 \xa0 %) muutti kuitenkin pois kasvatusympäristöstä, ja kuten aiemmin havaittiin muokkaamattomilla yksilöillä, elinympäristöjen välinen hajaantuminen oli fenotyyppiriippuvaista. Tammi- ja mäntymetsissä pesiviä kärpässiipiä erottaa toisistaan ruumiinkoko, ja mikrosatelliittilokusten geneettisen vaihtelun analyysit antavat nyt todisteita näiden kahden populaation välisestä hienovaraisesta geneettisestä erilaistumisesta. Tämä viittaa siihen, että fenotyypistä riippuvainen leviäminen voi vaikuttaa populaation rakenteeseen huolimatta siitä, että linnut ovat lyhyellä etäisyydellä ja vaihtavat laajalti lintuja tutkimusalueiden välillä.

**Tulos**

Vaikuttaako syntymäpaikan elinympäristövaikutukset kielteisesti fenotyyppiriippuvaisen leviämisen monipuolistaviin vaikutuksiin alueellisesti jäsennellyssä populaatiossa?

**Esimerkki 9.971**

Määrittääksemme NOTCH:n roolin valtimovammavasteessa ja sitä seuraavassa kroonisessa valtimoseinämän tulehduksessa, joka on ateroskleroosin taustalla.", "Olemme luoneet hiirimallin, jossa on endoteelispesifinen (Cdh5-ohjattu) Notch-vaikuttajan rekombinaatiosignaalia sitova proteiini immunoglobuliinin kappa-J-alueen (RBPJ) rekombinaatiosignaalia sitovalle proteiinille (RBPJ) [(ApoE

**Tulos**

Edistääkö endoteelin Jag1-RBPJ-signalointi tulehdusleukosyyttien rekrytointia ja ateroskleroosia?

**Esimerkki 9.972**

Metalli-metalli-lonkan tekonivelleikkausten kartioristeyksessä tapahtuvan materiaalihäviön on katsottu olevan syynä niiden varhaiseen pettämiseen. Materiaalihäviön mekanismeja ei täysin tunneta; kartiokohdan vaurioitumismallien analysointi voi auttaa meitä ymmärtämään paremmin, miksi materiaalihäviötä tapahtuu tässä liitoskohdassa.", "Kartoitimme materiaalihäviön mallit 155:ssä keskuksessamme saadussa metalli-metalli-lonkan tekonivelleikkauksessa skannaamalla kartiokohdan pinnan pyöristymismittarilla. Tutkimme näitä materiaalihäviökarttoja kehittääksemme 5-portaisen luokittelujärjestelmän, joka perustuu eri kuvioiden välisiin visuaalisiin eroihin. Korreloimme näitä kuvioita kirurgisiin, implantti- ja potilastekijöihin, joiden tiedetään olevan tärkeitä pään ja varren kartiovaurion kannalta.", "Havaitsimme, että 63 implantin kartiovaurio oli "minimaalinen" (materiaalihäviö <1 mm).

**Tulos**

Auttaako vaurioitumiskuvio pään ja varren kartioristeyksessä ymmärtämään materiaalihäviön mekanismeja?

**Esimerkki 9.973**

Vaikka traumaperäinen stressihäiriö (PTSD) ja krooninen kipu esiintyvät usein samanaikaisesti, tämän yhteisvaivojen välittämiä patofysiologisia mekanismeja tunnetaan huonosti. Koska molemmissa tiloissa esiintyy liiallista tulehdusta, tutkimme aivo-selkäydinnesteen (CSF) tulehdusvasteen välittäjäaineiden interleukiini 1-beta (IL-1β), interleukiini 6 (IL-6), interleukiini 8 (IL-8), tuumorinekroositekijä-alfa (TNFα) ja interleukiini 10 (IL-10) pitoisuuksia pitkittyneen supra-kynnyksen kipuärsykkeen jälkeen 21 miespuolisella taisteluveteraanilla; 10:llä PTSD:tä sairastavalla ja 11:llä taistelukontrollilla (CC).', 'Kvantitatiivisen sensorisen testauksen (QST) ja psykologisen profiloinnin jälkeen kaikki potilaat saivat kapsaisiini-injektion nelipäiseen nelipäiseen lihakseen. Spontaanisti raportoitu kipu mitattiin 30 minuutin ajan kapsaisiini-injektion jälkeen. Ajallisen summautumisen aiheuttamaa kipua testattiin 70-110 minuuttia kapsaisiini-injektion jälkeen. Tulehdukselliset (IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα) ja anti-inflammatoriset (IL-10) CSF-sytokiinit mitattiin ennen (lähtötaso) ja jälkeen kapsaisiini-injektion 110 minuutin ajan.", "Lihaksensisäisen kapsaisiini-injektion jälkeen pro-inflammatoriset sytokiinit [TNFα, IL-6, IL-8] lisääntyivät merkitsevästi (prosenttimääräinen nousu lähtötasosta) molemmissa ryhmissä, kun taas IL-1β lisääntyi merkitsevästi vain PTSD-ryhmässä. Anti-inflammatorinen sytokiini IL-10 osoitti välitöntä (10 minuutin kuluessa) nousua CC-ryhmässä; IL-10:n nousu PTSD-ryhmässä oli kuitenkin viivästynyt ja nousi johdonmukaisesti vasta 70 minuuttia injektion jälkeen.

**Tulos**

Vaikuttaako posttraumaattinen stressihäiriö nokiseptivaan ja intratekaaliseen sytokiinivasteeseen kivuliaaseen ärsykkeeseen taisteluveteraaneilla?

**Esimerkki 9.974**

EuroSCORE (European System for cardiac operative risk evaluation) -menetelmällä (European System for cardiac operative risk evaluation) luokitellaan sydänkirurgian riskiryhmät helposti ja helposti. Se on validoitu Pohjois-Amerikassa hyvillä tuloksilla, mutta monissa Latinalaisen Amerikan maissa sitä käytetään rutiininomaisesti ilman ennakkovalidointia. Tavoitteenamme oli validoida EuroSCORE sydänläppäleikkauspotilailla Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávezissa (INCICh) Meksikossa.", "EuroSCOREn additiivisia ja logistisia malleja käytettiin ennustamaan kuolleisuutta aikuisilla, joille tehtiin sydänläppäleikkaus maaliskuun 2004 ja maaliskuun 2008 välisenä aikana. Kalibroinnin arviointiin käytettiin Hosmer-Lemeshow'n sopivuustestiä. ROC-käyrän alapuolinen alue laskettiin erottelukyvyn määrittämiseksi.", "Mukana oli 1188 potilasta, joiden ikä oli 51,3 ± 14,5 vuotta, 52 % naisia. Riskitekijöiden esiintyvyydessä oli merkittäviä eroja INCICh- ja EuroSCORE-populaatioiden välillä. Kokonaiskuolleisuus oli 9,68 % verrattuna 5 %:iin ja 5,6 %:iin additiivisen ja logistisen EuroSCORE-ennusteen mukaan. Additiivisen EuroSCOREn mukaan riski oli pieni 11,3 prosentilla, keskisuuri 52,9 prosentilla ja suuri 35,9 prosentilla; näissä ryhmissä kuolleisuus oli 0,7 %, 6,34 % ja 17,4 %, kun ennustettu kuolleisuus oli 2 %, 3,9 % ja 7,64 %. Hosmer-Lemeshow'n testin tulos oli P<.001 molemmille malleille, ja ROC-käyrän alapuolinen pinta-ala oli .707 ja .694 additiiviselle ja logistiselle EuroSCORElle.

**Tulos**

Aliarvioiko [ EuroSCORE [ Meksikon väestön sydänläppäleikkausten kuolleisuusriskiä ]?

**Esimerkki 9.975**

Syöpäkipua hoidetaan edelleen riittämättömästi jopa 60 prosentilla syöpäpotilaista. N-metyyli-d-aspartaattireseptoriin kohdistuvan lisävaikutuksen perusteella odotimme, että metadoni (Met) voisi lievittää kipua paremmin kuin fentanyyli (Fen) syöpäkivussa, johon liittyy neuropaattinen kipu.', 'Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin 52:ta vahvaa opioidia naiivisti käyttävää potilasta, joilla oli pään ja kaulan alueen syöpä ja joilla oli huomattavaa kipua (kivun numeerinen arviointiasteikko [NRS]\xa0>\xa04) ja neuropaattinen kipukomponentti (Douleur Neuropathique [DN4]\xa0>\xa04). Kaksikymmentäkuusi potilasta hoidettiin Metillä ja 26 Fenillä. Potilaat arvioitiin 1, 3 ja 5 viikon kuluttua. Ensisijaiset tulokset olivat keskimääräisen kivun väheneminen, kliininen onnistuminen (määritelty 50 prosentin keskimääräisenä kivun vähenemisenä)\xa0ja kivun häiritsevyyden väheneminen. Toissijaisia tuloksia olivat kokonaisvaikutukset (GPE) ja sivuvaikutukset.", "NRS-arvojen väheneminen oli suurempaa Metin käytön yhteydessä 1, 3 ja 5 viikon kohdalla (kivun muutos 2,9, 3,1 ja 3,1) kuin Fenin (1,4, 1,7 ja 2,0). Tämä ero oli merkitsevä 1 viikon (p\xa0=\xa00,011) ja 3 viikon (p\xa0=\xa00,03) kohdalla. Kliininen onnistuminen (> 50 %:n parannus) oli Met-hoidolla suurempaa 1 viikossa (15 % verrattuna 50 %:iin, p\xa0=\xa00,012). Kivun häiritsevyydessä, GPE:ssä ja haittavaikutusprofiilissa ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä.

**Tulos**

Onko metadoni parempi kuin fentanyyli pään ja kaulan alueen syöpää sairastavien potilaiden neuropaattisen kivun hoidossa?

**Esimerkki 9.976**

Olennaista Verihiutale-FVIII-geenihoito on lupaava hoitomuoto hemofilia A:ssa. Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan, lisäisikö verihiutale-FVIII:n ilmentyminen tromboosiriskiä. FVIII:n ilmentymisen kohdentaminen verihiutaleisiin ei aiheuta tai lisää tromboosiriskiä. FVIII:a ilmentävät verihiutaleet eivät ole hyperaktivoituneita eivätkä hyperreagoivia.

**Tulos**

Aiheuttaako tekijä VIII:n ilmentymisen kohdentaminen verihiutaleisiin hemofilia A -geeniterapiassa ilmeisen tromboottisen riskin hiirissä?

**Esimerkki 9.977**

Seerumin korkea angiopoietiinin kaltaisen 2:n (ANGPTL2) pitoisuus on itsenäinen riskitekijä diabeteksen kehittymiselle, ja se liittyy insuliiniresistenssiin ja ateroskleroosiin. Tässä työssä olemme tutkineet seerumin ANGPTL2:n vaikutusta kardiovaskulaarisen (CV) riskin stratifikaation parantamiseen tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.", "Tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden prospektiivista, monosentristä kohorttia (SURDIAGENE-kohortti; yhteensä 1353 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta; 58 % miehiä, keski-ikä 64\u2009±\u2009SD 64\u2009±\u200911\u200911 \xa0vuotta) seurattiin mediaanisti 6 vuoden ajan.0 \xa0vuotta ensisijaisena päätetapahtumana kuoleman ja toissijaisena päätetapahtumana merkittävien haitallisten sydän- ja verisuonitautitapahtumien (MACE; eli sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) osalta. Potilaat, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti, joka oli määritelty dialyysin tarpeeksi tai joilla oli ollut munuaisensiirto, jätettiin pois. Potilaat ryhmiteltiin kvartiileihin ANGPTL2-pitoisuuksien mukaan sisäänottohetkellä: <11,2 (Q1), 11,2-14,7 (Q2), 14,8-19,5 (Q3) tai >19,5 (Q4) ng/ml.", "Seurannan aikana 367 potilasta (mikä vastaa 4,5 % kokonaishenkilötyövuosista) menehtyi, ja 290 potilaalle (mikä vastaa 3,7 % kokonaishenkilötyövuosista) ilmaantui MACE-oireita. Sekä eloonjäämis- että MACE-vapaa eloonjäämisasteet erosivat merkittävästi ANGPTL2-kvartiilien välillä (logrank 82,12, p\u2009<\u20090,0001 kuoleman osalta; ja logrank 65,14, p\u2009<\u20090,0001 MACE:n osalta). Potilailla, joiden ANGPTL2-pitoisuus oli yli 19,5 \xa0ng/ml (Q4), oli merkittävästi suurempi kuoleman ja MACE:n riski kuin potilailla, joiden ANGPTL2-pitoisuus oli 19,5 \xa0ng/ml tai vähemmän (Q1-3) (kuoleman HR 2.44 [95 % CI 1,98, 3,00], p\u2009<\u20090.0001; HR MACE:lle 2,43 [95 % CI 1,92, 3,06], p\u2009<\u20090.0001) sukupuolen, iän ja vakiintuneiden sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden korjauksen jälkeen. ANGPTL2-pitoisuuksien avulla kuolleisuusriskin ennustaminen, arvioituna integroidun erottelukyvyn paranemisen (IDI) avulla, parani merkittävästi (IDI 0,006\u2009±\u20090.002, p\u2009=\u20090.0002).

**Tulos**

Liittyykö aNGPTL2 suurentuneeseen sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuoleman riskiin diabeetikoilla?

**Esimerkki 9.978**

Tunnistimme aiemmin kahdessa erillisessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa kaksi ARDS:n alatyyppiä, jotka reagoivat eri tavoin positiiviseen uloshengityspaineeseen. Tämän analyysin tarkoituksena oli tunnistaa nämä alatyypit kolmannessa ARDS-kohortissa, testata, reagoivatko alatyypit eri tavoin nesteen hallintastrategiaan, ja kehittää käytännöllinen malli alatyyppien tunnistamista varten.", "\xa0Käytimme kliinisten ja plasman biomarkkeritietojen latenttiluokka-analyysiä alatyyppien tunnistamiseksi Fluid and Catheter Treatment Trial -testissä (FACTT; n=1000). Logistista regressiota käytettiin testattaessa, oliko subfenotyypin ja hoidon välillä vuorovaikutusta kuolleisuuden suhteen. Käytimme vaiheittaista mallintamista luodaksemme mallin ala-fenotyyppien tunnistamiseksi FACTT:ssä ja validoimme sen tarkkuuden kahdessa kohortissa, joissa oli aiemmin tunnistettu ARDS:n ala-fenotyyppejä.", "Vahvistimme, että kahden luokan (kahden ala-fenotyypin) malli kuvasi parhaiten tutkimuspopulaatiota. Alifenotyypille 2 oli jälleen ominaista korkeammat tulehdusbiomarkkerit ja hypotensio. Nestehoitostrategialla oli merkittävästi erilainen vaikutus 90 päivän kuolleisuuteen kahdessa alatyypissä (p=0,0039 vuorovaikutuksen osalta); kuolleisuus alatyypissä 1 oli 26 % konservatiivisella nestehoitostrategialla ja 18 % liberaalilla nestehoitostrategialla, kun taas kuolleisuus alatyypissä 2 oli 40 % konservatiivisella nestehoitostrategialla ja 50 % liberaalilla nestehoitostrategialla. Kolmen muuttujan malli, jossa interleukiini-8, bikarbonaatti ja tuumorinekroositekijäreseptori-1 olivat mukana, luokitteli alatyypit tarkasti.

**Tulos**

Reagoivatko aRDS-alatyypit eri tavoin satunnaistettuun nesteenhallintastrategiaan?

**Esimerkki 9.979**

Genominlaajuisissa assosiointitutkimuksissa on tunnistettu 200 tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) lokusta, mutta Crohnin taudin (CD) ja haavainen paksusuolitulehduksen geneettinen arkkitehtuuri on edelleen puutteellisesti määritelty. Tässä tutkimuksessa pyrimme tunnistamaan IBD:n ja funktionaalisten geneettisten varianttien välisiä uusia yhteyksiä Illumina ExomeChip -laitteella (San Diego, CA).", "Genotyypin määritys suoritettiin 10 523 IBD-tapaukselle ja 5726:lle ei-IBD-tapausta sairastavalle kontrolleille. Analysoitiin 91 713 funktionaalista yksittäisnukleotidipolymorfismilokusta koodaavilla alueilla. Uusi tunnistettu assosiaatio toistettiin edelleen kahdessa riippumattomassa kohortissa. Lisäksi tutkittiin tunnistetun yksinukleotidipolymorfismin yhteyttä 338 limakalvohuuhtelunäytteestä Mucosal Luminal Interface -kohortin mikrobikasvustoon, joka mitattiin 16S-sekvensoinnilla.', 'Tunnistimme yhteyden CD:n ja missense-muunnoksen välillä, joka koodaa alaniinia tai treoniinia asemassa 391 sinkkikuljettajan solute carrier family 39, member 8 -proteiinissa (SLC39A8 alanine 391 threonine, rs13107325), ja toistimme yhteyden CD:n kanssa kahdessa replikaatiokohortissa (yhdistetty meta-analyysi P\xxa0= 5.55\xxa0× 10(-13)). Tämä variantti on aiemmin yhdistetty erilaisiin fenotyyppeihin, kuten liikalihavuuteen, rasva-arvoihin, verenpaineeseen ja skitsofreniaan. Myöhemmin määritimme, että CD:n riskialleeli liittyi muuttuneeseen paksusuolen limakalvon mikrobiomin koostumukseen sekä terveillä kontrolleilla (P\xa0= .009) että CD-tapauksilla\xa0(P\xa0= .0009). Lisäksi terveillä\xa0-kantajilla vähentyneet mikrobit ovat vahvasti päällekkäisiä niiden mikrobien kanssa, jotka ovat vähentyneet CD-potilailla (P\xa0=\xa09.24\xa0× 10(-16)) ja ylipainoisilla henkilöillä (P\xa0=\xa06.73\xa0×\xa010(-16)).

**Tulos**

Liittyykö SLC39A8:n pleotrooppinen missense-muunnos Crohnin tautiin ja ihmisen suolistomikrobiomin koostumukseen?

**Esimerkki 9.980**

Leikkausta edeltävällä neutrofiili-lymfosyyttisuhteella (NLR) ja verihiutale-lymfosyyttisuhteella (PLR) on ennustearvoa potilailla, joilla on erilaisia leikkauskelpoisia kasvaimia. Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää, ennustavatko NLR ja PLR kateenkorvan karsinoomapotilaiden eloonjäämistä täydellisen resektion jälkeen.", "Yhteensä seitsemänkymmentäyhdeksän potilasta, joille tehtiin kateenkorvan karsinooman täydellinen resektio sairaalassamme tammikuun 2005 ja joulukuun 2015 välisenä aikana, otettiin retrospektiivisesti mukaan. Leukosyyttien erotusarvot kerättiin ennen leikkausta, ja NLR:n, PLR:n ja muiden potilaan kliinisten muuttujien suhteet eloonjäämiseen arvioitiin Coxin regressioanalyysillä ja Kaplan-Meierin eloonjäämisanalyysillä.', 'Univariaattianalyysissä havaittiin, että korkea NLR-taso oli yhteydessä alhaisempaan taudista vapaaseen eloonjäämiseen (DFS) (HR: 3,385, 95 % CI: 1,073-10,678, P=0,037) ja alhaisempaan kokonaiseloonjäämiseen (OS) (HR: 12,836, 95 % CI: 1,615-101,990, P=0,016). Optimaalinen NLR-kynnysarvo 4,1 pystyi osittamaan potilaat, joilla oli suuri uusiutumisen tai etäpesäkkeiden (P=0,026) ja kuoleman (P=0,006) riski. Samaan aikaan NLR-arvo >4,1 näillä potilailla liittyi suurempaan kasvaimen kokoon (P=0,035) ja pidemmälle edenneisiin Masaoka-vaiheisiin (P=0,040) verrattuna NLR-arvoon ≤4,1. PLR-arvo ja muut muuttujat eivät kuitenkaan olleet merkittävästi yhteydessä kateenkorvan karsinoomapotilaiden eloonjäämiseen.

**Tulos**

Onko preoperatiivisen neutrofiili-lymfosyyttisuhteen ennusteellinen arvo parempi kuin verihiutaleiden ja lymfosyyttien suhde eloonjäämisen kannalta potilailla, joille tehtiin kateenkorvan karsinooman täydellinen resektio?

**Esimerkki 9.981**

Angiotensiini II (AngII), reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) vasokonstriktiivinen peptidi, edistää maksan fibrogeneesiä ja indusoi mikroRNA-21 (mir-21) -ekspressiota. Angiotensiini-(1-7) [Ang-(1-7)] on RAS:n peptidi, joka vaimentaa maksan fibroosia. Hiljattain raportoitiin, että NOD-tyyppinen reseptoriperheen pyriinidomeenia sisältävä 3 (NLRP3) inflammasomi osallistuu maksan fibroosiin. On kuitenkin edelleen epäselvää, miten mir-21 välittää AngII:n aiheuttamaa NLRP3-inflammasomin aktivoitumista. Tutkimme AngII-indusoidun mir-21:n roolia NLRP3-inflammasomi/IL-1β-akselin säätelyssä maksan fibroosissa.", "In vivo, verenkierrossa oleva mir-21 oli säännelty ylöspäin potilailla, joilla oli maksan fibroosi, ja se korreloi positiivisesti maksan fibroosin ja hapettumisen kanssa. Ang-(1-7)-hoito esti mir-21:n, NLRP3-inflammasomin ja maksan fibroosin sappiteiden ligatoinnin (BDL) tai AngII-infuusion jälkeen. Mir-21:n estäminen tukahdutti Smad7/Smad2/3/NOX4-, Spry1/ERK/NF-κB-reittiä, NLRP3-inflammasomia ja AngII-infuusion aiheuttamaa maksan fibroosia. In vitro AngII sääteli mir-21:n ilmentymistä Smad7:n ja Spry1:n kohdistumisen kautta primaarisissa maksan tähtipesäkkeissä (HSC). Ang-(1-7) sitä vastoin tukahdutti mir-21:n ilmentymistä ja AngII:n indusoimaa hapettumista. Mir-21:n yliekspressio edisti hapettumista, ja kollageenin tuotanto lisäsi AngII:n vaikutusta NLRP3-inflammasomin aktivoitumiseen Spry1/ERK/NF-κB-, Smad7/Smad2/3/NOX4-reittien kautta. Mir-21:n alasäätelyllä oli kuitenkin päinvastaisia vaikutuksia.

**Tulos**

Välittääkö microRNA-21 Angiotensiini II: n aiheuttamaa maksan fibroosia aktivoimalla NLRP3-inflammasomi / IL-1β-akselia Smad7- ja Spry1-kohteiden kautta?

**Esimerkki 9.982**

Verihiutaleilla rikastetun plasman (PRP) hoidosta on tullut yhä suositumpi ortopedian ja urheiluvammojen hoito, ja kliinisesti saatavilla on erilaisia PRP-valmistusmenetelmiä. PRP:n laadun erot lukuisten valmistusmenetelmien välillä ovat kuitenkin edelleen epäselviä. Erityisesti leukosyyttien sisällyttämisestä PRP-tuotteeseen saatava hyöty on edelleen kiistanalainen, ja vain harvoissa tutkimuksissa on arvioitu verihiutaleiden ja leukosyyttien vuorovaikutuksen vaikutuksia kasvutekijäpitoisuuksiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli vertailla PRP-tuotteiden biologisia ominaisuuksia keskittyen leukosyyttipitoisuuteen ja -koostumukseen.", "Leukosyyttipitoinen (LR) PRP, leukosyyttipitoinen (LP) PRP ja puhdas PRP valmistettiin kuuden terveen miespuolisen vapaaehtoisen (keski-ikä 31,3 vuotta) henkilön perifeerisestä verestä. Verihiutaleiden, leukosyyttien, erytrosyyttien, kasvutekijöiden (transformoiva kasvutekijä-beeta 1: TGF-β1; fibroblastikasvutekijä-basic: FGF-b; verihiutaleista peräisin oleva kasvutekijä-BB: PDGF-BB; verisuonten endoteelin kasvutekijä: VEGF) ja matriksin metalloproteinaasi-9 (MMP-9) mitattiin kustakin PRP-näytteestä. Verihiutaleiden ja leukosyyttien välinen vuorovaikutus huomioon ottaen verihiutaleiden/leukosyyttien ja kasvutekijöiden/MMP-9:n välisiä korrelaatioita analysoitiin käyttämällä osittaisia korrelaatiokertoimia.", "Verihiutaleiden pitoisuudet eivät eronneet toisistaan PRP:n kolmella valmistusmenetelmällä. Sitä vastoin leukosyyttikonsentraatio oli dramaattisesti erilainen: 14,9\xa0±\xa04,5 (10(3)/μl) LR-PRP:ssä, 2,4\xa0±\xa01,3 (10(3)/μl) LP-PRP:ssä, 0,2\xa0±\xa00,2 (10(3)/μl) puhtaassa PRP:ssä. Verihiutalepitoisuus korreloi positiivisesti kaikkien kasvutekijöiden kanssa. Toisaalta leukosyyttikonsentraatio korreloi positiivisesti PDGF-BB:n ja VEGF-konsentraation kanssa, kun taas se korreloi negatiivisesti FGF-b:n kanssa. Katabolisten tekijöiden osalta MMP-9-pitoisuus korreloi voimakkaasti leukosyyttipitoisuuden kanssa, kun taas verihiutaleiden ja MMP-9-pitoisuuksien välillä ei ollut korrelaatiota.

**Tulos**

Vaikuttaako leukosyyttien pitoisuus ja koostumus trombosyyttipitoisessa plasmassa ( PRP ) kasvutekijä- ja proteaasipitoisuuksiin?

**Esimerkki 9.983**

Antibioottiresistenssi on haaste pitkäaikaishoitolaitoksissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa, että uudenlainen, vähän invasiivinen ohjelma, joka ei häiritse päivittäisiä toimintoja tai sosiaalista kanssakäymistä, voisi vähentää metisilliinille resistentin Staphylococcus aureus -bakteerin (MRSA) aiheuttamaa tautia.", "Tämä oli prospektiivinen, klusterirandomisoitu, ei-sokkoutettu tutkimus, joka aloitettiin kolmessa pitkäaikaishoidon laitoksessa. Vuoden 1 aikana yksiköt ryhmiteltiin hoitotyypin mukaan ja satunnaistettiin interventioon tai kontrolliin. Vuoden 2 aikana kaikki yksiköt siirrettiin interventioon, joka koostui yleisestä dekolonisaatiosta, jossa käytettiin intranasaalista mupirosiinia ja kaksi kertaa suoritettua klooriheksidiinikylpyjä (2 dekolonisaatio-kylpyjaksoa 1 kuukauden välein) interventiojakson alussa. Tämän jälkeen ensimmäisen dekolonisaation jälkeen kaikki potilaat seulottiin paikan päällä reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla, ja MRSA-positiiviset potilaat dekolonisoitiin, mutta niitä ei eristetty. Yksiköt saivat vuosittain ohjeita käsihygieniasta. Tasopintojen tehostettu valkaisupyyhintäpuhdistus tehtiin 4 kuukauden välein.", "Testejä tehtiin 16 773 kappaletta. MRSA-tartuntojen määrä väheni 65 prosenttia lähtötilanteen (44 tartuntaa 365 809 potilasvuorokauden aikana) ja vuoden 2 (12 tartuntaa 287 847 potilasvuorokauden aikana; P\u2009<.001) välisenä aikana; merkittävää vähenemistä havaittiin jokaisessa pitkäaikaishoitolaitoksessa (P\u2009<.03).

**Tulos**

Onko metisilliinille vastustuskykyisen Staphylococcus aureus -infektion vähentäminen pitkäaikaishoidossa mahdollista säilyttäen samalla potilaiden sosialisaatio : prospektiivinen satunnaistettu kliininen tutkimus?

**Esimerkki 9.984**

Nykyaikaisesta antiretroviraalihoidosta huolimatta HIV:hen liittyvä neuropatia on yksi yleisimmistä, invalidisoivimmista ja hoitoresistentimmistä HIV-taudin komplikaatioista. Distaalisen neuropaattisen kivun esiintyminen ja voimakkuus ei täysin selity perifeerisen hermovaurion asteella. Aivojen rakenteen parempi ymmärtäminen HIV:n distaalisen neuropaattisen kivun yhteydessä voi auttaa selittämään, miksi osa HIV:n neuropatiaa sairastavista potilaista raportoi kipua, kun taas suurin osa ei. Aiemmin raportoimme, että voimakkaampi distaalinen neuropaattinen kipu liittyi pienempään aivokuoren harmaan aineen kokonaistilavuuteen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mitkä aivokuoren osat ovat pienempiä.", "Aivojen rakenteellinen magneettikuvaus tehtiin HIV-positiivisille henkilöille, joilla oli ja ei ollut distaalista neuropaattista kipua ja jotka osallistuivat monipaikkaiseen (N\u2009=\u2009233) CNS HIV Antiretroviral Treatment Effects (CHARTER) -tutkimukseen. Voxel-pohjaista morfometriaa käytettiin alueellisten aivojen tilavuuksien tutkimiseen näissä aivojen rakennekuvissa.", "Vasemmanpuoleinen ventraalinen takakuori oli pienempi HIV-positiivisilla henkilöillä, joilla oli distaalista neuropaattista kipua, verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut distaalista neuropaattista kipua (huippu P\u2009=\u20090.017; huippu t\u2009=\u20095.15; MNI-koordinaatit x\u2009=\u2009-6, y\u2009=\u2009-54, z\u2009=\u200920). Alueelliset aivojen tilavuudet aivokuoren harmaan aineen rakenteissa, jotka tyypillisesti liittyvät kivun käsittelyyn, olivat myös pienemmät HIV-positiivisilla henkilöillä, joiden distaalisen neuropaattisen kivun intensiteettiluokitus oli korkeampi.

**Tulos**

Liittyykö hIV-distaalinen neuropaattinen kipu pienempään ventraaliseen posterioriseen cingulaariseen aivokuoreen?

**Esimerkki 9.985**

Lihasspesifinen RING-sormi (MuRF) -proteiiniperhe, joka koostuu E3-ubikitiiniligaaseista, on tärkeä lihaksen rakenteen ja toiminnan ylläpitämisessä. MuRF-proteiinit välittävät raidallisten lihasten sopeutumista stressiin. MuRF2 ja MuRF3 sitoutuvat mikrotubuluksiin ja osallistuvat sarkomeerien muodostukseen, ja niiden toiminnallinen redundanssi on huomattava. Ei kuitenkaan tiedetä, onko tällä redundanssilla merkitystä lihaksen toiminnalle in vivo. Tavoitteenamme oli tutkia MuRF2:n ja MuRF3:n yhteistoimintaa luurankolihaksessa ja sydämessä in vivo.", "MuRF2:n ja MuRF3:n kaksoiskopiointitiheät hiiret (DKO) luotiin ja luonnehdittiin fenotyyppisesti. Luustolihasta ja sydäntä tutkittiin morfologisilla mittauksilla, histologisilla analyyseillä, elektronimikroskopialla, immunoblottauksella ja reaaliaikaisella PCR:llä. Eristetyille lihaksille tehtiin in vitro -voimamittauksia. Sydämen toiminta määritettiin kaikukardiografialla ja toimivilla sydänvalmisteilla. Kardiomyosyyttien toiminta mitattiin in vitro. Mekanistisissa analyyseissä käytettiin soluviljelykokeita ja massaspektrometriaa.", "DKO-hiirillä todettiin proteiiniaggregaattimyopatia luurankolihaksessa. Maksimivoiman kehittyminen oli vähentynyt DKO:n soleus- ja extensor digitorum longus -lihaksissa. Lisäksi DKO soleus -lihaksessa ja extensor digitorum longus -lihaksessa tapahtui kuitutyyppien siirtyminen kohti hitaita/tyypin I kuituja. MuRF2- ja MuRF3-puutteisissa sydämissä systolinen ja diastolinen toiminta heikkeni. Lisäanalyysit paljastivat, että DKO-sydämen fenotyypin mahdollisina syinä olivat lisääntynyt myosiinin raskaan ketjun isomuodon beta/hidas ilmentyminen ja häiriintynyt kalsiumin käsittely.

**Tulos**

Ylläpitävätkö lihasten RING-sormet 2 ja 3 raidallisen lihaksen rakennetta ja toimintaa?

**Esimerkki 9.986**

Ahmimista sääteleviä hermoverkkoja ei ole vielä tunnistettu, ja ahmimisen tehokkaat hoidot ovat rajalliset.", "Yhdistimme neuroanatomisia, farmakologisia, elektrofysiologisia, Cre-lox- ja kemogeneettisiä lähestymistapoja tutkiaksemme 5-hydroksitryptamiinin (5-HT) 2C-reseptorin (5-HT) toimintoja.", "Osoitimme, että 5-HT stimuloi DA:n neuraalista aktiivisuutta 5-HT:n kautta.

**Tulos**

Estääkö serotoniini 2C -reseptoreiden aktivointi dopamiinineuroneissa hiirten syömisen kaltaista syömistä?

**Esimerkki 9.987**

Transannulaarinen paikkaus (TAP) liittyy usein primaarikorjauksiin (PR) oireisilla vastasyntyneillä, joilla on Fallot'n tetralogia (TOF). Jos systeemi-keuhkosuntti (SPS) helpottaa keuhkovaltimoläpän rengasrungon (PVA) kasvua, potilaat, joiden PVA on marginaalisesti pieni, voisivat hyötyä vaiheittaisesta korjauksesta TAP:n riskin pienentämiseksi.", "Niistä 216 TOF-lapsen lapsesta, joille tehtiin kirurginen toimenpide tammikuun 2004 ja joulukuun 2013 välisenä aikana, 29 lapselle tehtiin SPS ja sen jälkeinen korjaus (SPS-ryhmä), kun taas 187 lapselle tehtiin PR (PR-ryhmä). PVA:n mediaani-ikä ja PVA:n Z-pisteytys (PVA [Z]) SPS:n yhteydessä olivat 32 päivää ja \xa0-3,5. SPS:n jälkeen tapahtui yksi myöhäinen kuolema ja yksi seurantatappio, ja PVA:n säilyminen korjauksessa saavutettiin 16 potilaalla (16 potilasta 29:stä; 55 %).", "Moninkertainen regressioanalyysi osoitti, että SPS:n suorittaminen oli ainoa PVA:n (Z) nousun indikaattori koko kohortissa (n\xa0= 216). Sekamuotoisen lineaarisen regression mukaan PVA (Z) kasvoi merkittävästi SPS:n asettamisen jälkeen (-3,6\xa0+ 0,2\*kesto kuukausina, p\xa0= 0,001), kun taas PVA:n (Z) paria edeltävät muutokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä PR-ryhmässä (p\xa0= 0,7), ja ryhmien välinen ero oli merkittävä (p < 0,001). Vastaanottajan käyttöominaiskäyrän analyysi osoitti, että TAP:n asettaminen on odotettavissa, kun prehuntin PVA (Z) on pienempi kuin \xa0-4,2 (käyrän alle jäävä alue: 0,82; 95 prosentin luottamusväli: 0,62-1,00; herkkyys 100 %; spesifisyys 73 %).

**Tulos**

Helpottaako systeemi-keuhkoshuntti keuhkovaltimon rengasrungon kasvua potilailla, joilla on Fallot'n tetralogia?

**Esimerkki 9.988**

Määrittää diagnostisen ureteroskopian vaikutus intravesikaaliseen uusiutumiseen potilailla, joilla on ylemmän traktin uroteelikarsinooma (UTUC) radikaalin nefroureterec¬tomian (RNU) jälkeen.", "Suoritimme retrospektiivisen analyysin 664 potilaasta, jotka hoidettiin RNU:lla UTUC:n vuoksi kesäkuusta 2000 joulukuuhun 2011, pois lukien potilaat, joilla oli samanaikainen/ennakkoisempi virtsarakon kasvain.". Näistä 664 potilaasta 81:lle tehtiin di¬agnostinen ureteroskopia (URS). Analysoimme diagnostisen ureteroskopian vaikutusta laskimonsisäiseen uusiutumiseen (IVR) Kaplan-Meierin menetelmällä. Riippumattomien riskitekijöiden määrittämiseksi käytettiin univariaatti- ja monimuuttuja-analyysejä.", "Seuranta-ajan mediaani oli 48 kuukautta (interkvartiiliväli (IQR): 31- 77 kuukautta). Potilailla, joille tehtiin ureteroskopia, oli todennäköisemmin pieni (p<0,01), varhaisvaiheessa oleva (p=0,019), multifokaalinen (p=0,035) ja virtsanjohtimen kasvain (p<0,001). IVR:ää esiintyi 223 potilaalla seurannan aikana keskimäärin 17 kuukauden kuluessa (IQR: 7-33). Potilailla, joille ei tehty preoperatiivista ureteroskopiaa, oli tilastollisesti merkitsevästi parempi 2-vuotinen (79,3 % ± 0,02 vs. 71,4 % ± 0,02, p<0,001) ja 5-vuotinen intravesikaalinen uusiutumasta vapaa elossaololuku (64,9 % ± 0,05 vs. 44,3 % ± 0,06, p<0,001) kuin potilailla, joille ei tehty ureteroskopiaa. Monimuuttuja-analyysissä diagnostinen ureteroskopia (p=0,006), useat kasvaimet (p=0,001), kasvaimen koko <3 cm (p=0,008), matala-asteinen (p=0,022) ja pN0-vaiheen kasvain (p=0,045) olivat riippumattomia IVR:n ennustajia.

**Tulos**

Liittyykö diagnostinen ureteroskopia ylemmän traktin uroteelikarsinooman diagnostiikka itsenäisesti intravesikaaliseen uusiutumiseen radikaalisen nefroureterektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.989**

Keuhkojen adenokarsinoomat, joissa on mutaatioita epidermisen kasvutekijän reseptorissa (EGFR), ovat saaneet ennennäkemättömän hyvän vasteen EGFR:n vastaiseen kohdennettuun hoitoon. Ajan myötä nämä kasvaimet kehittävät kuitenkin poikkeuksetta resistenssin näitä lääkkeitä vastaan. Lähdimme tutkimaan vaihtoehtoisia hoitokeinoja näille kasvaimille.", "Tutkiaksemme EGFR-mutaatioiden aiheuttaman keuhkojen adenokarsinooman immunologisia taustatekijöitä käytimme bi-transgeenistä hiirimallia, jossa ihmisen EGFR-mutaatiogeeni ilmentyy valikoivasti keuhkoissa.", "Keuhkojen adenokarsinooman EGFR-onkogeenista riippuvainen eteneminen ja remissio riippuivat vastaavasti alveolimakrofagien laajenemisesta ja supistumisesta, ja makrofagien laajenemisen taustalla oleva mekanismi oli paikallinen proliferaatio. Kasvainta kantavissa hiirissä alveolaariset makrofagit alensivat MHC-II:n ja kustannusmuodostavien molekyylien pintaekspressiota, lisäsivät CXCL1:n, CXCL2:n ja IL-1RA:n tuotantoa ja lisäsivät fagosytoosia. Alveolaaristen makrofagien vähentäminen kasvainta kantavissa hiirissä johti kasvainten määrän vähenemiseen, mikä osoittaa näiden solujen kriittistä roolia EGFR-mutaatioiden aiheuttaman adenokarsinooman kehittymisessä. Hiirten hoitaminen EGFR:ään kohdistuvilla kliinisillä lääkkeillä (erlotinibi ja setuksimabi) johti alveolimakrofagien merkittävään vähenemiseen näissä hiirissä. Aktivoituneiden alveolaaristen makrofagien mRNA-signatuuri oli hallitseva ihmisen EGFR-mutaatioita sisältävissä keuhkojen adenokarsinoomissa, ja tämän alveolaaristen makrofagien aktivoitumisen signatuurin esiintyminen liittyi epäsuotuisaan eloonjäämiseen EGFR-mutaatioita sisältävän keuhkojen adenokarsinooman vuoksi resektioon joutuneilla potilailla.

**Tulos**

Ohjaavatko alveolaariset makrofagit EGFR-mutaatioiden aiheuttaman keuhkojen adenokarsinooman etenemistä?

**Esimerkki 9.990**

Liian pitkä aika keuhkotuberkuloosin (PTB) oireiden ilmaantumisen ja diagnoosin välillä lisää tartunnan leviämistä ja tartuntariskiä yhteisössä sekä taudin vakavuutta ja kuolleisuutta. Tyypin 2 diabetes mellitusta (T2DM) sairastavilla on suurempi riski sairastua PTB:hen. T2DM:n vaikutusta PTB:n viivästyneeseen diagnoosiin ei kuitenkaan täysin tunneta. Tässä tutkimuksessa selvitettiin hyperglykemian (diabetes ja prediabetes) ja muiden tekijöiden vaikutuksia PTB-potilaan viivästymiseen Kiinan maaseudulla.", "Tässä yhteisöpohjaisessa tutkimuksessa piirikunnan tuberkuloosipoliklinikoilla hiljattain diagnosoidut ≥16\u2009-vuotiaat PTB-potilaat rekrytoitiin peräkkäin syyskuun 2011 ja joulukuun 2013 välisenä aikana. Kaikilta tutkittavilta määritettiin paastoverensokeri, ja perustietojen keräämiseen käytettiin strukturoitua kyselylomaketta.", "2280 potilaasta 605:llä (26,5 \xa0 %) oli hyperglykemia. Terveydenhuoltoon hakeutumiseen kuluneen ajan mediaani (interkvartiiliväli) oli 44 (59) päivää. Terveydenhuoltoon hakeutuminen viivästyi 1754 tutkittavalla, ja hyperglykemia liittyi itsenäisesti lisääntyneeseen todennäköisyyteen (kertoimen suhde 2,10; 95 \xa0 %:n luottamusväli 1,49-2,97), että potilas hakeutui hoitoon myöhässä ≥30 \u2009-vuotiailla tutkittavalla. Muita potilaan viivästymiseen liittyviä tekijöitä olivat yskä, yöhikoilu ja tiedon puute tuberkuloosin tyypillisistä oireista. Verenmyrkytyksen alkaminen korreloi negatiivisesti potilaan viivästymisen kanssa.

**Tulos**

Liittyykö hyperglykemia lisääntyneeseen riskiin, että potilaan hoito viivästyy keuhkotuberkuloosissa maaseudulla?

**Esimerkki 9.991**

KPC:tä tuottavan Klebsiella pneumoniae -bakteerin (KPCKP) aiheuttamiin invasiivisiin infektioihin liittyy erittäin korkea kuolleisuus. Koska infektiota edeltää yleensä peräsuolen kolonisaatio, tutkimme, oliko aminoglykosideja sisältävällä dekolonisaatiohoidolla (DT) suojaava vaikutus valituilla potilailla.", "Potilaita, joilla oli kolonisaatio peräsuolessa kolistiinille resistentillä KPCKP:llä ja joilla oli suuri riski sairastua infektioon (neutropenian, leikkauksen, aiempien toistuvien KPCKP-infektioiden tai monien liitännäissairauksien vuoksi), seurattiin 180 päivän ajan. Cox-regressioanalyysia, johon sisältyi propensity score, käytettiin tutkimaan kahden suoliston dekolonisaatiohoidon vaikutuksen vaikutusta kuolleisuuteen, KPCKP-infektioiden riskiin ja mikrobiologiseen onnistumiseen. Tutkimus rekisteröitiin ClinicalTrials.gov-sivustolle (NCT02604849).", "Tutkimusnäyte käsitti 77 kolonisoitunutta potilasta, joista 44 (57,1 %) sai DT:tä. Kolonisaation purkamiseen liittyi 180 päivän seurannassa monimuuttuja-analyyseissä pienempi kuolleisuusriski (HR 0,18; 95 % CI 0,06-0,55) ja pienempi KPCKP-infektioiden riski (HR 0,14; 95 % CI 0,02-0,83) sekä lisääntynyt mikrobiologinen onnistuminen (HR 4,06; 95 % CI 1,06-15,6). Gentamisiinihoitoon liittyi erityisesti pienempi raakakuolleisuuden riski (HR 0,15; 95 % CI 0,04-0,54), pienempi KPCKP-infektioiden riski (HR 0,86; 95 % CI 0,008-0,94) ja lisääntynyt mikrobiologinen vaste 180 päivän seurannassa (HR 5,67; 95 % CI 1,33-24,1). Neomysiini-/streptomysiinihoitoon liittyi vain pienempi raakakuolleisuuden riski (HR 0,22; 95 % CI 0,06-0,9).

**Tulos**

Liittyykö suun kautta tapahtuva puhdistaminen aminoglykosideilla pienempään kuolleisuus- ja infektioriskiin korkean riskin potilailla, jotka ovat kolonisoituneet kolistiinille resistentillä , KPC:tä tuottavalla Klebsiella pneumoniae -bakteerilla?

**Esimerkki 9.992**

Diabeettiseen kardiomyopatiaan (DCM) liittyy tukahdutettua autofagiaa ja lisääntynyttä apoptoosia sydämessä, vaikka näiden kahden välinen vuorovaikutus on edelleen vaikeasti selvitettävissä. Nisäkkään steriili 20:n kaltaisen kinaasi 1:n kyky säädellä sekä autofagiaa että apoptoosia sai meidät tutkimaan sitä mahdollisena ehdokkaana DCM:n etenemisessä.", "Villiä tyyppiä oleville, Mst1:n (tunnetaan myös nimellä Stk4) siirtogeenisille ja Mst1-knockout-hiirille annettiin streptotsotosiinia kokeellisen diabeteksen aiheuttamiseksi. Lisäksi viljellyille vastasyntyneiden hiirten kardiomyosyyteille tehtiin simuloitua diabetesta mekanismien kartoittamiseksi.", "Mst1:n tyrmäys lievitti, kun taas Mst1:n yliekspressio pahensi diabeteksen aiheuttamaa sydämen toimintahäiriötä.". Diabeettisilla Mst1-siirtogeenisillä hiirillä oli vähentynyt LC3-ekspressio ja lisääntynyt proteiinien aggregaatio. Sitä vastoin diabeettisilla Mst1-knockout-hiirillä havaittiin tyypillisiä autofagosomeja, joissa LC3-ekspressio lisääntyi ja proteiinien aggregaatio väheni. Mst1:n alaregulaatio edisti autofagista virtausta, kuten osoitti lisääntynyt LC3-II ja vähentynyt p62-ekspressio bafilomysiini A1:n läsnäollessa. Lisäksi Mst1:n yliekspressio lisäsi, kun taas Mst1:n tyrmäys vähensi kardiomyosyyttien apoptoosia sekä in vivo että in vitro. Koimmunoprecipitaatiomääritykset osoittivat, että Mst1:n yliekspressio edisti Beclin1:n sitoutumista B-solulymfooma 2:een (Bcl-2) ja indusoi Bcl-2:n dissosioitumista Baxista diabeettisilla hiirillä. Sitä vastoin Mst1:n tyrmäys häiritsi Beclin1-Bcl-2-kompleksia ja lisäsi Bcl-2:n ja Baxin välistä vuorovaikutusta.

**Tulos**

Sääteleekö mST1 koordinoidusti autofagiaa ja apoptoosia diabeettisessa kardiomyopatiassa hiirillä?

**Esimerkki 9.993**

Tutkia sulforafaanin (SFN) vaikutuksia hermosolujen apoptoosiin hippokampuksessa ja muistin heikkenemiseen diabeettisilla rotilla.", "Kolmekymmentä urosrottaa jaettiin satunnaisesti normaaliin kontrolliryhmään, diabeettiseen malliin ja SFN-hoitoryhmiin (N = 10 kussakin ryhmässä). Diabeettisen mallin luomiseksi käytettiin streptotsotosiinia (STZ). Oppimisen ja muistin testaamiseksi käytettiin Morrisin vesilabyrintti-tehtävää. Tunel-määritystä käytettiin apoptoosin havaitsemiseksi hippokampuksessa. Kaspaasi-3:n ja myelooisen soluleukemian 1 (MCL-1) ilmentymät havaittiin western blotting -menetelmällä. Neurotrofisten tekijöiden tasot ja AKT/GSK3β-reitti havaittiin myös.", "Verrattuna normaaliin kontrolliin oppiminen ja muisti olivat ilmeisesti heikentyneet, ja kaspaasi-3:n regulaatio oli lisääntynyt ja MCL-1:n regulaatio vähentynyt diabeettisilla rotilla. Apoptoottisia neuroneja havaittiin myös CA1-alueella diabeettisen mallinnuksen jälkeen. Sitä vastoin SFN-hoito esti muistin heikkenemisen ja vähensi hippokampuksen neuronien apoptoosia. SFN vaimensi myös kaspaasi-3:n ja MCL-1:n epänormaalia ilmentymistä diabeettisessa mallissa. Mekaanisesti SFN-hoito kumosi diabeettisen mallinnuksen aiheuttaman p-Aktin, p-GSK3β:n, NGF:n ja BDNF:n ilmentymien vähenemisen.

**Tulos**

Estääkö sulforafaani neuronaalista apoptoosia ja muistin heikkenemistä diabeettisilla rotilla?

**Esimerkki 9.994**

Perinataalinen asfyksia ja sitä seuraava reoksigenaatio muuttavat solujen ja elinten antioksidanttikapasiteettia.', 'Analysoida antioksidantti N-asetyylikysteiiniamidin (NACA) neuroprotektiivista vaikutusta perinataalisen hypoksia-reoksygenoinnin jälkeen painottaen proinflammatorisia sytokiineja ja transkriptiotekijää NF-x03BA;B vastasyntyneiden sikojen prefrontaalisessa aivokuoressa.', 'Kaksikymmentäyhdeksän vastasyntynyttä sikaa, jotka olivat iältään 12-36 tunnin ikäisiä, altistettiin maailmanlaajuiselle hypoksialle ja hyperkapnialle. Yksi näennäisryhmä (n = 5) ja 2 koeryhmää (n = 12) altistettiin 8 % hapelle, kunnes emäsylijäämä oli -20 mmol/l tai keskimääräinen valtimoverenpaine laski <20 mm Hg:iin (asfyksia NACA:lla tai suolaliuoksella). Sikoja tarkkailtiin 9,5 tunnin ajan hypoksian jälkeen. Näytteet prefrontaalisesta aivokuoresta ja plasmasta analysoitiin.", "Aivokuori: interventioryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa IL-1β:n, IL6:n, TNFα:n, MMP2:n, MMP9:n tai IL18:n mRNA-ekspressiossa. Hypoksia-reoksigenisaatiolle ja NACA-hoidolle altistuneilla sioilla (NACA-siat) IL-1β:n proteiinipitoisuus oli merkittävästi pienempi kuin suolaliuoksella hoidetuilla sioilla (plasebokontrollit), 8,8 ± 3,9 pg/mg proteiinia verrattuna 16,8 ± 10,5 pg/mg proteiinia (p = 0,02). Transkriptiotekijä NF-x03BA;B:n aktivaatio (mitattuna fosforyloituneen p65Ser 536:n kertaisena muutoksena) väheni NACA-sioissa lumelääkekontrolleihin verrattuna (5,2 ± 4,3 vs. 16,0 ± 13,5; p = 0,02). Interventioryhmien välillä ei havaittu eroa aivojen histopatologian tai prefrontaalisesta aivokuoresta mitattujen 8-oksoguaniinipitoisuuksien osalta. Plasma: NACA-sikojen TNFα-pitoisuus väheni voimakkaammin ensimmäisten 30 minuutin aikana tukehtumisen jälkeen kuin plasebokontrolliryhmien: 36 (30-44) % verrattuna 24 (14-32) %:iin (p = 0,01).

**Tulos**

Onko n-asetyylikysteiiniamidilla mahdollisia neuroprotektiivisia vaikutuksia vastasyntyneillä sioilla perinataalisen asfyksian jälkeen?

**Esimerkki 9.995**

Prospektiivinen kohortti.", "Kyynärpään jäykkyys on yleisin haittavaikutus eristettyjen sädekehän pään murtumien jälkeen.", "Arvioida valmennuksen vaikutusta kyynärpään liikkeisiin saman toimistokäynnin aikana potilailla, joilla on tällaisia murtumia.", "Mukaan otettiin 49 aikuispotilasta, joilla oli minimaalisesti siirtynyt sädekehän pään murtuma 14 päivän kuluessa vammasta. Diagnoosin jälkeen mittasimme demografiset tiedot, katastrofiajattelun, terveysahdistuksen, masennusoireet, yläraajakohtaiset oireet ja vammautumisen, kivun sekä kyynärpään ja ranteen liikkeen. Potilasta opetettiin soveltamaan tehokasta venytystä kivusta huolimatta jäykkyyden rajoittamiseksi, ja kyynärpään liikkeet mitattiin uudelleen.", "Radiaalista poikkeamaa ja pronaatiota lukuun ottamatta liikemitat paranivat keskimäärin hieman mutta merkittävästi heti valmennuksen jälkeen. Kyynärpään fleksio parani 79 prosentista (110° ± 22°) vammattoman puolen arvosta 88 prosenttiin (122° ± 18°) valmennuksen jälkeen (P\xa0<\xa0.001); kyynärpään ojennus parani 71 prosentista (29° ± 14°) 78 prosenttiin (22° ± 15°) (P\xa0=\xa0.0012).

**Tulos**

Lisääkö valmennus potilailla, joilla on eristetty radiaalipään minimaalisesti siirtynyt murtuma, välittömästi liikelaajuutta?

**Esimerkki 9.996**

Vielä ei tiedetä, liittyykö peniksen korkeampi ihmisen papilloomaviruksen (HPV) viruskuormitus HPV:n poistuman alhaisempaan määrään.", "Tutkimme peniksen HPV16- ja HPV18-viruskuormituksen ja myöhemmän HPV:n poistuman välistä yhteyttä ympärileikkaamattomilla kenialaisilla miehillä.", "Osallistujat olivat ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) seronegatiivisia, seksuaalisesti aktiivisia, 18-24-vuotiaita miehiä, jotka oli satunnaistettu Kisumussa, Keniassa, suoritetun miesten ympärileikkaustutkimuksen kontrolliosaan. Miehet toimittivat kuoritut penissolut kahdesta anatomisesta kohdasta (glans/koronaalinen sulcus ja varsi) joka kuudes kuukausi kahden vuoden ajan. GP5+/6+-polymeraasiketjureaktiota käytettiin 44 HPV-DNA-tyypin tunnistamiseen. Ihmisen papilloomaviruksen viruskuorman testaus suoritettiin LightCylerin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiomäärityksellä; viruskuorma luokiteltiin korkeaksi (>250 kopiota/kaavinta) tai matalaksi (≤250 kopiota/kaavinta), kun kyse oli ei-kvantitatiivisista arvoista. HPV-viruskuorman ja HPV-puhdistuman välisen yhteyden tutkimiseen käytettiin Kaplan-Meier-menetelmää ja Cox-regressiomallinnusta.", "Analysoitiin yhteensä 1097 miestä, joilla oli 291 HPV16- ja 131 HPV18-kumulatiivista infektiota 24 kuukauden aikana. Ihmisen papilloomaviruksen puhdistuma 6 kuukauden kuluttua ensimmäisestä HPV-tunnistuksesta oli alhaisempi korkean ja matalan viruskuorman HPV16-infektioiden kohdalla (mukautettu riskisuhde [aHR], 0,65; 95 %:n luottamusväli [CI], 0,46-0,92)] ja varren HPV16-infektioiden kohdalla (aHR, 0,44; 95 %:n CI, 0,16-0,90) sekä HPV18-infektioiden kohdalla (aHR, 0,05; 95 %:n CI, 0,01-0,17).

**Tulos**

Liittyvätkö korkeammat HPV16- ja HPV18-penisviruskuormat ihmisen papilloomaviruksen vähenemiseen ympärileikkaamattomilla kenialaisilla miehillä?

**Esimerkki 9.997**

Aiempi systemaattinen katsaus osoitti, että atraumaattinen restauraatiohoito (ART) voi olla vaihtoehto okkluusio- ja poskionteloiden restaurointiin maitohampaissa; kuitenkin vain harvat tutkimukset täyttivät sisäänottokriteerit, jotta saataisiin korkeatasoista näyttöä.", "Päivitetään olemassa oleva systemaattinen katsaus ja vastataan kysymyksiin, jotka koskevat ART-korjausten eloonjäämisprosenttia verrattuna tavanomaiseen lähestymistapaan okkluusio- ja poskio- ja poskionteloiden poskio- ja poskionteloiden primaarimolaareissa.", "Haku laajennettiin alkuperäisen haun lisäksi PubMed/MEDLINE-tietokannan kautta helmikuuhun 2016 saakka. Lisäksi tehtiin hakuja Web of Science- ja EMBASE-tietokannoista. Sisäänottokriteereinä olivat systemaattisen katsauksen laajuuteen liittyvät aiheet. Otsikon ja tiivistelmän perusteella tehdyn valinnan jälkeen mahdollisesti soveltuvat artikkelit luettiin kokonaisuudessaan ja otettiin mukaan poissulkukriteerien mukaisesti. Meta-analyysi tehtiin siten, että lopputuloksena oli restaurointien eloonjäämisaste.", "Hakustrategian avulla löydettiin 560 mahdollisesti merkityksellistä tutkimusta alkuperäisen järjestelmällisen katsauksen 127 tutkimuksen lisäksi. Laadulliseen ja määrälliseen analyysiin otettiin mukaan yhteensä neljä artikkelia. Meta-analyysi ei osoittanut, että ART-menetelmän ja perinteisten menetelmien välillä olisi tilastollisesti merkitsevää eroa okkluusioproksimaalisten kaviteettien eloonjäämisasteessa (OR = 0,887, 95 % CI: 0,574-1,371).

**Tulos**

Onko aRT vaihtoehto okklusoproksimaalisten onteloiden korjaamiseen maitohampaissa - päivitetyn järjestelmällisen katsauksen ja meta-analyysin tulokset?

**Esimerkki 9.998**

Telomeraasi käänteisen transkriptaasin (TERT) promoottorimutaation on raportoitu olevan yhteydessä aggressiivisiin ominaisuuksiin erilaistuneessa kilpirauhassyövässä (DTC). Tässä tutkimuksessa tutkittiin TERT-promoottorimutaation tilaa etäpesäkkeisessä metastaattisessa DTC:ssä (DM-DTC) ja arvioitiin TERT-mutaation ja radioaktiivisen jodi-131:n (RAI) ottokyvyn välistä korrelaatiota sekä TERT-mutaation ja hoitovasteen välistä korrelaatiota.", "TERT-promoottori ja B-Raf-proto-onkogeenin (BRAF) V600E-mutaatio tutkittiin retrospektiivisesti 66:n DM-DTC:tä sairastaneen potilaan primaarikasvaimissa. Stimuloidun tyreoglobuliinin (sTg) muutokset, RAI-kuvauksen tila (avid tai ei-avid) ja muut kuvantamisnäytöt analysoitiin hoitovasteen arvioimiseksi. Seurannan mediaani oli 46,5 kuukautta (interkvartiiliväli 29,0-70,5 kuukautta), ja hoitovaste luokiteltiin taudin hallinnaksi ja refraktoriseksi.", "TERT-mutaatioiden esiintyvyys oli 22,73 % (15/66), joista C228T-mutaatio oli yleisempi (13/15) kuin C250T-mutaatio (2/15). TERT-mutaatioryhmässä 93,33 %:lla (14/15) havaittiin nouseva sTg. Tapauksissa, joissa molemmat mutaatiot olivat negatiivisia, sTg oli alentunut 78,12 prosentissa (25/32). TERT-mutaatio korreloi läheisesti huonon RAI-hoitovasteen kanssa (p＜0,001), ja kaikki 15 potilasta luokiteltiin RAI:lle refraktorisiksi, ja positiivinen ennustearvo oli 100 % seurannan loppupisteessä. TERT-mutaatio liittyi vanhempaan keski-ikään diagnoosin toteamishetkellä (p＜0,001), suurempaan kasvaimen keskihalkaisijaan (P = 0,013) ja suurempaan todennäköisyyteen sekä BRAF-mutaation samanaikaisesiintymiselle (P = 0,044) että RAI-refraktaarisuudelle (p＜0,001). Kuvantamisen puolikvantitatiivisen analyysin saaneiden 36 tapauksen osalta havaittiin, että TERT-mutaatio korreloi merkittävästi RAI:n ulkopuolelle jäämisen kanssa, ja keskimääräinen kasvaimen ja taustan (T/B) suhde (saatu RAI-hoidon jälkeisestä kokovartalokuvauksesta) oli paljon pienempi kuin TERT-villi-tyypin (p＜0,001). Lisäksi DM-DTC-potilailla, joilla oli TERT-mutaatio, oli suurempi todennäköisyys menettää RAI-aviditeetti ensimmäisen RAI-hoidon aikana kuin potilailla, joilla oli vain BRAF-mutaatio (8/8 vs. 5/11, Fisherin tarkka testi, P = 0,018).

**Tulos**

Ennustaako tERT-promoottorimutaatio radiojodirefraktäärisyyttä etämetastaattisessa erilaistuneessa kilpirauhassyövässä?

**Esimerkki 9.999**

Arvioida tyreoglobuliinin (Tg) luotettavuutta joditilanteen merkkiaineena raskauden aikana.", "Tutkimukseen osallistui 299 naista, jotka olivat iältään 30,5 ± 4,8-vuotiaita (keskiarvo ± SD).", "Jokaiselta tutkittavalta mitattiin virtsan jodikonsentraatio (UIC), seerumin tyreotropiini (TSH), Tg, vapaa tyroksiini (fT4), Tg-autovasta-aineet (TgAbs) ja ihmisen koriongonadotropiinipitoisuus (hCG). Jätimme analyysistä pois näytteet, joissa oli lisääntyneitä TgAbs-arvoja.", "WHO:n kriteerien mukaan tutkimusväestö oli jodipuutteinen jokaisella raskauskolmanneksella. Seerumin Tg-pitoisuudet eivät eronneet toisistaan raskauden kolmen raskauskolmanneksen aikana. Seerumin hCG-tasot laskivat merkittävästi raskauden edetessä. Tg:n ja UIC:n välillä havaittiin heikko, merkitsevästi negatiivinen korrelaatio (rajoittuen kolmanteen raskauskolmannekseen) (ρ = -0,187, p = 0,039). Seerumin fT4 laski raskauden edetessä ja TSH nousi. Seerumin fT4 korreloi negatiivisesti TSH:n kanssa (ρ = -0,161, p = 0,006) ja positiivisesti hCG:n kanssa (ρ = +0,165, p = 0,005). Tg:n moninkertainen regressioyhtälö hCG:n, TSH:n, UIC:n ja raskaustrimesterin perusteella oli merkitsevä mutta heikko (F = 4,057, p = 0,003; R(2) = 0,055), hCG:n ollessa merkitsevä Tg:n ennustaja (p log hCG:lle = 0,041).

**Tulos**

Onko seerumin tyroglobuliinipitoisuus heikko joditilanteen merkkiaine raskaana olevassa väestössä, jolla on jodin puute?

**Esimerkki 9.1000**

Kilpirauhassyöpä on yleisin hormonitoimintaan liittyvä pahanlaatuinen sairaus. Kilpirauhassyövän geneettisen perustan ymmärtämisessä saavutettu edistys on paljastanut useiden geenien mahdollisen osallisuuden kilpirauhaskasvainten muodostumiseen. Mutaatioita suksiinidehydrogenaasi alatyyppi B:tä (SDHB) koodaavassa geenissä on todettu olevan papillaarisen kilpirauhassyövän (PTC) taustalla. Sukkinaattidehydrogenaasi (SDH) on heterotetrameerinen proteiini, joka koostuu neljästä alayksiköstä, SDHA:sta, SDHB:stä, SDHC:stä ja SDHD:stä, ja se osallistuu sekä elektronin kuljetusketjuun että trikarboksyylihappokiertoon. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida SDHA-, SDHB-, SDHC- ja SDHD-geenien varianttien ja tutun PTC:n välistä yhteyttä suuressa brasilialaisessa perheessä.', 'Neljä PTC-potilasta, yksi PTC-potilas, jolla oli PTC ja gastrointestinaalinen stroomakasvain (GIST), yksi GIST-potilas ja heidän sukulaisensa - joista useilla oli erilaisia kilpirauhasongelmia - brasilialaisesta suurperheestä seulottiin SDHx-geenien geneettisten variaatioiden varalta polymeraasiketjureaktio-single-stranded conformational polymorphism -menetelmällä ja suoralla sekvensoinnilla.', 'Ainoastaan yksi harvinainen variaatio SDHA:ssa löydettiin joiltakin suvun jäseniltä, mutta se ei segregaationa taudin kanssa. Muita näiden geenien geneettisiä variantteja ei havaittu perheenjäsenillä, joilla oli PTC ja/tai GIST.

**Tulos**

Liittyykö suuressa brasilialaisessa perheessä esiintyvä tuttu papillaarinen kilpirauhaskarsinooma sukkinaattidehydrogenaasivirheisiin?

**Esimerkki 9.1001**

Läpän interstitiaaliset solut ovat aktiivisia ja aggressiivisia toimijoita aorttaläpän kalkkeutumisessa, mutta niiden dynaamista vaikutusta mekaanisesti aiheutettuun kalkkiperäiseen uudelleenmuodostukseen ei tunneta hyvin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää venttiilin interstitiaalisolujen ja kalkkeutumismekaniikan välistä palautesilmukkaa käyttämällä uutta kolmiulotteista viljelyjärjestelmää, joka mahdollistaa solujen, taudin ja mekaanisen venttiiliympäristön aktiivisen vuorovaikutuksen tutkimisen.", "Suunnittelimme ja luonnehdimme uudenlaisen bioreaktorijärjestelmän, jonka avulla voidaan kvantifioida aorttaläpän interstitiaalisolujen supistuvuutta kolmiulotteisissa hydrogeeleissä kontrolloiduissa ja osteogeenisissä olosuhteissa 14 päivän ajan. Interstitiaaliset solut osoittivat huomattavaa kykyä käyttää kontraktiovoimaa ympäristöönsä ja kohdistaa kollageenikuituja jännityksen suuntaan. Osteogeeninen ympäristö häiritsi interstitiaalisten solujen supistumiskykyä ja johti kollageenimatriksin epäjärjestykseen, mikä lisäsi αSMA:n, TGF-β:n ja Runx2:n määrää sekä kalkkikertymien muodostumista. Mielenkiintoista on, että myös RhoA lisääntyi osteogeenisessä tilassa, mikä viittaa venttiilin interstitiaalisolujen mekaanisen aktiivisuuden poikkeavaan hyperaktivoitumiseen sairaudessa. Tämä vahvistettiin RhoA:n estokokeilla. RhoA:n estäminen samanaikaisesti osteogeenisen hoidon kanssa vähensi pro-osteogeenistä signalointia ja kalkkikyhmyjen muodostumista. Ajan kulun korrelaatioanalyysi osoitti merkittävän korrelaation kollageenikuitujen interstitiaalisten solujen uudelleenmuodostuksen ja kalkkiutumistapahtumien välillä.

**Tulos**

Ohjaako venttiilin interstitiaalisten solujen jännityshomeostaasi kalkkeutumista ja solunulkoisen matriksin uudelleenmuodostusprosesseja RhoA-signaloinnin kautta?

**Esimerkki 9.1002**

Useiden 5,8-dimetoksi-1,4-naftokinoni (DMNQ) -johdannaisten vaikutusten todentaminen LPS:n aiheuttamaan NO-tuotantoon, solujen ROS-tasoihin ja sytokiinien ilmentymiseen BV-2-mikrogliasoluissa.", "Solujen elinkelpoisuuden ja apoptoosin sekä solujen ROS-tasojen arvioimiseksi tehtiin MTT-määritys ja FACS-virtaussytometria.". Tässä tutkimuksessa käytettiin myös semi-kvantitatiivista RT-PCR- ja Western blotting -menetelmää pro-inflammatoristen sytokiinien ja solujen signaalireittien ilmentymisen tutkimiseksi.", "Kuudesta äskettäin syntetisoidusta DMNQ-johdannaisesta 2-sykloheksyyliamino-5,8-dimetoksi-1,4-naftokinoni (R6) esti merkittävästi NO-tuotantoa, solujen ROS-tasoja ja sytokiinien ilmentymistä BV-2-mikroglukoosisoluissa, joita LPS stimuloi. Signaalitutkimus osoitti, että R6-yhdisteen käsittely alensi myös merkittävästi LPS:n aiheuttamaa MAPK:ien (ERK, JNK ja p38) fosforylaatiota (ERK, JNK ja p38) ja vähensi IκB-α:n hajoamista BV2-mikrogliasoluissa.

**Tulos**

Estääkö 2-sykloheksyyliamino-5,8-dimetoksi-1,4-naftokinoni LPS-indusoimaa BV2-mikroglian aktivoitumista MAPK/NF-kB-signalointireittien kautta?

**Esimerkki 9.1003**

Tutkia makulareikäkirurgian kirurgisia tuloksia ilman kaasutamponaatiota tai postoperatiivista asentoa potilailla, joilla on vaiheen 3 ja vaiheen 4 makulareikiä, joiden keskimääräinen pohjan halkaisija on ≥500 μm.", "Retrospektiivinen toimenpidesarja.", "26 potilasta, joilla on vaiheen 3 ja vaiheen 4 makulareikiä".', "26 potilaan 26 silmälle, joilla oli vaiheen 3 ja 4 makulareikiä ja joiden keskimääräinen pohjan halkaisija oli 892,8 ± 349 μm, tehtiin pars plana 23-gauge -vitrektomia, johon liittyi leveä sisäisen rajaavan kalvon kuorinta (ILM-kuorinta), käänteinen ILM-läpän uudelleenasennus (ILMR) ja autologisten glukonoitujen verihyytymien käyttö makulapistokkeena makulareiän sulkemiseksi. Neste-ilmanvaihtoa, endotamponaatiota tai postoperatiivista asentoa ei käytetty. Koehenkilöitä seurattiin 12 kuukauden ajan. Toimenpiteen anatominen tulos arvioitiin silmänpohjatutkimuksella ja optisella koherenssitomografialla. Spektritason optista koherenssitomografiaa käytettiin verkkokalvon ulomman kerroksen eheyden palautumisen tutkimiseen leikkauksen jälkeisenä aikana. Toiminnallisen tuloksen arvioimiseksi verrattiin preoperatiivista ja postoperatiivista parasta korjattua näöntarkkuutta logMAR-yksikköinä.", "Makulareiän sulkeminen ja parasta korjattu näöntarkkuus ennen ja jälkeen leikkauksen.", "26 potilaalle, joiden keski-ikä oli 62,8 ± 7,3 vuotta, preoperatiivinen mediaani parasta korjattu näöntarkkuus 6/60 (1,0 logMAR-yksikköä) ja keskimääräinen pohjan halkaisija 892,8 ± 349 μm, tehtiin leikkaus makulareikien sulkemiseksi ilman kaasutamponaatiota tai postoperatiivista posturingia. Kaksikymmentä potilasta (76,9 %) oli fakisia. Kahdellakymmenellä silmällä (76,92 %) oli vaiheen 3 makulareikä ja kuudella silmällä (23,10 %) vaiheen 4 makulareikä. Yhden leikkauksen jälkeen reikä saatiin suljettua 100 prosentissa silmistä. Parhaan korjatun näöntarkkuuden mediaani parani 6/60:sta (1,0 logMAR-yksikköä) 6/18:aan (0,50 logMAR-yksikköä) (P < 0,001). Kolme potilasta tarvitsi kaihileikkauksen 12 kuukauden seurannassa. Merkittäviä intraoperatiivisia tai postoperatiivisia komplikaatioita ei havaittu.

**Tulos**

Onko cLOSING MACULAR reikä kanssa `` MACULAR PLUG '' ilman kaasu TAMPONADI JA POSTOPERATIVE POSTURING?

**Esimerkki 9.1004**

Lihavilla henkilöillä tiedetään olevan kohonneita matriisimetalloproteinaasi (MMP)-9-plasman pitoisuuksia, ja MMP-9:llä on raportoitu olevan tärkeä rooli lihavuuteen liittyvässä rasvakudoksen tulehduksessa. Koska liikalihavuudessa verenkierron tyydyttyneiden vapaiden rasvahappojen (FFA) palmitaatin (palimitiinihappo) pitoisuudet ovat lisääntyneet ja ne muokkaavat tulehdusvälittäjäaineiden ilmentymistä, palmitaatin rooli MMP-9:n säätelyssä on edelleen epäselvä.", "Ihmisen monosyyttistä solulinjaa THP-1 ja primaarisia monosyyttejä stimuloitiin palmitaatilla ja TNF-α:lla (positiivinen kontrolli). MMP-9:n ilmentymistä arvioitiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä ja ELISA:lla. Signaalireittejä tutkittiin käyttämällä THP-1-XBlue™-soluja, THP-1-XBlue™-defMyD-soluja, anti-TLR4 mAb:tä ja TLR4 siRNA:ta. NF-kB:n ja c-Junin fosforylaatio analysoitiin Western blotting -menetelmällä.", "Tässä esitämme todisteita siitä, että palmitaatti indusoi MMP-9:n ilmentymistä sekä mRNA:lla (THP-1: 6,8 ± 1,2 kertainen; P = 0,01; primaariset monosyytit: 5,9 ± 0,7-kertaisesti; P = 0,0003) ja proteiinitasolla (THP1: 1116 ± 14 pg/ml; P < 0,001; primaariset monosyytit: 1426 ± 13,8; P = 0,0005) ihmisen monosyyttisoluissa. Palmitaatin indusoima MMP-9:n eritys tukahdutettiin selvästi neutraloivalla anti-TLR-4-vasta-aineella (P < 0,05). Lisäksi TLR4:n geneettinen vaimentaminen siRNA:lla kumosi myös merkittävästi palmitaatin aiheuttaman MMP-9:n ylössäätelyn. Lisäksi MyD88-/- THP-1-solut eivät ilmentäneet MMP-9:ää vasteena palmitaattikäsittelylle. Palmitaattikäsitellyissä THP-1-soluissa havaittiin myös lisääntynyttä NF-κB/AP-1-aktiivisuutta (P<0,05).

**Tulos**

Välitetäänkö palmitaatin indusoima MMP-9-ekspressio ihmisen monosyyttisissä soluissa TLR4-MyD88-riippuvaisen mekanismin kautta?

**Esimerkki 9.1005**

Geneettisistä tutkimuksista saatujen todisteiden perusteella oletimme, että myeloiditoiminnalla voi olla yhteinen komponentti Parkinsonin taudin ja Alzheimerin taudin (Parkinsonin tauti ja Alzheimerin tauti) yhteydessä, ja arvioimme, vaikuttavatko Parkinsonin taudin alttiusmuunnokset ihmisen monosyyttien proteiiniekspressioon hyvin tunnetuissa Alzheimerin tautiin liittyvissä myeloidigeeneissä.', 'Käytimme uudelleen tietoja, joissa Alzheimerin tautiin liittyvät myelooiset proteiinit CD33, TREM1, TREM2, TREML2, TYROBP ja PTK2B mitattiin virtaussytometrialla monosyyteistä, jotka olivat peräisin 176:lta PhenoGenetic Projectin (PGP) ja Harvard Aging Brain Study -hankkeen osallistujalta. Lineaarista regressiota käytettiin 24 PD-riskivariantin ja proteiiniekspression välisten yhteyksien tunnistamiseen. Nämä kaksi kohorttia meta-analysoitiin löytöanalyysissä, ja neljä vahvimmin viittaavaa tulosta validoitiin 50 PGP-osallistujan riippumattomassa kohortissa.', 'Löysimme ja validoimme yhteyden PD-riskialleen rs12456492(G) välillä RIT2-lookuksessa ja lisääntyneen CD33-ekspression välillä (p-yhteys = 3,50 × 10(-5)) ja löysimme vahvasti viittaavaa näyttöä siitä, että rs11060180(A) CCDC62/HIP1R-lookuksessa vähensi PTK2B-ekspressiota (p-yhteys = 1,12 × 10(-4)). Lisäksi iäkkäillä henkilöillä lisääntynyt CD33-ekspressio perifeerisissä monosyyteissä liittyi suurempaan parkinsonismiin (p = 0,047), erityisesti bradykinesiaan (p = 6,64 × 10(-3)).

**Tulos**

Tunnistetaanko trans-pQTL-tutkimuksessa Parkinsonin ja Alzheimerin lokusten välinen immuunijärjestelmän ristikkäisviestintä?

**Esimerkki 9.1006**

Keuhkot altistuvat ilmassa leviäville sieni-itiöille ja suuontelon kolonisoiville sienille, kuten Candida albicansille, mutta ne eivät sairastu opportunistisiin sienipatogeeneihin, ellei immuunijärjestelmä ole heikentynyt. Ryhmän IVA sytosolinen fosfolipaasi A2 (cPLA2α) aktivoituu vasteena Candida albicans -infektiolle, mikä johtaa arakidonihapon vapautumiseen eikosanoidituotantoa varten. Vaikka eikosanoidit, kuten prostaglandiinit ja leukotrieenit, säätelevät tulehdusta ja immuunivasteita, cPLA2α:n ja eikosanoidien roolia C. albicans -keuhkoinfektion säätelyssä ei tunneta.", "Verrattiin cPLA2α(+/+) ja cPLA2α(-/-) Balb/c-hiirten vasteita C. albicansin intratrakeaaliseen instillaatioon. Haasteen jälkeen arvioimme painonlaskua, elinten sienitaakkaa ja solujen rekrytoitumista sekä sytokiinien ja eikosanoidien pitoisuuksia bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä. Vertailtiin myös cPLA2α(+/+)- ja cPLA2α(-/-)-hiirten makrofagien ja neutrofiilien kykyä tunnistaa ja tappaa C. albicansia.", "C. albicans -instillaation jälkeen cPLA2α(+/+)-hiiret toipuivat vaatimattomasta laihtumisesta 48\xa0h:iin mennessä, ja sienet poistuivat kokonaan keuhkoista 12\xa0h:iin mennessä, eikä niitä levinnyt munuaisiin. cPLA2α(-/-)-hiirillä laihtuminen jatkui 72 \xa0 tuntia, C. albicans ei poistunut kokonaan keuhkoista eikä levinnyt munuaisiin. cPLA2α(-/-)-hiirillä oli enemmän tulehduksen merkkejä, mukaan lukien suurempi neutrofiilien sisäänvirtaus ja kohonneet albumiinipitoisuudet ja pro-inflammatoriset sytokiinit/kemokiinit (IL1α, IL1β, TNFα, IL6, CSF2, CXCL1, CCL20) bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä. Kysteinyylileukotrieenien, tromboksaani B2:n ja prostaglandiini E2:n määrät olivat merkittävästi pienempiä C. albicans -tartunnan saaneiden cPLA2α(-/-)-hiirten bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä kuin cPLA2α(+/+)-hiirillä. Infektoitumattomien cPLA2α(-/-) -hiirten alveolimakrofagit ja neutrofiilit tappoivat C. albicansia in vitro vähemmän kuin cPLA2α(+/+) -hiirten solut. Lisäksi cPLA2α(-/-)-hiirten alveolimakrofageissa, jotka eristettiin 6 \xa0 tuntia GFP-C. albicansin instillaation jälkeen, oli vähemmän sisäistettyjä sieniä kuin cPLA2α(+/+)-makrofageissa.

**Tulos**

Vaikuttaako sytosolinen fosfolipaasi A2 synnynnäiseen immuunipuolustukseen Candida albicans -keuhkoinfektiota vastaan?

**Esimerkki 9.1007**

Paljon tutkimustyötä on keskitetty uusien, edullisista lähteistä, kuten luonnontuotteista, saatavien yhdisteiden tutkimiseen leishmaniaasin hoitamiseksi. Useista kasveista, erityisesti oliivipuusta, Olea europaea L. (Oleaceae), saatu oleuropeiini on biofenoli, jolla on monia biologisia vaikutuksia. Aiemmat tutkimustuloksemme osoittivat, että oleuropeiinilla on leishmanisidisia vaikutuksia kolmea Leishmania spp. -lajia vastaan in vitro ja että se minimoi loistaakkaa L. donovani -tartunnan saaneissa BALB/c-hiirissä. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia mahdollista mekanismia (mekanismeja), joka (jotka) välittävät tämän leishmanisidisen vaikutuksen.", "Määritimme oleuropeiinin tehon ROS:n ja NO:n tuotannon lisäämisessä L. donovani-infektoituneissa J774A.1-makrofageissa sekä L. donovani-infektoituneista BALB/c-hiiristä saaduissa eksplantoiduissa pernasoluissa ja hepatosyyteissä. Arvioimme myös sellaisten geenien ilmentymistä pernasoluissa, jotka liittyvät tulehdukseen, T-solujen polarisaatioon ja antioksidanttiseen puolustukseen. Lopuksi määritimme spesifisten IgG2a/IgG1-vasta-aineiden ja DTH-reaktioiden suhdeluvut L. donovani-infektoituneissa BALB/c-hiirissä, joita oli hoidettu oleuropeiinilla.", "Oleuropeiini pystyi lisäämään ROS-tuotantoa sekä in vitro- että in vivo -malleissa viskeraalisen leishmaniaasin yhteydessä ja nosti NO-tuotantoa ex vivo -viljelmissä pernasoluista ja hepatosyyteistä. Oleuropeiinilla käsitellyissä hiirissä havaittu laaja hapetusstressi vältettiin isännän antioksidanttisen entsyymin (mGCLC) kohoamisella ja loisen vastaavan entsyymin (LdGCLC) samanaikaisella alenevalla säätelyllä. Lisäksi oleuropeiini pystyi saamaan aikaan merkittävän Th1-polarisaation, jolle oli ominaista immuunigeenien (IL-12β, IL-10, TGF-β1, IFN-γ) ja transkriptiotekijöiden (Tbx21 ja GATA3) ilmentyminen. Lisäksi tämä immunomodulatorinen vaikutus korreloi myös IL-1β-geenin ilmentymistä estävän vaikutuksen kanssa eikä niinkään IL-1α:n, IL-1rn:n ja TNF-α:n ilmentymisen kanssa. Lisäksi oleuropeiinilla käsitellyt BALB/c-hiiret saivat viivästyneen yliherkkyystyypin (DTH) vasteen ja kohonneen Leishmania-spesifisen IgG2a/IgG1-suhteen, mikä osoitti selvästi suojaavan mekanismin in vivo.

**Tulos**

Säädelläänkö oleuropeiinin leishmanisidista aktiivisuutta selektiivisesti tulehdukseen ja oksidatiiviseen stressiin liittyvien geenien kautta?

**Esimerkki 9.1008**

Ihmisen primaariset hepatosyytit ovat paras in vitro -malli ihmisen maksasolujen aineenvaihdunnan tutkimiseen. Tutkijat käyttävät useita erilaisia elatusaineita ja matriisin biopäällysteitä, ja käytetty viljelyjärjestelmä voi vaikuttaa tuloksiin.", "Optimoida primaaristen ihmisen hepatosyyttien in vitro -olosuhteet sappihapposynteesin kannalta.", "Ihmisen hepatosyytit eristettiin ja niitä kasvatettiin kollageeni tyyppi I:n tai EHS-matrigelin päällä soluväliaineessa deksametasonin kanssa tai ilman. Glukokortikoidireseptorin (GR) antagonistia RU486 käytettiin GR:n osuuden selvittämiseksi.", "EHS-matrigelillä viljellyt hepatosyytit tuottivat enemmän sappihappoja ja ilmentivät suurempia määriä kolesteroli-7α-hydroksylaasia (CYP7A1) kuin rotan häntäkollageenilla viljellyt solut. Deksametasonin lisäys lisäsi koliinihapon (CA) muodostumista ja vähensi ksenodeoksikoliinihapon muodostumista. Näiden tulosten mukaisesti steroli 12α-hydroksylaasin (CYP8B1) mRNA-ekspressio lisääntyi deksametasonikäsittelyn jälkeen. Yllättäen CYP7A1:n ja CYP27A1:n mRNA-ekspressio ei lisääntynyt samassa määrin. Käyttämällä GR-antagonistia RU486 päättelimme, että CYP8B1:n induktio välittyy GR:stä riippumattoman reitin kautta. Retinoideihin liittyvän orpojen reseptorin (ROR) α ja ROR α:n kohdegeenin glukoosi-6-fosfataasin (G6Pase) muuttunut ilmentyminen viittaa siihen, että ROR α-signalointi saattaa säädellä CYP8B1:n ilmentymistä.

**Tulos**

Muuttaako deksametasonin lisääminen sappihappokoostumusta indusoimalla CYP8B1:tä ihmisen hepatosyyttien primaariviljelmissä?

**Esimerkki 9.1009**

G. rigescens Franch (kiinaksi Long Dan Cao) on tunnettu TCM-yrtti. Sitä käytetään kliinisesti muiden lääkkeiden kanssa aivosairauksien, kuten epilepsian ja postherpeettisen neuralgian, hoitoon Kiinassa.", "Aiemmassa tutkimuksessamme löydettiin 11 dihydroksibentsoaattiyhdistettä, joilla oli NGF:ää jäljittelevä vaikutus G. rigescens Franchista. Tässä tutkimuksessa bentsoaattien seoksen (\xa0n-GS) neurogeneesiä ja neuroprotektiota tutkittiin eläintasolla.", "G. rigescens Franchista peräisin olevan n-GS:n NGF:ää jäljittelevää vaikutusta tutkittiin PC12-soluissa. n-GS:n neurogeneesivaikutuksia tutkittiin ICR-hiirillä 5-bromi-2-deoksiuridiinin (BrdU) ja hermosolujen ydinkudoksen (NeuN) kaksoisimmunovärjäyksellä. Lisäksi n-GS:n neuroprotektiovaikutuksia muistiin skopolamiinin (SCO) aiheuttamassa hiirimallissa arvioitiin eläinten käyttäytymiskokeilla.", "n-GS:n NGF:ää jäljittelevä toiminta ja neurogeneesi havaittiin PC12-soluissa ja normaaleissa hiirissä. Tämän jälkeen tutkimme n-GS:n vaikutuksia muistiin SCO-indusoidussa hiirimallissa. Y-sulakekokeessa SCO alensi merkittävästi vuorottelua. Tämä havainto kumottiin n-GS:llä ja donepetsiilillä (DONE). SCO heikensi merkittävästi hiirten suorituskykyä uuden kohteen tunnistamisessa (NOR) ja Morrisin vesilabyrintissä (MWM). Uuden kohteen tutkimiseen käytetty aika oli pidempi n-GS- ja DONE-käsitellyissä ryhmissä kuin SCO-kontrolliryhmässä. MWM-testissä n-GS- ja DONE-käsiteltyjen ryhmien pakenemisviive oli lyhyempi kuin SCO-kontrolliryhmän. Mekanismitutkimus osoitti, että SCO vähensi merkittävästi superoksididismutaasia (SOD), mutta lisäsi asetyylikoliiniesteraasin (AChE) aktiivisuutta ja malondialdehydin (MDA) tasoja hippokampuksessa ja aivokuoressa, joita kaikkia voidaan parantaa n-GS:llä ja DONE:lla. Lisäksi tyypin 1 insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF-1) reseptorin, solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasin (ERK) ja cAMP-reagoivan elementtiä sitovan (CREB) proteiinin fosforylaatio hippokampuksessa oli merkittävästi säännelty hoitoryhmässä verrattuna SCO-ryhmään.

**Tulos**

Lieventääkö Gentiana rigescens Franchin bentsoaattifraktio skopolamiinin aiheuttamaa muistin heikkenemistä hiirimallissa in vivo?

**Esimerkki 9.1010**

Dynamiiniin liittyvä proteiini 1 (Drp1) on äskettäin löydetty terapeuttinen kohde, joka vaikuttaa kasvainten käynnistymiseen, migraatioon, proliferaatioon ja kemosensitiivisyyteen. Tässä tutkimuksessa pyrimme tutkimaan DRP1:n ilmentymistasoa ja jakautumista glioomakudoksissa ja tutkimaan DRP1:n konkreettista mekanismia glioomassa.", "DRP1:n ilmentyminen glioomakudoksissa määritettiin immunohistokemiallisella värjäyksellä. DRP1-geeni tyrmättiin käyttämällä pientä häiritsevää RNA:ta, ja sitä yliekspressoitiin plasmidien avulla glioomasoluissa. Solujen toiminnassa tapahtuvien muutosten arvioimiseksi käytettiin in \xa0vitro-testejä invaasiota ja kasvua varten. Proteiiniekspressiota testattiin Western-blot-menetelmällä. Solujen F-aktiinin vaihtelua analysoitiin immunofluoresenssivärjäyksellä. Proteiinien väliset vuorovaikutukset määritettiin koimmunoprecipitaatiolla.", "DRP1:n proteiiniekspressiotasot olivat merkittävästi koholla glioomakudoksissa verrattuna normaaleihin aivokudoksiin. DRP1:n alaregulaatio vähensi solujen proliferaatiota ja invasiota ja esti pseudopodien ja mikrovillojen muodostumista. Lisäksi DRP1:n ja RHOA:n mahdollinen yhteys vahvistui, kun näiden kahden proteiinin välisiä vuorovaikutuksia havaittiin soluissa.

**Tulos**

Estääkö Drp1:n hiljentäminen glioomasolujen proliferaatiota ja invasiota RHOA/ ROCK1-reitin avulla?

**Esimerkki 9.1011**

Lineaariset uurteet ovat yleisimmin havaittu endoskooppinen poikkeavuus potilailla, joilla on ruokatorven eosinofilia (EE); tarkat endoskooppiset piirteet ovat kuitenkin vielä täysin selvittämättä. Tässä pyrimme selvittämään EE:n endoskooppisia piirteitä, jotka ovat välttämättömiä eosinofiilisen esofagiitin (EoE) diagnosoinnissa, keskittymällä lineaaristen uurteiden erityisiin sijainteihin japanilaisessa populaatiossa.", "Mukaan otettiin 70 EE-tapausta (≥15\xa0eosinofiilia/korkean tehon kenttä), jotka diagnosoitiin sairaalassamme ja siihen liittyvissä laitoksissa. Endoskooppisia löydöksiä ja kliinisiä parametreja koskevat tiedot tarkasteltiin takautuvasti. Seuraavaksi arvioitiin lineaaristen uurteiden sijainti suhteessa ruokatorven pituussuuntaisiin poimuihin (harju tai laakso) kussakin tapauksessa ja verrattiin limakalvokatkosten sijaintiin refluksiesofagiittipotilailla. Lopuksi arvioitiin lineaaristen uurteiden ja eosinofiilisen infiltraation välinen suhde.", "70 EE-potilaasta 63:lla (90 %) oli lineaarisia uurteita. Niitä esiintyi säteittäisesti, ja ne olivat laajalle levinneet koko ruokatorven ala- ja yläosassa, ja niitä esiintyi yksinomaan ruokatorven pituussuuntaisissa limakalvon poimun laaksoissa, ei harjanteissa, mikä poikkesi limakalvokatkosten sijainnista refluksiesofagiittipotilailla. Lisääntynyt eosinofiilinen infiltraatio oli huomattavasti yleisempää laaksojen lineaarisissa uurteissa (93 %) verrattuna viereisten harjanteiden limakalvoihin (60 %) (P\xa0<\xa00,05).

**Tulos**

Onko lineaarisen uurteen erityiset sijainnit potilailla, joilla on ruokatorven eosinofilia?

**Esimerkki 9.1012**

Crohnin taudissa (CD) nopea vaste kasvainnaekroositekijän vastaiseen hoitoon parantaa lyhyen ja keskipitkän aikavälin tuloksia, mutta varhaisen remissiohoidon (ER) ja pitkäaikaisen remissiohoidon välinen suhde on epäselvä.", "Tässä PRECiSE 3:n (NCT00160524) eksploratiivisessa analyysissä arvioitiin, ennustiiko ER sertolitsumabipegolin aloittamisen jälkeen pitkäaikaista remissiohoitoa.', 'PRECiSE 3:een osallistuneet potilaat olivat suorittaneet PRECiSE 1:n tai 2:n, kaksi satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta keskivaikean tai vaikean CD:n hoidossa, ja he saivat avoimesti sertolitsumabipegolia 400 \u2009 mg joka neljäs viikko hoidon kokonaiskeston ollessa ≤7,5 vuotta. Aikaa remissiohäiriön häviämiseen niiden potilaiden välillä, joilla oli ER ja joilla ei ollut ER:tä (Harvey-Bradshaw-indeksi ≤4 PRECiSE 1:n tai PRECiSE 2:n viikolla 6 tai sitä ennen), verrattiin Kaplan-Meierin estimaattien log-rank-testillä.", "Lähtötilanteessa potilaiden, joilla oli (n\u2009=\u2009242) ja joilla ei ollut (n\u2009=\u2009148) ER:tä, CD:n keskimääräinen (keskihajonta [SD]) kestoaika CD:n hoidon aikana oli ollut keskimäärin (keskihajonta [SD]) 6.8 (6,6) ja 7,4 (7,8) vuotta, keskimääräiset (SD) CD-aktiivisuusindeksin pisteet 280,3 (53,4) ja 311,1 (55,5), ja 45,5 prosentilla potilaista oli ileokoloninen CD ja 41,9 prosentilla ileokoloninen CD, ja C-reaktiivisen proteiinin mediaanipitoisuudet olivat 8,0 ja 5,0 \u2009 mg/l. Sertolitsumabipegolin mediaanipitoisuudet plasmassa kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana olivat samanlaiset molemmissa ryhmissä. Keskimääräinen aika remissiohoidon päättymiseen oli merkitsevästi pidempi potilailla, joilla oli ER, kuin potilailla, joilla ei ollut ER:ää (2,77 vs. 1,14 vuotta, p\u2009<\u20090,0001).

**Tulos**

Ennustaako varhainen remissiotila Crohnin tautia sairastavien potilaiden pitkäaikaistuloksia, joita hoidetaan sertolitsumabipegolilla?

**Esimerkki 9.1013**

Psykomotoriset poikkeavuudet ovat tyypillisiä sekä unipolaariselle (UP) että bipolaariselle (BP) masennukselle. Tarkoituksenamme oli arvioida niiden neurobiologisia korrelaatioita motorisen aktiivisuuden (AL) ja lepotilan aivoverenkierron (rCBF) osalta ja tutkia niiden yhteyttä BP: ssä, UP: ssä ja terveissä kontrolleissa (HC).", "Mukaan otettiin 42 masennuspotilasta (22 BP, 20 UP) ja 19 HC: tä, jotka vastasivat ikää, sukupuolta, koulutusta ja tuloja. AL ja rCBF arvioitiin objektiivisesti käyttämällä ranneaktigrafiaa ja valtimoiden spin labelingia. Ryhmäerot sekä AL:n ja rCBF:n yhteys laskettiin.", "Aktiivisuustaso väheni merkittävästi potilailla, mutta BP:n ja UP:n välillä ei havaittu eroa. BP:llä havaittiin lisääntynyttä perfuusiota verrattuna UP:hen ja HC:hen useilla aivoalueilla. Löysimme rCBF:n ja AL:n positiivisia korrelaatioita BP:ssä ja UP:ssä insulan ja otsa-alueiden eri osissa. Ainoastaan BP:ssä havaittiin klusteri vasemmassa precentral gyrusissa. HC:ssä havaittiin vain AL:n ja rCBF:n käänteisiä korrelaatioita.

**Tulos**

Ovatko erilaiset lepotilan perfuusiomallit psykomotorisen hidastumisen taustalla unipolaarisessa ja kaksisuuntaisessa masennuksessa?

**Esimerkki 9.1014**

Ikääntymiseen liittyvä kaihi (ARC) on maailmanlaajuisesti johtava näkövammaisuuden syy, ja α-kristalliini (CRYAA) on hallitseva rakenneproteiini, joka osallistuu linssin kirkkauden ja taittovoiman ylläpitämiseen. Osoitimme aiemmin, että CRYAA-geeneihin kohdistuu epigeneettinen repressio linssin epiteelissä ARC:n yhteydessä. Tässä tutkimuksessa analysoimme edelleen taustalla olevaa mekanismia.", "CRYAA-promoottorin CpG-saaren transkriptiotekijöiden sitoutumiskohdat ennustettiin TESS-sivustolla. CpG-kohtien metylaation vaikutusta transkriptiotekijöihin analysoitiin elektroforeettisella liikkuvuussiirtymämäärityksellä (EMSA). Ihmisen linssi epiteelin B-3 (HLE B-3) soluja käsiteltiin demetyloitumisagentti zebulariinilla pitoisuuksina 0 (PBS kontrollina), 10 \xa0μM, 20 \xa0μM, 50 \xa0μM, 100 \xa0μM ja 200 \xa0μM. Kun CRYAA:ta oli käsitelty edellä mainituilla pitoisuuksilla 24 \xa0h, 48 \xa0h ja 72 \xa0h, CRYAA:n mRNA:n ilmentymistasot havaittiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella RT-PCR:llä.", "CRYAA:n promoottorin CpG-kohdan metylaatio vähensi transkriptiotekijä Sp1:n DNA:n sitoutumiskykyä. Zebulariini lisäsi CRYAA:n ilmentymistä HLE B-3 -soluissa annos- ja aikariippuvaisesti.

**Tulos**

Vaikuttaako cpG-kohtien metylaatio CRYAA-promoottorissa transkriptiotekijä Sp1:n sitoutumiseen ihmisen linssin epiteelisoluissa?

**Esimerkki 9.1015**

Toistuvat kouristukset voivat aiheuttaa peruuttamatonta astrosyyttikuolemaa, estää hermosolujen uusiutumista ja pahentaa aivovaurioita entisestään. MikroRNA:t ovat osoittautuneet vaikuttajiksi lukuisten sairauksien, kuten syövän ja Alzheimerin taudin, etenemisessä. Erityisesti mikroRNA:n on havaittu olevan yhteydessä kohtausten aiheuttamaan hermosolujen kuolemaan. Tässä tutkimuksessa käytettiin flurotyylihoitojen aiheuttamien toistuvien kouristusten rotta-mallia mikroRNA-ilmaisujen muutosten arvioimiseksi hippokampuskudoksissa. Sovelsimme myös in vitro -mallia, jossa primaariset astrosyytit altistettiin kainiinihapolle eläinmallissa tunnistettujen miR-34b-5p:n kohteiden tarkistamiseksi.", "Havaitsimme, että miR-34b-5p, joka kuuluu miR-34-perheeseen, lisääntyi merkittävästi flurotyylikäsitellyssä rotan hippokampuskudoksessa. Vielä yllättävämpää oli, että tämä ylössäätely tapahtui samanaikaisesti astrosyyttien apoptoosin kasautumisen kanssa, mikä osoittaa miR-34b-5p:n osallistumista kohtausten aiheuttamaan astrosyyttien apoptoosiin. In vitro -kokeiden tulokset osoittivat lisäksi, että miR-34b-5p kohdistui suoraan Bcl-2-mRNA:han, tukahdutti translatorisesti Bcl-2-proteiinia ja muokkasi siten solujen apoptoosia vaikuttamalla Bcl-2:een, Baxiin ja kaspaasi-3:een.

**Tulos**

Välittääkö microRNA-34b hippokampuksen astrosyyttien apoptoosia toistuvien kohtausten rotan mallissa?

**Esimerkki 9.1016**

Sytokromi P450-oksidoreduktaasi (POR) on ainoa flavoproteiini, joka luovuttaa elektroneja kaikille mikrosomaalisille P450-entsyymeille (CYP), ja useiden POR:n SNP:iden on osoitettu vaikuttavan merkittävästi CYP:n aktiivisuuden tai CYP:n välittämän lääkemetabolian muuttumiseen. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin kuuden POR-SNP:n ja takrolimuusipitoisuuksien välistä yhteyttä kiinalaisilla munuaisensiirron saaneilla henkilöillä.", "Mukaan otettiin yhteensä 154 munuaisensiirron saanutta henkilöä. CYP3A5\*3:n ja 6 POR SNP:n genotyypitys suoritettiin. Kaikki potilaat saivat kolminkertaista immunosuppressiivista hoitoa, joka sisälsi takrolimuusia, mykofenolaattimofetiilia ja prednisonia. Annoskorjatut takrolimuusin läpimurtopitoisuudet saatiin 7. päivänä (C0D7/D) elinsiirron jälkeen, kun takrolimuusin tasainen pitoisuus oli saavutettu (annostus oli pysynyt muuttumattomana yli 3 d).", "Takrolimuusin C0D7/D CYP3A5\*3/\*3/ POR rs1057868-rs2868177 GC-GT-diplotyypin kantajilla oli 1.".62- ja 2,72-kertainen verrattuna CYP3A5\*3/\*3/ POR rs1057868-rs2868177 GC-GT-diplotyypin ei-kantajiin ja CYP3A5\*1-kantajiin (220,17±48,09 vs. 135,69±6,86 ja 80,84±5,27 ng/mL/mg/kg, P<0,0001). CYP3A5\*3/\*3/ POR rs1057868-rs2868177GC-GT-diplotyypin kantajista 85,71 % ylitti tavoitealueen ylärajan (8 ng/ml), mikä oli myös merkittävästi enemmän verrattuna kahteen jälkimmäiseen ryhmään (14,29 % ja 0,00 %, P<0,0001). CYP3A5\*3- ja POR rs1057868-rs2868177 GC-GT-diplotyyppi selitti 31,7 % ja 5,7 % takrolimuusin C0D7/D-arvon yksilöiden välisestä vaihtelusta, kun taas POR rs1057868-rs2868177 GC-GT-diplotyyppi pystyi selittämään 10,9 % takrolimuusin C0D7/D-arvon yksilöiden välisestä vaihtelusta CYP3A5:n ei-ekspressoreilla.

**Tulos**

Liittyykö POR rs1057868-rs2868177 GC-GT-diplotyyppi korkeisiin takrolimuusipitoisuuksiin varhaisessa vaiheessa munuaisensiirron jälkeen?

**Esimerkki 9.1017**

Swerosidi on iridoidiglykosidi, jolla on erilaisia biologisia vaikutuksia. In the present study we investigated the effects of sweroside on α-naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced cholestatic liver injury in mice.', 'Mice received sweroside (120 mg·kg(-1)·d(-1), ig) or a positive control INT-747 (12 mg·kg(-1)·d(-1), ig) for 5 d, and ANIT (75 mg/kg, ig) was administered on d 3. Hiiret lopetettiin d 5, ja seerumin biokemialliset merkkiaineet, maksan sappihapot ja histologiset muutokset analysoitiin. Myös pro-inflammatorisiin välittäjäaineisiin ja sappihappojen metaboliaan liittyvien geenien maksan ilmentymistä arvioitiin. Hiiren primaariset hepatosyytit altistettiin uudelleen muodostetulle maksan sappihappojen seokselle, joka oli selvästi kohonnut ANIT-käsitellyillä hiirillä, ja solujen elinkelpoisuutta ja tulehdusta edistäviin välittäjäaineisiin liittyvien geenien ilmentymistä tutkittiin.", "Swerosidin tai INT-747:n antaminen paransi tehokkaasti ANIT:n aiheuttamaa kolestaattista maksavauriota hiirillä, mikä näkyi merkittävästi vähentyneinä seerumin biokemiallisina markkereina ja heikentyneinä patologisina muutoksina maksakudoksissa. Lisäksi swerosidin tai INT-747:n antaminen vähensi merkittävästi ANIT:n aiheuttamaa yksittäisten maksan sappihappojen, kuten β-MCA:n, CA:n ja TCA:n, nousua, mikä liittyi sen vaikutuksiin sappihapposynteesistä ja -kuljetuksesta vastaavien geenien ilmentymiseen sekä pro-inflammatorisiin vasteisiin. Hiiren hepatosyyttien käsittely rekonstruoidulla sappihapposeoksella aiheutti merkittäviä pro-inflammatorisia vasteita vaikuttamatta solujen elinkelpoisuuteen.

**Tulos**

Parantaako swerosidi α-naftyylisotiosyanaatin aiheuttamaa kolestaattista maksavauriota hiirillä säätelemällä sappihappoja ja tukahduttamalla pro-inflammatorisia vasteita?

**Esimerkki 9.1018**

Korkeatasoisen konstruktion alkusysäyksen on osoitettu parantavan itsehillintää ja vähentävän mieltymystä herkuttelevaan ruokaan. Hienovaraisten visuaalisten vihjeiden on osoitettu tehostavan priming-menettelyn vaikutuksia. Siksi tässä tutkimuksessa tutkittiin konstruktion tason ja visuaalisen vihjeen muistutuksen yhdistettyä vaikutusta energiatiiviiden välipalojen kulutukseen.", "Opiskelija- ja yhteisöllinen aikuisnäyte, jossa oli laaja ikä- ja painoindeksin (BMI) vaihteluväli (N = 176), jaettiin satunnaisesti korkeaan tai matalaan konstruointitilanteeseen, johon upotettiin uusi symboli. Sen jälkeen osallistujat suorittivat ad libitum -välipalaruokien makutestin symbolin läsnä ollessa tai sen puuttuessa.", "Korkean (vs. matalan) construal-tason prime tuotti onnistuneesti enemmän abstrakteja vastauksia (p < .0001) ja vähensi saantia, kun cue-muistutus oli läsnä (p = .02), mutta ei silloin, kun se oli poissa (p = .40).

**Tulos**

Väheneekö välipalojen syönti implisiittisen , korkeatasoisen konstruointivihjeen avulla?

**Esimerkki 9.1019**

Vaikka trastutsumabi parantaa niiden potilaiden hoitotulosta, joilla on ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin \xa02 (HER2) yliekspressiota aiheuttava mahalaukun tai ruokatorven liittymän adenokarsinooma (jäljempänä yhdessä "ruokatorven adenokarsinooma"; GEA), merkittävässä osassa potilaista ei ole havaittu kliinistä vastetta. Tarvitaan trastutsumabivasteen ennustava biomarkkeri. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, voisiko fosfatidylinositoli-3-kinaasi-reitin hyperaktivaatio, joka johtuu fosfataasi- ja tensinihomologin (PTEN) katoamisesta tai PIK3CA-mutaatioista, aiheuttaa trastutsumabiresistenssin GEA:ssa.", "HER2:n ja PTEN:n ilmentyminen ja PIK3CA-geenin mutaatiot tutkittiin 264:stä kirurgisesti resekoidusta GEA:n näytteestä. PTENin knockdownin vaikutuksia trastutsumabivasteeseen solujen elinkelpoisuuteen, HER2:n alavirtaan suuntautuvaan signalointiin, apoptoosiin ja solusykliin arvioitiin HER2:ta yliekspressoivissa NCI-N87-mahalaukun adenokarsinooma- ja OE19-ruokatorven adenokarsinooma-solulinjoissa. OE19-soluissa tutkittiin ksenograft-kasvaimen kasvun estämistä trastutsumabilla PTEN-kopioinnin kanssa tai ilman sitä. PTEN-ekspressiota ja objektiivista vastetta analysoitiin 23:lla GEA-potilaalla, jotka saivat trastutsumabipohjaista hoitoa.", "PTENin häviäminen tunnistettiin 34,5 \xa0 prosentilla HER2:ta yliekspressoivista GEA-potilaista, kun taas PIK3CA-mutaatiot olivat harvinaisia (5,6 \xa0 %). Trastutsumabin aikaansaama kasvun tukahduttaminen, apoptoosi ja G

**Tulos**

Liittyykö pTEN-menetys huonoon vasteeseen trastutsumabille HER2-overexpressiivisessä ruokatorven adenokarsinoomassa?

**Esimerkki 9.1020**

Murtumat ovat maailmanlaajuisesti merkittävä terveydenhuollon ongelma. Sekä lonkkamurtumiin että muihin kuin lonkkamurtumiin liittyy ylimääräinen kuolleisuus murtuman jälkeisinä vuosina. Pitkäaikaishoitokotien asukkaat muodostavat erityisen riskiryhmän, jonka murtumatulokset ovat huonoja. Ortogeriatriset yhteishoitomallit ovat useissa tutkimuksissa osoittaneet, että niillä on sekä lääketieteellisiä että taloudellisia etuja, mutta niiden vaikutusta tähän riskiryhmään ei ole tutkittu hyvin.", "We studied the outcome of long-term care residents with hip and non-hip fractures admitted to a geriatric fracture center.", "The study design is a single center, prospective cohort study at a level-I trauma center in Austria operated a geriatric fracture center. Kohorttiin kuuluivat kaikki yli 70-vuotiaat haurasmurtumapotilaat, jotka otettiin pitkäaikaishoitopaikasta toukokuun 2009 ja marraskuun 2011 välisenä aikana. Aineistossa oli 265 potilasta; keski-ikä oli 86,8 \xa0 ± \xa06,7 \xa0vuotta, ja 80 \xa0 prosenttia potilaista oli naisia. Keskimääräinen seurantaindeksi murtuman jälkeen oli 789 \xa0 päivää, vaihteluväli oli 1-1842 \xa0 päivää. Kliiniset ja demografiset perustiedot kerättiin sairaalaan tullessa. Toimintakyky ja liikkuvuus arvioitiin seurannan aikana 3, 6 ja 12 kuukauden kuluttua. Lisätuloksia koskevat tiedot uusien murtumien vuoksi tapahtuneista takaisinottotapauksista saatiin sairaalatietokannasta; kuolleisuus tarkistettiin valtion epidemiologian laitoksen kuolemantapausten rekisteristä.", "187 (70,6 \xa0 %) potilasta kuoli seurantajakson aikana, ja 78 potilasta (29,4 \xa0 %) kuoli ensimmäisen vuoden aikana. Keskimääräinen elinajanodote indeksimurtuman jälkeen oli 527 (±431) päivää. Lonkkamurtumapotilaiden ja muiden kuin lonkkamurtumapotilaiden väliset erot kuolleisuudessa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Kirjallisuudessa raportoituihin kuolleisuuslukuihin verrattuna lonkkamurtumapotilaiden yhden vuoden kuolleisuus oli tässä ortogeriatrisesti hoidetussa kohortissa merkittävästi pienempi [OR 0,57 (95 \xa0 % CI 0,31-0,85)]. Kun sekoittavat tekijät oli korjattu, vain vanhempi ikä (OR 1,091; p\xa0=\xa00,013; CI 1,019-1,169) ja alhaisempi Parker Mobility Scale (PMS) (OR 0,737; p\xa0=\xa00,022; CI 0,568-0,957) pysyivät itsenäisinä ennusteina. Seurannan aikana 62 potilaalla (23,4 \xa0 %) oli vähintään yksi myöhempi murtuma, ja 10 potilaalla (3,4 \xa0 %) oli useita murtumia; 29 potilaalla (10,9 \xa0 %) oli uusi murtuma ensimmäisen vuoden aikana. Lähes puolet (47,1 \xa0 %) sai takaisin murtumaa edeltäneen liikkuvuuden PMS:n perusteella.

**Tulos**

Parantaako ortogeriatrinen yhteishoito haurasmurtumasta kärsivien pitkäaikaishoidon asukkaiden hoitotulosta?

**Esimerkki 9.1021**

Täydellinen parenteraalinen ravitsemus (TPN) aiheuttaa suoliston mikrobien dysbioosia ja heikentynyttä suoliesteen toimintaa. Tämä voi edistää hengenvaarallista parenteraaliseen ravitsemukseen liittyvää maksasairautta ja sepsistä imeväisillä. Vertailimme pitkäketjuisia ω-3 monityydyttymättömiä rasvahappoja (PUFA) sisältävän lipidiemulsion (SMOFlipid) ja pääasiassa ω-6 PUFA-emulsion (Intralipid) vaikutuksia mikrobien koostumukseen ja isännän vasteeseen limakalvon pinnalla.", "Vastasyntyneille porsaille annettiin isokalorista, isonitrogeenipitoista TPN:ää 14 päivän ajan verrattuna emakkosyötettyihin (SF) kontrolleihin. Vastaavia lipidien annoksia (10 g/kg/d) annettiin joko SMOFlipidiä (ML; n = 10) tai Intralipidiä (SO; n = 9). Ileaalisegmenttejä ja limakalvon kaavintoja käytettiin mikrobikoostumuksen karakterisoimiseksi 16S rRNA -geenin sekvensoinnilla ja tiukkojen liitosproteiinien, mukiinien, antimikrobisten peptidien ja tulehdussytokiinien kvantitatiivisen geeniekspression määrittämiseksi.", "TPN-porsaiden mikrobikoostumus poikkesi SF:stä, kun taas ML- ja SO-porsaat poikkesivat toisistaan (molekulaarisen varianssianalyysi; P < .05); ML-porsaat olivat samankaltaisempia SF:n kanssa, kuten UniFrac-etäisyys osoitti (P < .05). SO-porsaissa havaittiin spesifistä ja dramaattista lisääntymistä Parabacteroidesissa (P < .05), kun taas ML-porsaissa havaittiin lisääntymistä Enterobacteriaceaeissa (P < .05). Mysiinin, klaudiini 1:n, β-defensiini 2:n ja interleukiini 8:n geeniekspressio oli korkeampi TPN:ssä; kokonaislisäys oli huomattavasti vähäisempi ML:ssä kuin SO:ssa (P < .05).

**Tulos**

Vaikuttaako parenteraalisen ravitsemuksen lipidiemulsioformulaatio vastasyntyneiden porsaiden suolistomikrobistoon ja isännän vasteisiin?

**Esimerkki 9.1022**

Hyytymis- ja komplementtijärjestelmät aktivoituvat samanaikaisesti kudosvauriokohdissa, mikä johtaa trombiinin muodostumiseen ja C3b:n aiheuttamaan opsonisaatioon. Trombomoduliini (TM) on soluun sitoutunut trombiiniaktivaation säätelijä, mutta se voi myös tehostaa komplementtitekijä H:n (FH) säätelevää aktiivisuutta, mikä nopeuttaa C3b:n hajoamista inaktiiviseksi iC3b:ksi.', 'Tässä tutkimuksessa pyrittiin määrittämään kahden rekombinanttisen TM-analogin biofysikaaliset vuorovaikutusaffiniteetit trombiinin, FH:n ja C3b:n kanssa, jotta voitaisiin analysoida niiden kykyä säädellä seerumin komplementtiaktiivisuutta.', 'Pintaplasmoniresonanssianalyysia (SPR) käytettiin TM-analogien sitoutumisaffiniteettien määrittämiseen FH:n ja C3b:n kanssa, ja niitä verrattiin positiivisena kontrollina käytettyyn trombiiniin. Kahden rekombinanttisen TM-analogin kykyä säädellä komplementtia seerumissa testattiin vakiomuotoisissa komplementin hemolyyttisissä aktiivisuusmäärityksissä.", "SPR-analyysi osoitti, että molemmat TM-analogit sitovat FH:ta ja C3b:tä - tekijä H:ta nanomolaarisella affiniteetilla ja C3b:tä mikromolaarisella affiniteetilla; sitoutumisaffiniteetti luonnolliseen ligandiinsa, trombiiniin, oli moninkertainen FH:hen verrattuna. Fysiologisesti merkityksellisessä pitoisuudessa TM estää komplementin hemolyyttistä aktiivisuutta seerumissa FH:sta riippuvien ja riippumattomien mekanismien kautta.

**Tulos**

Tehostaako trombomoduliini komplementin säätelyä vahvoilla affiniteettivuorovaikutuksilla tekijä H:n ja C3b-faktori H -kompleksin kanssa?

**Esimerkki 9.1023**

Monilla potilailla on sidekudokseen liittyviä sydämen epämuodostumia, mutta heillä ei ole mutaatioita kollageenigeeneissä. Pienet leusiinirikkaat proteoglykaanit (SLRP) fibromoduliini (FMOD) ja lumikaani (LUM) sitovat kollageenia ja säätelevät fibrillien kokoonpanoa muissa biologisissa yhteyksissä.", "FMOD-puutteisilla hiirillä ja kaksoispuutteisilla FMOD- ja LUM-hiirillä esiintyi poikkeavuuksia alueilla, joilla sydänläppäkudos liittyy tukevasti viereiseen lihakseen. Ektooppinen sidekudos ja/tai sydänlihaksen kudos (kudokset) liittyi vakavampiin sydänläppäpoikkeavuuksiin FMOD; LUM-puutteisilla hiirillä. Postnataalipäivänä 0 (P0) mesenkiimisolujen määrä lisääntyi alueilla, joihin läppäkuopat ankkuroituvat, FMOD; LUM-puutteisilla hiirillä verrattuna WT-hiiriin. Sydämen läppäpoikkeavuudet korreloivat korkeimpien FMOD-ekspressiotasojen kanssa sydämessä ja myös siellä, missä myotendinoosien (MTJ) komponentit biglykaanin, kollageenin tyyppi I alfa 1 ja kollageenin tyyppi VI ovat myös paikallistuneet.

**Tulos**

Tarvitaanko sydänläppiä ankkuroivien myotendiinin kaltaisten liitosten kehittymiseen fibromoduliinia ja lumikaania?

**Esimerkki 9.1024**

Glykolyysistä peräisin oleva metaboliitti metyyliglyoksaali on yhdistetty kliinisiin mikrovaskulaarisiin komplikaatioihin, kuten diabeettiseen nefropatiaan. Tarkoituksenamme oli tutkia tarkemmin hypoteesia, jonka mukaan metyyliglyoksaali on osallisena munuaistoiminnan heikkenemisessä, arvioimalla munuaistoiminnan mittareiden välisiä yhteyksiä kuuden vuoden seurannan aikana 1481 henkilöllä, joilla oli seulontatutkimuksessa todettu tyypin 2 diabetes ADDITION-Europe-tutkimuksen tanskalaiseen osaan (ADDITION-DK) kuuluvassa tutkimuksessa.", "Metyyliglyoksaalia koskevassa analyysissä käytettiin ADDITION-DK:n lähtötilanteessa (2001-2006) ja seurantatutkimuksessa (2009-2010) kerättyjä biopankin seeruminäytteitä. Arvioimme metyyliglyoksaalin ja virtsan albumiini-kreatiniinisuhteen (ACR) tai arvioidun GFR:n (eGFR) sekä metyyliglyoksaalin ja albuminurian tai alentuneen eGFR:n luokkien välisiä poikkileikkausyhteyksiä.', 'Metyyliglyoksaalilla oli positiivinen yhteys ACR:ään lähtötilanteessa (12 % korkeampi ACR metyyliglyoksaalipitoisuuden kaksinkertaistumista kohti), ja metyyliglyoksaalipitoisuuden muutos kuuden vuoden seurannan aikana oli käänteisesti yhteydessä eGFR:n muutokseen (-1,6 ml/min/1,73 m

**Tulos**

Liittyykö metyyliglyoksaali munuaisten toiminnan muutoksiin henkilöillä, joilla on seulontatutkimuksessa todettu tyypin 2 diabetes mellitus?

**Esimerkki 9.1025**

Osteolyysi, joka johtaa implanttien aseptiseen irtoamiseen, on perusongelma tekonivelleikkauksissa (tekonivelleikkauksissa), ja se on suurin syy implantin pettämiseen ja uusintaleikkauksiin. Metallihiukkaset (CoCr), jotka ovat irronneet implantista kulumisen seurauksena, aiheuttavat osteolyysiä ja ortopedisten implanttien vikaantumista, mutta molekyylimekanismi ei ole selvillä. Kemokiinireseptorilla CXCR4 on osoitettu olevan keskeinen rooli periproteettisessa osteolyysissä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä signaalinsiirtoreitti (PLC-DAG-PKC vai MAPK/ERK) indusoi CXCR4:n ilmentymistä osteoblastien kaltaisissa soluissa (MG63).", "MG63- ja Jurkat-soluja stimuloitiin eri hiukkasmäärillä (10", "Reaaliaikaiset PCR-tiedot osoittivat, että CoCr-hiukkasten indusoima CXCR4-mRNA:n ilmentyminen MG63-soluissa väheni merkittävästi PKC-spesifisellä inhibiittorilla keleritriinillä. Tätä vaikutusta ei havaittu MAPK/ERK-inhibiittorilla PD98059. PKC:n osallisuutta vahvisti myös tehostunut fosforylaatiokuvio CoCr-hiukkasilla tapahtuneen stimulaation jälkeen. Jurkat-soluissa millään inhibiittorilla ei ollut vaikutusta.

**Tulos**

Sääteleekö CXCR4-ekspression induktiota ihmisen osteoblastien kaltaisissa soluissa ( MG63 ) CoCr-hiukkasilla PLC-DAG-PKC-reitti?

**Esimerkki 9.1026**

Tähän mennessä ingenolimebutaattigeelillä tehdyissä tutkimuksissa on käytetty ensisijaisena tehon päätetapahtumana kliinistä puhdistumaa, ei histologista puhdistumaa.", "Tässä faasin I monikeskuksisessa, monikeskuksisessa, yksihaaraisessa, avoimessa tutkimuksessa pyrittiin vahvistamaan histologisesti aktiinisten keratoosien kliininen puhdistuma tukemaan syvällä epidermiksessä olevaa hoitovaikutusta.', 'Potilaat (n = 108), jotka olivat iältään ≥ 18-vuotiaita ja joilla oli histologisesti varmistettu AK 25 cm:n alueella', 'Yksittäisen AK:n puhdistumista koskevien kliinisten ja histologisten arvioiden välinen havaittu yksimielisyysprosentti oli 81-9 % ja kliinisen arvioinnin positiivinen ennustearvo oli 87 %. Kahden patologin välinen yksimielisyys oli 88 %. Yhteinen yhdistetty kahdeksan viikon täydellisen puhdistuman osuus oli 41 % (95 %:n luottamusväli 32-50). RCM:n ja patologin I- ja II-arvioiden välinen yksimielisyys oli 72-9 % ja 81-4 %. Kaiken kaikkiaan 30 potilaalla (27-8 %) ilmeni 38 haittatapahtumaa (AE). Hoitokohdan kipu (neljä potilasta, 3-7 %) oli yleisin hoitoon liittyvä haittavaikutus hoitoalueella.

**Tulos**

Vahvistaako histologinen tutkimus aktiinisten keratoosien kliinisen häviämisen ingenolimebutaatti 0-05-prosenttisella geelillä annetun hoidon jälkeen?

**Esimerkki 9.1027**

Säätelytason T-soluja (Treg) tarvitaan toleranssin ylläpitämiseen eri kudosantigeeneille ja isännän suojaamiseen autoimmuunisairauksilta. Treg-solut voivat kuitenkin epäsuorasti tukea syövän etenemistä ja bakteeri-infektioita. Siksi Treg-toiminnan tasapaino on ratkaisevan tärkeää riittävien immuunivasteiden kannalta. Hapan sfingomyelinaasi (ASM) on nopeutta rajoittava entsyymi, joka osallistuu keramidin tuotantoon hajottamalla sfingomyeliinia. Aiemmat tutkimukset T-soluilla ovat osoittaneet, että ASM osallistuu CD28-signalointiin, T-lymfosyyttien granuloiden eritykseen, degranulaatioon ja vesikkelien irtoamiseen, joka on samanlaista kuin gliasoluista peräisin olevien fosfatidyyliseriinille altistuvien mikropartikkelien muodostuminen. Sitä, vaikuttaako ASM Treg:n kehittymiseen, ei ole kuitenkaan vielä kuvattu.", "Pernosyytit, eristetyt naivistiset T-lymfosyytit ja viljellyt T-solut karakterisoitiin erilaisten immuunijärjestelmän T-solumarkkereiden osalta virtaussytometrialla. Solujen proliferaatio mitattiin karboksifluoresceiinisukkinimidyyliesterin (CFSE) väriaineella, solusyklianalyysi propidiumjodidilla (PI), mRNA-transkriptiot q-RT PCR:llä ja proteiiniekspressio Western Blottingilla.", "ASM-puutteisilla hiirillä on enemmän Treg-yksilöitä kuin vertailukelpoisilla kontrollihiirillä". ASM-puutteisten T-solujen in vitro -induktio TGF-β:n ja IL-2:n läsnäollessa johtaa merkittävästi suurempaan Foxp3+-indusoitujen Treg-solujen (iTreg) määrään verrattuna kontrolli-T-soluihin. Lisäksi ASM-puutteellisilla iTreg-soluilla on vähemmän AKT-fosforylaatiota (seriini 473) ja Rictor-tasoja verrattuna kontrolli-itreg-soluihin. Ceramide C6 johti iTreg:n merkittävään vähenemiseen sekä ASM-puutteellisilla että WT-hiirillä. iTreg:n väheneminen johtaa IL-1β:n, IL-6:n ja IL-17:n induktioon mutta ei IFN-γ:n mRNA-tasoihin.

**Tulos**

Onko hapan sfingomyelinaasi ( ASM ) negatiivinen säätelijä säätelykykyisten T-solujen ( Treg ) kehityksessä?

**Esimerkki 9.1028**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida aortansisäisen suodattimen vaikutusta postoperatiivisiin tuloksiin suuren riskin sydänkirurgisilla potilailla.", "Aortansisäistä suodatinta käytettiin 316:ssa (4,9 %) 6442 sydänkirurgisesta tapauksesta vuosina 2003-2013.", "Aortansisäistä suodatinta käytettiin 316:ssa (4,9 %). Society of Thoracic Surgeonsin (STS) rekisteritietojen retrospektiivinen analyysi tehtiin 204 potilaalle, joille oli asennettu suodatin ja joille tehtiin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus (CABG) (n = 89), läpän vaihto (n = 63) tai yhdistetty CABG ja läpän vaihto (n = 52), ja jotka sovitettiin 1224 potilaaseen, joille ei ollut asennettu suodatinta, STS-kuolleisuuspisteiden perusteella, jotka perustuivat propensiteettipisteytykseen. Yleistettyä lineaarista mallinnusta käytettiin komplikaatioiden määrän sekä tehohoitoyksikössä oleskelun pituuden ja teho-osastolla vietetyn ajan vertailuun. P-arvoa < 0,05 pidettiin merkitsevänä.", "Kaiken kaikkiaan potilailla, joilla oli suodattimet ennen yhteensovittamista, oli huomattavasti suurempi kuoleman riski kuin potilailla, joilla ei ollut suodattimia: 12,0 %:lla potilaista, joilla oli suodattimet, oli STS-kuolleisuusriskipistemäärä ≥ 4 verrattuna 7,7 %:iin potilaista, joilla ei ollut suodattimia (P = 0,027). Kun analysoitiin kaikkien STS:n vakavien sairauksien yhdistetty päätetapahtuma, sovitettujen suodattimien ryhmässä oli vähemmän kokonaiskomplikaatioita (6,8 % vs. 13,2 %, P = 0,02). Leikkauksen jälkeinen hengitysvajaus oli pienempi suodatinryhmässä (2,5 vs. 7,0 %, P = 0,01). Aivohalvauksen ja uuden hemodialyysin määrä ei eronnut tilastollisesti toisistaan, mutta oli lähes 50 % pienempi suodatinryhmässä. Sairaalassa ja teho-osastolla vietetyn ajan pituus ei eronnut merkitsevästi toisistaan; kuitenkin niiden potilaiden osalta, joilla oli postoperatiivisia komplikaatioita, teho-osastolla vietetty aika (163 vs. 189 tuntia, P = 0,02) oli lyhyempi suodatinpotilailla.

**Tulos**

Parantaako aortansisäisen suodattimen valikoiva käyttö suuren riskin sydänkirurgisilla potilailla leikkauksen jälkeisiä tuloksia?

**Esimerkki 9.1029**

Vaikka paikalliset pahanlaatuiset kasvaimet reagoivat usein käytettävissä oleviin hoitomuotoihin, suurin osa levinneistä syövistä on tulenkestäviä. Siksi etäpesäkkeiden hoitoon tarvitaan uusia lähestymistapoja. CUB-domeenin sisältävällä proteiinilla1 (CDCP1) on tärkeä rooli metastaasissa ja lääkeresistenssissä; mekanismia ei kuitenkaan tunneta riittävästi.", "Rintasyöpäsolulinjoja kehitettiin niin, että ne ilmentävät vakaasti EGFR:ää, CDCP1:tä tai CDCP1:n fosforylaatiokohdan mutaatioita. Näitä solulinjoja käytettiin immunoblot-analyysiin tai affiniteettipuhdistukseen, jota seurasi immunoblot-analyysi proteiinin fosforylaation ja/tai proteiinikompleksin muodostumisen arvioimiseksi CDCP1:n kanssa. Kinaasiaktiivisuutta arvioitiin käyttämällä fosforylaatiokohdespesifisiä vasta-aineita ja immunoblot-analyysiä in vitro -kinaasimäärityksissä. Proteiinikaistojen poistoa ja massaspektrometriaa käytettiin CDCP1:n tai ΔCDCP1:n, joka on CDCP1:n pilkotun muodon jäljitelmä, kanssa kompleksoituneiden proteiinien tunnistamiseen. Solujen irtoamista arvioitiin solujen laskennan avulla.", "Tässä artikkelissa kerrotaan, että CDCP1 muodostaa ternäärisiä proteiinikomplekseja Src:n ja EGFR:n kanssa, mikä helpottaa Src:n aktivaatiota ja Src:stä riippuvaista EGFR:n transaktivaatiota. Tärkeää on, että olemme havainneet, että yhdisteiden luokka, jota kutsutaan disulfidisidoksia häiritseviksi aineiksi (DDA), estää CDCP1/EGFR/Src-ternäärisen kompleksin muodostumisen ja myöhemmän vaiheen signaloinnin. CDCP1 ja EGFR toimivat yhteistyössä rintasyöpäsolujen irtoamisen indusoimiseksi alustasta ja adherens-liitosten häiritsemiseksi. CDCP1:n sisältämien kompleksien analysointi proteomiikan tekniikoita käyttäen paljastaa, että CDCP1 assosioituu useiden solujen adheesiossa mukana olevien proteiinien, kuten adherens-liitoksen ja desmosomaalisten kadheriinien, sekä sytoskeletaalielementtien kanssa.

**Tulos**

Tekevätkö cUB-domeenin sisältävä proteiini 1 ja epidermisen kasvutekijän reseptori yhteistyötä solujen irtoamisen indusoimiseksi?

**Esimerkki 9.1030**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, miten Lys:n ja Thr:n, Lys:n ja His:n sekä Lys:n ja Val:n suhteiden muuttaminen vaikuttaa lipogeenisten geenien ja mikroRNA:n (miRNA) ilmentymiseen naudan rintarauhasen epiteelisoluissa.", "Triplikaattiviljelmät, joissa on käytetty vastaavaa "optimaalista" aminohapposuhdetta (AA) (OPAA\u2009=\u2009Lys:Met 2.9:1; Thr:Phe 1,05:1; Lys:Thr 1,8:1; Lys:His 2,38:1; Lys:Val 1,23:1) sekä rapamysiini (OPAARMC; positiivinen kontrolli), OPAA, Lys:Thr 2.1:1 (LT2.1), Lys:Thr 1.3:1 (LT1.3), Lys:His 3.05:1 (LH3.0) tai Lys:Val 1.62:1 (LV1.6) inkuboitiin laktogeenisessa väliaineessa 12 \xa0 tuntia. Arvioitiin 15 lipogeenisen geenin ja 7 miRNA:n ilmentymistä. Vastaukset LT2.1:lle, LT1.3:lle, LH3.0:lle ja LV1.6:lle suhteessa kontrolliin (OPAARMC) sisälsivät ACSS2:n, FABP3:n, ACACA:n, FASN:n, SCD:n, LPIN1:n, INSIG1:n, SREBF1:n, PPARD:n ja NR1H3:n (yleisesti tunnettu nimellä LXR-α) säänneltyyn ilmentymiseen. Lisäksi LV1.6 lisäsi ACSL1:n, DGAT1:n ja RXRA:n ilmentymistä ja vähensi PPARG:n ilmentymistä. Vaikka OPAA:lla ei havaittu vaikutusta PPARG:n ilmentymiseen, kontrolliin verrattuna OPAA paransi PPAR-kohteiden ACSS2, FABP3, ACACA, FASN, SCD, LPIN1, INSIG1 ja SREBF1 ilmentymistä. Kontrolliin verrattuna OPAA, LT2.1, LT1.3 ja LH3.0 alensivat anti-lipogeenisen MIR27AB:n ilmentymistä. Sitä vastoin kontrolliin verrattuna pro-lipogeenisen MIR21:n ilmentymistä sääteli ylöspäin LT2.1, LT1.3, LH3.0 ja LV1.6.

**Tulos**

Vaikuttavatko välttämättömien aminohappojen suhteet ja mTOR lipogeenisten geeniverkostojen ja miRNA:n ilmentymiseen naudan rintarauhasen epiteelisoluissa?

**Esimerkki 9.1031**

Ympäristömyrkkyjen, kuten arseenille altistumisen, on todettu olevan virtsarakon syövän kehittymisen riskitekijöitä, mutta viimeaikaiset genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset (GWAS) ovat kuitenkin antaneet vakuuttavia todisteita siitä, että taudin alttiuteen liittyy vahva geneettinen komponentti. Yksinukleotidipolymorfismi (SNP), rs8102137, tunnistettiin kromosomissa 19q12, joka sijaitsee 6 kb tärkeän solusyklin säätelijän ja proto-onkogeenin, sykliini E1:n (CCNE1), ylävirtaan. Tämän variantin toiminnallinen rooli virtsarakon syövälle altistumisessa on kuitenkin ollut epäselvä, koska se sijaitsee genomin ei-koodaavalla alueella. Tässä tutkimuksessa osoitetaan, että tämän SNP:n suhteen heterotsygoottiset virtsarakon syöpäsolut ilmentävät CCNE1:tä vinoutuneesti, ja riskialleelista tapahtuva transkriptio on 1,5-kertainen. Lisäksi kromatiinin immunoprecipitaatiomäärityksillä CCNE1:n ensimmäisestä intronista tunnistettiin uusi tehostuselementti, joka sitoo Kruppelin kaltaista tekijää 5 (KLF5), joka on tunnettu transkription aktivaattori virtsarakon syövässä. Lisäksi tiedot paljastavat, että rs200996365, SNP, joka on korkeassa linkitysepätasapainossa rs8102137:n kanssa ja joka sijaitsee KLF5-motiivin keskellä, muuttaa KLF5:n sitoutumista tälle genomialueelle. Luciferaasimäärityksillä ja CRISPR-Cas9-genomieditoinnilla karakterisoidaan uusi polymorfinen introninen säätelyelementti, joka kontrolloi CCNE1:n transkriptiota. Nämä tutkimukset paljastavat, miten syöpään liittyvä polymorfismi vaikuttaa mekanistisesti lisääntyneeseen alttiuteen virtsarakon syövän kehittymiselle.

**Tulos**

Sitooko transkriptiotekijä KLF5 sykliini E1-polymorfisen intronisen tehostajan lisääntyneeseen virtsarakon syövän riskiin?

**Esimerkki 9.1032**

Rasvakudoksesta peräisin olevat mesenkymaaliset kantasolut (AMSC) ovat yksi yleisimmin käytetyistä MSC-soluista regeneratiivisen lääketieteen soluhoidossa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin CXCL13:n roolia AMSC-soluissa ja sen mahdollista signalointireittiä.", "AMSC-solut eristettiin terveiden henkilöiden rasvakudoksesta. Kun soluille oli annettu CXCL13:a, arvioitiin miR-23a:n ja juoksuun liittyvän transkriptiotekijä 2:n (Runx2) ilmentymistasot reaaliaikaisella PCR:llä ja western blotilla. Fosfoinositidi-3-kinaasi (PI3K)/Akt-, stressiaktivoituneen proteiinikinaasi (SAPK)/c-jun-kinaasi (JNK) - ja solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasin (ERK1/2) -reittien muutokset arvioitiin myös.", "CXCL13 alensi miR-23a:n ja lisäsi Runx2:n ilmentymistä AMSC-soluissa.", "CXCL13 alensi miR-23a:n ja lisäsi Runx2:n ilmentymistä AMSC-soluissa. PI3K/AKT:lle mutta ei SAPK/JNK:lle ja ERK ERK1/2:lle spesifinen inhibiittori kumosi CXCL13:n vaikutukset miR-23a:n ja Runx2:n ilmentymiseen.

**Tulos**

Estääkö cXCL13 mikroRNA-23a:ta PI3K/AKT-signalointireitin kautta rasvakudoksesta peräisin olevissa mesenkymaalisissa kantasoluissa?

**Esimerkki 9.1033**

: Sopivien siemensolujen löytäminen luukudosrakentamiseen on edelleen merkittävä haaste. Ottaen huomioon, että iho on suurin elin, oletimme, että ihmisen luun morfogeneettisen proteiinireseptorin tyyppi IB (BmprIB)+ ihosoluilla voisi olla tehostettu osteogeeninen kapasiteetti kriittisen kokoisten calvariaalisten vikojen paranemisessa immuunipuutteisessa hiirimallissa. Tässä tutkimuksessa immunohistokemiallinen värjäys osoitti, että BmprIB ilmentyi kaikkialla retikulaarisissa ihosoluissa; BmprIB:n positiivinen ilmentymisprosentti oli virtaussytometrialla 3,5 % ± 0,4 % juuri erotetuissa ihosoluissa. Lisäksi BmprIB+-solujen in vitro osteogeeninen kapasiteetti vahvistettiin osteogeeniseen värjäytymiseen liittyvällä värjäytymisellä ja merkkigeenien ilmentymisellä verrattuna lajittelemattomiin ihosoluihin. In vivo osteogeeninen kapasiteetti osoitettiin implantoimalla ihmisen BmprIB+-soluja/korallirakenteita 4 mm:n läpimittaisten calvariaalisten vikojen hoidossa immuunipuutteisessa hiirimallissa verrattuna lajittelemattomien solu-/korallirakenteiden ja pelkän korallitelineen implantointiin. Nämä tulokset osoittavat, että ihmisen dermiksen selektiivinen solupopulaatio BmprIB on lupaava osteogeeninen esisolusolu, joka voi olla suuren määrän ja korkealaatuinen solulähde luukudosteknologiaa ja -regeneraatiota varten.

**Tulos**

Vahvistaako valikoitunut solupopulaatio dermiksestä luun uusiutumista?

**Esimerkki 9.1034**

Yhä enemmän on kiinnostuttu siitä, miten huumeiden merkkien implisiittinen käsittely voi vaikuttaa huumeidenkäytön motivaatioon. On kuitenkin suurelta osin tuntematonta, missä määrin huumausainevihjeiden käsittelyyn liittyvät vääristymät liittyvät muuntyyppisten ärsykkeiden käsittelyyn liittyviin vääristymiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, miten tupakoinnin vihjeiden implisiittinen kognitiivinen käsittely liittyy affektiivisten vihjeiden käsittelyyn uudenlaisen paradigman avulla.", "Tupakoitsijat (n = 50) ja tupakoimattomat (n = 38) suorittivat kuvien katselutehtävän, jossa osallistujille esitettiin sarja tupakoivia, miellyttäviä, epämiellyttäviä ja neutraaleja kuvia samalla kun he osallistuivat häiriötekijätehtävään, jonka tarkoituksena oli ohjata kontrolloituja resursseja pois tietoisesta kuvien sisällön käsittelystä. Sähköenkefalogrammitallenteita saatiin koko tehtävän ajan tapahtumiin liittyvien potentiaalien (ERP) uuttamiseksi.", "Tupakoitsijoilla oli erilainen tupakointivihjeiden käsittely 3 eri ERP-indeksillä verrattuna tupakoimattomiin. Miellyttävillä vihjeillä havaittiin vertailukelpoisia vaikutuksia 2:ssa näistä indekseistä. Tupakoinnin ja miellyttävien vihjeiden myöhäinen kognitiivinen käsittely liittyi nikotiiniriippuvuuteen ja savukkeiden käyttöön.

**Tulos**

Onko tupakoitsijoilla tupakointi- ja affektiivisten mielikuvien neurologinen prosessointi puolueellista?

**Esimerkki 9.1035**

Fyysinen aktiivisuus on hyödyllistä syövästä selviytyneille, mutta liikunnan harrastaminen on vähäistä tässä väestössä. Siksi on tärkeää ymmärtää liikunnan harrastamisen taustalla olevia psykologisia tekijöitä, jotta voidaan kehittää tehokkaampia interventioita. Sosiaalis-kognitiivisen teorian konstruktiot, kuten tulosodotukset, ennustavat liikuntakäyttäytymistä, mutta itseraportointimittareilla on useita rajoituksia. Tutkimme implisiittisten (automaattisten) kognitioiden ja liikuntakäyttäytymisen ja itsetehokkuuden välisiä yhteyksiä kohdun limakalvosyövästä selviytyneillä.", "Tämä oli pitkittäistutkimus, jossa tutkittiin liikuntakäyttäytymisen ennusteita naispuolisilla kohdun limakalvosyövästä selviytyneillä, jotka kaikki saivat liikuntaintervention. Osallistujat (N = 100, keski-ikä 57,0) täyttivät kyselylomakkeet, joilla arvioitiin liikuntaan liittyviä itseraportointimittareita (tulosodotukset ja asenteet liikuntaa kohtaan ja samaistuminen liikuntaan) ja reaktioaikatehtäviä (RT), joilla arvioitiin implisiittisiä liikuntakognitioita (odotusten saavutettavuus, implisiittiset asenteet liikuntaa kohtaan ja implisiittinen itseidentifikaatio liikuntaan) lähtötilanteessa ja seurannan aikana 2, 4 ja 6 kuukauden kuluttua. Liikuntakäyttäytymistä mitattiin kiihtyvyysmittareilla ja itseraportoinnilla. Tiedot analysoitiin käyttämällä lineaarisia sekamalleja.", "Odotusten saavutettavuus oli yhteydessä liikunnan kestoon riippumatta vastaavasta itseraportointimittarista. Liikunnan implisiittiset asenteet ja itseidentifikaatio liittyivät prospektiivisesti liikunnan itsetehokkuuteen vasta sen jälkeen, kun oli tehty säätö vastaavien itseraportointimittojen ja lähtötilanteen itsetehokkuuden suhteen. Itseraportointimittarit olivat myös yhteydessä tutkimustuloksiin.

**Tulos**

Ovatko itse raportoidut ja automaattiset kognitiot yhteydessä liikuntakäyttäytymiseen syövästä selviytyneillä?

**Esimerkki 9.1036**

Lasiodiplodia theobromae on Botryosphaeriaceae-sukuun kuuluva sieni, joka aiheuttaa viiniköynnöksen verisuonitautia erityisesti alueilla, joilla on kuuma ilmasto. Tämän ryhmän sienet pysyvät usein piilevänä isännässään ja muuttuvat virulentiksi abioottisen stressin vaikutuksesta. L. theobromaen lämpöstressille (HS) altistuneen L. theobromaen transkriptiosäätelyn analyysi tehtiin ensin in vitro viiniköynnöspuun (GW) läsnäollessa mahdollisten patogeenisten geenien tunnistamiseksi, joiden ilmentymistä in planta arvioitiin myöhemmin.", "Saatujen transkriptien määrä oli yhteensä 19 860 de novo koottua transkriptiä, joista 49 prosenttia osoitti homologisuutta Botryosphaeriaceae-heimon sienten Neofusicoccum parvum- tai Macrophomina phaseolina -sienten kanssa. Kolmesataa yhdeksänkymmentäyhdeksän on homologista patogeenisiin prosesseihin osallistuvien geenien kanssa, ja useat niistä kuuluivat laajennettuihin geeniperheisiin muissa viiniköynnöksen verisuonipatogeeneissa esiintyvissä sienissä. Geeniekspressioanalyysi osoitti muutoksia fenolisten yhdisteiden aineenvaihdunnassa; entsyymejä koodaavat geenit, jotka kykenevät hajottamaan salisyylihappoa (SA) ja kasvien fenyylipropanoidien esiasteita, olivat korkeammalla tasolla in vitro HS-vasteen aikana GW:n läsnä ollessa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sienen L-tyrosiinin kataboliareitti voisi auttaa sientä poistamaan fenyylipropanoidien esiasteita ja siten välttämään isännän puolustusreaktion. Salisylaattihydroksylaasia, intradiolirenkaan pilkkomisdioksygenaasia ja fumarylaketoasetaasia koodaavien geenien in planta -regulaatio tuki tätä hypoteesia entisestään. Kyseiset geenit olivat vielä voimakkaammin säänneltyjä HS-stressissä olevissa kasveissa, mikä viittaa siihen, että sieni käyttää hyväkseen stressin aikana lisääntynyttä fenyylipropanoidien esiasteiden tuotantoa. Pektaattilyaasi oli säännelty ylöspäin, kun taas eräs oletettu amylaasi oli alaspäin säännelty plantaasissa, mikä voisi liittyä solujen väliseen kasvustrategiaan kolonisaation alkuvaiheessa.

**Tulos**

Viittaako globaali transkriptioanalyysi Lasiodiplodia theobromae-patogeenisuustekijöihin, jotka osallistuvat viiniköynnöksen puolustusreaktion muokkaamiseen?

**Esimerkki 9.1037**

Vertailla eri tavoin duraalisesti tunkeutuneiden klimakordoomien ennustetta ja selvittää duraalisen tunkeutumisen ja verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijäreseptorin (PDGFR)-β-signalointireitin välinen yhteys.", "Tyypin I kasvaimissa (33 tapausta) duraalinen tunkeutuminen oli vähäistä, kun taas tyypin II kasvaimissa (34 tapausta) duraalinen tunkeutuminen oli vaikeampaa. Eloonjäämiseen vaikuttavien riskitekijöiden analysointiin käytettiin Coxin monimuuttujaista regressioanalyysia. Kaplan-Meierin analyysillä mitattiin kokonaiselossaoloaikaa (OS) ja etenemisvapaata elossaoloaikaa (PFS). Duraalipenetraation ja PDGFR-β-signalisaation välisen suhteen määrittämiseksi verrattiin PDGFR-β:n, Aktin, mTOR:n (mammalian target of rapamycin) ja PTEN:n (phosphatase and tensin homolog) ilmentymistä immunohistokemian, kvantitatiivisen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktion ja western blotting -menetelmän avulla.", "Täydellinen resektio saatiin aikaan yhdeksässä tyypin I tapauksessa ja yhdessätoista tyypin II tapauksessa. OS:n ja duraalipenetraation (P=0,032) ja iän (P=0,034) välillä oli merkitseviä korrelaatioita. PFS korreloi merkitsevästi duraalipenetraation (P=0,022), sukupuolen (P=0,001) ja resektioasteen (P=0,001) kanssa. Tyypin I keskimääräinen elinajanodote oli merkitsevästi pidempi kuin tyypin II (P=0,046). <55-vuotiailla potilailla oli pidempi OS kuin ≥55-vuotiailla (P=0,004). Kokonaisresektio korreloi pidemmän PFS:n kanssa (P=0,011). Potilaiden, joiden kasvain oli kokonaan resekoitu, keskimääräinen PFS oli tyypin I potilaiden osalta merkitsevästi pidempi kuin tyypin II potilaiden (P=0,007). PDGFR-β:n ilmentyminen oli tyypissä II suurempaa kuin tyypissä I.

**Tulos**

Liittyvätkö erot klivalisten chordoomien duraalisessa penetraatiossa erilaisiin ennusteisiin ja verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijän reseptorin-β ilmentymiseen?

**Esimerkki 9.1038**

Kehityksellinen koordinaatiohäiriö on yleinen neurologinen kehityshäiriö, joka esiintyy usein yhdessä muiden neurologisten kehityshäiriöiden, kuten tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD), kanssa. Kopiomuutokset (copy-number variations, CNV) on yhdistetty useisiin neurologisiin ja psykiatrisiin häiriöihin, mutta ei ole tutkittu, kuinka suuri osa kehityskoordinaatiohäiriön (DCD) periytyvyydestä johtuu CNV:istä.", "Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, miten CNV:t voivat vaikuttaa DCD:n geneettiseen rakenteeseen.', 'CNV-analyysi tehtiin 82:lle laajasti fenotyypilliselle kanadalaislapselle, joilla oli DCD ja joilla oli tai ei ollut samanaikaisesti esiintyvää ADHD:tä ja/tai lukihäiriötä, sekä 2988 terveelle eurooppalaiselle kontrollihenkilölle käyttäen identtisiä genomin laajuisia SNP-mikrosarjoja ja CNV-kutsualgoritmeja.', 'Suurten ja harvinaisten geneettisten CNV:iden osuus oli lisääntynyt (p=0,009), ja aivojen ilmentämiä geenejä kattavien duplikaatioiden osuus oli kasvanut (p=0,039) ja sellaisten geenien osuus, jotka ovat aiemmin olleet osallisina muissa hermoston kehityshäiriöissä (p=0,043). Tässä ryhmässä erityisen kiinnostavia geenejä ja lokuksia olivat mm. seuraavat: GAP43, RBFOX1, PTPRN2, SHANK3, 16p11.2 ja distaalinen 22q11.2. Vaikka toistuvia CNV:itä ei havaittu, 26 prosentissa DCD-tapauksista, joissa näytteiden saatavuus mahdollisti segregaatioanalyysin, havaittiin de novo harvinainen CNV. Perinnöllisistä CNV:istä 64 prosenttia oli peräisin vanhemmalta, jolla oli myös neurologinen kehityshäiriö.

**Tulos**

Ovatko kopiomäärämuutokset rikastuneet neurologisten geenien osalta lapsilla, joilla on kehityksellinen koordinaatiohäiriö?

**Esimerkki 9.1039**

Korkeataajuiset värähtelyt (HFO, 80-500 Hz) ovat äskettäin kuvattuja epileptogeenisyyden EEG-markkereita. Fysiologisten ja patologisten HFO:iden osuus on epäselvä, koska taajuusanalyysi ei riitä näiden kahden tapahtumatyypin erottamiseen toisistaan. Esimerkiksi aaltoilua (80-250Hz) esiintyy myös fysiologisesti muistin vakiinnuttamisprosessien aikana mediaalisen ohimolohkon rakenteissa. Tutkimme HFO-taajuuksien ja muistisuorituskyvyn välistä korrelaatiota.", "Mukaan otettiin potilaita, joita tutkittiin kahdenvälisillä mediaalisen ohimolohkon elektrodeilla ja joiden älyllinen kapasiteetti mahdollisti muistitestauksen. Korkeataajuiset värähtelyt merkittiin visuaalisesti, ja HFO-taajuudet laskettiin kullekin kanavalle hitaan aallon unen aikana. Potilaille tehtiin kolme verbaalista ja kolme nonverbaalista muistitestiä. Heidät ryhmiteltiin vakavasti heikentyneisiin, jonkin verran heikentyneisiin, enimmäkseen ehjiin tai ehjiin verbaalisen ja nonverbaalisen muistin osalta. Laskimme Pearsonin korrelaation hippokampusten HFO-arvojen ja muistiluokan välillä ja vertasimme kunkin hippokampuksen HFO-arvoja vastaavaan (verbaalinen - vasen, nonverbaalinen - oikea) muistitulokseen Wilcoxonin rank-summatestillä.", "Mukaan otettiin 20 potilasta; kymmenellä potilaalla oli molemminpuolinen, viidellä yksipuolinen ja viidellä ei ollut muistin heikkenemistä. Yksipuolinen muistihäiriö oli verbaalinen yhdellä potilaalla ja nonverbaalinen neljällä potilaalla. Kohtausten alkamisalueiden HFO-määrien ja muistisuorituskyvyn välillä ei ollut korrelaatiota. Kokonaismuistisuorituksen ja aaltoilunopeuksien välillä oli kuitenkin merkitsevä negatiivinen korrelaatio (r=-0,50, p=0,03) kohtauksen alkamisalueen ulkopuolella.

**Tulos**

Korreloivatko hippokampuksen spontaanit aaltoilut epileptogeenisuuden eivätkä muistitoimintojen kanssa potilailla, joilla on refraktorinen epilepsia?

**Esimerkki 9.1040**

Aldosteronin roolia insuliiniresistenssissä on tutkittu laajasti. Viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että mineralokortikoidireseptori (MR) välittää aldosteronin aiheuttamaa sytokiinien säätelyhäiriötä, ja suurin osa tästä tutkimuksesta on keskittynyt rasvakudoksen ja adiposyyttien säätöihin. MR:n salpauksen suora vaikutus insuliiniresistenssiin kardiomyosyyteissä on kuitenkin edelleen suurelta osin tuntematon. Tässä tutkimuksessa selvitimme, parantaako MR:n salpaaminen insuliiniresistenttien rottien insuliinille herkistäviä tekijöitä ja vaimentaako aldosteroniin liittyvän adiponektiinin ja glukoosin kuljetuksen säätelyhäiriöitä kardiomyosyyteissä sekä tarkastelimme taustalla olevia mekanismeja.", "Aldosteronin, MR:n estäjien (esim, eplerenoni), peroksisoma-proliferaattori-aktivoituneen reseptorin (PPAR) α-agonistin ja p38 mitogeeni-aktivoituneen proteiinikinaasin (MAPK) estäjän vaikutuksia adiponektiinin ja glukoosin kuljetukseen tutkittiin mRNA- ja proteiinitasoilla in vitro ja in vivo.", "Tietomme osoittivat, että aldosteroni vähensi adiponektiinin ilmentymistä ja esti glukoosin kuljetusta kardiomyosyyteissä ja että MR:n esto kumosi nämä vaikutukset. In vivo MR:n salpaaminen paransi insuliiniherkkiä parametreja ja lisäsi adiponektiinin ilmentymistä runsasrasvaisen ruokavalion saaneiden rottien sydänlihaksissa. Lisäksi aldosteroni edisti p38MAPK:n ilmentymistä, mutta vaikutti negatiivisesti PPARα:n ilmentymiseen, ja aldosteronin aiheuttama adiponektiinin alaregulaatio kumoutui MR-salpauksella, PPARα-agonistilla ja p38 MAPK:n estäjällä.

**Tulos**

Parantaako mineralokortikoidireseptorin esto rotan sydämen insuliiniherkkyyttä ja mahdollinen molekyylimekanismi?

**Esimerkki 9.1041**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että syntymäjärjestys on tärkeä myöhemmän elämän terveyden ja sosioekonomisen kehityksen ennustaja. Tässä tutkimuksessa tarkastelemme syntymäjärjestyksen ja alkoholin ja huumausaineiden käyttöön liittyvän sairaalahoidon välistä yhteyttä Ruotsissa.", "Tutkimme syntymäjärjestyksen ja alkoholin ja huumausaineiden käyttöön liittyvän sairaalahoidon välistä yhteyttä ennen 20 vuoden ikää ja sen jälkeen käyttäen ruotsalaisia rekisteriaineistoja vuosina 1987-1994 syntyneiden kohorttien osalta. Sovellamme Coxin suhteellisia vaaramalleja ja käytämme sisaruskohtaisia kiinteitä vaikutuksia, joilla eliminoidaan sisarusten yhteisten tekijöiden aiheuttama sekoittuminen.", "Ennen 20 ikävuotta havaitsemme, että myöhemmin syntyneet sisarukset joutuvat sairaalahoitoon alkoholinkäytön vuoksi useammin kuin ensisynnyttäjät, ja sairaalahoidon vaara kasvaa monotonisesti syntymäjärjestyksen kasvaessa. Toiseksi syntyneiden lasten sairaalahoitoaste on 47 prosenttia korkeampi kuin ensisyntyneiden ja kolmanneksi syntyneiden 65 prosenttia korkeampi. Samanlaisia malleja havaitaan myös huumausaineiden käytön vuoksi tapahtuvassa sairaalahoidossa. Kuvio on samanlainen 20 vuoden iän jälkeen, mutta yhteys on heikompi. Nämä mallit ovat johdonmukaisia eri sisarusryhmien koossa.

**Tulos**

Onko syntymäjärjestys ja sairaalahoito alkoholin ja huumeiden käytön vuoksi Ruotsissa?

**Esimerkki 9.1042**

Epäspesifiset oireet ovat yleisiä kaikilla lääketieteen aloilla. Potilaat ja hoitajat voivat olla turhautuneita, kun sairautta ei voida pelkistää oireiden mukaiseksi patofysiologiseksi prosessiksi. Siksi esitimme seuraavat kysymykset: 1) Mitkä demografiset tekijät ja psykologiset liitännäissairaudet ovat yhteydessä muutokseen, joka liittyy muutokseen alkuperäisestä epäspesifisen käsikivun diagnoosista oireiden kanssa yhteensopivan erillisen patofysiologisen prosessin lopulliseen tunnistamiseen? 2) Kuinka suuri on niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla lopulta diagnosoidaan erillinen patofysiologia, mitä nämä patologiat ovat ja selittävätkö ne oireita?", "Arvioimme 634 potilasta, joilla oli yksittäinen diagnoosi epäspesifistä yläraajakivusta, selvittääksemme, diagnosoitiinko erillinen patofysiologia myöhemmillä käynneillä saman käsikirurgin, eri käsikirurgin tai minkä tahansa lääkärin luona terveydenhuoltojärjestelmässämme saman kivun vuoksi.", "Potilaita, joilla oli erillinen patofysiologia seurannassa, oli liian vähän, jotta voisimme vastata ensisijaiseen tutkimuskysymykseen.". Indeksikirurgin tekemissä myöhemmissä arvioinneissa todettiin oireiden mukainen selkeä patofysiologia yhdellä potilaalla (0,16 % kaikista potilaista), joka parani leikkauksella (nodulaarinen faskiitti). Myöhemmät lääkärit tunnistivat mahdollisen erillisen patofysiologian yhdellä potilaalla ja spekulatiivisen patofysiologian neljällä potilaalla, ja indeksikirurgi tunnisti mahdollisen erillisen patofysiologian neljällä potilaalla, mutta nämä viisi erillistä diagnoosia vastasivat vain murto-osaa oireista.

**Tulos**

Onko erillinen patofysiologia epätavallinen potilailla, joilla on epäspesifistä käsikipua?

**Esimerkki 9.1043**

Affordable Care Act (ACA) Medicaid-laajennuksen saatavuus vaihtelee eri osavaltioissa.", "Vertailimme pienituloisten vakuuttamattomien asukkaiden ominaisuuksia sekä Medicaid-laajennuksen ulkopuolelle jäävissä että sitä laajentavissa osavaltioissa ruokavalion laadun, terveysriskitekijöiden ja hoitoon pääsyn suhteen.", "Vuosien 2007-2012 National Health and Nutrition Examination Survey -tutkimuksen tiedot sovitettiin yhteen Kaiser Family Foundationin Medicaid-laajennustietojen kanssa. Bivariaatti- ja monimuuttujaregressiot arvioitiin laajentavien ja ei-laajentavien osavaltioiden välisten erojen arvioimiseksi.", "Laajentamattomien ryhmässä oli alhaisemmat Healthy Eating Index -pisteet (41,8 vs. 44,1, p-arvo=0.006), korkeampi painoindeksi (29,9 vs. 28,9, p-arvo=0,032), korkeampi lihavuuden esiintyvyys (41 % vs. 33 %, p-arvo=0,007) ja alhaisempi astman esiintyvyys (14,8 % vs. 19,7 %, p-arvo=0,037) verrattuna laajentumisryhmään.

**Tulos**

Valtioiden ruokavalion laatu , riskitekijät ja hoidon saatavuus pienituloisten vakuuttamattomien amerikkalaisten aikuisten keskuudessa osavaltioissa, jotka laajentavat Medicaidia vs. laajentaminen kohtuuhintaisen hoitolain nojalla?

**Esimerkki 9.1044**

Syövän yhdistelmähoito on tehokkaampaa kuin pelkkä tavanomainen kemo- tai sädehoito. Aiemmat tuloksemme osoittivat, että dendriittisten solujen aktivoimat α-fetoproteiinille (AFP) spesifiset T-solut estävät kasvainta in vitro ja in vivo. Tässä tutkimuksessa keskityimme CD8(+) T-solujen kasvainvastaiseen toimintaan yhdessä JAK2:n estäjän kanssa tai ilman.", "Proliferaatio ja solusykli analysoitiin CCK-8:lla ja virtaussytometrialla. Western blot -menetelmää käytettiin asiaan liittyvien proteiinien ja signaalireittien ilmentymistason analysointiin.", "Osoitimme, että yhdistelmähoito vähensi kasvainsolujen elinkelpoisuutta ja indusoi apoptoosin. Mielenkiintoista oli, että solusykli estettiin G1-vaiheessa käyttämällä AFP-spesifisiä CD8(+) T-soluja yhdistettynä JAK2-inhibiittoriin (AG490). Lisäksi kasvainsoluissa havaittiin BAX:n lisääntynyttä ilmentymistä mutta ei vaikutusta Fas/FasL:ään.

**Tulos**

Tehostaako jAK2-estäjä yhdessä DC-aktivoitujen AFP-spesifisten T-solujen kanssa kasvainvastaista toimintaa Fas/FasL-signaalista riippumattomalla reitillä?

**Esimerkki 9.1045**

Paraneoplastiset oireyhtymät ovat vakavia immuunijärjestelmän aiheuttamia perifeerisen ja/tai keskushermoston sairauksia, jotka liittyvät pahanlaatuiseen kasvaimeen. Oireet kehittyvät, kun vasta-aineet kasvainsolujen ilmentämiä antigeenejä vastaan reagoivat ristiin hermosolujen proteiinien kanssa. Antineuronivasta-aineet tutkitaan yleensä potilaan seerumista, kun taas aivo-selkäydinnesteen (CSF) tutkiminen ei useinkaan onnistu. Lisäksi muutamissa aiemmissa CSF-tietoja kuvaavissa raporteissa tiivistettiin erilaisia antineuronivasta-aineita ja/tai pidettiin potilaita, joilla oli erilaisia neurologisia oireita, yhtenä ryhmänä.", "Arvioimme retrospektiivisesti 18 potilaan tiedot, joilla oli anti-Hu-vasta-aineiden aiheuttamia paraneoplastisia oireyhtymiä. Tutkimuksen tavoitteena oli erottaa perifeeristä neuropatiaa ja enkefaliittia sairastavat potilaat toisistaan aivo-selkäydinnesteen (CSF) parametrien, mukaan lukien anti-Hu-vasta-aineiden titterit, perusteella.", "Tuloksemme vahvistavat aiemmat havainnot siitä, että anti-Hu-vasta-aineiden seerumin titterit ja CSF:n vakioarvot eivät eroa toisistaan potilaiden välillä, joilla on neuropatia ja enkefaliitti. CSF:n anti-Hu-titterien analyysi ja intratekaalisen synteesin laskeminen auttoivat kuitenkin erottamaan molemmat ryhmät toisistaan.

**Tulos**

Erotteleeko anti-Hu-vasta-aineiden intratekaalinen synteesi potilaat, joilla on paraneoplastinen perifeerinen neuropatia ja enkefaliitti?

**Esimerkki 9.1046**

Sydämen resynkronisaatiohoitoon (CRT) reagoimattomuus saattaa johtua riittämättömästä resynkronisaatiosta, joka johtuu vasemman kammion suboptimaalisesta johdinasennosta (LV-LP).", "Arvioida erilaisten LV-LP:iden vaikutusta kuolleisuuteen ja oireiden paranemiseen suuressa kohortissa potilaita, joille on annettu CRT-hoito.", "Teimme valtakunnallisen kohorttitutkimuksen peräkkäisistä potilaista, jotka saivat CRT-laitteen vuosina 1997-2012 ja jotka rekisteröitiin Tanskan tahdistin- ja ICD-rekisteriin.". LV-LP määriteltiin myötäpäivään vasemmanpuoleisessa anteriorisessa viistokuvassa (LAO) ja luokiteltiin anterioriseksi (≤2 kello), lateraaliseksi (2-4 kello) tai posterioriseksi (>4 kello) ja oikeanpuoleisessa anteriorisessa viistokuvassa (RAO) basaaliseksi, keskivartalokammiolliseksi tai apikaaliseksi. Tulokset olivat kuolleisuus kaikista syistä ja kliininen vaste (NYHA-luokan paraneminen). Oikaistu vaarasuhde (aHR) ja kertoimen suhde (aOR) 95 prosentin luottamusväleineen (CI) laskettiin käyttäen Cox- ja logistista regressioanalyysiä.", "Mukaan otettiin yhteensä 2594 potilasta.", "A total of 2594 patients were included. Lateraalinen LV-LP, (aHR 0,77, 95 % CI 0,64-0,92, p=0,004), ja posteriorinen LV-LP, (aHR 0,71 95 % CI 0,53-0,97, p=0,029), liittyivät pienempään kuolleisuuteen verrattuna anterioriseen LV-LP:hen. Lateraalinen LV-PV oli yhteydessä korkeampaan kliiniseen vasteeseen verrattuna anterioriseen LV-LP:hen (aOR 1,37, 1,03-1,83, p=0,032). RAO-näkymässä olevan LV-LP:n ja kuolleisuuden tai kliinisen vasteen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä.

**Tulos**

Liittyykö vasemman kammion etummainen johtimen asento lisääntyneeseen kuolleisuuteen ja reagoimattomuuteen sydämen resynkronisaatiohoidossa?

**Esimerkki 9.1047**

Kognitiiviset testit ja muut kuin amyloidia sisältävät kuvantamisbiomarkkerit eivät yksiselitteisesti tunnista prekliinistä Alzheimerin tautia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, liittyykö valkean aineen hyperintensiteetin (WMH) määrä, aivoverisuonitautien merkkiaine, enemmän prekliiniseen Alzheimerin tautiin kuin tavanomaiset Alzheimerin taudin biomarkkerit ja kognitiiviset testit.", "Alzheimerin taudin neurokuvantamisaloitteeseen (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI, n \xa0=\xa0158) osallistuneille iäkkäille kontrolleille tehtiin florbetapir-PET-kuvaukset, psykometriset testit, neurokuvantaminen magneettikuvauksella ja PET:llä ja APOE-geenitesti. Parkinsonin taudin etenemisen merkkiaineita koskevan aloitteen (PPMI, n\xa0=\xa058) iäkkäiden kontrolleista mitattiin WMH-tilavuus, aivo-selkäydinnesteen (CSF) Aβ1-42 ja APOE-status.", "ADNI-kohortissa vain WMH-tilavuus ja APOE ε4-status liittyivät aivojen Aβ:hen (vakioitu β\xa0= \xa00,44 ja 1,25, P\xa0= \xa0,03 ja .002). WMH-tilavuuden ja APOE ε4-statuksen yhteys aivojen Aβ:hen (standardoitu β\xa0=\xa01,12 ja 0,26, P\xa0=\xa0,048 ja .045) vahvistui PPMI-kohortissa.

**Tulos**

Ovatko valkean aineen hyperintensiteetit vahvemmin yhteydessä prekliiniseen Alzheimerin tautiin kuin neurodegeneraation kuvantamisen ja kognitiiviset merkkiaineet?

**Esimerkki 9.1048**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia lipoproteiini(a):n [Lp(a)] yhteyttä sepelvaltimotaudin (CHD) vakavuuteen Han-kiinalaisilla.", "Tähän poikkileikkaustutkimukseen otettiin mukaan kuusisataa seitsemänkymmentäyhdeksän potilasta, joilla oli angiografisesti määritelty CHD. Paastolipidit mitattiin, ja CHD:n vaikeusaste arvioitiin kvantitatiivisesti kunkin potilaan osalta ahtaumien sepelvaltimohaarojen lukumäärän ja Gensinin pisteytysjärjestelmän mukaan.', 'Lp(a):n, kokonaiskolesterolin (TC), matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolin (LDL-C), erittäin matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolin (VLDL-C) ja apolipoproteiini (apo) B100:n pitoisuudet kasvoivat, kun taas korkean tiheyden lipoproteiinikolesterolin (HDL-C) ja apoAI:n pitoisuudet pienenivät merkittävästi stenoottisten verisuonten lukumäärän myötä. Lp(a)-pitoisuudet kasvoivat ja HDL-C- ja apoAI-pitoisuudet pienenivät merkittävästi Gensini-pisteiden myötä. Logistiset regressioanalyysit osoittivat, että Lp(a) ja HDL-C olivat riippumattomasti yhteydessä stenoottisten sepelvaltimoiden lukumäärään sen jälkeen, kun ikä, paino, painoindeksi, painoindeksi, sukupuoli, tupakointi, alkoholinkäyttö, verenpainetauti, diabetes, triglyseridit, TC, LDL-C, VLDL-C, apoAI ja apoB100 oli korjattu. Kuitenkin vain Lp(a) oli riippumattomasti yhteydessä Gensini-pisteisiin mukautuksen jälkeen.

**Tulos**

Liittyvätkö plasman lipoproteiini ( a ) -pitoisuudet sepelvaltimotaudin vakavuuteen Han-kiinalaisilla?

**Esimerkki 9.1049**

Akuutti haimatulehdus on yleisin endoskooppisen retrogradisen kolangiopankreatografian (ERCP) haittavaikutus. Tarkoituksenamme oli arvioida lihaksensisäisen diklofenaakinatriumin tehoa ERCP:n jälkeisen haimatulehduksen (PEP) ennaltaehkäisyssä verrattuna rektaaliseen muotoon.", "Tähän yhden keskuksen prospektiiviseen, satunnaistettuun ja kontrolloituun tutkimukseen otettiin mukaan 150 peräkkäistä potilasta, joille tehtiin ERCP. Potilaat satunnaistettiin kolmeen ryhmään. Ensimmäinen ryhmä sai 75 mg diklofenaakinatriumia lihaksensisäisesti ja toinen ryhmä sai 100 mg diklofenaakinatriumia rektaalisesti 30-90 minuuttia ennen toimenpidettä. Kolmas ryhmä toimi kontrolliryhmänä. Potilaiden haimatulehduksen jälkitila arvioitiin seerumin amylaasipitoisuuksien ja vatsakivun perusteella 24 tuntia toimenpiteen jälkeen.", "PEP:n kokonaisesiintyvyys oli 6 % (n = 9) lihaksensisäisen (IM) ja 2 % (n = 1) peräsuolilääkityksen ryhmissä ja 14 % kontrolliryhmässä (P = 0,014). Yhdeksällätoista (12,7 %) potilaalle ilmaantui ERCP:n jälkeistä vatsakipua (8 % IM-ryhmässä, 10 % rektaaliryhmässä ja 20 % kontrolliryhmässä; P = 0,154). Kahdellakymmenelläviidellä (16,6 %) potilaalla kehittyi ERCP:n jälkeen hyperamylasemia (10 % IM-, 12 % rektaalisesti ja 24 % kontrolliryhmässä; P = 0,03).

**Tulos**

Vähentääkö rektaalinen tai intramuskulaarinen diklofenaakki haimatulehduksen esiintyvyyttä endoskooppisen retrogradisen kolangiopankreatografian jälkeen?

**Esimerkki 9.1050**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli ymmärtää β-kateniinin ja sykliini D1:n vaikutusta kokonaiseloonjäämiseen varhaisvaiheen NSCLC-potilailla ja arvioida, voidaanko adjuvantti kemoterapia muuttaa tätä \xa0prognostista vaikutusta.", "Analysoimme taannehtivasti β-kateniinin ja sykliini D1:n ilmentymistä immunohistokemian avulla formaliiniin kiinnitetyistä parafiiniin sulautetuista kudoksista, jotka olivat peräisin 576:lta varhaisvaiheen NSCLC:tä sairastavalta potilaalta", "Seurannan mediaanikesto oli 5,1 vuotta". β-kateniinin ja sykliini D1:n yliekspressiota todettiin 56 prosentissa ja 50 prosentissa 576 tapauksesta. β-kateniinin ja sykliini D1:n yliekspressio liittyi merkitsevästi huonoon kokonaiseloonjäämiseen (p\xa0= 0,003 ja p\xa0= 0,0009; log-rank-testi) levyepiteelisolusyövissä, ei adenokarsinoomissa. Kunkin proteiinin ennusteellinen merkitys levyepiteelisolusyövissä rajoittui vaiheisiin IA, IB ja IIA. Lisäksi β-kateniinin ja sykliini D1:n samanaikainen yliekspressio levyepiteelikarsinoomissa lisäsi synergisesti vaarasuhteita (HR) 15,79 (95 %:n luottamusväli [CI]\xa0= 1,09-51,23; p\xa0=0,04) vaiheessa IA, 10.30 (95 % CI\xa0= 2,29-46,41; p\xa0= 0,002) vaiheen 1B osalta ja 3,55 (95 % CI\xa0= 1,22-10,36; p\xa0= 0,02) kertaa vaiheen 2A osalta verrattuna niihin, joilla ei ollut näiden kahden proteiinin yliekspressiota, sen jälkeen kun sekoittavat tekijät oli korjattu. Vaikutus ei myöskään ollut riippuvainen adjuvantti-sytostaattihoidosta.

**Tulos**

Liittyykö β-kateniinin ja sykliini D1:n yliekspressio huonoon kokonaiseloon potilailla, joilla on vaiheen IA-IIA levyepiteelisoluinen keuhkosyöpä, riippumatta adjuvanttisesta kemoterapiasta?

**Esimerkki 9.1051**

Synapsiinit (SYN1, SYN2 ja SYN3) ovat tärkeitä toimijoita aikuisten aivoissa, koska ne osallistuvat synaptiseen siirtoon ja plastisuuteen, sekä kehittyvissä aivoissa, koska ne osallistuvat aksonien kasvuun ja synaptogeneesiin. Me ja muut olemme aiemmin raportoineet synapsinien geeniekspression häiriöistä, sekä lisääntymisenä että vähenemisenä, mielialahäiriöissä, mutta näihin eroihin johtavista säätelymekanismeista tiedetään vain vähän. Niinpä ehdotimme, että tutkisimme DNA-metylaatiota näiden geenien promoottorialueilla olettaen, että muuttuneet epigeneettiset merkit keskeisissä säätelykohteissa olisivat syynä geeniekspression muutoksiin ja siten osa mielialahäiriöiden etiologiaa.", "Suoritimme CpG-metylaatiokartoituksen, jossa keskityimme kolmen geenin ennustettuihin CpG-saarekkeisiin Sequenom EpiTYPER -alustalla. Käytettiin DNA:ta, joka oli uutettu post mortem -aivokudoksesta (BA10) henkilöiltä, jotka olivat eläneet kaksisuuntaisen mielialahäiriön (BD), suuren masennushäiriön (MDD) sekä psykiatrisesti terveiden henkilöiden kanssa. Metylaation erot kaikissa CpG-saarekkeen sisällä olevissa CpG:issä ja kolmen diagnostisen ryhmän välillä arvioitiin kaksisuuntaisilla sekamallien varianssianalyyseillä.", "Emme löytäneet merkittäviä tuloksia SYN1:n tai SYN3:n osalta, mutta SYN2:n metylaatiossa oli merkitsevä ryhmäero sekä yleinen hypometylaatiomalli koko CpG-saarekkeessa. Lisäksi havaitsimme merkittävän käänteisen korrelaation DNA-metylaation ja SYN2a:n mRNA-ekspression välillä.

**Tulos**

Liittyykö Synapsin II CpG-saarten dNA-hypometylaatio lisääntyneeseen geeniekspressioon kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ja masennuksessa?

**Esimerkki 9.1052**

Notkoasento on masennuksen diagnostinen piirre. Tutkimusten mukaan pystyasento parantaa itsetuntoa ja mielialaa terveissä näytteissä, mutta tätä on tutkittu vain vähän masentuneissa näytteissä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, voisiko asennon muuttaminen vähentää negatiivisia vaikutuksia ja väsymystä lievästä tai keskivaikeasta masennuksesta kärsivillä henkilöillä, jotka suorittavat stressaavaa tehtävää.", "Kuusikymmentäyksi yhteisötason osallistujaa, joilla oli positiivinen tulos lievästä tai keskivaikeasta masennuksesta, rekrytoitiin tutkimukseen, jonka väitettiin käsittelevän fysioterapian teippauksen vaikutuksia kognitiivisiin toimintoihin. Heidät satunnaistettiin istumaan tavanomaisessa asennossa tai pystyasennossa, ja heille kiinnitettiin fysioterapiateippi. Osallistujat suorittivat Trierin sosiaalisen stressitestin puhetehtävän. Affektin ja väsymyksen muutoksia arvioitiin. Osallistujien puheiden aikana lausumat sanat analysoitiin.", "Lähtötilanteessa kaikilla osallistujilla oli merkittävästi enemmän notkoasentoa kuin normiaineistossa. Asennon manipulointi paransi merkittävästi asentoa ja lisäsi korkean arousaalin positiivista affektia ja väsymystä tavanomaiseen asentoon verrattuna. Pystyasentoryhmä puhui huomattavasti enemmän sanoja kuin tavanomaisen asennon ryhmä, käytti vähemmän ensimmäisen persoonan yksikön persoonapronominia, mutta enemmän surusanoja. Pystyasentoinen hartiakulma oli yhteydessä alhaisempaan negatiiviseen affektiin ja alhaisempaan ahdistuneisuuteen molemmissa ryhmissä.

**Tulos**

Parantaako pystyasento masennusoireista kärsivien ihmisten vaikutusta ja väsymystä?

**Esimerkki 9.1053**

Simvastatiinilla on keuhkojen verisuonia suojaavia vaikutuksia endoteelin esteen toiminnan tehostamisen kautta. Aiemman tutkimuksemme perusteella oletimme, että simvastatiinin antama endoteelisolujen (EC) suojaus riippuu sytoskelettien stabiloinnista.", "Kuusikymmentä C57BL/6-hiirtä jaettiin kahteen koeryhmään: LPS-ryhmään (L-ryhmä) ja LPS+simvastatiinilla käsiteltyyn ryhmään (L+S-ryhmä). Kaikki hiiret näissä kahdessa ryhmässä saivat vatsansisäisen LPS-injektion (10\u200amg/kg/d). Simvastatiinia annettiin vatsansisäisesti välittömästi LPS-injektion jälkeen L+S-ryhmän eläimille annoksena 20 \u200 amg/kg/vrk. Keuhkovaurioaste ja simvastatiinin suojaava vaikutus LPS:n aiheuttamaa keuhkovauriota vastaan arvioitiin 24, 48 ja 72 \u200a injektion jälkeen. Seerumin alaniinitransaminaasi (ALT) ja seerumin kreatiniini (Scr) määritettiin simvastatiinin maksan ja munuaisten haittavaikutusten arvioimiseksi.", "LPS esti sytoskelettiä säätelevien Cdc42- ja PAK4-proteiinien toimintaa, ja siihen liittyi lisääntynyt verenkierron endoteelimikropartikkelien (EMP) taso. LPS vähensi myös VE-kadheriinin adherentti liitosproteiinia (AJ), ja siihen liittyi alveolien seinämän paksuuntuminen, keuhkojen W/D-arvojen nousu ja korkea albumiinipitoisuus bronkoalveolaarisessa huuhtelussa (BAL). Simvastatiinin suojaavat vaikutukset LPS:n aiheuttamaa keuhkovauriota vastaan näkyivät sytoskelettien sekä solujen välisten AJ:ien säätelyssä ja stabiloinnissa. ALT- ja Scr-arvot olivat kaikki alle yhteisten ylärajojen määrityssarjojen mukaan.

**Tulos**

Vaimentaako simvastatiini akuuttia keuhkovauriota Cdc42-PAK4: n ja endoteelisten mikropartikkelien säätelyn kautta?

**Esimerkki 9.1054**

Osoitetaan RpoE:n rooli Salmonellan hyperosmoottisen stressin myöhemmässä vaiheessa.", "SPI-1:n ja SPI-2:n ilmentymiä 120 minuutin hyperosmoottisen stressin aikana tutkittiin mikrosirun avulla ja verrattiin villityyppisten ja ΔrpoE-kantojen invaasiota ja solunsisäistä selviytymistä. Bakteeriproteiinien globaalia erilaista ilmentymistä villityypin ja ΔrpoE-kantojen välillä tutkittiin 120 minuutin hyperosmoottisen stressin jälkeen.", "SPI-1 ja SPI-2 tukahdutettiin, ja invaasio ja solunsisäinen eloonjääminen olivat heikentyneet ΔrpoE-kannassa. Kolmetoista bakteereihin assosioitunutta proteiinia ja 11 erittyvää proteiinia erosivat merkitsevästi villityypin ja ΔrpoE-kantojen välillä.

**Tulos**

Edistääkö rpoE invaasiota ja solunsisäistä selviytymistä säätelemällä SPI-1:tä ja SPI-2:ta Salmonella enterica serovar Typhissä?

**Esimerkki 9.1055**

Pieniä neurologisia toimintahäiriöitä esiintyy neljänneksestä kolmasosaan hyvin ennenaikaisesti syntyneistä lapsista. Vaikeampi muoto, kompleksinen (c)-MND, on yhdistetty oppimisvaikeuksiin sekä käyttäytymis- ja motorisiin ongelmiin.", "Tutkia c-MND:n ja neurokognitiivisten ja motoristen vammojen välistä yhteyttä viisivuotiaana VP-lapsilla, joilla ei ole CP:tä.", "94 lasta, jotka olivat syntyneet alle 30 viikon ikäisinä ja/tai joiden syntymäpaino oli alle 1000 grammaa, arvioitiin viiden vuoden iässä. MND luokiteltiin Touwenin mukaan. Älykkyyttä mitattiin Wechslerin esikoulu- ja peruskouluikäisten älykkyysasteikolla (WPPSI-III-NL). Yksinkertaista reaktioaikaa, keskittynyttä tarkkaavaisuutta ja visuomotorista koordinaatiota mitattiin Amsterdamin neuropsykologisilla tehtävillä ja työmuistia Digit Span -tehtävällä. Motoristen taitojen arvioinnissa käytettiin Movement Assessment Battery for children (M-ABC2) -mittaria.", "81 prosenttia luokiteltiin 'normaaleiksi' (ei tai yksinkertainen (s-)-MND) ja 19 prosenttia 'epänormaaleiksi' (c-MND tai lievä CP). Epänormaalin ryhmän prosessointinopeusosamäärä (PSQ), M-ABC-prosenttipistemäärä ja yksinkertainen reaktioaika olivat huomattavasti alhaisemmat kuin normaalin ryhmän. Verbaalinen älykkyysosamäärä, suorituskykyinen älykkyysosamäärä, työmuisti, keskittynyt tarkkaavaisuus ja visuomotorinen koordinaatio eivät eronneet ryhmien välillä. Lievien CP-tapausten (n=4) poisjättäminen johti samanlaisiin tuloksiin.

**Tulos**

Liittyykö viisivuotiaiden hyvin ennenaikaisesti syntyneiden lasten vähäiset neurologiset toimintahäiriöt alhaisempaan prosessointinopeuteen?

**Esimerkki 9.1056**

Zn-tason lisäämiseksi versoissa AtHMA4:ää ekspressoitiin ektooppisesti tomaatissa konstitutiivisella CaMV 35S-promoottorilla. Siirtogeenisten kasvien versojen Zn-pitoisuus ei kuitenkaan kasvanut kaikilla testatuilla Zn-pitoisuuksilla elatusaineessa. Zn:n juuren/verson jakauman muuttuminen tomaatissa, jossa 35S::AtHMA4 ilmentää, riippui väliaineen Zn-pitoisuudesta, mikä osoittaa tuntemattomien endogeenisten metallien homeostaasimekanismien osallistumista. Näiden mekanismien määrittämiseksi tunnistettiin ne metallihomeostaasigeenit, jotka ilmentyivät eri tavoin siirtogeenisissä ja villityyppisissä kasveissa, mikroarray- ja RT-qPCR-analyyseillä käyttäen kahdesta juurisektorista eristettyä laseravusteista mikrodissekoitua RNA:ta: (epidermis\u2009+\u2009cortex ja stele) ja lehtisektoreista (ylempi epidermis\u2009+\u2009palisade parenchyma ja alempi epidermis\u2009+\u2009spongy parenchyma).', 'Zn:n juuren/verson jakautumisen muuttuminen AtHMA4-tomaatissa Zn:n saannista riippuvaisesti (lisäys 5 \xa0μM Zn:llä, ei muutosta 0,5 \xa0μM Zn:llä) liittyi tomaatin endogeenisten geenien kudosspesifiseen ilmentymiseen, joka poikkesi villityypin ilmentymisestä. Ensinnäkin ehdotetaan, että etyleenistä riippuvainen reitti on Zn:n juuren ja verson jakautumisessa havaittujen muutosten taustalla, koska se indusoitui siirtogeenisissä kasveissa eri tavalla riippuen Zn-altistuksesta. Altistuttaessa 5 tai 0,5 \xa0μM Zn:lle siirtogeenisten kasvien juurten epidermiksessä \u2009+\u2009cortexissa strategian I Fe:n talteenottojärjestelmän (etyleenistä riippuvaiset LeIRT1 ja LeFER) ilmentyminen oli alhaisempaa tai korkeampaa kuin villityypissä, ja siihen liittyi tunnistettujen etyleenigeenien (LeNR, LeACO4, LeACO5) ja LeChln:n alhaisempi tai korkeampi ilmentyminen. Toiseksi LeNRAMP2:n ilmentymisen osuuden stelessä osoitetaan olevan erilainen villityypin ja siirtogeenisten kasvien osalta molemmissa Zn-altistuksissa. Etyleeniä ehdotettiin myös tärkeäksi tekijäksi siirtogeenisten kasvien lehdissä apoplastin korkean Zn-pitoisuuden indusoimassa polussa, joka johtaa ylimääräisen Zn:n latautumisen käynnistymiseen mesofylliin "Zn:ää kerääviin soluihin".

**Tulos**

Sisältääkö korkean Zn-pitoisuuden tuottaminen tomaatin versossa AtHMA4:n ilmentämisen avulla endogeenisten geenien kudosspesifisen muuttamisen?

**Esimerkki 9.1057**

Hyvänlaatuiset ruokatorven ahtaumat ovat usein esiintyviä patologioita, jotka johtuvat eri syistä. Toistuvia laajentamisia voidaan tarvita erityisesti resistenteissä ahtaumissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida potilaita, joille tehtiin toistuvia laajennuksia klinikallamme resistenttien ruokatorven striktuurien vuoksi.", "Kuusitoista potilasta, joille tehtiin useita laajennuksia klinikallamme resistentin hyvänlaatuisen ruokatorven striktuuran diagnoosin vuoksi vuosina 2007-2014, tutkittiin iän, sukupuolen, etiologian, oireiden, komplikaatioiden, laajennusten lukumäärän ja laajennusten välejä. Kaikille potilaille tehtiin yleisanestesiassa laajentaminen Savary-Gilliardin bougie-laajentimilla jäykän ruokatorven tähystyksen avulla.", "Kymmenellä potilaalla ahtauma oli kohdunkaulan puolella ja muilla se oli rintakehän ruokatorvessa. Keskimääräinen dilataatiokyky oli 4,4 (vaihteluväli: 3-12). Yhdeksälle potilaalle laajennukset tehtiin, kun potilaat esittivät nielemisvaivoja. Ensimmäisen dysfagian vuoksi tehdyn laajentamisen jälkeen 7 potilaalle tehtiin endoskopia ja laajentaminen 3-5 kertaa viikon välein odottamatta dysfagiaoireiden ilmaantumista. Näille potilaille ei ilmaantunut komplikaatioita, eikä stenttausta tarvittu. Viidelle potilaalle kehittyi restenoosi useista laajennuksista huolimatta, ja ruokatorven stentti asennettiin.

**Tulos**

Onko toistuva laajentuma resistenteissä hyvänlaatuisissa ruokatorven ahtaumissa : onko ajoituksella merkitystä?

**Esimerkki 9.1058**

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa arvioitiin spontaanin hepatiitti B - pinta-antigeenin (HBsAg) seroselviytymisen esiintyvyyttä ja ennustetekijöitä kroonista hepatiitti B -virusta (HBV) sairastavilla potilailla.", "Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa tutkittiin yhteensä 1427 kroonista HBV-infektiota sairastavaa potilasta, joita seurattiin vuosina 1994-2013. Kaikki tiedot poimittiin potilasasiakirjoista.", "Spontaania HBsAg-seroklearanssia esiintyi 84 potilaalla 8798 seurantavuoden aikana. Potilaat luokiteltiin seurannassa kolmeen ryhmään HBV-DNA-ominaisuuksien perusteella seuraavasti: jatkuvasti <100 kopiota/ml (ryhmä A), 0-10 000 kopiota/ml (ryhmä B) ja 0-10 000 kopiota/ml (ryhmä C). Alaniiniaminotransferaasiominaisuudet luokiteltiin 2 ryhmässä jatkuvasti normaaleiksi (<40 U/L) ja 0 - >40 U/L. Spontaania HBsAg-seroklearanssia esiintyi pääasiassa potilailla, joilla oli ryhmän A HBV-DNA-ominaisuudet, ja jatkuvasti alhaiset HBV-DNA-arvot olivat tärkein HBsAg-seroklearanssin ennustaja (P < 0,001).

**Tulos**

Ennustaako pysyvästi alhainen HBV-DNA-taso spontaania HBsAg-puhdistumaa kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1059**

Kognitiiviset kyvyt lapsuudessa ja loppuelämässä ovat käänteisesti yhteydessä kuolleisuuteen. On kuitenkin epäselvää, liittyykö aikuisiän kognitiivinen toimintakyky, kun se on vielä suhteellisen vailla liitännäissairauksia, myöhempään kuolleisuuteen ja selittääkö tämä varhaiselämän tekijöiden ja aikuisten kuolleisuuden väliset yhteydet.", "Käytimme tietoja MRC National Survey of Health and Development -tutkimuksesta, joka on syntymäkohorttitutkimus, jossa arvioitiin 5362 vuonna 1946 syntynyttä osallistujaa prospektiivisesti. Tämä analyysi sisältää osallistujat, joita seurattiin 43-vuotiaista alkaen ja joille tehtiin kognitiivinen arviointi (verbaalinen muisti ja hakunopeus). Kuolleisuuden tulokset ilmoitettiin yhdistämällä ne kansalliseen rekisteriin. Cox-regressiota käytettiin arvioitaessa kuolleisuuden vaaroja suhteessa kognitiiviseen suorituskykyyn 43 vuoden iässä, kun otetaan huomioon varhaiselämän tekijät, sosioekonominen asema ja terveydentila.", "Tietoja oli saatavilla 3192 henkilöstä.", "Data were available on 3192 individuals. Univariable-analyysit osoittivat, että aikuisiän verbaalinen muisti ja hakunopeus, vanhempien tekijät, lapsuuden kognitio ja koulutustaso olivat yhteydessä kuolleisuuteen. Monimuuttujamallit kuitenkin osoittivat, että kuolleisuuden yhteydet aikaisempiin elämäntekijöihin selittyivät aikuisten kognitiivisilla kyvyillä. Sanallisen muistin ja hakunopeuden pistemäärien standardipoikkeaman lisäys oli yhteydessä alhaisempaan kuolleisuuteen [riskisuhde (HR) = 0,86, 95 %:n luottamusväli (CI) 0,77-0,97, P = 0,02; HR\u2009=\u2009=\u20090,88, 95 %:n CI 0,78-1,00, P = 0,05, vastaavasti), aikuisten terveydentilaa koskevan korjauksen jälkeen.

**Tulos**

Ovatko verbaalinen muisti ja hakunopeus varhaisessa keski-iässä yhteydessä kuolleisuuteen 25 vuoden seurannassa riippumatta terveydentilasta ja varhaiselämän tekijöistä: brittiläinen syntymäkohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.1060**

Protonipumpun estäjät (PPI) parantavat tehokkaasti keinotekoisia haavaumia mahalaukun kasvainten endoskooppisen submucosaalisen dissektio (ESD) jälkeen; vonoprataanin tehoa ei kuitenkaan täysin tunneta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää vonoprataanin parantava vaikutus mahalaukun ESD:n jälkeisiin keinotekoisiin haavaumiin suhteessa PPI:n vaikutukseen.", "35 potilaalle, joille tehtiin mahalaukun ESD huhtikuun ja marraskuun 2015 välisenä aikana, annettiin vonoprataania 20 \xa0 mg/vrk 4 \xa0 viikon ajan, minkä jälkeen heidät tähystettiin endoskopiassa haavauman koon arvioimiseksi (V-ryhmä). Haavauman supistumisnopeus määritettiin seuraavalla kaavalla: ([ESD-näytteen koko]\xa0-\xa0[haavauman koko 4\xa0viikkoa ESD:n jälkeen])/(ESD-näytteen koko)\xa0×\xa0100 %. Vertailimme tuloksia historialliseen kontrolliryhmään, jota hoidettiin esomepratsolilla 20\xa0mg/vrk 4\xa0viikon ajan mahalaukun ESD:n jälkeen ja jonka haavaumien koko mitattiin myöhemmin (33 potilasta, E-ryhmä) propensity score-matching -menetelmällä.", "Propensity score-matching -menetelmän jälkeen tutkimukseen otettiin mukaan 62 potilasta. Haavauman supistumisaste 4 \xa0 viikkoa ESD:n jälkeen V-ryhmässä oli merkittävästi korkeampi kuin E-ryhmässä (97,7 \xa0 ± \xa03,2 % vs. 94,5 \xa0 ± \xa06,7 %, P \xa0 = \xa00,025). Niiden koehenkilöiden määrä, joilla oli arpivaiheen haavauma (100 % supistumisaste), oli yleensä suurempi V-ryhmässä kuin E-ryhmässä (32 % [10 % 31:stä] vs. 13 % [4 % 31:stä], P\xa0=\xa00,070, McNemarin khiin neliö -testi).

**Tulos**

Onko vonopratsaani parempi kuin protonipumpun estäjät mahalaukun keinotekoisten haavaumien paranemisessa endoskooppisen submucosaalisen dissektion jälkeen : propensity score-matching -analyysi?

**Esimerkki 9.1061**

Lyhytaikaisen hypoksian aikana hypoksiaa indusoivat tekijät (erityisesti niiden alayksiköt HIF-1α ja HIF-2α) säätelevät monien geenien ilmentymistä, mukaan lukien voimakas angiogeneesiä stimuloiva VEGF. Joissakin patologisissa tiloissa esiintyy kuitenkin kroonista hypoksiaa, ja siihen liittyy vähentynyt angiogeneesi.", "Tutkimme pitkittyneen hypoksian vaikutusta ihmisen mikrovaskulaaristen endoteelisolujen proliferaatioon ja itämiskykyyn sekä HIF:ien ja Dll4/Notch-signaalin osuutta.', 'Ihmisen mikrovaskulaariset endoteelisolut (hMVECs), joita viljeltiin 20 prosentin hapessa 14 päivän ajan ja kylvettiin 3D-fibriinimatriisien päälle, muodostivat versoja, kun niitä stimuloitiin VEGF-A/TNFα:lla. Sitä vastoin hMVEC-solut, joita esikasvatettiin 1 prosentin hapessa 14 päivän ajan, olivat elinkelpoisia ja proliferatiivisia, mutta ne eivät muodostaneet versoja fibriiniin VEGF-A/TNFα-stimulaation yhteydessä 1 prosentin hapessa. HIF-2α:n vaimentaminen si-RNA:lla palautti osittain endoteelin itämisen estymisen, kun taas HIF-1α:lla tai HIF-3α:lla si-RNA:lla ei ollut vaikutusta. Dll4/Notch-reitillä ei havaittu olevan osuutta pitkittyneen hypoksian endoteelin itämistä estävään vaikutukseen. Lisäksi hypoksia vähensi migraatioon ja invaasioon tarvittavan urokinaasityyppisen plasminogeeniaktivaattorin (uPA) tuotantoa ilman merkittävää vaikutusta sen estäjään PAI-1:een. Tämä oli riippumatonta HIF-2α:sta, sillä si-HIF-2α ei kumonnut uPA:n vähenemistä.

**Tulos**

Sääteleekö hIF-2α-ekspressio itiöiden muodostumista 3D-fibriinimatriisiin ihmisen mikrovaskulaaristen endoteelisolujen pitkittyneessä hypoksiassa?

**Esimerkki 9.1062**

Tarkoituksenamme oli tunnistaa geneettinen syy 11 sukuun kuulumattoman tapauksen ja kahden sisaren kohortissa, joilla oli 46,XX SRY-negatiivinen (ovo)kivesten sukupuolen kehityksen häiriö (DSD).", "Suoritettiin koko eksomin sekvensointi (n = 9), kohdennettu resekvensointi (n = 4) ja haplotyypitys. Potilaiden sukurauhasista tehtiin sukupuolispesifisten merkkiaineiden immunohistokemia. Mutaation seurauksia tutkittiin käyttämällä luciferaasimäärityksiä, lokalisointitutkimuksia ja RNA-seq:tä.", "Tunnistimme uuden heterotsygoottisen NR5A1-mutaation, c.274C>T p.(Arg92Trp), kolmella sukuun kuulumattomalla potilaalla. Arg92-jäännös on erittäin konservoitunut ja sijaitsee Ftz-F1-alueella, ja se todennäköisesti osallistuu DNA-sitoutumispesifisyyteen ja vakauteen. Transkriptionaalisessa aktivaatiossa tai subcellulaarisessa lokalisaatiossa ei ollut johdonmukaisia muutoksia. Transkriptomiikka potilailta peräisin olevissa lymfosyyteissä osoitti MAMLD1:n, joka on suora NR5A1:n kohde, joka on aiemmin yhdistetty 46,XY DSD:hen, ylössäätelyä. Vaurioituneiden henkilöiden sukurauhasissa havaittiin munasarjojen FOXL2- ja kivesten SRY-riippumaton SOX9-ekspressio.

**Tulos**

Onko nR5A1 uusi tautigeeni 46 , XX-kivesten ja ovotestikulaarisen sukupuolen kehityksen häiriöille?

**Esimerkki 9.1063**

Kun päätetään parhaasta hoitostrategiasta revisiotekonivelleikkauksessa, on ehdottoman tärkeää käyttää parasta mahdollista preoperatiivista havaintomenetelmää riippumatta siitä, onko periproteettinen nivelinfektio (PJI) olemassa vai ei. Seeruminäytteistä ja nivelnesteestä tutkitut uudet molekyylimarkkerit voivat auttaa parantamaan preoperatiivista diagnoosia. Vuonna 2001 esiteltiin uusi IL-6:n lateraalivirtausimmunomääritystestauslaite, jota ei ole toistaiseksi testattu synoviaalinesteessä.", "Tutkimuksessamme selvitimme, voidaanko testiä käyttää turvallisesti, toteuttamiskelpoisesti ja ajallisesti tehokkaasti mahdollisesti infektoituneista tekonivelleikkauksista tai tekonivelleikkausleikkauksista kerätyn synoviaalinesteen kanssa ja voidaanko jo julkaistu IL-6:n raja-arvotaso synoviaalinesteessä, joka ennustaa PJI:tä, toistaa QuickLine IL-6 -immunomääritystestin avulla.', 'Eettisen hyväksynnän jälkeen ja prospektiivisen kontrolloidun tutkimuksen puitteissa tutkimme 26 potilasta (m = 9, 34,6 %; f = 17, 65,4 %), joilla oli n = 13 (50 %) mahdollisesti infektoitunutta lonkan tekonivelleikkausta (THA) ja n = 13 (50 %) epäiltyä PJI:tä polven totaaliproteesissa (TKA). Steriilistä imettyä nivelnestettä tutkittiin leukosyyttien kokonaismäärän ja solujen erilaistumisen osalta verenkuva-analysaattorilla kehon nestetilassa sekä IL-6:n osalta (Immulite, Siemens Medical Solutions Diagnostics GmbH, Eschborn, Saksa). Toinen osa nivelaspiraatista testattiin Milenia Biotecin QuickLine IL-6 Test -testillä (Milenia Biotec, Gießen, Saksa).", "Vertailulaboratoriomme testeistä (Siemens Immulight) määritetty IL-6:n keskimääräinen pitoisuus aseptisissa tapauksissa oli 1 219 pg/ml (SD 1 369 pg/ml, min 134 pg/ml-max 4 214 pg/ml). IL-6 QuickLine -laitteella mitattu keskimääräinen IL-6-pitoisuus aseptisissa tapauksissa oli 410 pg/ml (SD 371 pg/ml, min 100 pg/ml-max 1562 pg/ml). Testillä ei saatu vääriä negatiivisia tai vääriä positiivisia tuloksia testatuissa tapauksissa. Kuudella potilaalla PJI katsottiin todistetuksi. QuickLine-testi osoitti näissä tapauksissa IL 6 -pitoisuuksia > 10 000 pg/ml ilman lisämäärityksiä tämän enimmäisilmaisukynnyksen yläpuolella. QuickLine Testin ja laboratoriokokeiden tulokset sovitettiin yhteen ja käytettiin epälineaarista parhaan sovituksen käyrää (log-log-käyrä). Spearmanin korrelaatio osoitti korrelaatiokertoimeksi r = 0,92 (95 % CI 0,81-0,97), mikä vastaa p-arvoa < 0,0001, kun p-arvo on kaksihaarainen. Ensisijaisena tuloksena pystyimme osoittamaan, että Milenia QuickLine IL-6 -testiä voidaan käyttää turvallisesti, toteutettavissa ja ajallisesti tehokkaasti synoviaalinesteen kanssa, joka on kerätty intraoperatiivisesti mahdollisesti infektoituneista THA- tai TKA-toimenpiteistä. Testi toimi hyvin 84,6 prosentissa testatuista näytteistä ja epäonnistui ainoastaan erittäin viskoosin synoviaalinesteen vuoksi. Toissijaisena tuloksena havaitsimme, että aiemmin julkaistu IL-6:n raja-arvo synoviaalinesteessä, joka ennustaa PJI:tä ja jonka herkkyys on 46,88 % ja spesifisyys 97,62 %, voidaan toistaa QuickLine IL-6 -immunomäärityksen avulla.

**Tulos**

Parantaako QuickLine IL-6 -sivuvirtausimmunomääritys epäiltyjen periproteesinivelinfektioiden nopeaa intraoperatiivista diagnoosia?

**Esimerkki 9.1064**

Näyttö viittaa siihen, että ennakkoperusteiset ohjeet voivat parantaa saattohoitoa vakavasti sairaiden potilaiden keskuudessa, mutta niiden täyttämisasteen parantaminen on edelleen haaste.", "Tässä tutkimuksessa testattiin, miten vaikuttaisi ennakkoperusteisen ohjeen täyttämisvaihtoehtojen lisääminen vakavasti sairaiden potilaiden keskuudessa.", "Philadelphian alueen 15:ssä dialyysiasemassa heinäkuun 2014 ja heinäkuun 2015 välisenä aikana hemodialyysiä saaville avohoitopotilaille (N = 316) satunnaistettiin mahdollisuus täyttää lyhyt ennakkoperustelulomake tai laajemmat vaihtoehdot, joihin sisältyi lyhyt, laajennettu tai kattava lomake. Molempien ryhmien potilaat saattoivat kieltäytyä täyttämästä etukäteisohjeistusta tai viedä valitsemansa version kotiin. Ensisijainen tulos oli palautettu, täytetty ennakkotehtävä. Toissijaisiin tuloksiin kuuluivat se, halusivatko potilaat täyttää ennakkoon laaditun direktiivin, tyytyväisyys päätöksentekoon, elämänlaatu kolmen kuukauden kuluttua ja ennakkoon laaditun direktiivin täyttämiseen liittyvät potilastekijät.", "Vaikka useampien ennakkoon laaditun direktiivin vaihtoehtojen tarjoaminen ei merkitsevästi lisännyt ennakkoon laaditun direktiivin täyttämisastetta (13,1 prosenttia vakioryhmässä ja 12,2 prosenttia laajennetussa ryhmässä, P = 0,80), se lisäsi merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, jotka halusivat täyttää ennakkoon laaditun ohjeen ja veivät sen kotiinsa (71,9 prosenttia vakioryhmässä ja 85,3 prosenttia laajennetussa ryhmässä, P = 0,004). Tyytyväisyydessä (P = 0,65) tai elämänlaadun muutoksessa ei ollut eroa ryhmien välillä (P = 0,63). Korkeampi elämänlaatu lähtötilanteessa oli itsenäisesti yhteydessä ennakkoperusteisen direktiivin täyttämiseen (P = 0,006).

**Tulos**

Motivoiko satunnaistettu kokeilu valinnanvapauden laajentamisesta etukäteisohjeiden täyttämistä?

**Esimerkki 9.1065**

Vaikka rotu liittyy eturauhassyövän etenemiseen varhaisessa vaiheessa, on epäselvää, onko rotu edelleen ennustamassa huonoa lopputulosta, kun tauti on edennyt pitkälle. Kirjoittajat olettivat, että tasa-arvoisissa olosuhteissa niiden potilaiden keskuudessa, joilla on kastraatioresistentti eturauhassyöpä (CRPC) ja joilla ei ole tiedossa olevia etäpesäkkeitä (M0/Mx), mustat miehet saisivat kuvantamistutkimuksia samassa määrin kuin muutkin kuin mustat miehet (eli heillä olisi yhtäläiset mahdollisuudet havaita etäpesäkkeitä), mutta heillä olisi suurempi riski sairastua etäpesäkkeisiin).", "Analysoitiin kaikkiaan 837 miestä, joilla oli diagnosoitu M0/Mx CRPC vuosina 2000-2014 viidestä veteraanisairaalasta SEARCH-tietokannassa (Shared Equal Access Regional Cancer Hospital). Tiedot kaikista CRPC-diagnoosin jälkeisistä kuvantamistutkimuksista kerättiin, mukaan lukien päivämäärä, tyyppi ja tulos. Monimuuttujaisia Cox-malleja käytettiin testaamaan rodun ja ensimmäiseen etäpesäkkeeseen, ensimmäiseen luumetastaasiin, ensimmäiseen luun tähystykseen, toiseen luun tähystykseen negatiivisen ensimmäisen luun tähystyksen saaneiden miesten keskuudessa ja kokonaiseloonjäämiseen kuluneen ajan välisiä yhteyksiä.", "Mustat miehet (n\u2009=\u2009306) saivat yhtä todennäköisesti ensimmäisen ja toisen luun tähystyksen CRPC-diagnoosin jälkeen kuin ei-mustat miehet (n\u2009=\u2009531). Mustien ja ei-mustien miesten välillä ei ollut merkittäviä eroja etäpesäkkeiden, luustometastaasien, luustoskannauksiin kuluvan ajan tai kokonaiselossaolon riskissä (kaikki P\u2009>\u2009.2).

**Tulos**

Ennustaako rotu etäpesäkkeiden kehittymistä miehillä, joilla on ei-metastaattinen kastraatioresistentti eturauhassyöpä?

**Esimerkki 9.1066**

Dykloremia on yleistä kriittisesti sairailla potilailla, vaikka sen vaikutuksia ei ole tutkittu hyvin. Tutkimme dyskloremian epidemiologiaa ja sen yhteyttä akuutin munuaisvaurion esiintyvyyteen ja muihin tehohoitoyksikön tuloksiin.", "Tämä on Mayo Clinic Hospital-Rochesterin yhden keskuksen retrospektiivinen kohorttitutkimus. Mukaan otettiin kaikki aikuispotilaat, jotka otettiin tehohoitoyksiköihin 1. tammikuuta 2006 ja 30. joulukuuta 2012 välisenä aikana. Potilaat, joilla oli tiedossa akuutti munuaisvaurio ja krooninen munuaissairaus vaiheessa 5 ennen teho-osastolle pääsyä, jätettiin pois. Arvioimme dykloremian yhteyttä teho-osastotuloksiin sen jälkeen, kun iän, sukupuolen, Charlsonin liitännäissairausindeksin ja sairauden vakavuusasteikon vaikutus oli korjattu.", "Lopulliseen analyysiin otettiin mukaan yhteensä 6025 potilasta kelpoisuuskriteerien täytäntöönpanon jälkeen.", "Kelpoisuuskriteerien täytäntöönpanon jälkeen lopulliseen analyysiin otettiin mukaan yhteensä 6025 potilasta. Kohortista 1 970 potilaalle (33 %) kehittyi akuutti munuaisvaurio. Kaikista mukaan otetuista potilaista 4 174:llä oli seerumin kloridipitoisuus lähtötilanteessa. Tästä ryhmästä 1 530:lla (37 %) oli hypokloremia ja 257:llä (6 %) hyperkloremia. Akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuus oli suurempi hypokloreemisilla ja hyperkloreemisilla potilailla verrattuna niihin, joiden seerumin kloridipitoisuus oli normaali (43 % vs. 30 % ja 34 % vs. 30 %; P < .001). Seerumin kloridipitoisuus oli lähtötilanteessa alhaisempi akuutin munuaisvaurion saaneiden ryhmässä kuin ei-akuutin munuaisvaurion saaneiden ryhmässä [100 mmol/l (96-104) vs. 102 mmol/l (98-105), P < .0001]. Monimuuttujallisessa logistisessa regressiomallissa todettiin, että seerumin kloridin lähtötaso ≤94 mmol/l oli itsenäisesti yhteydessä akuutin munuaisvaurion riskiin (OR 1,7, 95 % CI 1,1-2,6; P = .01).

**Tulos**

Onko dikloremia riskitekijä akuutin munuaisvamman kehittymiselle kriittisesti sairailla potilailla?

**Esimerkki 9.1067**

Ginsenosidi Rd:llä (GSRd), joka on yksi perinteisen kiinalaisen kasviperäisen Panax ginsengin tärkeimmistä aktiivisista ainesosista, on todettu olevan terapeuttisia vaikutuksia iskeemiseen aivohalvaukseen. GSRd:n neuroprotektiivisen toiminnan molekyylimekanismit ovat kuitenkin edelleen epäselviä. Iskeemisen aivohalvauksen aiheuttama oksidatiivinen stressi johtaa DNA-vaurioihin, jotka aiheuttavat solukuolemaa ja vaikuttavat huonoon ennusteeseen. Oksidatiiviset DNA-vauriot käsitellään ensisijaisesti BER-reitillä (base excision repair). Kolme viidestä tärkeimmästä DNA-glykosylaasista, jotka käynnistävät BER-reitin hapettumisen aiheuttaman DNA-vaurion sattuessa, ovat endonukleaasi VIII:n kaltaisia (NEIL) proteiineja. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia GSRd:n vaikutusta DNA-glykosylasien NEIL-proteiinien ilmentymiseen fokaalisen aivoinfarktin rotanmallissa.", "NEIL:ien ilmentymismalleja arvioitiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla sekä normaaleissa että keskimmäisen aivovaltimon okkluusion (MCAO) rotanmalleissa. Eloonjäämisnopeutta ja Zea-Longan neurologisia pistemääriä käytettiin arvioitaessa GSRd:n antamisen vaikutusta MCAO-rottiin. Mitokondriaalisen DNA:n (mtDNA) ja ydin-DNA:n (nDNA) vaurioita arvioitiin mutaatiotaajuuden reaaliaikaisella analyysillä. NEIL-ekspressiot mitattiin sekä lähetti- RNA- (mRNA) että proteiinitasoilla kvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla ja Western blotting -analyysillä. Apoptoositaso kvantifioitiin pilkkoutuneen kaspaasi-3:n ilmentymällä ja terminaalisen deoksinukleotidyylitransferaasin välittämällä dUTP-biotiini-nick end labeling -määrityksellä.', 'Havaitsimme, että GSRd:n antaminen vähensi mtDNA- ja nDNA-vaurioita, mikä osaltaan paransi eloonjäämisnopeutta ja neurologista toimintaa; sääteli merkittävästi NEIL1- ja NEIL3-ekspressioita sekä mRNA- että proteiinitasoilla MCAO-rotilla; ja vähensi solujen apoptoosia ja pilkotun kaspaasi-3:n ilmentymistä rotilla 7 päivää MCAO:n jälkeen.

**Tulos**

Vaimentaako ginsenosidi Rd DNA-vaurioita lisäämällä DNA-glykosylaasi-endonukleaasi VIII: n kaltaisten proteiinien ilmentymistä fokaalisen aivoinfarktin jälkeen?

**Esimerkki 9.1068**

Akuutti sydäninfarkti (AMI) tunnetaan yleisesti sydänkohtauksena. AMI:n kehittymiseen liittyvät molekyylitapahtumat ovat edelleen epäselviä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin miR-103a:n ilmentymistä potilailla, joilla on korkea verenpaine (HBP), ja AMI-potilailla, joilla on ja joilla ei ole HBP:tä, sekä sen vaikutusta endoteelisolujen toimintaan.", "MiR-103a:n ilmentyminen plasmassa ja perifeerisen veren mononukleaarisoluissa mitattiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (PCR). MiR-103a:n säätelevä vaikutus Piezo1-geeniin tunnistettiin luciferaasireportterijärjestelmällä. MiR-103a:n roolia endoteelisoluissa arvioitiin ihmisen napanuorasuonen endoteelisolujen (HUVEC) kapillaariputkien muodostuskyvyllä ja solujen elinkelpoisuudella.", "Plasman miR-103a-pitoisuus oli merkitsevästi koholla potilailla, joilla oli pelkkä HBP, pelkkä AMI ja AMI:n ja HBP:n yhdistelmäsairaus. MiR-103a:n ilmentyminen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC) potilailla, joilla oli AMI ja HBP, oli merkitsevästi korkeampi kuin terveillä kontrolleilla (p < 0,05), mutta miR-103a:n ilmentyminen PBMC:ssä ei kuitenkaan eronnut merkitsevästi potilailla, joilla oli pelkkä HBP, potilailla, joilla oli pelkkä AMI, ja terveillä kontrolleilla. MiR-103a kohdistui Piezo1:een ja esti Piezo1-proteiinin ilmentymistä, mikä sen jälkeen vähensi kapillaariputkien muodostumiskykyä ja HUVEC:ien solujen elinkelpoisuutta.

**Tulos**

Onko Piezo1:een kohdistuva miR-103a mukana akuutissa sydäninfarktissa säätelemällä endoteelin toimintaa?

**Esimerkki 9.1069**

Tavoitteena oli selvittää sellaisen kuuden viikon nopeuteen perustuvan harjoitusohjelman toteutettavuus, jota voitaisiin käyttää uusien liikuntakäyttäytymisten aloittamiseen ja nopean liikkumisen parantamiseen ikääntyneillä aikuisilla, jotka lähestyvät haurastumista.", "Interventioryhmään kuului 14 ikääntynyttä aikuista (3 miestä, 11 naista, keski-ikä (SD): 70 (7,6) vuotta, pituus: 1,6 (,11) m, paino: 76,8 (12,0) kg, painoindeksi: 27,7(4,7)). Kontrolliryhmään kuului 12 iäkästä aikuista (6 miestä, 6 naista, keski-ikä (SD): 69,2 (6,9) vuotta, pituus: 1,7 (,09) m, massa: 78,2 (10,9) kg, BMI: 25,3 (2,7)). Koehenkilöihin kuului aktiivisia ikääntyneitä aikuisia, myös säännöllisesti liikkuvia, mutta kukaan heistä ei harrastanut urheilua tai nopeutta painottavia harjoituksia (esim. pyöräilypyöräilyä tai tennistä). Paikallaan makuuasennossa tapahtuva pyöräily valittiin kaatumisriskin minimoimiseksi, ja alhainen poljinvastus vähensi tuki- ja liikuntaelimistön ja sydän- ja verisuonitautien kuormitusta. Kaksi viikoittaista 30 minuutin harjoituskertaa koostui intervalliharjoittelusta, jossa koehenkilöt polkivat haluamallaan tahdilla ja suorittivat kymmenen 20 sekunnin pituista nopean tahdin jaksoa, joiden välissä oli 40 sekunnin aktiivinen palautuminen haluamallaan tahdilla.", "Merkittävät ryhmän ja ajan väliset vuorovaikutukset (p<.05) tukivat 2 sekunnin parannusta ajoitetussa ylösnousu- ja alasajotestissä ja 34 prosentin parannusta nopeissa isometrisissä polven ojennussupistuksissa harjoitusryhmässä, mutta ei kontrolleissa. Keskushermostollisia adaptaatioita ehdotetaan, koska tämä alaraajojen harjoitusohjelma sai aikaan merkittäviä parannuksia myös harjoitusryhmän harjoittelemattomissa yläraajoissa (kyynärpään ojennuksen RFD-SF ja 9-reikäisen tikun testi, p<.05).

**Tulos**

Parantaako nopea pyöräilyinterventio ikääntyneiden aikuisten nopeusriippuvaista liikkuvuutta?

**Esimerkki 9.1070**

Liukoinen urokinaasi-plasminogeeniaktivaattorireseptori (suPAR) on tulehdusmerkkiaine, joka liittyy subkliinisiin sydän- ja verisuonivaurioihin ja sydän- ja verisuonitapahtumiin. Vielä ei tiedetä, onko suPAR:lla ennustearvoa oireettomilla potilailla, joilla on aorttastenoosi (AS).", "Plasman suPAR-pitoisuudet mitattiin 1503 potilaalta, joiden keski-ikä oli 68 vuotta ja jotka osallistuivat simvastatiini- ja ezetimibitutkimukseen (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis, SEAS). Cox-regressioanalyysillä arvioitiin suPAR:n ja iskeemisten sydän- ja verisuonitapahtumien (ICE), aorttaläppitapahtumien (AVE), sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden ja kokonaiskuolleisuuden välisiä yhteyksiä perinteisten sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden ja hoidon kohdentamisen säätämisen jälkeen.', 'Monimuuttujakorjattu riskisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli [CI]) suPAR:n log2 ng/ml-yksikön lisäystä kohti oli HR, 1,5; 95 %:n CI, 1,2-1,9; P\xa0= 0,002 ICE:n osalta; HR, 1.2; 95 % CI, 0,9-1,5; P\xa0= 0,071) AVE:ille; HR, 2,0; 95 % CI, 1,2-3,3; P\xa0= 0,007) sydän- ja verisuonikuolleisuudelle ja HR, 2,0; 95 % CI, 1,4-2,9; P < 0,001) kokonaiskuolleisuudelle.

**Tulos**

Ennustaako suPAR sydän- ja verisuonitapahtumia ja kuolleisuutta potilailla, joilla on oireeton aortan ahtauma?

**Esimerkki 9.1071**

Tupakointi on kansanterveydellinen ongelma, ja sen on todettu vaikuttavan haitallisiin lisääntymistuloksiin, myös siemennesteen laatuun. Käytettävissä olevat tiedot ovat kuitenkin ristiriitaisia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida tupakoinnin vaikutusta ghanalaisten miesten siemennesteen laatuun.", "Tähän tutkimukseen valittiin yhteensä 140 henkilöä, joista 95 oli tupakoitsijoita ja 45 tupakoimattomia. Tupakoitsijat luokiteltiin edelleen lieviin, kohtalaisiin ja runsaisiin tupakoitsijoihin. Siemennesteen parametrit, kuten siittiöiden pitoisuus, liikkuvuus, elinkelpoisuus ja normaali morfologia, mitattiin Maailman terveysjärjestön kriteerien mukaisesti.", "Tutkimus osoitti, että tupakoitsijoilla oli huomattavasti pienempi siemennesteen tilavuus, siittiöiden pitoisuus, siittiöiden liikkuvuus, siittiöiden kokonaismäärä, siittiöiden morfologia, vapaa testosteroni ja follikkelia stimuloiva hormoni (p <0,05) verrattuna tupakoimattomiin. Tupakoijilla oli suurempi riski sairastua oligospermiaan, asthenozoosospermiaan ja teratozoosospermiaan (OR\u2009=\u20093.1, 4.2 ja 4.7; p <0.05) kuin tupakoimattomilla.

**Tulos**

Liittyykö tupakointi siemennesteen laadun heikkenemiseen?

**Esimerkki 9.1072**

Nisäkkäiden vuorokausirytmi säätelee monia aineenvaihduntaprosesseja. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että aivojen ja lihasten Arntin kaltainen 1 (BMAL1), joka on tärkeä osa nisäkkäiden vuorokausirytmiä, liittyy insuliinin signalointiin. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että insuliini liittyy luun aineenvaihduntaan; BMAL1:n ja osteoblastien välinen suhde on kuitenkin edelleen epäselvä.", "Osteogeenisten merkkiaineiden ja Bmal1:n ilmentyminen MC3T3-E1-soluissa mitattiin RT-PCR:llä ja Western blottingilla. Alizarin red S -värjäys suoritettiin MC3T3-E1-solujen matriksin mineralisaation arvioimiseksi.", "Osteogeenisten geenien ja Bmal1:n mRNA-tasot nousivat MC3T3-E1-soluissa insuliinikäsittelyn jälkeen. Lisäksi Bmal1:n yliekspressio lisäsi osteogeenisten geenien ilmentymistä, mukaan lukien DNA:n sitoutumisen estäjä (Id1), Runtiin liittyvä transkriptiotekijä 2 (Runx2) ja osteokalsiini (OC). Mielenkiintoista on, että Bmal1 lisäsi selvästi luun morfogeneettisen proteiini-2:n (BMP2), joka on Id1:n, Runx2:n ja OC:n tärkeä ylävirran tekijä, ilmentymistä. Lopuksi vahvistimme, että insuliinin indusoima BMP2-ekspressio oli heikentynyt Bmal1:n tyrmäyssoluissa (KO). PCR-analyysi ja alizariinipunaisen S-värjäys osoittivat, että insuliinin välittämä geenien lisääntynyt ilmentyminen ja kalsiumin laskeutuminen vähenivät Bmal1 KO-soluissa verrattuna villityypin soluihin.

**Tulos**

Indusoiko bmal1 osteoblastien erilaistumista BMP2-ekspression säätelyn kautta MC3T3-E1-soluissa?

**Esimerkki 9.1073**

Kun otetaan huomioon lihavuuden ja tarttumattomien tautien suuri esiintyvyys Meksikossa ja ruokavalion laadun keskeinen merkitys näissä tiloissa, on tärkeää määrittää meksikolaisten noudattaminen ruokavaliosuosituksissa.", "Tavoitteenamme oli arvioida, kuinka suuri osa Meksikon väestöstä noudattaa ruokavaliosuosituksia tärkeimpien elintarvikeryhmien osalta.", "Analysoimme 7983 ≥5-vuotiasta osallistujaa Meksikon vuoden 2012 kansallisesta edustavasta Meksikon kansallisesta terveys- ja ravitsemustiedustelusta (National Health and Nutrition Survey 2012).", "We analyzed 7983 participants aged ≥5 y from the nationally representative Mexican National Health and Nutrition Survey 2012. Ruokavalion saantia koskevat tiedot kerättiin käyttämällä yhtä 24 tunnin muistutusta ja toistettua 24 tunnin muistutusta 9 prosentilla otoksesta. Käytimme National Cancer Institute -menetelmää episodisesti nautittujen elintarvikkeiden osalta, jossa käytetään kaksiosaista (todennäköisyys ja määrä) sekaregressiomallia tavanomaisen saannin jakauman arvioimiseksi ja sen yhteyden arvioimiseksi sosiodemografisiin muuttujiin.", "Suositeltavien elintarvikeryhmien osalta vain 1-4 prosenttia väestöstä (vaihteluväli sukupuolen ja ikäryhmien välillä) saavutti suositellun saantisuosituksen palkokasvien osalta, 4-8 prosenttia merenelävien, 7-16 prosenttia hedelmien ja vihannesten ja 9-23 prosenttia maitotuotteiden osalta. Sokerilla makeutettujen juomien osalta vain 10-22 prosenttia ei ylittänyt suositeltua ylärajaa, runsaasti tyydyttynyttä rasvaa ja/tai lisättyä sokeria sisältävien tuotteiden osalta 14-42 prosenttia ja lihajalosteiden osalta 9-50 prosenttia, kun taas punaisen lihan osalta suurin osa (77-93 prosenttia) ei ylittänyt rajaa. Nuorista pienempi osa kuin lapsista ja aikuisista noudatti suosituksia useiden elintarvikeryhmien osalta. Osallistujat, joilla oli korkeampi sosioekonominen asema (SES) ja jotka asuivat kaupunkialueilla, käyttivät enemmän (kulutuksen todennäköisyys ja/tai kulutettu määrä) hedelmiä ja vihanneksia, maitotuotteita ja HSFAS-tuotteita, mutta he käyttivät vähemmän palkokasveja kuin osallistujat, joilla oli matalampi SES ja jotka asuivat maaseudulla.

**Tulos**

Onko Meksikon väestö noudattanut ruokavaliosuosituksia elintarvikeryhmien saannista liian vähän?

**Esimerkki 9.1074**

Arvioida koko kehon tietokonetomografian (CT) merkitystä aivokuolleiden potilaiden morfologisen soveltuvuuden määrittämisessä ennen monielinpoistoa (MOR).", "Tähän prospektiiviseen, yhden keskuksen tutkimukseen otettiin mukaan 51 kliinisesti aivokuollutta potilasta (21 naista, 30 miestä; keski-ikä 61 vuotta ± 15). Kaikille potilaille tehtiin aivojen TT-angiografia ja koko kehon TT-tutkimus. CT-kuvista arvioitiin keuhkojen, maksan ja muiden vatsaontelon elinten morfologiset poikkeavuudet ja verisuonten anatomiset muunnokset. CT-tutkimusten tuloksia verrattiin intraoperatiivisiin löydöksiin, jotka havaittiin elinten poiston aikana ja/tai biopsianäytteiden histopatologisen analyysin tuloksiin. Koko kehon TT-tutkimuksen vaikutusta elinten keräysprosessiin arvioitiin.", "95 prosenttia intraoperatiivisesti havaituista verisuonten anatomisista muunnoksista näkyi TT:ssä. CT-tiheysmittaukset ennustivat 80 prosentilla potilaista kirurgisen steatoosilöydöksen. Koko kehon CT muutti MOR-strategiaa 21/51 potilaalla (41 %), mukaan lukien 3 MOR:n peruuttamista ja 8 siirrosta kieltäytymistä, kun taas elinten talteenottoa jatkettiin 10 potilaalla histopatologisen analyysin suorittamisen jälkeen.

**Tulos**

Onko samanaikainen CT-angiografia ja kokovartalon CT tehokas kuvantamismenetelmä ennen usean elimen talteenottoa?

**Esimerkki 9.1075**

Biotronik Linox S/SD -korkeajännitejohtimen käyttöönoton jälkeen on havaittu useita tapauksia, joissa johtimet eivät ole toimineet ennenaikaisesti.", "Tämän artikkelin tarkoituksena oli arvioida Linox S/SD -johtimen suorituskykyä verrattuna kahteen muuhun nykyaikaiseen johtimeen.', 'Käytimme prospektiivista Erasmus MC ICD -rekisteriä kaikkien implantoitujen Linox S/SD- (n = 408), Durata- (St. Jude Medical, malli 7122) (n = 340) ja Endotak Reliance (Boston Scientific, mallit 0155, 0138 ja 0158) -johtojen (n = 343) tunnistamiseen. Johtimen vikaantuminen määriteltiin matala- tai korkeajänniteimpedanssina, epäonnistumisena kaappauksessa, tunnistuksessa tai defibrillaatiossa tai sellaisten ei-fysiologisten signaalien esiintymisenä, jotka eivät johtuneet ulkoisista häiriöistä.", "5,1 vuoden mediaaniseurannan aikana 24 Linox- (5,9 %), 5 Endotak- (1,5 %) ja 5 Durata- (1,5 %) johtimen vikaantuminen. Viiden vuoden seurannassa Linox-johtimien kumulatiivinen vikaantumisaste (6,4 %) oli suurempi kuin Endotak- (0,4 %; P < 0,0001) ja Durata-johtimien (2,0 %; P = 0,003). Ilmaantuvuus oli suurempi Linox-johtimilla (1,3/100 potilasvuotta) kuin Endotak- ja Durata-johtimilla (0,2 ja 0,3/100 potilasvuotta; P < .001). Linox-lyijyjen toiminnan kumulatiivisen vaaran log-log-analyysi kolmen vuoden seurannassa osoitti, että vikaantumisaste oli vakaa 3 % vuodessa. Suurin osa vioista johtui kohinasta (62,5 %) ja epänormaalista impedanssista (33,3 %).

**Tulos**

Onko vertaileva tutkimus 3 implantoitavan defibrillaattorijohdon epäonnistumisasteista?

**Esimerkki 9.1076**

Vaikka karppi, hopeakala ja isokärkikala ovat alkuperäisiä ja harvinaisia Euraasiassa, ne ovat runsastuneet ja tulleet haitallisiksi Pohjois-Amerikassa. Näiden lajien biologian ymmärtäminen voi tarjota tietoa kestävistä torjuntamenetelmistä. Eläimiin liittyvällä mikrobiomilla on tärkeä rooli isännän terveydelle. Karppien mikrobiomin ja sen koostumukseen vaikuttavien tekijöiden karakterisointi on tärkeä askel kohti näiden lajien ja niiden ympäristön biologian ja keskinäisten suhteiden ymmärtämistä.", "Vertailimme luonnonvaraisista ja laboratorioympäristöistä peräisin olevien tavallisten, hopea- ja isokärkisten karppien ulostemikrobiomeja käyttäen bakteerien 16S ribosomaalisen RNA:n (rRNA) Illumina-sekvensointia. Kalojen ulosteen bakteeriyhteisöt olivat monimuotoisia, ja Shannonin indeksit vaihtelivat 2,3:sta 4,5:een. Proteobacteria-, Firmicutes- ja Fusobacteria-heimot hallitsivat karppien suolistoa, ja ne muodostivat 76,7 \xa0 % kokonaislukemasta. Ympäristöllä oli suuri merkitys ulosteen mikrobiyhteisön koostumuksen muodostumisessa, ja vankeudessa elävien kalojen mikrobiomit olivat samankaltaisempia kuin luonnonvaraisten kalojen. Vaikka luonnonvaraisten kalojen väliset erot saattoivat johtua ruokintapreferensseistä, ruokavalio ei vaikuttanut voimakkaasti laboratoriossa pidettyjen kalojen mikrobiyhteisön rakenteeseen. Luonnonvaraisten ja laboratoriossa pidettyjen karppien vertailu paljasti viisi yhteistä OTU:ta, jotka muodostivat noin 40 \xa0 % ulosteen ydinmikrobiomista.

**Tulos**

Muokkaako ympäristö vieraslajien ulostemikrobiomia?

**Esimerkki 9.1077**

Postoperatiivinen haimafisteli (POPF) on henkeä uhkaava komplikaatio haimakalvon poiston (PD) jälkeen. Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida haimamehun haima-amylaasipitoisuuden merkitystä PF:n kannalta PD:n jälkeen.", "Tutkimushenkilöt olivat 46 potilasta, joille tehtiin PD tammikuun 2012 ja elokuun 2015 välisenä aikana Jikein yliopistollisessa sairaalassa. Tutkimme retrospektiivisesti potilaiden ominaisuuksien, mukaan lukien haimanesteen haimamylaasipitoisuuden haimaputken kautta, ja POPF:n (luokka B tai C International Study Group on the Pancreatic Fistula -tutkimusryhmän mukaan) ilmaantuvuuden välistä yhteyttä käyttäen univariaattisia ja monimuuttuja-analyysejä. Haimamehun amylaasipitoisuuden laskua arvioitiin 1 - postoperatiivisen päivän 3/postoperatiivisen päivän 1 suhteella.", "Yksimuuttuja-analyysissä ei-käytäväinen adenokarsinooma (P = 0,0252), pehmeä haiman jäännös (P = 0,0155) ja haimamehun amylaasipitoisuuden lasku ≥ 80 % (P = 0,0010) olivat merkitseviä POPF:n ennusteita. Monimuuttuja-analyysissä haiman amylaasipitoisuuden lasku haimamehussa 80 % tai enemmän (P = 0,0192) oli ainoa merkitsevä riippumaton parametri.

**Tulos**

Ennustaako haimamehun amylaasitason lasku haimanoduodenektomian jälkeen postoperatiivista haimafisteliä?

**Esimerkki 9.1078**

Toimintakyky [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)] on lääkärin antama pistemäärä, joka osoittaa potilaan hoitokelpoisuuden. FACT-E (Functional assessment of cancer therapy-esophagus) on potilaan ilmoittama terveyteen liittyvän elämänlaadun (HRQOL) mittari, joka sisältää ruokatorvisyövän osa-asteikon (ECS). Tavoitteenamme oli arvioida hoitoa edeltävän FACT-E:n ja ECS:n erottelukykyä verrattuna suorituskykyyn eloonjäämisen ennustamisessa potilailla, joilla on vaiheen II-III ruokatorvisyöpä.", "Neljän prospektiivisen tutkimuksen potilastiedot yhdistettiin. Näihin neljään tutkimukseen osallistui ruokatorven syöpäpotilaita, jotka saivat kemosädehoitoa joko neoadjuvanttihoitona tai lopullisena hoitona. Tutkimuksissa tehtiin kolme erillistä Cox-regressiota, joissa otettiin huomioon FACT-E, ECS ja ECOG pääasiallisina ennustetekijöinä. Lisäksi tehtiin vastaanotto-ominaisuuksien analyysi.", "120:stä kuratiivisessa tarkoituksessa hoidetusta potilaasta 39,8 prosentilla (n = 51), 58,6 prosentilla (n = 75) ja 1,6 prosentilla (n = 2) oli ECOG 0, 1 ja 2. Coxin regressioanalyysissä hoitoa edeltävä FACT-E (P = 0,04) ja ECS (P = 0,004), mutta ei ECOG (P = 0,27), olivat riippumattomasti yhteydessä kokonaiseloonjäämiseen. ECOG ei pystynyt erottelemaan eloonjääneitä ja ei-eloonjääneitä (P = 0,28), kun käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli 0,56 [95 %:n luottamusväli (CI): 0,45-0,66], kun taas FACT-E (P = 0,02) ja ECS (P < 0,001) erottelivat toisistaan, kun AUC = 0,63 (95 %:n CI:n mukaan: 0,52-0,73) oli 0,69 (95 %:n CI:n mukaan: 0,60-0,79).

**Tulos**

Onko hoitoa edeltävä elämänlaatupisteytys parempi ruokatorvisyövän eloonjäämisen erottaja kuin suorituskykystatus?

**Esimerkki 9.1079**

Harris Health System (HHS) on turvaverkkojärjestelmä, joka tarjoaa terveydenhuoltopalveluja Teksasin Harrisin piirikunnan huono-osaisille. Systeemistä lupus erythematosusta (SLE) epäilevien potilaiden reumalääkärin konsultaatiota oli odotettava 6 kuukautta. Toimenpiteen tavoitteena oli parantaa erikoissairaanhoidon saatavuutta.", "Algoritminen lähestymistapa SLE:n testaamiseen otettiin aluksi käyttöön HHS:n lähetekeskuksen kautta. Lisäksi algoritmia tarjottiin lääkäreille "yhden napsautuksen" tilauksena, johon sisältyi automaattinen refleksitutkimus, tulkinta ja kliinisen patologian suorittama tapausten lajittelu.", "Tietojen tarkastelu osoitti, että ennen toimenpidettä 80 prosentilla potilaista ei ollut täydellisiä laboratoriotutkimuksia saatavilla ensimmäisellä reumatologikäynnillä. Algoritmisen testauksen ja patologien suorittaman lähetteiden lajittelun käyttöönotto johti siihen, että odotusaika reumatologin vastaanotolle lyheni 50 prosentilla.

**Tulos**

Parantaako algoritminen lähestymistapa ja kliinisen patologian konsultaatio erikoissairaanhoidon saatavuutta potilaille, joilla on systeeminen lupus erythematosus?

**Esimerkki 9.1080**

Pienet tutkimukset viittaavat siihen, että eksogeeninen estrogeeni saattaa parantaa D-vitamiinin asemaa, mutta etiologia on epäselvä, koska hormoneja käyttävät naiset saattavat tehdä elämäntapavalintoja, jotka vaikuttavat eri tavoin D-vitamiinin asemaan.", "Tavoitteenamme oli tutkia hormonaalisen ehkäisyn käytön ja 25-hydroksi-D-vitamiinin (25(OH)D) välistä yhteyttä.", "Käytimme lineaarista regressiomallinnusta ristikkäisaineistosta arvioidaksemme prosentuaalista muutosta kausivaihtelusta tasoitetussa seerumin 25(OH)D:ssä, joka johtuu estrogeenin käytöstä, muiden tekijöiden huomioon ottamisen jälkeen.".', 'Kohdun kohdun fibroideja koskevaan kohorttitutkimukseen ilmoittautumisen yhteydessä (2010-2012) jokainen tutkittava antoi verinäytteen, häneltä mitattiin antropomorfiset muuttujat ja ihon heijastuvuus ja hän vastasi kyselylomakkeisiin, jotka koskivat demografisia tietoja, ruokavalion ja lisäravinteiden saantia, ehkäisyvälineiden käyttöä, lisääntymis- ja sairaushistoriaa sekä käyttäytymistä.', 'Mukaan otettiin yhteensä 1662 afroamerikkalaista, 23-34-vuotiasta vapaaehtoista naista, jotka asuivat Detroitin, Michiganin alueella.', 'Ei yhtään.', 'Seerumin 25(OH)D-pitoisuus mitattiin.', 'Seerumin 25(OH)D-pitoisuudet olivat alhaiset (70 % <20 ng/ml). Estrogeenipitoisen ehkäisyvalmisteen nykyinen käyttö oli yhteydessä 20 prosentin (95 prosentin luottamusväli: 14-27) 25(OH)D-pitoisuuden nousuun oikaisun jälkeen. 25(OH)D-pitoisuudet eivät nousseet niiden osallistujien keskuudessa, jotka olivat käyttäneet estrogeenia aiemmin, mutta eivät olleet nykyisiä käyttäjiä, mikä osoittaa, että tulokset eivät todennäköisesti johtuneet ehkäisyvalmisteen valintaan liittyvien tekijöiden aiheuttamasta mittaamattomasta sekoittumisesta.

**Tulos**

Liittyykö estrogeenipitoisen ehkäisyn käyttö lisääntyneisiin 25-hydroksi-D-vitamiinin pitoisuuksiin?

**Esimerkki 9.1081**

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia splankeemisen verenkierron nopeutta ja oksimetristä vastetta verensiirtoon ennenaikaisilla lapsilla synnytyksen jälkeisen iän mukaan.", "Verensiirtoa saavat ennenaikaiset lapset rekrytoitiin kolmeen ryhmään: 1-7 (ryhmä 1; n = 20), 8-28 (ryhmä 2; n = 21) ja ≥29 elinpäivää (ryhmä 3; n = 18). Ylemmän suoliliepeenvaltimon (SMA) systolinen (PSV) ja diastolinen huippunopeus mitattiin 30-60 minuuttia ennen ja jälkeen verensiirron Doppler-ultraäänitutkimuksella. Splanktonin kudoksen hemoglobiiniindeksi (sTHI), kudoksen hapetusindeksi (sTOI) ja kudoksen fraktionaalinen hapenotto (sFTOE) mitattiin 15-20 minuuttia ennen transfuusion aloittamista ja sen jälkeen lähi-infrapunaspektroskopian avulla.", "Keskimääräinen Hb ennen transfuusiota ryhmissä 1, 2 ja 3 oli 11, 10 ja 9 g/dl. Keskimääräinen (SD) SMA PSV ennen verensiirtoa ryhmissä 1, 2 ja 3 oli 0-63 (0-32), 0-81 (0-33) ja 0-97 (0-40) m/s, eikä se muuttunut merkittävästi verensiirron jälkeen. Keskimääräinen (SD) verensiirtoa edeltävä sTOI oli ryhmissä 1, 2 ja 3 36-7 (19-3), 44-6 (10-4) ja 41-3 (10-4) %. STHI ja sTOI nousivat (P < 0-01) ja sFTOE laski (P < 0-01) verensiirron jälkeen kaikissa ryhmissä. Monimuuttuja-analyysissä SMA PSV:n ja sTOI:n muutokset verensiirron jälkeen eivät liittyneet PDA:han, ruokintaan, verensiirtoa edeltävään Hb:hen ja keskimääräiseen verenpaineeseen.

**Tulos**

Parantaako verensiirto ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla suoliston kudosten hapensaantia ilman, että verenkierto muuttuu?

**Esimerkki 9.1082**

verenpainelääkityksen käyttö iäkkäillä ihmisillä sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisemiseksi on vakiintunut. Tällaisten lääkkeiden käyttöä on kannustettu Yhdistyneessä kuningaskunnassa kannustinjärjestelmillä, kuten laatu- ja tuloskehyksellä (Quality and Outcomes Framework). Lisäksi monissa ohjeissa suositellaan iäkkäille hyvää verenpaineen hallintaa. Iäkkäillä ihmisillä verenpainelääkkeet voivat kuitenkin aiheuttaa hypotensioon liittyviä haittavaikutuksia.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida alhaisen verenpaineen esiintyvyyttä ja vaikutusta hoitotuloksiin erityisesti verenpainelääkityksen yhteydessä iäkkäiden perusterveydenhuollon väestössä.', 'retrospektiivinen havainnoiva kohorttitutkimus yli 70-vuotiaista henkilöistä, jotka olivat rekisteröityneet perusterveydenhuollon palveluntarjoajille Kentissä.', 'analysoitiin yhteensä 11 167 yli 70-vuotiasta potilasta, joista 6 373 oli naisia (57 %). Systolinen verenpaine (SBP) oli alle 120 mmHg 1 297 henkilöllä (844 verenpainelääkettä käyttävällä), alle 110 mmHg 474 henkilöllä (313 verenpainelääkettä käyttävällä) ja alle 100 mmHg 128 henkilöllä (89 verenpainelääkettä käyttävällä). Hypotensio oli itsenäisesti yhteydessä kuolleisuuteen, akuuttiin munuaisvaurioon ja sairaalahoitoon joutumiseen.

**Tulos**

Jäävätkö iäkkäät ihmiset verenpainelääkkeiden käyttäjiksi siitä huolimatta, että heidän verenpaineensa on alentunut, mikä lisää kuolleisuutta ja sairaalahoitoon joutumista?

**Esimerkki 9.1083**

Keuhkojen tilavuus ja keuhkojen verenkierto vähenevät potilailla, joilla on interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD). Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida keuhkojen verenkierron ja keuhkojen tilavuuden välistä suhdetta ILD-potilailla.", "Tämä tutkimus hyväksyttiin laitoksen tarkastuslautakunnassa. Tutkimukseen otettiin mukaan 27 potilasta (9 miestä, 18 naista; keski-ikä 59 vuotta; vaihteluväli 24-79 vuotta), joilla oli ILD. Verenkiertoa arvioitiin keuhkorungossa sekä vasemmassa ja oikeassa keuhkovaltimossa vaihekontrastimagneettikuvauksella (MRI). Keuhkojen tilavuus ja ILD:n vaikeusasteen osoittava tietokonetomografian (CT) visuaalinen pistemäärä arvioitiin vasemmalta ja oikealta puolelta ohutleikkaus-CT-kuvauksella. Keuhkojen tilavuus mitattiin automaattisesti keuhkoanalyysiohjelmalla (VINCENT Ver. 4). CT:n visuaalinen pistemäärä mitattiin laskemalla keskiarvo poikkeavan keuhkoalueen osuudesta viidellä anatomisella tasolla. Pearsonin korrelaatiokerrointa käytettiin keuhkojen verenkierron ja keuhkojen tilavuuden välisen suhteen määrittämiseksi.", "Keuhkojen verenkierron ja keuhkojen tilavuuden (molemmilla: r=0,52, p=0,006; vasemmalla: r=0,61, p=0,001; oikealla: r=0,54, p=0,004) ja CT-visuaalisen pistemäärän (molemmilla: r=-0,39, p=0,04; vasemmalla: r=-0,48, p=0,01; oikealla: r=-0,38, p=0,04) välinen korrelaatio oli merkitsevä. Osittainen korrelaatioanalyysi, jossa ikä, pituus ja paino otettiin huomioon, osoitti merkittävän korrelaation keuhkojen verenkierron ja keuhkotilavuuden (molemmat: r=0,43, p=0,03; vasen: r=0,55, p=0,005; oikea: r=0,48, p=0,01) sekä CT-visuaalisen pistemäärän (molemmat: r=-0,58, p=0,003; vasen: r=-0,51, p=0,01; oikea: r=-0,64, p=0,001) välillä.

**Tulos**

Korreloiko vaihekontrasti-MRI:llä havaittu keuhkojen verenkierron väheneminen keuhkojen tilavuuden pienenemiseen ja tietokonetomografialla määritetyn keuhkofibroosin pinta-alan kasvuun interstitiaalisessa keuhkosairaudessa?

**Esimerkki 9.1084**

Tartunnan saaneiden lonkan tekonivelleikkausten kaksivaiheista revisioleikkausta suositellaan yleisesti, mutta tähän tekniikkaan liittyy huomattavaa sairastuvuutta ja kustannuksia. Tietyissä infektoituneen THA:n tapauksissa hoito yksivaiheisella uusintaleikkauksella ja nivelsisäisellä antibiootti-infuusiolla voi olla järkevä vaihtoehto, ja sen etuna on, että se tarjoaa keinon, jolla lääke voidaan toimittaa suurina pitoisuuksina.', "Kuvaamme protokollan, jossa antibiootteja annetaan lonkkaan nivelensisäisesti pysyvän katetrin kautta yhdistettynä yksivaiheiseen revisioleikkaukseen, ja tarkastelemme (1) infektion häviämisen perusteella arvioitua onnistumista yhden vuoden kuluttua hoidettaessa kroonisesti infektoituneita sementoituja kantoja, (2) onnistumista hyvin kasvaneiden sementittömien kantojen myöhäisten akuuttien infektioiden hoidossa ja (3) tähän lähestymistapaan liittyneitä komplikaatioita pienessä tapauskuvasarjassa.', "Tammikuun 2002 ja heinäkuun 2013 välisenä aikana 30 potilasta (30 lonkkaa) esiteltiin vanhemmalle kirjoittajalle infektoituneen THA:n hoitoa varten. Näistä 21 potilaalle (21 lonkkaa), joilla oli infektoitunut sementoitu lonkkatekonivelleikkaus, tehtiin silpominen ja yksivaiheinen revisio sementittömiin lonkkatekonivelleikkauksiin, minkä jälkeen tehtiin katetri-infuusio nivelensisäisiä antibiootteja. Yhdeksälle potilaalle (yhdeksän lonkkaa), joilla oli myöhään alkanut akuutti infektio sementittömässä THA:ssa, asennettiin luutuneet implantit. Kaikilla potilailla oli yli 2 vuotta alkuperäisestä leikkauksesta, ja heillä oli akuutteja infektio-oireita 4-9 päivän ajan. Seitsemän potilaan alkuperäinen THA oli tehty muualla, ja kaksi heistä oli kirjoittajan potilaita. Kaikki olivat oireettomia infektion puhkeamiseen asti, eikä kenelläkään ollut leikkauksen jälkeisiä haavakomplikaatioita, kuumetta tai pitkittyneitä kipuja, jotka viittaisivat kroonisempaan prosessiin. Hoitona käytettiin silpomista ja pään ja nivelkierukan vaihtoa, minkä jälkeen annettiin katetri-infuusiona nivelensisäisiä antibiootteja. Tänä ajanjaksona tämä edusti kaikkia vanhemman kirjoittajan hoitamia infektoituneita THA-tekonivellejä, ja kaikki hoidettiin tällä protokollalla; yhdellekään potilaalle ei tehty kaksivaiheista vaihtoa tänä aikana, eikä yhtään potilasta menetetty seurantaan. Leikkauksen yhteydessä kumpaankin lonkkaan asetettiin kaksi Hickman-katetria, jotta antibioottien antaminen nivelensisäisesti voitiin aloittaa varhaisessa postoperatiivisessa vaiheessa. Antibiootteja infusoitiin lonkkaan päivittäin 6 viikon ajan, ja letkuja käytettiin vain infuusioon. Yksitoista yksivaiheisessa revisiossa ja neljässä débridementillä hoidetussa lonkassa oli metisilliinille resistentti Staphylococcus aureus. Potilaat katsottiin infektiovapaiksi, jos heillä ei ollut kliinisiä infektion merkkejä ja jos C-reaktiivinen proteiini ja erytrosyyttien laskeuma olivat normaalit yhden vuoden kuluttua. Komplikaatiot selvitettiin sairauskertomuksen perusteella.", "Kaksikymmentä potilasta 21:stä (95 %), joille tehtiin yksivaiheinen revisio kroonisesti infektoituneen sementoidun THA:n vuoksi, oli ilmeisesti infektiovapaa ja pysyi infektiovapaana keskimäärin 63 kuukauden seurannassa (vaihteluväli 25-157 kuukautta). Yhdessä tapauksessa kasvoi Candida albicans -bakteeria operatiivisissa viljelmissä, ja infektio ei enää ilmennyt sen jälkeen, kun tekonivelleikkaus oli uusittu ja sen jälkeen oli annettu infuusiona flukonatsolia. Yhdeksässä sementittömässä THA:ssa, jotka hoidettiin siltauksella ja pään/linerin vaihdolla, ei ollut merkkejä infektiosta, kun keskimääräinen seuranta-aika oli 74 kuukautta (vaihteluväli 62-121 kuukautta). Tekniikkaan liittyi vain vähän komplikaatioita. Neljällä potilaalla seerumin vankomysiinipitoisuudet olivat koholla ilman munuaistoiminnan muutoksia, ja kahdella potilaalla veren ureatyppi/kreatiniini oli ohimenevästi kohonnut, mutta vankomysiinipitoisuudet olivat normaalit, mutta ne hävisivät annostusta muutettaessa. Yhdelläkään potilaalla ei ollut merkkejä pysyvästä munuaisvauriosta. Yhdellekään tämän tutkimuksen potilaista ei kehittynyt kroonista fisteliä eikä katetrin kohdalta tullut merkittävää vuotoa.

**Tulos**

Hoidetaanko infektoitunutta THA:ta menestyksekkäästi yksivaiheisella revisioleikkauksella, jossa on katetri-infuusio nivelensisäisiä antibiootteja?

**Esimerkki 9.1085**

Vuonna 1970 Breslow kuvasi samannimisen paksuusmittauksensa. Kukaan ei ole pyrkinyt parantamaan Breslow'n paksuusmittausta (BT). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa konseptitodistus siitä, että melanoomasolujen tiheys kohdassa, jossa BT mitataan, on morfologinen ennusteellinen biomarkkeri, jota nimitämme Breslowin tiheydeksi (BD). Hypoteesina oli, että BD:llä on ennustearvoa kokonaiseloonjäämisen (OS) kannalta ja että se on riippumaton BT:stä.", "Analysoimme 100 ihon melanoomaa ja noudatimme REMARK-ohjeita. BD oli melanoomasolujen miehittämä arvioitu prosentuaalinen ihopinta-ala tietyssä paikassa. BT:llä ja BD:llä oli vahva korrelaatio (P = 2,1 × 10).

**Tulos**

Onko breslow-tiheys uusi ennusteellinen ominaisuus ihon pahanlaatuisessa melanoomassa?

**Esimerkki 9.1086**

Estrogeenireseptoripositiivisen (ER) / ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptorin 2 (HER2) negatiivisen rintasyövän patologinen täydellinen remissio (pCR) saavutetaan harvoin neoadjuvanttisen kemoterapian (NAC) jälkeen. Lisäksi tämän rintasyövän alatyypin pCR:n ennustearvo on rajallinen. Tutkimme, liittyykö vasteen arviointi magneettikuvauksella (MRI) uusiutumattomaan eloonjäämiseen NAC:n jälkeen ER-positiivisessa/HER2-negatiivisessa rintasyövässä.", "Magneettikuvaustutkimuksia tehtiin 272 naiselle, joilla oli ER-positiivinen/HER2-negatiivinen rintasyöpä, ennen NAC:ta, sen aikana ja sen jälkeen. Magneettikuvauksen tulkintaan sisältyi leesion morfologia lähtötilanteessa, morfologian ja koon muutokset sekä kontrastin ottokinetiikka. Nämä magneettikuvausominaisuudet, kliiniset ominaisuudet ja lopullinen patologia korreloivat uusiutumattomaan eloonjäämiseen.", "Seuranta-ajan mediaani oli 41 kuukautta. Tapahtumia oli 35 naisella, joista 19 kuoli rintasyöpään. Monimuuttuja-analyysissä alle 50 vuoden ikä (riskisuhde (HR)\u2009=\u20092.55, 95 %:n luottamusväli (CI) 1.3, 5.02, p\u2009=\u20090.007), radiologinen täydellinen vaste NAC:n jälkeen (HR\u2009=\u200914.11, CI 1.81, 1818; p\u2009=\u20090.006) ja pienemmät washout/plateau-parannuksen läpimitat magneettikuvauksessa NAC:n jälkeen (HR\u2009=\u20091.02, CI 1.00, 1.04, p\u2009=\u20090.036) liittyivät itsenäisesti parhaaseen uusiutumattomaan eloonjäämiseen. Patologinen vaste ei ollut merkitsevä; HR\u2009=\u20092,12, CI 0,86, 4,64, p\u2009=\u20090,096.

**Tulos**

Liittyykö eloonjääminen täydelliseen vasteeseen magneettikuvauksessa neoadjuvanttisen kemoterapian jälkeen ER-positiivisessa HER2-negatiivisessa rintasyövässä?

**Esimerkki 9.1087**

Systeeminen tulehdusreaktio-oireyhtymä (SIRS) ja sepsis tunnistetaan nykyään usein elintoimintojen havainnoinnin ja elinten vajaatoiminnan havaitsemisen perusteella päivystyspoliklinikan luokittelun yhteydessä. Vähemmän huomiota on kuitenkin kiinnitetty siihen, miten parempi havainnointi ja hoito osastotasolla vaikuttavat potilaan lopputulokseen.", "Kyseessä oli ennen ja jälkeen -tutkimus yhdessä keski-norjalaisen sepsistutkimuksen piiriin kuuluvassa päivystys- ja yhteisösairaalassa. Kaikki potilaat, joilla oli vahvistettu verenkiertoinfektio, on rekisteröity prospektiivisesti jatkuvasti vuodesta 1994 lähtien. Sepsiksen vaikeusaste, elintoimintojen tarkkailutiheys, hoitotiedot, oleskelun kesto teho- ja tehohoitoyksiköissä ja kuolleisuus kirjattiin takautuvasti potilaiden sairauskertomuksista.", "Intervention jälkeistä ryhmää (n\u2009=\u2009409) tarkkailtiin paremmin, ja heillä oli korkeampi todennäköisyys selviytyä 30 \xa0 päivää (OR 2.7, 95 \xa0% CI 1,6, 4,6), pienempi todennäköisyys sairastua vakavaan elimelliseen vajaatoimintaan (0,7, 95 \xa0% CI 0,4, 0,9) ja keskimäärin 3,7 \xa0 päivää (95 \xa0% CI 1,5, 5,9 \xa0 päivää) lyhyempi elossaoloaika kuin interventiota edeltäneessä ryhmässä (n\u2009=\u2009472).

**Tulos**

Lisääkö osastohoitajien suorittama sepsiksen varhainen tunnistaminen sairaalahoidossa olevilla potilailla 30 päivän eloonjäämisaikaa?

**Esimerkki 9.1088**

Äskettäin havaittiin, että kaseiiniglykomakropeptidistä (GMP) peräisin olevalla peptidillä on voimakkaita antioksidanttisia ja tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa tutkittiin GMP:stä peräisin olevan peptidin parantavia vaikutuksia ja taustalla olevia molekyylimekanismeja maksan insuliiniresistenssiin.", "Peptidi IPPKKNQDKTE tunnistettiin GMP-papaiinihydrolysaateista LC-ESI-MS/MS:llä. Arvioitiin IPPKKNQDKTE:n vaikutuksia glukoosiaineenvaihduntaan ja maksan insuliinisignaaliproteiinien ilmentymistasoihin korkean glukoosipitoisuuden aiheuttamissa insuliiniresistenteissä HepG2-soluissa. Tulokset osoittivat, että IPPKKNQDKTE lisäsi annosriippuvaisesti glukoosinottoa ja solunsisäistä glykogeenia insuliiniresistenteissä HepG2-soluissa vaikuttamatta solujen elinkykyyn. IPPKKNQDKTE lisäsi Aktin ja GSK3β:n fosforylaatiota ja vähensi p-GS:n, G6Paasin ja PEPCK:n ilmentymistasoja. Nämä IPPKKNQDKTE:n välittämät suojavaikutukset kumoutuivat PI3K/Akt-estäjä LY294002:lla, mikä osoittaa PI3K/Aktin välittävän roolin. Lisäksi IPPKKNQDKTE-hoito vähensi IRS-1 Ser307 -fosforylaatiota ja lisäsi AMPK:n fosforylaatiota. AMPK:n alentaminen siRNA:lla HepG2-soluissa lisäsi IRS-1:n Ser307-fosforylaatiota ja vähensi Akt-fosforylaatiota IPPKKNQDKTE-käsitellyissä insuliiniresistenteissä soluissa.

**Tulos**

Parantaako kaseiiniglykomakropeptidistä peräisin oleva peptidi IPPKKNQDKTE korkean glukoosin aiheuttamaa insuliiniresistenssiä HepG2-soluissa AMPK-signaloinnin aktivoinnin kautta?

**Esimerkki 9.1089**

Uusien todisteiden mukaan kohdunsisäinen ympäristö ei ole steriili, kuten aiemmin oletettiin. Hiirellä tehdyt tutkimukset osoittivat, että sikiön kanssa yhteiselimistön bakteerit siirtyvät äidistä sikiöön raskauden aikana, vaikka on epäselvää, mikä tätä prosessia säätelee. Olemme aiemmin osoittaneet kädellisillä kädellisillä, että lihavuudesta riippumatta äidin raskauden ja imetyksen aikainen runsasrasvainen ruokavalio muokkaa pysyvästi nuoren lapsen suolistomikrobiomia. Tämän vuoksi pyrimme tutkimaan väestöpohjaisessa ihmisen pitkittäiskohortissa, muuttaako äidin runsasrasvainen ruokavalio samalla tavoin vastasyntyneen ja imeväisen suolistomikrobiomia varhaiselämässä.", "Edustava kohortti otettiin prospektiivisesti mukaan joko kolmannen raskauskolmanneksen alkupuolella tai synnytyksen aikana (n\u2009=\u2009163), ja osajoukko antoi suostumuksensa pitkittäisnäytteenottoon synnytyksen jälkeisen ajanjakson ajan (n\u2009=\u200981). Vastasyntyneiltä kerättiin useita näytteitä, mukaan lukien uloste- ja mekoniumnäytteet, synnytyksen yhteydessä ja 6 \xa0 viikon iässä. Rasvan, lisättyjen sokereiden ja kuitujen saannin arvioimiseksi viimeisen kuukauden aikana annettiin nopea ravitsemuskyselylomake (National Health and Examination Survey). DNA uutettiin jokaisesta imeväisikäisen mekonium-/ulostenäytteestä (MoBio) ja sille tehtiin 16S rRNA-geenin sekvensointi ja analyysi.", "Keskimäärin äidin rasvan saanti ravinnosta vaihteli 14,0-55,2 \xa0 %:n välillä, ja keskimääräinen saanti oli 33,1 \xa0 % (σ \u2009= \u20096,1 \xa0 %). Äidit, joiden ruokavalio poikkesi merkitsevästi keskiarvosta (±1 keskihajonta), jaettiin kahteen eri ryhmään, kontrolliryhmään (n\u2009=\u200913, μ\u2009=\u200924.4\xa0%) ja runsaasti rasvaa sisältävään ryhmään (n\u2009=\u200913, μ\u2009=\u200943.1\xa0%). Pääkoordinaatioanalyysi osoitti, että vastasyntyneen ulosteen (mekonium) mikrobiomi ryhmittyi eri tavoin äidin raskaudenaikaisen ruokavalion perusteella (PERMANOVA p\u2009=\u20090.001). LEfSe-ominaisuuksien valinnassa tunnistettiin useita taksoneita, jotka erottelivat ryhmät toisistaan, ja Bacteroidesin suhteellinen köyhtyminen oli huomattavaa vastasyntyneillä, jotka olivat altistuneet äidin raskauden aikaiselle runsasrasvaiselle ruokavaliolle (Studentin t-testi, p \u2009< \u20090.05), joka säilyi 6 \xa0-viikkoiseen ikään asti.

**Tulos**

Vaihteleeko varhaislapsuuden suolistomikrobiomi äidin runsasrasvaisen ruokavalion yhteydessä?

**Esimerkki 9.1090**

Sydänsiirteen vaskuliopatia (CAV) on merkittävä kuolleisuuden syy sydämensiirron jälkeen. Suuritiheyksisen lipoproteiinin (HDL) kolesterolin efflux-kapasiteetti (CEC) on käänteisesti yhteydessä sepelvaltimotautiin. Testasimme kahdessa riippumattomassa tutkimuksessa hypoteesia, jonka mukaan alentunut CEC on yhteydessä kuolleisuuteen ja taudin etenemiseen CAV:ssa.", "Testasimme CEC:n ja eloonjäämisen välistä yhteyttä kohortissa potilaita, joilla oli CAV (n = 35). Määrittääksemme, liittyykö alentunut CEC CAV:n etenemiseen, käytimme Clinical Trials in Organ Transplantation 05 (CTOT05) -tutkimuksen näytteitä määrittääksemme CEC:n ja CAV:n etenemisen ja tilan välisen yhteyden 1 vuoden kohdalla (n = 81), jota arvioitiin verisuonensisäisessä ultraäänitutkimuksessa mitatun maksimaalisen intimaalisen paksuuden (MIT) keskimääräisen muutoksen perusteella.', 'Monimuuttujaiset Coxin suhteelliset vaaramallit osoittivat, että korkeammat CEC-tasot liittyivät parempaan eloonjäämiseen (vaarasuhde 0,26, 95 prosentin luottamusväli 0,11-0,63) CEC:n standardipoikkeamaa kohti, p = 0,002). Potilailla, joille kehittyi CAV, CEC oli alentunut lähtötilanteessa ja 1 vuosi elinsiirron jälkeen. Havaittiin merkittävä yhteys elinsiirtoa edeltävän CEC:n ja MIT:n keskimääräisen muutoksen välillä, erityisesti potilailla, joille kehittyi CAV 1 vuoden kuluttua (β = -0,59, p = 0,02, R

**Tulos**

Korreloiko suuren tiheyden lipoproteiinin kolesterolin efflux-kapasiteetti eloonjäämisen ja allograftin vaskuliopatian kanssa sydämensiirron saaneilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.1091**

Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia autofagian muutosta rottien haimassa, joita hoidettiin eksenatidilla.", "Normaaleille Sprague-Dawley-rotille ja diabetesmallirotille, jotka oli saatu aikaan 2 kuukauden pituisella runsaasti sokeria ja rasvaa sisältävällä ruokavaliolla ja streptotsotosiini-injektiolla, ruiskutettiin eksenatidia ihon alle 10 viikon ajan. Samaan aikaan AR42J-soluja, haiman akinaarisolulinjaa, viljeltiin eksenatidin kanssa 5 pM:n annoksilla 3 päivän ajan. Haima hävitettiin, ja useita leikkauksia värjättiin hematoksyliini-eosiinilla. Immunohistokemiaa käytettiin glukagonin kaltaisen peptidi 1 -reseptorin (GLP-1R) ja kysteinyyliaspartaattispesifisen proteinaasi-3:n ilmentymien mittaamiseen rotan haimassa, ja Western blot -tekniikkaa käytettiin GLP-1R:n, kevytketjujen 3B-I ja -II ja p62:n ilmentymien testaamiseen rotan haimassa ja AR42J-soluissa. Tiedot ilmaistiin keskiarvoina (keskihajonta) ja analysoitiin parittomalla Studentin t-testillä käyttäen SPSS 18.0 -tilasto-ohjelmistoa (SPSS China, Shanghai, Kiina).", "Exenatidi voi aiheuttaa patologisia muutoksia rotan haimassa. GLP-1R, p62, kevytketju 3B-II ja kysteinyyliaspartaattispesifinen proteinaasi-3 rotan haimassa ja exenatidilla käsitellyissä AR42J-soluissa yliekspressoitiin merkittävästi.

**Tulos**

Aiheuttaako eksenatidi autofagian virran heikkenemistä rotan haiman vahingoittamiseksi?

**Esimerkki 9.1092**

Kapkaupunki, Etelä-Afrikka.", "Arvioida tuberkuloosin vastaisen hoidon tuloksia ja antiretroviraalisen hoidon (ART) aloittamisprosenttia, kun käytettiin viikoittaista yhteisöpohjaista adheesiotukea verrattuna päivittäiseen suorahoitoon (DOT).", "Tässä retrospektiivisessä analyysissä verrattiin kahta kohorttia, joita hoidettiin tuberkuloosin (TB) vuoksi 70 tuberkuloosiklinikalla kuuden kuukauden aikana ennen ja jälkeen uuden adheesiomallin käyttöönoton, johon kuului hoidon lukutaitotilaisuuksia kahden viikon DOT-jakson aikana, minkä jälkeen yhteisölliset hoitotyöntekijät kävivät viikoittain kotikäynneillä kelpoisuusehdot täyttävillä potilailla, jotka hallinnoivat omaa hoitoaan. Hoidon onnistumisen ja ART-hoidon aloittamisen odds-suhteet (OR) laskettiin käyttämällä monimuuttujaisia satunnaisvaikutuksisia logistisia regressiomalleja. Laiminlyönnin ja kuoleman vaarasuhteet (HR) laskettiin käyttäen monimuuttujaisia satunnaisvaikutteisia Coxin regressiomalleja.", "Ennen interventiota olevaan kohorttiin kuului 11\u2009896 tuberkuloosipotilasta ja intervention jälkeiseen kohorttiin 11\u2009314 potilasta. Toimenpidettä edeltävässä ja sen jälkeisessä tuberkuloosin vastaisen hoidon onnistumisasteessa ei ollut eroa (82,8 % ja 82,5 %, korjattu OR [aOR] 1,02, 95 %CI 0,89-1,17, P = 0,76), eikä kuoleman (korjattu HR [aHR] 0,98, 95 %CI 0,80-1,21, P = 0,87) tai laiminlyönnin (aHR 0,97, 95 %CI 0,81-1,15, P = 0,69) vaara ollut suurempi. ART:n aloittamisaste nousi 67 prosentista 74 prosenttiin (aOR 1,43; 95 %CI 1,01-1,85, P < 0,01).

**Tulos**

Onko integroitu yhteisöllinen tuberkuloosin ja HIV:n hoitoon sitoutumisen malli vaihtoehto DOT-hoidolle Kapkaupungin tuberkuloosipotilaille?

**Esimerkki 9.1093**

Sappiteiden syövät (BTC) ovat harvinaisia, ja niiden ennuste on huono. Gemsitabiinin ja platinan yhdistelmäkemoterapia (gemsitabiini- ja platinapohjainen hoito [GP]) on tavanomainen lähestymistapa pitkälle edenneen BTC:n hoidossa. Mutaatioiden kirjon kuvaamiseksi ja GP-vasteen mahdollisten biomarkkereiden tunnistamiseksi BTC:ssä tässä tutkimuksessa arvioitiin genomista maisemaa ja arvioitiin, liittyivätkö DNA:n korjaukseen vaikuttavat mutaatiot GP-resistenssiin.", "Analysoitiin 183 GP:llä hoidetun BTC-potilaan formaliinikiinnitteiset, parafiiniin upotetut näytteet ennen hoitoa. Mutaatioiden, etenemisvapaan elossaolon (PFS) ja kokonaiselossaolon (OS) välisen yhteyden määrittämiseksi käytettiin Coxin regressiomalleja.", "Kun tarkasteltiin geenejä, joiden esiintyvyys oli \u2009>\u200910 %, yksikään yksittäinen geeni ei ennustanut itsenäisesti GP-vastetta. Potilailla, joilla oli leikkaamaton BTC ja jotka saivat GP:tä ensilinjan hoitona, sykliini-riippuvaisen kinaasin estäjän 2A:n (CDKN2A), kasvainproteiini 53:n (TP53) ja AT-rich interaction domain 1A:n (ARID1A) yhteinen tila oli yhteydessä PFS:ään (P\u2009=\u2009.0004) ja OS:ään (P\u2009≤\u2009.0001). Potilaat, joilla oli mutaatioita CDKN2A:ssa ja TP53:ssa, muodostivat huonon ennusteen kohortin, jonka PFS:n mediaani oli 2,63 kuukautta ja OS:n mediaani 5,22 kuukautta. Potilaiden, joilla oli ARID1A-mutaatio, tulokset olivat samanlaiset riippumatta TP53:n tai CDKN2A:n yksittäisestä mutaatiosta. Potilaan, jolla oli mutaatioita kaikissa kolmessa geenissä, PFS:n mediaani oli 20,37 kuukautta, eikä OS:ää saavutettu.

**Tulos**

Paljastuuko sappiteiden syövän seuraavan sukupolven sekvensointitutkimuksessa yhteys kasvaimen somaattisten varianttien ja kemoterapia-resistenssin välillä?

**Esimerkki 9.1094**

Tutkitaan INK4-paikan antisense-koodaamattoman RNA:n (ANRIL) vaikutusta kilpirauhassyövän (TC) invasiota ja metastaasiaan.", "ANRIL-ekspressio oli merkitsevästi säännelty TC-kudoksissa ja soluissa (P < 0,001), ja ANRIL-ekspressio erosi merkitsevästi toisistaan histologisen asteen ja LNM:n suhteen (molemmat P < 0,01).". SiRNA-välitteinen ANRILin vaimentaminen estää TPC-1- ja SW579-solujen proliferaatiota, invasiota ja metastaasia sekä keuhkometastaasiaa, joka voidaan kumota TGF-β1-siRNA:lla. TPC-1- ja SW579-solujen p15INK4b:n, p14ARF:n ja p16INK4a:n mRNA-tasot nousivat merkittävästi ANRILin vaimentamisen jälkeen (kaikki P < 0,001), ja TGF-β1-siRNA saattoi kumota ANRIL-siRNA:n aiheuttaman p15INK4b:n nousun; TGF-β1:n ja p-Smad2/3:n ilmentymät lisääntyivät ANRILin vaimentamisen jälkeen (molemmat P < 0,05).", "TC-taudin ja viereisten normaalien kudosten tiedot kerättiin 105:ltä TC-tautipotilaalta. LncRNA ANRILin ilmentymät havaittiin qRT-PCR:llä. TPC-1- ja SW579-solulinjojen transfektiota varten rakennettiin siRNA ANRIL ja siRNA TGF-β1: si-ANRIL-ryhmä, si-TGF-β1-ryhmä, si-ANRIL + si-TGF-β1-ryhmä, negatiivinen kontrolliryhmä ja tyhjä ryhmä. ANRILin vaimentamisen vaikutukset TC-solujen proliferaatioon, invaasioon ja metastaasiin havaittiin MTT-määrityksellä, Transwell-määrityksellä ja nude-hiirten häntälaskimoinjektiolla in vitro ja in vivo. TGF-β1:n ja p-Smad2/3:n ilmentymät TGF-β/Smad-signalointireitillä havaittiin western blotilla.

**Tulos**

Edistääkö pitkä ei-koodaava RNA ANRIL kilpirauhassyöpäsolujen invasiota ja metastaasia TGF-β/Smad-signalointireitin kautta?

**Esimerkki 9.1095**

Rhinovirus (RV) -infektio aiheuttaa astmassa eriasteista hengitystieinflammaatiota (esim. neutrofiilit), mutta sen taustalla olevat mekanismit ovat edelleen epäselviä.", "Päätavoitteena oli määrittää geneettisen vaihtelun [esim. yhden nukleotidin polymorfismit (SNP:t)] Toll-interaktiivisen proteiinin (Tollip) vaikutuksessa hengitysteiden epiteelin vasteisiin RV:lle tyypin 2 sytokiinimiljöössä.", "Astmaatikkojen ja normaalien henkilöiden verestä peräisin olevasta DNA:sta määritettiin Tollip SNP rs5743899 AA, AG ja GG genotyypit. Ihmisen trakeobronkiaaliepiteelisoluja (HTBE), jotka saatiin luovuttajilta, joilla ei ollut keuhkosairautta, viljeltiin pro-inflammatoristen ja antiviraalisten vasteiden määrittämiseksi IL-13:lle ja RV16:lle. Tollip knockout- ja villityyppiset hiiret altistettiin kotipölypunkille (HDM) ja infektoitiin RV1B:llä keuhkotulehduksen ja antiviraalisen vasteen määrittämiseksi.", "AG- tai GG-genotyyppiä (AG/GG) kantavilla astmaattisilla henkilöillä oli AA-genotyyppiin verrattuna suurempi ilmavirtauksen rajoittuminen. HTBE-solut, joilla oli AG/GG, ilmaisivat vähemmän Tollip-ainetta. IL-13- ja RV16-käsittelyn jälkeen solut, joissa oli AG/GG (vs. AA), tuottivat enemmän IL-8:aa ja ekspressoivat vähemmän antiviraalisia geenejä, mikä liittyi lisääntyneeseen NF-κB-aktiivisuuteen ja vähentyneeseen LC3:n ekspressioon, joka on autofagisen reitin tunnusmerkki. Tollip lokalisoitui ja oli vuorovaikutuksessa LC3:n kanssa. Autofagian estäminen vähensi antiviraalisia geenejä IL-13- ja RV16-käsitellyissä soluissa. HDM:n ja RV1B:n vaikutuksesta Tollipin tyrmäyshiirillä (vs. villityypin hiirillä) ilmeni korkeampi keuhkojen neutrofiilinen tulehdus ja viruskuorma, mutta alhaisempi antiviraalisen geenin ilmentymisen taso.

**Tulos**

Muodostaako tollip SNP rs5743899 ihmisen hengitysteiden epiteelin vasteita rinovirusinfektiolle?

**Esimerkki 9.1096**

Tavoitteena on kuvata logiikkamallimallien kehittämistä ja soveltamista monimutkaisten interventioiden järjestelmällisissä katsauksissa ja terveysteknologian arvioinneissa.", "Tämä tutkimus osoittaa menetelmän kehittämistä monimutkaisuuden käsitteellistämiseksi ja taustalla olevien oletusten läpinäkyväksi tekemiseksi.", "Tämä tutkimus osoittaa menetelmän kehittämistä monimutkaisuuden käsitteellistämiseksi ja taustalla olevien oletusten läpinäkyväksi tekemiseksi. Esimerkit järjestelmällisistä katsauksista, jotka liittyvät erityisesti Saharan eteläpuoliseen Afrikkaan ja muihin alhaisen ja keskitulotason maihin, havainnollistavat menetelmän hyödyllisyyttä.", "Esitetään kaksi erilaista mallia: systeemilähtöinen logiikkamalli, joka kuvaa järjestelmää, jossa vuorovaikutus osallistujien, toimenpiteen ja asiayhteyden välillä tapahtuu, ja prosessilähtöinen logiikkamalli, joka näyttää prosessit ja kausaaliset reitit, jotka johtavat toimenpiteestä useisiin lopputuloksiin".

**Tulos**

Auttavatko logiikkamallit ymmärtämään monimutkaisuutta järjestelmällisissä katsauksissa ja terveysteknologian arvioinneissa?

**Esimerkki 9.1097**

Kehitysmaiden imetys- ja täydennysruokintakäytäntöjen etnisiä eroja on tutkittu vain harvoissa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin etnisiä eroja ruokintakäytännöissä äideillä, joilla on 0-23 kuukauden ikäisiä lapsia Vietnamissa.", "Käytimme tietoja 1875 naisesta, jotka kuuluivat etniseen enemmistöön, kinhiin (n\u2009=\u2009989, satunnaisotanta 9875:stä tutkituista kinh-äidistä, 10 \xa0 % kustakin maakunnasta) ja kolmeen etniseen vähemmistöön: E De-Mnong (n\u2009=\u2009309), Thai-Muong (n\u2009=\u2009229) ja Tay-Nung (n\u2009=\u2009348). Etnisiä vähemmistöjä verrattiin Kinh-ryhmään logistisen regressiomallin avulla.", "Imetyksen aloittamisen yleisyys tunnin kuluessa syntymästä oli 69 \xa0 % thai-muongien keskuudessa, mutta ~50 \xa0 % muiden etnisten ryhmien keskuudessa. Logistisessa regressiossa imetyksen esiintyvyys tunnin sisällä oli alhaisempi Tay-Nungissa (OR: 0,54; 95\xa0% CI: 0,38, 0,77) kuin enemmistön Kinhissä. Yksinomaisen imetyksen esiintyvyys alle 6 \xa0 kuukauden iässä oli 18, 10, 17 ja 33 \xa0 % Kinh-, Thai-Muong-, Tay-Nung- ja E De-Mnong-heimoissa; verrattuna enemmistö-Kinh-heimoon esiintyvyys oli alhaisempi Thai-Muong-heimossa (OR: 0,42; 95 \xa0 % CI: 0,25, 0,71) ja korkeampi E De-Mnong-heimossa (OR: 1,99; 95 \xa0 % CI: 1,04, 3,82). Pulloruokinnan yleinen esiintyvyys Thai-Muongissa ja E De-Mnongissa (~20 \xa0 %) oli pienempi kuin Kinhissä (~33 \xa0 %): Thai-Muong (OR: 0,50; 95\xa0% CI: 0,37, 0,68) ja E De-Mnong (OR: 0,69; 95\xa0% CI: 0,50, 0,95). Kinhiin (75 \xa0 %) verrattuna harvemmat etnisten vähemmistöjen lapset saivat hyväksyttävää vähimmäisruokavaliota (33 \xa0 % Thai-Muongissa, 46 \xa0 % E De-Mnongissa ja 52 \xa0 % Tay-Nungissa; P \u2009< \u20090.05). Hyväksyttävän vähimmäisruokavalion (joka täytti sekä ruokavalion tiheyden että monipuolisuuden) esiintyvyys oli alhaisempi Thai-Muongissa (OR: 0,23; 95\xa0% CI: 0,11, 0,46), Tay-Nungissa (OR: 0,52; 95\xa0% CI: 0,39, 0,69) ja E De-Mnongissa (OR: 0,55; 95\xa0% CI: 0,33, 0,89) kuin enemmistö-Kinhissä.

**Tulos**

Eroavatko imeväisten ja pienten lasten ruokintakäytännöt vietnamilaisten äitien etnisen alkuperän mukaan?

**Esimerkki 9.1098**

Tiimityö sydän- ja keuhkopysähdyksen aikana on tärkeää elvytyksen kannalta. Ryhmätyön kehittämisohjelmat ovat yleensä pitkiä. Tässä tutkimuksessa arvioitiin kahden tunnin tiimityökoulutusohjelman tehokkuutta.", "Prospektiivinen, pretest/posttest, kvasikokeellinen rakenne arvioi lääkäreille, sairaanhoitajille ja hengitysterapeuteille suunnattua tiimityökoulutusohjelmaa.", "Osallistujat osallistuivat simuloituun sydänpysähdykseen.", "Osallistujat osallistuivat simuloituun sydänpysähdykseen. Simulaation jälkeen osallistujat ja koulutetut tarkkailijat arvioivat käsityksiä tiimityöskentelystä TEAM (Team Emergency Assessment Measure) -työkalun avulla (arvosanat 0 [alhainen] - 4 [korkea]). Tämän jälkeen seurasi jälkipuinti ja 45 minuutin tiimityökoulutus. Tämän jälkeen osallistujat osallistuivat toiseen simuloituun sydänpysähdysskenaarioon. Sen jälkeen osallistujat ja tarkkailijat arvioivat tiimityötä.", "Osallistui 73 tiimin jäsentä - lääkäreitä (25 %), sairaanhoitajia (32 %) ja hengitysterapeutteja (41 %). Lääkäreillä oli huomattavasti vähemmän kokemusta koodiryhmistä (P < .001). Lähtötilanteen tiimityöskentelypisteet olivat 2,57-2,72. Osallistujien keskimääräiset (SD) TEAM-työkalun pisteet ensimmäisessä ja toisessa simulaatiossa olivat 3,2 (0,5) ja 3,7 (0,4) (P < .001). Tarkkailijoiden TEAM-pisteiden keskiarvo (SD) ensimmäisessä ja toisessa simulaatiossa oli 3,0 (0,5) ja 3,7 (0,3) (P < .001). Osallistujien ohjelma-arviot olivat myönteisiä.

**Tulos**

Parantaako kahden tunnin ryhmätyökoulutus ryhmätyöskentelyä simuloiduissa sydän- ja keuhkopulmonaalipysähdystapahtumissa?

**Esimerkki 9.1099**

Yöllinen stridor ja hengitystiepoikkeavuudet ovat monijärjestelmäatrofian (MSA) tärkeitä piirteitä, joilla on merkitystä potilaiden eloonjäämiselle, ja ne havaitaan ja arvioidaan pääasiassa videopolysomnografian (video-PSG) avulla. Vuorokausilaryngoskopia näyttää tuottavan epänormaaleja löydöksiä vain, jos äänihuulten toimintahäiriö on merkittävä.", "Arvioida, voivatko äänihuulten lihasten vuorokausi-EMG:n erityiset elektrofysiologiset mallit osoittaa yöllisiä stridori- tai hengityshäiriöitä MSA-potilailla.", "Tutkittiin 17 potilasta, joilla oli todennäköinen MSA. Koko yön kestävä video-PSG:n avulla kerättiin tavanomaisia hengitysparametreja (apnea/hypopneaindeksi, keskimääräinen HbSAO", "Sekä kurkunpään EMG-poikkeavuudet (MUAP-analyysin ja kinesiologisen EMG-tutkimuksen perusteella VC-lihaksista) että kurkunpään EMG:n laryngoskooppiset muutokset korreloivat video-PSG:n hengitystiepoikkeavuuksien kanssa. Erityisiä EMG-löydöksiä havaittiin johdonmukaisesti MSA-henkilöillä, joilla oli PSG:ssä havaittu yöllinen stridor. Erityisesti seuraavat EMG-löydökset liittyivät hengityspoikkeavuuksien vakavuuteen ja stridorin esiintymiseen video-PSG:ssä: neurogeeninen kuvio PCA:n MUAP-analyysissä, TA:n paradoksaalinen aktivoituminen sisäänhengityksen aikana ja TA:n tooninen EMG-aktiivisuus hiljaisen hengityksen aikana.

**Tulos**

Liittyvätkö kurkunpään elektromyografian erityismallit valveillaolon aikana unihäiriöiseen hengitykseen ja yölliseen stridoriin monijärjestelmäatrofiassa?

**Esimerkki 9.1100**

Postictal generalized EEG suppression (PGES) esiintyy usein yleistyneiden kouristuskohtausten (GCS) jälkeen, ja se voi olla osallisena epilepsian äkillisen odottamattoman kuoleman (SUDEP) patofysiologiassa. Se määritetään yleensä tavanomaisella päänahan EEG:llä, joka todennäköisesti jättää huomiotta aivojen syvempien rakenteiden toiminnan. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin kallonsisäistä EEG-aktiivisuutta GCS:n jälkeen, jotta voitaisiin selvittää paikallisen aivotoiminnan malli ja laajuus päänahan EEG:ssä (s-PGES) näkyvän PGES:n aikana.', 'Tarkastelimme retrospektiivisesti elektroenkefalografisia tietoja kroonista epilepsiaa sairastavista henkilöistä, joilla oli GCS leikkausta edeltävän video-EEG-seurannan aikana, jossa käytettiin samanaikaisia kallonsisäisiä ja päänahan EEG-elektrodeja (10-20 järjestelmää).', 'Mukaan otettiin 25 GCS:ää (20 s-PGES:n kanssa) 15 potilaasta, joiden kallonsisäisten elektrodikontaktien keskimääräinen määrä oli 88±42. Suurimmalla osalla GCS:stä, joilla oli s-PGES (18:lla 20:stä), esiintyi jatkuvaa tai uudelleen ilmenevää kallonsisäistä EEG-aktiivisuutta päänahan EEG:ssä ilmenevän PGES:n aikana. Tunnistettiin kolme mallia: Kuvio 2 (5 GCS, 5 potilasta) osoitti tukahdutettua EEG-aktiivisuutta kaikissa kallonsisäisissä kontakteissa s-PGES:n alkuvaiheessa, mutta uudelleen ilmenevää paikallista aivotoimintaa ennen s-PGES:n häviämistä; ja kuvio 3 (2 GCS, 2 potilasta) osoitti pysyvää paikallista ictal-aktiivisuutta s-PGES:n aikana. Jatkuvaa kallonsisäistä EEG-aktiivisuutta PGES:n alkaessa päänahan EEG:ssä oli 10±14 % (vaihteluväli: 0-42 %) kaikista kallonsisäisistä kontakteista ja enimmäkseen ohimolohkossa.

**Tulos**

Säilyykö paikallinen aivotoiminta näennäisesti yleistyneen postictal EEG-suppression aikana?

**Esimerkki 9.1101**

Ohimolohkoepilepsialla (TLE), johon liittyy hippokampuksen skleroosi, on laajalle levinnyt vaikutus rakenteelliseen ja toiminnalliseen yhteenkuuluvuuteen, ja siihen liittyy usein kognitiivisia toimintahäiriöitä. EEG on välttämätön, jotta epileptisten ja fysiologisten verkostojen vuorovaikutukset, jotka ovat näiden kognitiivisten liitännäissairauksien taustalla, voidaan erottaa toisistaan. Tässä tutkittiin, miten interiktaaliset epileptiset purkaukset (IED) vaikuttavat kognitiiviseen suorituskykyyn.", "34 potilasta (oikea TLE = 17, vasen TLE = 17) tutkittiin 24 tunnin video-EEG:llä ja neuropsykologisilla testeillä älykkyysosamäärän mittaamiseksi ja otsa- ja ohimolohkon toimintojen erottamiseksi. Hippokampuksen segmentointi korkean resoluution T1-painotteisista kuvista tehtiin FreeSurfer-ohjelmalla. Osittaiskorrelaatioita käytettiin kliinisten interiktisten piikkien ja terävien aaltojen lukumäärän ja jakautumisen vertaamiseen kuvantamisella ja psykologisilla testeillä saatuihin tietoihin.", "IED:ien lukumäärä korreloi negatiivisesti toimeenpanevien toimintojen kanssa, mukaan lukien verbaalinen sujuvuus ja älykkyysosamäärä (IQ). Interiktaaliset epileptiset purkaukset vaikuttivat kognitiivisiin toimintoihin eri tavoin potilailla, joilla oli vasen ja oikea TLE, ja verbaalinen sujuvuus liittyi vahvasti temporofrontaaliseen piikitykseen. Sitä vastoin IED:llä ei ollut selkeitä vaikutuksia muistitoimintoihin sen jälkeen, kun oli tehty korjaukset, joissa oli osittaiset korrelaatiot iän, taudin alkamisiän, taudin keston ja hippokampuksen tilavuuden kanssa.

**Tulos**

Korreloiko interiktaalinen epileptinen purkautuminen globaalin ja frontaalisen kognitiivisen toimintahäiriön kanssa ohimolohkoepilepsiassa?

**Esimerkki 9.1102**

Intensiteettimoduloidun sädehoidon (IMRT) käyttö peräsuolen syövässä on lisääntynyt tasaisesti perinteiseen 3D-konformiseen sädehoitoon (3D-CRT) verrattuna, koska sen katsotaan tuottavan suurempia hoitoannoksia ja minimoivan ympäröivien kudosten altistumisen. IMRT on kuitenkin teknisesti haastavaa ja kallista, ja sen vaikutukset peräsuolen syövän hoitotuloksiin ovat edelleen epäselviä.", "Vuosien 2006-2013 kansallisesta syöpätietokannasta otettiin mukaan aikuiset, joilla oli kliinisessä vaiheessa II ja III oleva peräsuolen adenokarsinooma ja joille annettiin neoadjuvantti kemosädehoito, johon liittyi 45-54 \xa0Gy säteilyä ja leikkaus. Potilaat ryhmiteltiin saadun sädehoitomuodon perusteella: IMRT tai 3D-CRT. Monimuuttujaista regressiomallinnusta, jossa mukautettiin demografiset, kliiniset ja hoito-ominaisuudet, käytettiin tutkimaan IMRT:n ja 3D-CRT:n vaikutusta patologiseen downstagingiin, resektiomarginaalin positiivisuuteen, sulkijalihaksen menetysleikkaukseen, 30 päivän suunnittelemattomaan takaisinottoon ja kuolleisuuteen leikkauksen jälkeen sekä kokonaiseloonjäämiseen.", "Mukana olleiden 7386 potilaan joukosta 3330 potilasta (45 \xxa0 %) sai IMRT:tä ja 4056 potilasta (55 \xa0 %) 3D-CRT:tä. Vaikka keskimääräinen säteilyannos oli suurempi IMRT:llä (4735 vs. 4608\xa0cGy, p\u2009<\u20090.001), siihen liittyi suurempi positiivisten marginaalien riski (korjattu odds ratio (OR) 1,57; p\u2009<\u20090.001) ja sulkijalihaksen menetysleikkaus (OR 1,32; p\u2009<\u20090.001). IMRT:n ja 3D-CRT:n välillä ei ollut eroja patologisen downstagingin (OR 0,89, p\u2009=\u20090.051), suunnittelemattoman takaisinoton (OR 0,79; p\u2009=\u20090.07) tai 30 päivän kuolleisuuden (OR 0,61; p\u2009=\u20090.31) todennäköisyydessä leikkauksen jälkeen. Myöskään kokonaiselossaolossa 8 \xa0 vuoden kuluttua ei ollut eroja (IMRT vs. 3D-CRT: 64 vs. 64 \xa0 %; mukautettu riskisuhde 1,06, p\u2009=\u20090,47).

**Tulos**

Liittyykö intensiteettimoduloitu sädehoito perioperatiiviseen tai eloonjäämishyötyyn verrattuna 3D-konformiseen sädehoitoon peräsuolisyövän hoidossa?

**Esimerkki 9.1103**

Krooninen HIV/HCV-yhteisinfektio lisää kirroosin, hepatosellulaarisen karsinooman ja kuoleman riskiä. Tulehdusta ehkäisevien ominaisuuksiensa vuoksi HMG co-A:n estäjät (statiinit) voivat olla hyödyllinen liitännäishoito maksasairauden etenemisen vähentämiseksi.", "Kliiniset tiedot poimittiin Veterans Affairs HIV and HCV Clinical Case Registries (1999 - 2010) -rekisteristä. HIV:hen liittyviä muuttujia olivat muun muassa yhdistelmäretroviraalisen hoidon (cART) aikakausi diagnoosin tekohetkellä, CD4-solujen määrä ja prosentuaalinen osuus ajasta, jolloin HIV-viruskuormitus ei ollut havaittavissa. Aineenvaihdunnallisia muuttujia olivat diabetes, alhainen HDL-arvo ja verenpainetauti. Statiinien käyttö mitattiin aktiivisen lääkemääräyksen prosentuaalisena kestona (ajan tasalla koko seurantajakson ajan). Coxin suhteellisten vaarojen analyysia käytettiin kirroosin (ICD-9 tai APRI>2) riskitekijöiden määrittämiseksi kokonaisuutena ja ryhmissä, jotka oli kerrostettu alaniiniaminotransferaasin (ALT) tason mukaan, joka oli yli tai alle 40\u200aIU/L.", "Kohorttiin kuului 5985\u200aHIV/HCV-yhteisinfektoitunutta veteraania. Enemmistö oli mustaihoisia, ja keski-ikä indeksipäivänä oli 45 vuotta. Statiinien käyttö suojasi merkittävästi kirroosilta potilailla, joiden ALT oli ≤40\u200aIU/L; jokaista 30 prosentin lisäystä kohti statiinien käytön aikana kirroosin riski pieneni 32 prosenttia (HR 0,68, 95 % CI 0,47 -0,98). Diabetes ja matala HDL-arvo olivat merkittävästi yhteydessä kirroosiin potilailla, joiden ALT > 40 \u200aIU/L (HR 1,15, p\u200a<\u200a0,04 ja HR 1,3, p\u200a<\u200a0,0001).

**Tulos**

Vähentävätkö statiinilääkkeet kirroosin etenemistä HIV/HCV-yhteisinfektoituneilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.1104**

Laparoskooppisten tekniikoiden varhaisemman käytön uskotaan hyödyttävän lääketieteen opiskelijoita. Raportit ovat osoittaneet, että harjoittelu parantaa suoritusta laparoskopioissa. Tässä tutkimuksessa tarkoituksenamme oli arvioida, vaikuttaako harjoittelun määrä ja laparoskooppisella simulaattorilla suoritettu suoritus lääketieteen opiskelijoiden kiinnostukseen kirurgiaa kohtaan.", "Taipein lääketieteellisessä yliopistossa, Wan-Fangin lääketieteellisessä keskuksessa otettiin käyttöön laparoskooppinen simulaatio-opetussuunnitelma. Tutkimukseen osallistui 36 kuudennen vuoden ja 14 seitsemännen vuoden opiskelijaa, jotka jaettiin sen mukaan, olivatko he ilmoittaneet olevansa kiinnostuneita (ryhmä A) vai eivät (ryhmä B) kirurgiasta. Opiskelijat harjoittelivat kaksi kertaa viikossa kahden viikon ajan. Heille tehtiin lähtötasomittaus (BM) ennen harjoittelua ja harjoittelun jälkeinen mittaus (PTM). Itseohjautuva harjoittelu simulaattorilla oli sallittua. Oppimistuloksia arvioitiin vertailemalla BM- ja PTM-pistemääriä käyttämällä IQR-testiä (interquartile range). Testasimme myös kokonaispistemäärän ja itseohjautuvien harjoittelukertojen lukumäärän välistä korrelaatiota.", "Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla oli parannusta. BM- ja PTM-pisteiden välillä sekä 6. ja 7. vuoden lääketieteen opiskelijoiden välillä ei havaittu eroja. PTM-pisteissä havaittiin merkittäviä eroja ryhmien A ja B välillä (P < .001). Varianssianalyysi post hoc -testillä eri ryhmien osalta osoitti, että PTM-pisteet olivat merkitsevästi korkeammat sekä 6. että 7. vuoden lääketieteen opiskelijoilla ryhmässä A kuin ryhmän B opiskelijoilla (P < .001). Suorituksen kokonaispisteet paranivat, kun itseohjautuvien harjoituskertojen määrä oli suurempi. Lineaarinen regressioanalyysi osoitti merkittävän korrelaation itseohjautuvien harjoituskertojen lukumäärän ja kokonaissuorituksen pistemäärän välillä (P < .001).

**Tulos**

Vaikuttaako opiskelijoiden kiinnostus kirurgiaa kohtaan laparoskooppisen harjoittelun suorituskykyyn?

**Esimerkki 9.1105**

Suun levyepiteelisyöpä on maailmanlaajuisesti yleinen ja usein kuolemaan johtava pahanlaatuinen sairaus. Hoitoresistenttien syöpäkantasolujen olemassaolon katsotaan liittyvän kasvaimen muodostumiseen, uusiutumiseen ja etäpesäkkeisiin. Wnt/beta-kateniinisignaali on yksi syövän kantasolujen ratkaisevista signaalireiteistä. Wnt/beta-kateniinisignaalin estäjä voi vähentää syöpäkantasolujen populaatiota ja parantaa syöpien terapeuttisia vaikutuksia.", "Hiljattain kehittämiemme kolmen Wnt/beta-kateniinisignaalin estäjäjohdannaisen, HC-1:n, IC-2:n ja PN3-13:n, vaikutuksia suun levyepiteelisolusyövän solulinjaan HSC2 tutkittiin luciferaasireportterimäärityksellä, WST-määrityksellä, solunlajittelumäärityksellä ja apoptoosimäärityksellä.', 'Reportteritesti osoitti, että nämä pienimolekyyliset yhdisteet vähensivät Wnt/beta-kateniinin transkriptioaktiivisuutta HSC2-soluissa. Näistä yhdisteistä IC-2 ja PN3-13 estivät solujen elinkelpoisuutta annosriippuvaisesti, kun taas HC-1 ei estänyt sitä korkeammillakaan pitoisuuksilla. Huomattavaa kuitenkin on, että solulajittelutesti osoitti, että HC-1 vähentää merkittävästi suun levyepiteelisolusyöpäsolujen CD44-positiivista populaatiota verrattuna muihin yhdisteisiin vaikuttamatta solujen elinkelpoisuuteen. Lisäksi HC-1 lisää HSC2-solujen sytotoksisuutta 5-fluorourasiilille. HC-1:n ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoito lisäsi merkittävästi apoptoottisten solujen määrää, kun taas hoito kummallakaan yhdisteellä ei lisännyt sitä.

**Tulos**

Herkistääkö wnt / beeta-kateniinisignaalin estäjä HC-1 suun levyepiteelisolusyöpäsoluja 5-fluorourasiilille CD44-positiivisen populaation vähentämisen kautta?

**Esimerkki 9.1106**

Jalkatammella (Quercus robur L.), joka on tärkeä metsäpuu lauhkeissa ekosysteemeissä, on endogeeninen rytminen kasvumalli, jolle on ominaista versojen ja juurten kasvun vuorottelu, jonka rinnalla hiilen jakautuminen maanalaisiin ja maanpäällisiin kudoksiin vaihtelee. Näitä yhteisiä kasvin ominaisuuksia ei kuitenkaan ole tähän mennessä juurikaan huomioitu kasvien bioottisten vuorovaikutussuhteiden tulosta määrittävänä tekijänä. Tässä tutkimuksessa tutkitaan tammen vastetta vaeltaville juuriparasiittisille sukkulamatooseille suhteessa rytmikkääseen kasvuun ja sitä, miten ektomykorritsasymbiontti moduloi tätä kasvi-matodi-vuorovaikutusta. Tammien juuriin inokuloitiin sukkulamato Pratylenchus penetrans yksin ja yhdessä Piloderma croceum -sienen kanssa, ja systeemistä vaikutusta tammikasveihin arvioitiin lehtien RNA-transkriptomiprofiileilla.", "Tammien vaste kasvi-parasiittiselle sukkulamatodille oli voimakkain verson puhkeamisen aikana, jolloin eri tavoin ilmentyvien geenien määrä kasvoi 16-kertaiseksi verrattuna juuren puhkeamiseen. Monikerroksiset puolustusmekanismit indusoituivat versonkorotuksen aikana, ja ne sisälsivät reaktiivisten happilajien muodostumisen, hormonisignaalien (esim. jasmonihapon synteesin) ja shikimaattiradalla toimivien proteiinien säätelyn. Sitä vastoin juurihuuhtelun aikana signaalikaskadeihin osallistuvien glyserolipidien tuotanto tukahdutettiin, mikä viittaa siihen, että P. penetrans tukahdutti aktiivisesti isännän puolustusta. Mykorritsasymbiontin läsnä ollessa geenien ilmentymismalli oli päinvastainen, ja P. penetransin vaikutus oli selvästi voimakkaampi juurihuuhtelun aikana, mukaan luettuna heikentynyt puolustus, solu- ja hiiliaineenvaihdunta, mikä on todennäköisesti vastaus juurten lisääntyneeseen hiilinielun voimakkuuteen, jonka sekä sukkulamatodin että sienen läsnäolo aiheuttaa. Samaan aikaan versohuuhtelussa, kun ravinteet säilyvät maanpäällisessä kudoksessa, tammen puolustusreaktiot, kuten muuttunut fotosynteesi ja sokerireitit, vähenivät.

**Tulos**

Paljastuuko tammen transkriptomianalyysissä endogeenisen rytmisen kasvun voimakas vaikutus vuorovaikutukseen kasvi-parasiittisten sukkulamatojen kanssa?

**Esimerkki 9.1107**

Heikentynyt endoteelin toiminta, jota arvioidaan rannevaltimon virtausvälitteisellä laajentumisella (FMD), on vakiintunut sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijä. FMD on heikentynyt sydämen vajaatoimintapotilailla (HF), mutta hyperemeettisestä rannevaltimon virtauksesta tiedetään vähemmän. Tutkimme FMD:n ja hyperemisen virtauksen suhdetta HF-potilaiden haitallisiin kliinisiin tuloksiin.", "Brachial artery FMD ja hypereminen virtaus arvioitiin 156 potilaalla (70,5 % miehiä; 45,5 % valkoihoisia; keski-ikä (± SD) = 56,2 (±12,4) vuotta), joilla oli HF ja pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF). Coxin suhteellisten vaaramallien avulla arvioitiin FMD:n ja hyperemisen virtauksen mahdollista selittävää yhteyttä kuoleman tai sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairaalahoidon yhdistettyyn lopputulokseen viiden vuoden seuranta-aikana.", "Sekä FMD että hypereminen virtaus korreloivat negatiivisesti iän kanssa, mutta eivät olleet yhteydessä sukupuoleen, rotuun, painoindeksiin, LVEF:hen tai N-terminaaliseen pro-B-tyypin natriureettiseen peptidiin (NT-ProBNP). Alentunut hypereminen virtaus, mutta ei FMD, liittyi lisääntyneeseen kuoleman tai sydänsairaalahoidon riskiin sen jälkeen, kun perinteiset riskitekijät oli kontrolloitu.

**Tulos**

Liittyykö reaktiivinen hyperemia sydämen vajaatoiminnan epäedullisiin kliinisiin tuloksiin?

**Esimerkki 9.1108**

Arvioida seerumin kreatiniinin (SCr) ja arvioidun glomerulussuodatusnopeuden (eGFR) merkitystä kontrastivälitteisen nefropatian (CIN) varhaisena ennustajana iäkkäillä syöpäpotilailla.", "Laskettiin eGFR 348:lle 65-vuotiaalle tai sitä vanhemmalle potilaalle, joilla oli pahanlaatuinen kasvain ja joille tehtiin kontrastivälitteinen tietokonetomografia (CECT). eGFR:n laskenta perustui seuraaviin kolmeen yhtälöön: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration -yhtälö (CKD-EPI); Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD); Cockcroft-Gault (CG). CIN jaettiin kahteen ryhmään: CIN", "CECT:n jälkeen CIN:ää esiintyi 50 potilaalla (14,4 %), joista 33:lla oli CIN.

**Tulos**

Onko CKD-EPI-yhtälön avulla tehtävä munuaisten arviointi hyödyllinen kontrastiaineen aiheuttaman nefropatian varhainen ennustaja iäkkäillä syöpäpotilailla?

**Esimerkki 9.1109**

Tämän meta-analyysin tavoitteena oli tutkia, miten akuuttia sepelvaltimotautioireyhtymää sairastavien potilaiden hoitotulokset riippuvat liittymäkohdan ja bivalirudiinin käytön välisestä yhteydestä.", "Bivalirudiini ja säteittäinen liittymä ovat kaksi strategiaa, joita käytetään yhä useammin suurten verenvuotojen vähentämiseksi invasiivista hoitoa saavilla ACS-potilailla. Näiden kahden strategian välinen vuorovaikutus ja niiden yhdistelmäkäytöstä saatava hyöty ovat epäselviä.", "Tähän analyysiin sisältyi satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, joissa verrattiin bivalirudiinia hepariiniin glykoproteiini IIb/IIIa:n estäjien kanssa tai ilman niitä ACS-potilailla ja raportoitiin tuloksia valtimotiehyen käyttöpaikan mukaan jaoteltuna. Tulostietojen meta-analyysit tehtiin verisuonitiehyen ja antikoagulaatiohoidon perusteella. Tapahtumamääristä laskettiin satunnaisvaikutusmallien avulla yhdistetyt kertoimien suhdeluvut (OR) ja 95 prosentin luottamusvälit (CI).", "Mukaan otettiin kahdeksan tutkimusta, joissa oli yhteensä 27 491 potilasta. Bivalirudiini vähensi suurten verenvuotojen riskiä potilailla, joilla oli reisivaltimoon tehty pääsy (OR: 0,51; 95 % CI: 0,46-0,6; p\xa0<0,001), mutta ei potilailla, joilla oli säteittäinen pääsy (OR: 0,75; 95 % CI: 0,45-1,26; p\xa0= 0,28). Lisäksi radiaalinen pääsy pienensi suuren verenvuodon riskiä hepariinilla hoidetuilla potilailla (OR: 0,57; 95 % CI: 0,43-0,77; p\xa0< 0,001) mutta ei bivalirudiinilla hoidetuilla potilailla (OR: 0,96; 95 % CI: 0,65-1,41; p\xa0= 0,83). Suurissa kardiovaskulaarisissa haittavaikutuksissa tai kokonaiskuolleisuudessa ei ollut eroja bivalirudiinin ja hepariinin välillä, riippumatta hoitopaikasta.

**Tulos**

Onko bivalirudiinin ja radiaalisen pääsyn yhdistetty käyttö akuutissa sepelvaltimosyndroomassa parempi kuin jommankumman käyttö erikseen: satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten meta-analyysi?

**Esimerkki 9.1110**

Sepsis on hätätilanne, johon liittyy korkea kuolleisuus ja sairastavuus. On olemassa vain vähän tietoa syövän yhteydestä kuolleisuuden riskitekijänä sepsispotilaiden kuolleisuuteen päivystysosastolla.", "Tämä retrospektiivinen tutkimus tehtiin päivystysosastolla, lääketieteellisessä tiedekunnassa, Ramathibodin sairaalassa, Bangkokissa, Thaimaassa. Tutkimusjakso oli tammikuun 1. päivän ja joulukuun 31. päivän 2014 välisenä aikana. Sisäänottokriteerit olivat seuraavat: yli 15-vuotiaat aikuispotilaat, jotka tulivat päivystykseen epäillen sepsistä, saivat hoitoa päivystyksessä ja joiden veriviljely oli positiivinen. Kliiniset tiedot kirjattiin sairauskertomuksista, mukaan lukien Mortality in Emergency Department Sepsis score (MEDS score). Tutkimuksen ensisijainen tulos oli kuolleisuus kuukauden kuluttua. Monimuuttujaista logistista regressioanalyysia käytettiin kuolemantapaukseen liittyvien riippumattomien tekijöiden tunnistamiseksi.", "Tutkimusjakson aikana oli 775 kelpoisuusehdot täyttävää potilasta. Kaksi yleisintä veriviljelyssä todettua patogeeniä olivat Staphylococcus aureus (193 potilasta; 24,9 %) ja Escherichia coli (158 potilasta; 20,4 %). Kuukauden kuluttua päivystyspoliklinikalle saapumisesta 110 potilasta (14,2 %) oli kuollut. Kuoleman taustalla oli neljä merkittävää tekijää: syöpä, endotrakeaaliputki, alkuperäinen bakteeridiagnoosi ja korkeat MED-pisteet. Syöpä oli korjattu OR 2,12 (95 prosentin CI 1,29-3,47).

**Tulos**

Onko syöpäpotilailla suuri kuolleisuusriski, jos he saavat sepsiksen hätätilanteessa?

**Esimerkki 9.1111**

Cilostatsolin, voimakkaan tyypin 3 fosfodiesteraasi-inhibiittorin, on todettu vähentävän neointimaalista muodostumista estämällä verisuonten sileiden lihassolujen (VSMC) proliferaatiota. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia, toimiiko klostatsolin VSMC:n proliferaatiota estävä vaikutus hemioksygenaasi-1:n (HO-1) kautta.", "Rotan kaulavaltimoissa klostatsoli sääteli HO-1:tä pallolaajennuksen vaurioittamien valtimoiden neointimassa. Ihmisen VSMC:iden käsittely kilostatsolilla lisäsi HO-1:n ilmentymistä, jota säädeltiin pääasiassa transkriptiotasolla. HO-1:n pienen häiritsevän RNA:n tyrmäysvaikutus vaimensi kilostatsolin estävää vaikutusta VSMC:n proliferaatioon, mikä viittaa HO-1:n kriittiseen rooliin kilostatsolin vaikutuksessa. HO-1:n transkriptiivinen reagointikyky kilostatsoliin korreloi käänteisesti ihmisen HO-1-promoottorin GT-toiston pituuden kanssa. HO-1-promoottorin poisto- ja mutaatioanalyysi sekä kromatiinin immunoprecipitointi osoittivat, että syklistä AMP-vaste-elementtiä (CRE) sitova proteiini (CREB) osallistui kilostatsolin indusoimaan HO-1-transkriptioon. Lisäksi kilostatsoli laukaisi HO-1-promoottorin CRE- ja GT-toistoalueiden välisen yhteyden. Kilostatsolin edistävä vaikutus HO-1:n ilmentymiseen, proliferaation estoon ja HO-1-promoottorin kromatiinikonformaatioon oli suurempi VSMC:ssä, joka oli peräisin koehenkilöiltä, joilla oli lyhyemmät GT-toistoalleelit kuin koehenkilöillä, joilla oli pidemmät alleelit.

**Tulos**

Määrittääkö hemoksygenaasi-1-promoottorin gT-toistopituuspolyymorfismi kilostatsolin vaikutuksen verisuonten sileisiin lihassoluihin?

**Esimerkki 9.1112**

Fibromyalgia on oireyhtymä, jolle on ominaista voimakas kipu, väsymys ja unihäiriöt. On näyttöä keskushermoston yliherkkyydestä aistiärsykkeille ja heikentyneestä kardiovaskulaarisesta autonomisesta hallinnasta. Laboratoriotutkimukset viittaavat siihen, että mindfulness-pohjainen stressin vähentäminen (MBSR) voi parantaa autonomista toimintaa fibromyalgian yhteydessä. Nämä havainnot eivät kuitenkaan välttämättä heijasta sitä, mitä tapahtuu luonnollisissa olosuhteissa, ja MBSR-tutkimukset todellisen elämän aikana puuttuvat. Toteutimme satunnaistetun, kontrolloidun, kolmihaaraisen tutkimuksen 168 naispuolisella FM-potilaalla. Tässä raportissa kuvataan sydän-, hengitys- ja liikuntalöydöksiä.", "Kahdeksan viikon MBSR-interventiota verrattiin odotuslistaan ja aktiiviseen kontrolliinterventioon. Ambulatorista kiihtyvyysmittausta ja sydän- ja hengitystoimintaa seurattiin 24 tunnin ajan kolmessa ajankohdassa: ennen ja jälkeen intervention sekä 8 viikon seurannassa. Myös lähtötasoja verrattiin 33 terveen naisen ikävertailuryhmään.", "Mitattiin aktiivisuutta, sykettä, hengitysteiden sinusarytmiaa ja ventilaatiota. Vertailu kontrolliryhmiin vahvisti potilaiden väliset erot sydämen autonomisessa tonuksessa ja aktiivisuusmallissa. Useimmissa mittauksissa ilmeni myös vuorokaudenajan ja mittauspisteen vaikutuksia. Hoidolla ei ollut vaikutusta. Potilaiden raportoiman kliinisen paranemisen ja objektiivisten fysiologisten tai kiihtyvyysmittausparametrien välillä ei myöskään ollut yhteyttä. Interventioon liittyvät hyvinvointia parantavat vaikutukset eivät liittyneet muutoksiin päiväsaikaan tehdyissä kardioreettisissa mittauksissa tai fyysisen aktiivisuuden malleissa.

**Tulos**

Vaikuttaako mindfulness-pohjainen interventio sydämen autonomiseen kontrolliin tai fyysisen aktiivisuuden malliin fibromyalgiapotilailla jokapäiväisen elämän aikana : Ambulatorinen , monimittainen satunnaistettu kontrolloitu tutkimus?

**Esimerkki 9.1113**

Polven nivelrikko (OA) on rappeuttava ja etenevä nivelruston sairaus. Autologisen verihiutaleilla rikastuneen plasman (PRP) infiltraatiota on ehdotettu terapeuttiseksi vaihtoehdoksi, koska PRP sisältää biologisesti aktiivisia sytokiineja. Tarkoituksenamme oli verrata kliinistä vastetta asetaminofeenin ja nivelensisäisen leukosyyttipitoisen PRP:n (LP-PRP) käyttöön varhaisessa polven OA:ssa.", "Analysoitiin yhteensä 65 potilasta, joilla oli kliinisesti ja röntgenologisesti dokumentoitu polven OA (aste 1-2). Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään: 32:lle annettiin parasetamolia (500 \xa0mg/8 \xa0h) 6 \xa0 viikon ajan, ja 33 sai kolme nivelensisäistä injektiota autologista LP-PRP:tä (kerran 2 \xa0 viikon välein). Kaikkia potilaita arvioitiin visuaalisella analogisella asteikolla (VAS), Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) -pistemäärällä ja SF-12-terveyskyselyllä lähtötilanteessa ja 6, 12 ja 24 \xa0 viikon seurannassa. Kaikista LP-PRP-valmisteista analysoitiin verihiutale-, leukosyytti-, IL-1ra- ja TGF-β-pitoisuudet.", "VAS-kiputason lasku LP-PRP-ryhmässä oli suurempi kuin parasetamoliryhmässä (p\xa0<\xa00.05). LP-PRP:llä hoidettujen potilaiden polven toiminta parani pysyvästi viikolla 24 (p\xa0<\xa00.01). SF-12-tulokset osoittivat elämänlaadun paranemista vain LP-PRP-ryhmässä 6, 12 ja 24 \xa0 viikon seurannassa (p\xa0<\xa00.01). Sekä IL-1ra että TGF-β havaittiin LP-PRP-näytteissä (313,8\xa0±\xa0231,6 ja 21 183,8\xa0±\xa08556,3\xa0pg/ml).

**Tulos**

Onko leukosyyttipitoinen verihiutaleilla rikastettu plasma tehokkaampi kuin perinteinen parasetamolihoito polven varhaisen nivelrikon hoidossa?

**Esimerkki 9.1114**

Tarkoituksena oli tutkia karotis-plakin epävakauteen liittyvien geenien ja niiden proteiinituotteiden ilmentymistä paikallisella ja systeemisellä tasolla.", "Karotis-plakit 24:ltä karotisendarterektomian (CEA) läpikäyneeltä potilaalta luokiteltiin vakaiksi tai epävakaiksi kliinisten, histologisten, ultraääni- ja transkraniaalisten Doppler-kriteerien perusteella, ja niitä verrattiin koko genomin mikrosirujen avulla. Alkuperäiset tulokset eri tavoin ilmentyneistä geeneistä validoitiin kvantitatiivisella käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla riippumattomassa 96 potilaan ryhmässä, jolle tehtiin CEA. Niiden geenien proteiinituotteet, jotka ilmentyvät merkittävästi eri tavoin vakaan ja epävakaan plakin potilaiden välillä, analysoitiin plakin immunohistokemiallisella määrityksellä ja seerumin proteiinien kvantifioinnilla entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä toisesta riippumattomasta kohortista.", "Kemokiini (c-c-motif) ligand 19:n (CCL19) ilmentyminen oli merkittävästi säänneltyä plakeissa potilailta, joilla oli kliinisesti epävakaa tauti (p\xa0<\xa0.001). Katepsiini G:n ilmentyminen oli säännelty ylöspäin histologisesti epävakaassa plakissa (p\xa0=\xa0,04). Seerumin CCL19-pitoisuus oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli kliinisesti epävakaita plakkeja (p\xa0=\xa0.02). CCL19:n immunohistokemiallinen värjäys osoitti positiivista värjäytymistä histologisesti ja kliinisesti epästabiileissa plakeissa (p\xa0=\xa0.03). CCL19 myös lokalisoitui CD3:n kanssa.

**Tulos**

Onko kemokiini ( C-C-Motif ) Ligand 19:n geeni- ja proteiiniekspressio kohonnut epästabiileissa kaulavaltimon ateroskleroottisissa plakeissa?

**Esimerkki 9.1115**

Vaihtoehtoisilla maksumalleilla, kuten niputetuilla maksuilla, pyritään hillitsemään polven ja lonkan tekonivelleikkausten kustannusten nousua. Ilman riskien mukauttamista sellaisten potilaiden osalta, jotka saattavat käyttää enemmän resursseja, potilasvalintaan ja hoitoon pääsyyn liittyy huolenaiheita. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, liittyykö alempi sosioekonominen asema (SES) lisääntyneeseen resurssien käyttöön TKA:n ja THA:n jälkeen.", "Michiganin tekonivelleikkausrekisterin (Michigan Arthroplasty Registry Collaborative Quality Initiative) tietokannan avulla tarkastelimme 4168 primaarisen TKA:n ja THA:n peräkkäistä potilassarjaa kolmen vuoden ajalta. Määrittelimme alimman SES:n potilaan postinumeron kotitalouden mediaanitulon perusteella. Demografisia tietoja, lääketieteellisiä liitännäissairauksia, sairaalassaoloaikaa, kotiutuksen kohdetta ja takaisinottolukuja verrattiin alimman ja ylemmän SES-asteen potilaiden välillä.", "Alimman SES-asteen potilaiden sairaalassaoloaika oli pidempi (2,79 vs. 2,22 päivää, P < .001), heidät kotiutettiin todennäköisemmin kuntoutuslaitokseen (27 % vs. 18 %, P < .001) ja heidät otettiin takaisin sairaalaan 90 päivän kuluessa (11 % vs. 8 %, P\xa0= .002) kuin ylemmän SES-asteen potilaat. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että alhaisin SES oli riippumaton riskitekijä kaikkien kolmen lopputulosmuuttujan osalta (kaikki P < .001).

**Tulos**

Ovatko korvausten sosioekonomiset riskien mukauttamismallit välttämättömiä primaarisessa tekonivelleikkauksessa?

**Esimerkki 9.1116**

Laajakirjoiset antibiootit häiritsevät suoliston mikrobistoa. Mikrobisto on välttämätön fysiologisille prosesseille, kuten suoliston immuunijärjestelmän kehittymiselle. Viimeaikaiset hiirillä saadut tiedot viittaavat siihen, että suolistomikrobisto moduloi myös systeemistä synnynnäistä immuunivastetta, mutta näyttöä ihmisillä ei ole.", "Kahdelletoista terveelle nuorelle miehelle annettiin oraalisesti laajakirjoisia antibiootteja (siprofloksasiinia 500\u2009mg kerta-annoksena, vankomysiiniä 500\u2009mg kerta-annoksena ja metronidatsolia 500\u2009mg kerta-annoksena) 7 päivän ajan. Lähtötilanteessa, yhden päivän ja 6 viikon kuluttua antibioottien antamisesta otettiin veri- ja ulostenäytteet. Kokoverta ja eristettyjä mononukleaarisia soluja stimuloitiin valituilla Tollin kaltaisten reseptorien agonisteilla ja lämpötappobakteereilla. Mikrobiston monimuotoisuus ja koostumus määritettiin käyttämällä bakteerien 16S rDNA:n sekvensointia.", "Yhden päivän kuluttua antibioottikuurista mikrobiston monimuotoisuus oli merkittävästi alhaisempi kuin lähtötilanteessa. Antibioottihoidon jälkeen systeemiset mononukleaariset solut tuottivat vähemmän tuumorinekroositekijää (TNF)-α sen jälkeen, kun niitä oli ex vivo stimuloitu lipopolysakkaridilla (LPS). Tämä vähentynyt kyky tuottaa TNF-α:ta palautui 6 viikkoa antibioottihoidon lopettamisen jälkeen. Kokoveressä havaittiin LPS-stimulaation jälkeen vähentynyt kyky vapauttaa interleukiinia (IL)-1β ja IL-6. Antibioottihoito ei vaikuttanut leukosyyttien erotuslaskentaan, fagosytoosiin eikä neutrofiilien ja monosyyttien solupintamarkkereihin.

**Tulos**

Vähentääkö antibioottien aiheuttama suolistomikrobiston häiriö mononukleaaristen solujen TNF-α-päästöä terveillä aikuisilla?

**Esimerkki 9.1117**

Kielen levyepiteelisyöpä (TSCC) on suuontelon yleisin pahanlaatuinen syöpä, jolla on suuri etäpesäkkeiden määrä kaulan imusolmukkeisiin. Angiopoietiinin kaltainen proteiini 4 (ANGPTL4) ja mikroverisuonten tiheys (MVD) voivat olla uusia kasvaimen etäpesäkkeen indikaattoreita. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia ANGPTL4:n ilmentymistä ja toimintaa TSCC:ssä sekä ANGPTL4:n ja MVD:n välistä suhdetta.", "ANGPTL4:n ja MVD:n (CD34) ilmentymistasot analysoitiin 65 TSCC-näytteestä ja viereisistä ei-syöpäkudoksista immunohistokemian (IHC) avulla. siRNA:ta annosteltiin TSCCA-soluihin ANGPTL4:n ilmentymisen alentamiseksi. Tämän jälkeen ANGPTL4:n ilmentymistasojen analysoimiseksi suoritettiin validointi reaaliaikaisella RT-PCR- ja western blot -analyyseillä. Lisäksi tehtiin proliferaatiomääritys, migraatio- ja invasiomääritykset.", "ANGPTL4-ekspressio liittyi kasvaimen vaiheeseen, imusolmukemetastaasiin ja MVD-ekspressioon.", "ANGPTL4-ekspressio liittyi kasvaimen vaiheeseen, imusolmukemetastaasiin ja MVD-ekspressioon. Cox-regressioanalyysi osoitti, että korkea ANGPTL4-ekspressio oli läheisessä yhteydessä huonoon elossaoloaikaan. In vitro -analyysit, joissa käytettiin qRT-PCR:ää ja western blot -menetelmää, vahvistivat, että ANGPTL4:n estäminen TSCCA-soluissa onnistui. ANGPTL4:n tukahduttaminen johti solujen proliferaation ja migraation estymiseen, mutta se ei vaikuttanut merkittävästi invaasioon eikä sisplatiiniresistenssiin.

**Tulos**

Estääkö ANGPTL4:n alaregulaatio kielen levyepiteelisolusyövän migraatiota ja proliferaatiota?

**Esimerkki 9.1118**

Melatoniini, pimeyden neurohormoni, välittää valojaksosta riippuvia muutoksia fysiologiassa ja käyttäytymisessä kohdistumalla tiettyihin kalvoon sidottuihin reseptoreihin (MT1 ja MT2). Tässä tutkimuksessa tutkittiin MT1-reseptorin puutteen vaikutusta ruokintakäyttäytymiseen, liikunta-aktiivisuuteen ja mRNA-ekspressiotasoihin, jotka koodaavat polypeptidiä Pomc ja neuropeptidiä Y (Npy) hypotalamuksen kaarevassa ytimessä (ARC) ja adenohypofyysissä (pars distalis, PD ja pars intermedia, PI) vertailemalla villiintyneen tyypin (WT) ja MT1-puutteisen (MT1-/-) hiiren välillä.', 'MT1-/-hiiret viettivät huomattavasti enemmän aikaa ruokailuun kuin WT-hiiret, kun taas yleinen liikkumiskäyttäytyminen, ruumiinpaino ja kulutetun ruoan kokonaismäärä eivät eronneet molempien genotyyppien välillä. Pomc:n yölliset ilmentymistasot ARC:ssä ja PD:ssä olivat merkittävästi korkeammat WT- kuin MT1-/-hiirillä, ja valovaiheen aikana annettu eksogeeninen melatoniini stimuloi Pomc:n ilmentymistä vain WT-hiirillä. WT- ja MT1-/-hiirten välillä ei havaittu eroja PI:n Pomc-ekspressiotasojen suhteen.

**Tulos**

Vaikuttaako melatoniinireseptorin 1-puutos ruokintadynamiikkaan ja pro-opioomelanokortiini-ekspressioon hiirten kaarevassa ytimessä ja aivolisäkkeessä?

**Esimerkki 9.1119**

Dentofacial deformiteetit ovat dys-morfo-funktionaalisia häiriöitä, jotka liittyvät temporomandibulaarisiin niveliin (TMJ). Monet kirjoittajat ovat raportoineet, että hampaiden nivelten toimintahäiriöt ovat parantuneet oikomishoidon tai yhdistetyn oikomishoidon ja kirurgisen hoidon jälkeen erityisesti kivun lievittämiseksi. Erityisesti muutamissa tutkimuksissa on korostettu kirurgisen hoidon vasteen demografisia ja kliinisiä ennustetekijöitä. Tähän mennessä ei ole vielä tunnistettu yhtään geneettistä tekijää, joka ennustaisi vastetta kirurgiseen hoitoon. Tämän kohorttitutkimuksen tavoitteena on siksi tunnistaa yhden nukleotidin polymorfismit, jotka liittyvät leikkauksen jälkeisiin temporomandibulaarisiin häiriöihin tai ortognaattisen kirurgian jälkeisiin TMD-oireisiin. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että SNP rs1643821:n (ESR1-geeni) AA-genotyyppi on ortognaattisen leikkauksen jälkeisen toimintahäiriön pahenemisen riskitekijä. Lisäksi tunnistimme SNP rs858339:n (ENPP1-geeni) TT-genotyypin TMD:tä vastaan suojaavaksi tekijäksi potilaspopulaatiossa, jolla on hampaiston epämuodostumia. Sitä vastoin heterotsygoottinen AT-genotyyppi tunnistettiin TMD:n riskitekijäksi suhteessa muuhun väestöömme. Kaikki nämä tekijät ovat erityisen tärkeitä uusien seulontastrategioiden kehittämiseksi ja tulevan hoidon räätälöimiseksi.

**Tulos**

Vaikuttavatko eNPP1- ja ESR1-genotyypit temporomandibulaaristen häiriöiden kehittymiseen ja kirurgiseen hoitovasteeseen hampaiden epämuodostumissa?

**Esimerkki 9.1120**

Luun ja sarvikuonon kollageenin δ(13) C- ja δ(15) N-arvojen oletetaan usein olevan samanarvoisia, kun niitä mitataan paleodieettisissä, paleoklima- ja paleokologisissa tutkimuksissa. Vaikka luun koostumus on samankaltainen, se kasvaa hitaasti ja muokkautuu, kun taas sarvien kasvu on nopeaa eikä muokkautumista tapahdu. Nämä erilaiset kasvumallit voivat johtaa isotooppieroihin sarvikuonon sisällä ja näiden kahden kudostyypin välillä. Tässä testataan, ovatko saksanhirven (Cervus elaphus) luun ja sarvien δ(13) C- ja δ(15) N-arvot samanarvoisia ja ovatko sarvien sisäiset isotooppiarvot yhdenmukaisia.", "Luu ja sarvi analysoitiin isotooppisesti kuudelta hirveltä, jotka elivät lauhkeassa meri-ilmastossa Rumin saarella Skotlannissa. Kustakin yksilöstä otettiin useita sarvia eri vuosilta ja yksi luunäyte. Kunkin sarvikuonon pituudelta otettiin enintään 12 näytettä (yhteensä 25 sarvea, 259 näytettä), jotta sarvikuonon kasvun aikaisesta isotooppikoostumuksesta saataisiin kronologinen selvitys. Kollageeni uutettiin ja sen δ(13) C- ja δ(15) N-arvot mitattiin jatkuvatoimisella isotooppisuhteiden massaspektrometrillä.", "Kollageenin isotooppisignatuurit vaihtelevat yksilön sisällä, ja ne osoittavat, että kaikkien yksilöstä tai kasvuvuodesta peräisin olevien sarvien hiili- ja typpi-isotooppisuhteet eivät ole samat. δ(15)N-arvot kasvavat tyypillisesti sarvikuonon pituuden myötä, mutta δ(13)C-arvoissa ei ole havaittavissa yleistä suuntausta. Luun ja sarvikuonon välillä on havaittavissa isotooppinen ero, sillä luun δ(13) C- ja δ(15) N-arvot ovat useimmissa tapauksissa korkeampia.

**Tulos**

Ovatko peuran luun ja sarvien kollageeni isotooppisesti samanarvoisia hiilen ja typen suhteen?

**Esimerkki 9.1121**

Synnytyksen jälkeinen verenvuoto (PPH) on edelleen johtava äitiyssairauksien ja -kuolleisuuden syy maailmanlaajuisesti. Tärkein strategia PPH:n ehkäisemiseksi on ammattitaitoisen terveydenhuoltohenkilöstön ennaltaehkäisevästi antamien kohdunsalpaajalääkkeiden käyttö. Useat naiset synnyttävät kuitenkin vielä kotona ilman ammattitaitoista henkilökuntaa, joten uterotonisia lääkkeitä ei useinkaan ole saatavilla. Tällaisissa tapauksissa naisten ja heidän hoitajiensa on tunnistettava PPH nopeasti, jotta he voivat hakeutua asiantuntijahoitoon. Tästä syystä on tärkeää ymmärtää, miten naiset ja heidän hoitajansa tunnistavat PPH:n ja mihin toimiin he ryhtyvät PPH:n ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi kotisynnytyksissä. Tällaista tietoa voidaan myös hyödyntää ohjelmissa, joilla pyritään saamaan uterotoniset lääkkeet saataville yhteisötasolla.", "Huhti-kesäkuun 2012 välisenä aikana Ugandan maaseutualueella tehtiin fenomenologinen tutkimus, johon kuului 15 syvähaastattelua. Vastaajat poimittiin tarkoituksenmukaisesti, ja heistä kuusi oli synnyttänyt kotona viimeisen vuoden aikana ja yhdeksän perinteistä synnytysavustajaa (TBA). Haastatteluissa selvitettiin, miten PPH tunnistettiin, sen syitä ja käytäntöjä, joita vastaajat käyttivät sen ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi. Aineiston analysoinnissa käytettiin fenomenologista kuvailevaa menetelmää.", "Synnytyksen jälkeistä verenvuotoa pidettiin normaalina puhdistautumisprosessina, jonka pysäyttäminen tai estäminen johtaisi kielteisiin terveysvaikutuksiin äidille. Vastaajat käyttivät PPH:n tunnistamiseen erilaisia kriteerejä: verenvirtauksen nopeus, veren määrä (vastaa kahta puristettua nyrkkiä), pyörtyminen, janon tunne, romahtaminen tai tajunnan menettäminen välittömästi synnytyksen jälkeen. Ryhmänä vastaajat näyttivät tunnistavan oikein PPH:n riskiryhmään kuuluvat naiset (kaksosraskaudet, korkea pariteetti tai pitkittynyt synnytys), mutta monet eivät tienneet kaikkia syitä. Vastaajat käyttivät PPH:n hoitoon kylmää juomaa, kohdun hierontaa ja perinteistä lääketiedettä.

**Tulos**

Onko liiallinen verenvuoto normaali puhdistautumisprosessi : laadullinen tutkimus synnytyksen jälkeisestä verenvuodosta Ugandan maaseudun naisten keskuudessa?

**Esimerkki 9.1122**

Arvioida kilpirauhasen toiminnan, glukoosi-/insuliiniaineenvaihdunnan ja steroidihormonien välistä yhteyttä naisilla, joilla on munasarjojen polykystinen oireyhtymä (PCOS), ja tarkistaa, voisiko painoindeksi (BMI) vaikuttaa PCOS-piirteiden ja subkliinisen kilpirauhasen vajaatoiminnan (SCH) väliseen vuorovaikutukseen.", "Tapaus-verrokkitutkimus suoritettiin tammikuun ja joulukuun välisenä aikana vuonna 2014.", "Akateemisessa tutkimuskohteessa otettiin mukaan sata viittäkymmentäneljä neljäsataa nuorta naista, joilla oli Rotterdamin kriteereiden mukainen PCOS, ja 88 kontrollihenkilöä.". Tutkimuksessa tehtiin antropometrinen arviointi, hormonaaliset ja lipidimääritykset, oraalinen glukoosin sietokykytesti (OGTT) ja euglykemia-hyperinsulinaeminen puristin. Hirsutismia arvioitiin Ferriman-Gallweyn (FG) pistemäärällä.", "SCH todettiin 14 prosentilla PCOS-henkilöistä ja yhdellä prosentilla kontrolleista (P\u2009<\u20090.01). PCOS-naisilla TSH-tasot korreloivat suoraan paastoglukemian kanssa, mutta eivät muiden hormonaalisten ja metabolisten parametrien kanssa. Kun PCOS-potilaat luokiteltiin BMI:n perusteella, TSH-tasot korreloivat merkittävästi insuliinin erityksen, insuliiniresistenssin, DHEAS- ja kortisolitasojen kanssa lihavilla PCOS-naisilla. TSH:n ja sekä estradioolin että SHBG:n välillä havaittiin käänteisiä korrelaatioita samassa ryhmässä. Lihavoimattomilla PCOS-potilailla vain vyötärö-lonkka-suhteen arvot korreloivat TSH:n kanssa. SCH:n esiintyvyys ei eronnut ei-lihavien ja lihavien PCOS-ryhmien välillä (14 ja 15 %). SCH oli kuitenkin yhteydessä korkeampiin insuliini-, DHEAS-, kortisoli- ja FG-pistemääriin vain lihavassa alaryhmässä.

**Tulos**

Muokkaako kehon paino aineenvaihdunnallisten ominaisuuksien ja TSH-tasojen välistä yhteyttä polykystisen munasarjan oireyhtymässä : euglykemiallis-hyperinsulinaemisella clamp-tutkimuksella?

**Esimerkki 9.1123**

PIK3CA on estrogeenireseptoripositiivisen (ER) rintasyövän yleisin somaattisesti mutatoitunut onkogeeni. Olemme aiemmin havainneet yhteyden PIK3CA-genotyypin ja aromataasinestäjien (AI) hoitotuloksen välillä. Tässä tutkimuksessa arvioidaan nyt, onko mRNA:iden ja miR:iden ilmentyminen yhteydessä PIK3CA-genotyyppiin ja onko se itsenäisesti yhteydessä AI-hoitovasteeseen, jotta voidaan määritellä mahdollisia ilmaistuja biomarkkereita hoidon tuloksen kannalta.", "MiR- ja mRNA-ilmentymistasojen yhteyttä PIK3CA-genotyyppiin arvioitiin kahdessa rintakasvaimia koskevassa tietokokonaisuudessa, joita olivat 286 luminaalista syöpää TCGA-konsortiosta ja 84 ER-positiivisen primaarikasvaimen joukko, joka koostui metastaattista AI:tä ensilinjan hoitoa saaneista potilaista. BRB Array -työkalujen luokkavertailu suoritettiin sellaisten miR:ien ja mRNA:iden määrittelemiseksi, joiden ilmentyminen liittyy PIK3CA:n eksonien 9 ja 20 statukseen. Spearmanin korrelaatioilla määritettiin miR-mRNA-parit ja mRNA:t, joiden ilmentyminen liittyy toisiinsa. Seuraavaksi arvioitiin kolmas tietokokonaisuus, joka koostui 25 rintasyöpäpotilaasta, jotka saivat neoadjuvantti-letrotsolia, jotta voitiin verrata tunnistettujen miR:ien ja mRNA:iden ilmentymistasoja koepaloissa ennen ja jälkeen hoidon. Lopuksi tunnistettiin mahdolliset biomarkkerit, joilla miR- ja mRNA-tasot olivat yhteydessä kokonaiselossaoloon (OS) ja etenemisvapaaseen eloonjäämiseen (PFS) ensilinjan AI-hoidon jälkeen.", "Kolmen miR:n (miR-449a, miR-205-5p, miR-301a-3p) ja yhdeksän mRNA:n (CCNO, FAM81B, LRG1, NEK10, PLCL1, PLCL1, PLCL1, PLCL1, PGR, SERPINA3, SERPINA3, SERPINA3, SERPINA3, SERPINA3, SORBS1, SORBS2 ja VTCN1) ilmentyminen oli yhteydessä PIK3CA-statukseen kummassakin aineistossa.". Kaikkien muiden paitsi miR-301a-3p:n ilmentyminen oli lisääntynyt kasvaimissa, joissa oli PIK3CA-mutaatioita. Validointi julkisesti saatavilla olevassa tietokokonaisuudessa osoitti, että LRG1-, PGR- ja SERPINA3-tasot olivat pienentyneet neoadjuvanttisen AI-hoidon jälkeen. Kuusi miR-mRNA-paria korreloi merkitsevästi, ja kaikkien 12 tekijän asteittainen analyysi paljasti kolme mRNA:ta (PLCL1, LRG1, FAM81B), jotka olivat yhteydessä PFS:ään. Lisäanalyysit osoittivat, että LRG1:n ja PLCL1:n ilmentyminen ei liittynyt lumeen alatyyppiin ja että se oli yhteydessä OS:ään ja PFS:ään, jälkimmäinen riippumattomana perinteisistä ennustavista tekijöistä.

**Tulos**

Liittyykö lRG1:n mRNA-ekspressio rintasyövässä PIK3CA-genotyyppiin ja aromataasinestäjähoidon tulokseen?

**Esimerkki 9.1124**

Splenektomia ja perikardiaalinen devaskularisaatio (SPD) on tehokas hoito ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuodon ja hypersplenismin hoitoon kirroottisilla potilailla, joilla on portaalihypertensio. Indosyaniinivihreän retentio 15 minuutissa (ICGR15) on raportoitu tarjoavan paremman herkkyyden ja spesifisyyden kuin Child-Pugh-luokitus hepatektomiassa, mutta vain muutamissa raporteissa kuvataan ICGR15:tä SPD:ssä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida ICGR15:n ennustearvoa kirroottisilla potilailla, joilla on portaalihypertensio ja joille tehtiin SPD.", "Tammikuusta 2012 tammikuuhun 2015 keskukseemme otettiin 43 potilasta, joilla oli maksakirroosin aiheuttama portaalihypertensio ja hypersplenismi ja joille tehtiin SPD. ICGR15-luokka, Child-Pugh-luokitus, MELD-pisteet ja perioperatiiviset ominaisuudet analysoitiin takautuvasti.", "Leikkausta edeltävässä maksan toiminnan arvioinnissa kävi ilmi, että 34 potilasta kuului Child-Pugh-luokkaan A, jossa ICGR15-luokka oli 13,6 %-43,0 % ja MELD-pisteet 7-20. 8 potilasta kuului luokkaan B, jossa ICGR15-luokka oli 22,8 %-40,7 % ja MELD-pisteet 7-17. Yksi potilas kuului luokkaan C, jossa ICGR15-luokka oli 39,7 % ja MELD-pisteet 22. Optimaalinen ICGR15-kynnysarvo maksan toiminnan kompensaatiolle oli 31,2 %, jolloin herkkyys oli 68,4 % ja spesifisyys 70,8 %. Univariaattianalyysi osoitti, että preoperatiivinen ICGR15, MELD-pisteet, kirurginen toimenpide, intraoperatiivinen verenhukka ja autologinen verensiirto erosivat merkitsevästi postoperatiivisen maksan toimintaa kompensoivan ja dekompensoivan ryhmän välillä. Monimuuttujaregressioanalyysi osoitti, että ICGR15 oli postoperatiivisen maksan toiminnan palautumisen riippumaton riskitekijä (P=0,020).

**Tulos**

Onko indosyaniinivihreän retentio potentiaalinen ennusteellinen indikaattori kirroosipotilaiden pernanpoiston ja perikardiaalisen devaskularisaation jälkeen?

**Esimerkki 9.1125**

Akuuttia haimatulehdusta (AP) koskevat kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että akinarisoluvaurio on vahvasti yhteydessä katekpsiini B:stä riippuvaiseen trypsiinin solunsisäiseen aktivoitumiseen. Trypsiinin aktivoitumista seuraavat molekyylitapahtumat ja niiden mahdollinen merkitys solukuolemassa eivät kuitenkaan ole selvillä. Tässä tutkimuksessa selvitimme akinaarisolujen sisäisiä tapahtumia, jotka johtavat akinaarisolujen kuolemaan ja jotka ovat trypsiiniaktivaation jälkeisiä.", "Rottien tai hiirten haimasta valmistettuja akinaarisoluja (villityypin, trypsinogeeni 7:n tai kathepsiini B:n poiston) stimuloitiin supramaximaalisella ceruleiinilla, ja kathepsiini B:n ja trypsiinin sytosolista aktiivisuutta arvioitiin. Permeabiloituja akinoita käytettiin sytosolisen trypsiinin ja sytosolisen kathepsiini B:n erilaisen roolin ymmärtämiseksi apoptoosin aktivoinnissa. Solukuolemaa arvioitiin mittaamalla spesifisiä apoptoosin ja nekroosin merkkiaineita.", "Sekä in\xa0vitro- että in\xa0vivo-tutkimukset ovat osoittaneet, että AP:n aikana katekpsiini B vuotaa sytosoliin rinnakkaislokalisoituneista organelleista mekanismin kautta, joka on riippuvainen aktiivisesta trypsiinistä. Sytosolista peräisin oleva kathepsiini B, mutta ei trypsiini, aktivoi apoptoosin intrinsisen reitin pilkkomalla bidin ja aktivoimalla baxin. Lopuksi kathepsiini B:n liiallinen vapautuminen sytosoliin voi johtaa solukuolemaan nekroosin kautta.

**Tulos**

Aiheuttaako katepsiini B:n vapautuminen sytosoliin solukuolemaa akuutissa haimatulehduksessa?

**Esimerkki 9.1126**

Tämän retrospektiivisen yhden keskuksen tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kirjoittajien tuloksia mitraali-aorttaläpän kaksoisläpän vaihdosta (DVR) kiinnittäen huomiota sairaalakuolleisuuden riskitekijöihin. Koska alustavat tulokset osoittivat vahvan yhteyden HM:n ja aorttaproteesin ja potilaan välisen epäsuhdan (PPM) välillä, tämä johti siihen, että arvioitiin PPM:n vaikutusta DVR:n varhaisiin tuloksiin.", "Analysoitiin 196 peräkkäisen potilaan (keski-ikä 60 +/- 10 vuotta) tiedot, joille oli tehty DVR tammikuun 1996 ja joulukuun 2011 välisenä aikana tekijöiden laitoksessa. Tilastollinen vertailu tehtiin ryhmien välillä, jotka määriteltiin sairaalassa tapahtuneen kuoleman, leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden ja aortan PPM:n esiintymisen/poissaolon perusteella. Lisäksi tehtiin logistinen regressioanalyysi tekijöistä, jotka liittyivät HM:ään ja niiden postoperatiiviseen kehitykseen.", "Leikkaus tehtiin useimmiten elektiivisesti (89,3 %), ja siinä käytettiin pääasiassa mekaanisia bileaflet-läppiä (93,9 %). Sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen (CABG) osuus oli 11,2 %. Aortan PPM (eli tehollisen aukon pinta-alan indeksi (EOAI) < tai = 0,85 cm2/m2) todettiin 28,1 prosentilla potilaista. HM (6,63 %) oli merkitsevästi yhteydessä PPM:ään (p < 0,002), korkeampaan ikään (p < 0,003), pienempään EOAI-arvoon (p = 0,005), siihen liittyvään CABG:hen (p < 0,008) ja pidempään aortan ristipuristusaikaan (p < 0,03). Potilaiden, joilla oli aortan PPM, varhaislopputulos oli merkittävästi huonompi, kokonaiskomplikaatioiden (p < 0,0007) ja sydänkomplikaatioiden (p < 0,05) määrä oli suurempi, teho-osastollaoloaika pidempi (p < 0,03) ja HM-tapausten määrä lähes kuusinkertainen (16,4 % verrattuna 2,8 %:iin; p < 0,002). PPM ja ikä riskitekijöinä sisältyivät logistiseen regressioon perustuvaan HM:n ennustemalliin; samanlainen postoperatiivisten komplikaatioiden malli nosti esiin PPM:n, iän ja kardiopulmonaalisen ohitushoidon ajan merkittävinä riskitekijöinä.

**Tulos**

Vaikuttaako aorttaproteesin ja potilaan välinen epäsuhta voimakkaasti kaksoisläpän vaihdon varhaisiin tuloksiin?

**Esimerkki 9.1127**

Määritettiin, onko fosforyloidulla fokaaliadheesiokinaasilla (P-FAK) ennustearvoa paksusuolen syövässä (CRC), ja testattiin, onko sillä yhteyttä Tensin 4:n (TNS4) ilmentymiseen.", "P-FAK:n ilmentymistä arvioitiin immunohistokemian avulla 462:ssa CRC-tapauksessa, jotka oli järjestetty kudosmikrosirulla. P-FAK:n ja TNS4:n ilmentymistä arvioitiin immunohistokemiallisesti 40:ssä primaarisen paksusuolisyövän ja vastaavien maksametastaasien paritapauksessa.", "Ydinvoimaista P-FAK:n ilmentymistä havaittiin 44 prosentissa tutkituista tapauksista. Positiivinen ydinsisäinen P-FAK-ekspressio oli yhteydessä lyhyempään tautispesifiseen eloonjäämiseen univariaattisessa (p=0,005) ja monimuuttuja-analyysissä (p=0,016). P-FAK-ekspressio oli suurempi etäpesäkkeissä kuin primaarikasvaimissa (p<0,001) ja osoitti merkittävää yhteyttä ydinkeräisen TNS4:n kanssa (p<0,001) etäpesäkkeissä.

**Tulos**

Liittyykö fosforyloidun fokaalisen adheesiokinaasin ydinekspressio huonoon ennusteeseen ihmisen kolorektaalisyövässä?

**Esimerkki 9.1128**

Huolimatta alhaisesta leikkauksen aikaisesta kuolleisuudesta suuren alaraajan amputaation jälkeen pitkäaikaiskuolleisuus on edelleen huomattava. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyys ja yleisyys lisääntyy hälyttävää vauhtia Yhdysvalloissa.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, ennustaako metabolinen oireyhtymä lopputulosta suuren alaraajan amputaation jälkeen.", "Takautuva katsaus potilaskertomuksiin heinäkuun 2005 ja kesäkuun 2010 väliseltä ajalta.", "54 potilaalle tehtiin yhteensä 60 suurta alaraajan amputaatiota. Kuusikymmentä prosenttia potilaista amputoitiin polven alapuolelta ja 40 prosenttia polven yläpuolelta. Kuolleisuus 30 päivän aikana oli 7 %, eikä tasojen välillä ollut eroa (polven alapuolinen amputaatio 8 %, polven yläpuolinen amputaatio 4 %; P = 0,53). Keskimääräinen seuranta-aika oli 39,7 kuukautta. Viiden vuoden elossaololuku oli 54 % koko ryhmässä, ja se oli riippumaton amputoinnin tasosta (P = 0,24) tai toimenpiteen kiireellisyydestä (P = 0,51). Krooninen munuaissairaus (P = 0,04) vähensi eloonjäämistä merkitsevästi, mutta muut liitännäissairaudet (sydäninfarkti, P = 0,79; metabolinen oireyhtymä, P = 0,64; diabetes mellitus, P = 0,56) eivät vähentäneet eloonjäämistä.

**Tulos**

Ennustaako krooninen munuaissairaus pitkäaikaiskuolleisuutta suuren alaraajan amputaation jälkeen?

**Esimerkki 9.1129**

Sepsiksen varhainen tunnistaminen ja hoito parantavat hoitotuloksia. Selvitimme, miten laktaatin mittaaminen hoitopaikan vieressä vaikuttaa testin läpimenoaikaan, suonensisäisten nesteiden ja antibioottien antamiseen kuluvaan aikaan, kuolleisuuteen ja tehohoitoon joutumiseen aikuisten päivystyspotilaiden kohdalla, joilla epäiltiin sepsistä. Hypoteesimme, että laktaatin POC-mittaus vuodeosastolla lyhentäisi suonensisäisten nesteiden ja antibioottien antamiseen kuluvaa aikaa.", "Vertailimme 80:tä päivystyspotilasta, joilla epäiltiin sepsistä ja joiden laktaattipitoisuus oli vähintään 2 mmol/l, ennen ja 80:tä vastaavaa potilasta POC-laktaattimittauksen käyttöönoton jälkeen. Ryhmiä verrattiin Χ(2)- ja Mann Whitney U -testeillä. Kun otoskoko oli 80 potilasta kummassakin ryhmässä, oli 85 %:n teho havaita 30 minuutin ero nesteytyksen tai antibioottien antamisen ajankohdassa.", "Tutkimusryhmät olivat samanlaisia iän, sukupuolen, lähtötilanteen laktaattipitoisuuksien, sepsiksen vaikeusasteen ja SOFA-pisteiden (Sequential Organ Failure Assessment) suhteen. POC-laktaatin käyttöönotto lyhensi merkittävästi testin läpimenoaikaa (34 [26-55] vs. 122 [82-149] minuuttia; P < 0,001), aikaa suonensisäiseen nesteytykseen (55 [34-83] vs. 122 [82-149] minuuttia; P < 0,001), aikaa suonensisäiseen nesteytykseen (55 [34-83] vs. 71 [42-110] minuuttia; P = 0,03), kuolleisuuteen (6 % vs. 19 %; P = 0,02) ja teho-osastohoitoon pääsyyn (33 % vs. 51 %, P = 0,02), mutta ei antibioottien antamiseen suonensisäisesti (89 [54-156] vs. 88 [60-177] minuuttia; P = 0,35).

**Tulos**

Liittyykö eD-pisteen laktaattihoito potilailla, joilla epäillään sepsistä, lyhyempään iv-nesteiden antoon kuluvaan aikaan ja kuolleisuuteen?

**Esimerkki 9.1130**

Syöpäkantasolujen kantasoluisuus, jota on havaittu useissa gliooman kantasolutyypeissä (GSC), on osoittautunut tärkeäksi esteeksi tehokkaalle syöpähoidolle. Olemme aiemmin raportoineet, että syöpäkantasolut (F3.Ras.CNSCs), jotka on saatu kuolemattomista ihmisen hermokantasoluista yhdellä onkogeenisellä stimulaatiolla, muodostavat gliakasvaimia in vivo.", "Etsimme yleisesti ilmentyvää stressimodulaattoria sekä F3.Ras.CNSC- ja GSC-soluista ja tunnistimme silent mating type information regulation 2, homologin (SIRT1) avaintekijäksi syövän kantasolujen ylläpitämisessä.", "Osoitimme, että SIRT1:n ilmentyminen, joka ilmentyy "neuraalisen kantasolun omaavissa syöpäsoluissa", on kriittinen paitsi kantasolujen ylläpitämiselle myös onkogeeniselle transformaatiolle". Mielenkiintoista on, että SIRT1 on välttämätön F3.Ras.CNSC- ja GSC-solujen eloonjäämiselle ja kasvainten muodostumiselle, mutta ei U87-gliooma-solulinjalle.

**Tulos**

Tarvitaanko sIRT1:tä neuraalisten kantasolujen onkogeeniseen transformaatioon ja "neuraalisen kantasolun omaavien syöpäsolujen" selviytymiseen p53-riippuvaisella tavalla?

**Esimerkki 9.1131**

Tarkoituksenamme oli arvioida Acinetobacter baumannii -bakteerin aiheuttaman hengityskoneeseen liittyvän keuhkokuumeen (VAP) riskitekijöitä kriittisesti sairailla potilailla.", "Kyseessä oli prospektiivinen havainnointitutkimus, joka toteutettiin erään piirisairaalan teho-osastolla (6 vuodepaikkaa). Tutkimukseen voitiin ottaa mukaan peräkkäisiä potilaita, jotka tarvitsivat mekaanista hengityskonehoitoa >48 tuntia ja sairaalahoitoa >72 tuntia. Kliiniset, mikrobiologiset ja laboratorioparametrit arvioitiin AbVAP:n riskitekijöiksi univariaatti- ja monimuuttuja-analyysillä.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 193 potilasta. Kokonaisuudessaan VAP:n esiintyvyys oli 23,8 % ja AbVAP:n 11,4 %. Aiempi sairaalahoito toisella potilaalla, jolla oli Acinetobacter baumannii -infektio, oli ainoa riippumaton AbVAP:n riskitekijä (OR (95 % CI) 12,016 (2,282-19,521) P < 0,001). Teho-osastolla olo (25 ± 17 vs. 12 ± 9\u2009\u2009P < 0,001), muiden infektioiden esiintyvyys (OR (95 % CI) 9,485 (1,640-10,466) P = 0,002) (virtsatieinfektio, katetri-infektio ja bakteremia) tai sepsis (OR (95 % CI) 10.400 (3,749-10,466) P < 0,001) olivat merkitsevästi lisääntyneet potilailla, joilla oli AbVAP, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut VAP:tä; eroa ei havaittu teho-osastokuolleisuuden osalta.

**Tulos**

Onko tehohoitosängyn aiempien asukkaiden acinetobacter baumannii -infektio riippumaton riskitekijä myöhemmille hengityskoneeseen liittyville keuhkokuumeille?

**Esimerkki 9.1132**

Apoptoosi-inhibiittori-5:tä (API5), anti-apoptoosiproteiinia, pidetään keskeisenä molekyylinä kasvaimen etenemisessä ja kasvainsolujen pahanlaatuisessa fenotyypissä. Tässä tutkimme API5:n ilmentymistä kohdunkaulan syövässä, sen kliinistä merkitystä ja sen suhdetta fosforyloidun solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasi 1:n ja 2:n (pERK1/2) kanssa kohdunkaulan syövän kehityksessä ja etenemisessä.", "API5:n vaikutuksia solujen kasvuun arvioitiin kohdunkaulan syövän solulinjoissa. API5:n ja pERK1/2:n immunohistokemialliset värjäykset tehtiin kohdunkaulan syövän kudosmikrosarjasta, joka koostui 173 primaarisesta kohdunkaulan syövästä, 306 kohdunkaulan sisäisestä epiteelin sisäisestä kasvaimesta (CIN) ja 429 vastaavasta normaalista kudoksesta.", "API5:n yliekspressio edisti solujen proliferaatiota ja pesäkkeiden muodostumista CaSki-soluissa, kun taas API5:n tyrmäys esti molempia ominaisuuksia HeLa-soluissa. Immunohistokemiallinen värjäys osoitti, että API5:n ilmentyminen lisääntyi kohdunkaulan karsinooman siirtyessä normaalista kasvaimeen (P\u2009<\u20090.001), ja tämä lisääntynyt ilmentyminen liittyi merkitsevästi kasvaimen vaiheeseen (P\u2009=\u20090.004), kasvaimen asteeseen (P\u2009<\u20090.001) ja kemosädevasteeseen (P\u2009=\u20090.004). API5:n ilmentymistasot olivat positiivisesti yhteydessä pERK1/2:een kohdunkaulan syövässä (P\u2009<\u20090.001) ja korkea-asteisessa CIN:ssä (P\u2009=\u20090.031). Monimuuttuja-analyysissä API5+ (P\u2009=\u20090.039) ja yhdistetty API5+/pERK1/2+ (P\u2009=\u20090.032) olivat riippumattomia ennustetekijöitä kokonaiselossaolon kannalta.

**Tulos**

Liittyykö apoptoosi-inhibiittori-5:n yliekspressio kasvaimen etenemiseen ja huonoon ennusteeseen kohdunkaulan syöpää sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1133**

Kipu ja toimintarajoitteet voivat rajoittaa periacetabulaarisen osteotomian (PAO) jälkeistä varhaista toipumisaikaa. Bernin PAO:n muutokset, kuten suoran jänteen säästäminen ja rutiininomaisen arthrotomian lopettaminen, voivat nopeuttaa leikkauksen jälkeistä varhaista toipumista verrattuna tavanomaiseen lähestymistapaan.', "Parantaako PAO:n modifioitu lähestymistapa 1) kivun hallintaa heti leikkauksen jälkeen, 2) kävelyä sairaalassaoloaikana, 3) lyhyempää oleskeluaikaa, pienempää verenhukkaa ja lyhyempää leikkausaikaa ja 4) vaarantaako se acetabulumkorjauksen?", "Tarkastelimme takautuvasti kaikkia 75 potilasta, joille tehtiin PAO lonkan kehityshäiriön vuoksi elokuun 2009 ja toukokuun 2013 välisenä aikana. Kontrolliryhmään kuului 44 peräkkäistä potilasta, joille tehtiin tavanomainen Bernin PAO, johon liittyi rectus takedown (RT). Tutkimusryhmään kuului 31 peräkkäistä potilasta, joille tehtiin PAO käyttäen modifioitua rectus-sparing (RS) -lähestymistapaa ilman rutiininomaista arthrotomiaa. Ryhmät olivat iältään, painoindeksiltään ja American Society of Anesthesiologists -pisteytykseltään samanlaisia, mutta RT-ryhmässä oli enemmän miehiä kuin RS-ryhmässä. Tulosmuuttujat kerättiin potilaskertomuksista, ja niihin kuuluivat sairaalassa esiintyvä kipu, sairaalassa liikkuminen sekä sairaalassaoloaika, arvioitu verenhukka, leikkausaika ja postoperatiiviset radiografiset mittaukset. Cohenin f(2):n avulla laskettiin regressioanalyysin vaikutuksen suuruus, ja vaikutuksia pidettiin pieninä arvoilla<0,15, kohtalaisina arvoilla 0,15-0,34 ja suurina arvoilla>0,35.", "Potilailla, joille tehtiin PAO RS-lähestymistavalla, oli vähemmän kokonaiskipua (RT-mediaani 4 vs. RS-mediaani 2); ero ei kuitenkaan välttämättä ollut havaittavissa tyypilliselle potilaalle (p=0,001, f2=0,059). RS-menetelmällä hoidetut potilaat kulkivat sairaalassaoloaikana samankaltaisia matkoja, joiden mediaani oli 11 jalkaa (interkvartiiliväli [IQR], 0-72,5) RT-ryhmässä ja mediaani 30 jalkaa (IQR, 0-100) RS-ryhmässä (p=0,215, f2=0,095). RT-ryhmän potilaiden hoitojakson mediaanipituus oli 4 päivää (IQR, 4-5), kun taas RS-ryhmän mediaani oli 3 päivää (IQR, 3-4) (p<0,001). Arvioitu verenhukan mediaani oli suurempi (p=0,010) RT-ryhmässä (mediaani 500 ml; IQR 350-700) kuin RS-ryhmässä (mediaani 300; IQR 250-500). Leikkausajan mediaani oli pidempi (p<0,001) potilailla, joille tehtiin PAO RT-menetelmällä (mediaani 159,5 minuuttia; IQR 145,5-177) verrattuna RS-menetelmään (mediaani 103 minuuttia; IQR 75-114). Muutettu lähestymistapa ei heikentänyt aketabulan uudelleensuuntautumista postoperatiivisten röntgenkuvien perusteella.

**Tulos**

Vaarantaako rectus femoriksen alkuperän säilyttäminen periacetabulaarisen osteotomian aikana acetabulan uudelleensuuntautumisen?

**Esimerkki 9.1134**

Yksittäinen hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) on hyvä ehdokas kirurgiseen resektioon. Kasvaimen koon merkitys yksinäisessä HCC:ssä on kuitenkin edelleen epäselvä.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kasvaimen koon vaikutusta potilaiden, joilla on yksinäinen HCC, kokonaiselossaoloon ja uusiutumattomaan eloonjäämiseen.", "Tarkastelimme retrospektiivisesti 616 potilasta, joilla oli histologisesti varmistettu yksinäinen HCC ja joille tehtiin kuratiivinen kirurginen resektio vuosien 1994 ja 2010 välillä. HCC-potilaiden ominaisuuksia ja ennustetta analysoitiin kasvaimen koon mukaan.", "Yhteensä 403 potilaalla (65 %) oli < 5 cm:n kasvaimia, 172:llä (28 %) 5-10 cm:n kasvaimia ja 41:llä (7 %) > 10 cm:n kasvaimia. Mikrovaskulaarisen invasiivisuuden, satelliittikyhmyjen ja pitkälle edenneen kasvaimen asteen esiintyvyys lisääntyi merkittävästi kasvaimen koon myötä. HCC:n <5 cm:n 5 vuoden kokonaiselossaololuvut olivat 69,6 % ja 32 %, jotka olivat huomattavasti paremmat kuin HCC:n 5-10 cm:n (58 % ja 26 %) ja HCC:n >10 cm:n (53 % ja 24 %) 5 vuoden elossaololuvut. Monimuuttuja-analyysissä kirroosi (p = 0,0307), Child-Pugh B (p = 0,0159), indosyaniinivihreän retentioaste 15 minuutissa > 10 % (p = 0,0071), mikrovaskulaarinen invasiivisuus (p < 0,0001) ja satelliittikyhmyt (p = 0,0009) olivat huonon eloonjäämisen riippumattomia ennustajia, kun taas kasvaimen koko > 5 cm ei ollut.

**Tulos**

Onko yli 5 cm:n koolla enää merkitystä hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1135**

Suun kautta annettavien rotavirusrokotteiden teho on heikentynyt Afrikassa. Viimeaikaiset in vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että RV:n pintaproteiini (VP4) sitoutuu histo-veriryhmäantigeeneihin (HBGA) RV:n genotyypistä riippuvaisella tavalla, mikä viittaa siihen, että ne ovat RV:n oletettuja reseptoreita. HBGA-fenotyyppien moninaisuus eri etnisissä väestöissä yhdistettynä tiettyjen RV-genotyyppien esiintyvyyteen tai puuttumiseen sai meidät esittämään hypoteesin, rajoittavatko HBGA:iden geneettiset variaatiot populaatiossa alttiutta tietyille RV-genotyypeille ja johtavat siten todennäköisesti rokotteen heikentyneeseen tehoon.", "HBGA:iden statuksen ja alttiuden RV P-genotyypeille välistä yhteyttä tutkittiin Burkina Fasossa ja Nicaraguassa asuvilla lapsilla. Burkina Fasossa ja Nicaraguassa tutkittiin yhteensä 242 ripulitautia sairastavaa lasta, joista 93 oli RV-positiivisia.", "Burkina Fasossa P[8] RV-kannat (n = 27) tartuttivat vain Lewis- ja sekretoripositiivisia lapsia (27/27; P < .0001), mutta ei yhtään Lewis-negatiivista lasta. Sitä vastoin P[6]-kannat (n = 27) tartuttivat pääasiassa Lewis-negatiivisia lapsia (n = 18; P < .0001), mutta myös Lewis-positiivisia lapsia, riippumatta heidän sekretoristatuksestaan. Nicaraguasta saadut tulokset vahvistivat, että kaikki P[8]-tartunnan saaneet lapset (n = 22) olivat sekretori-Lewis-positiivisia.

**Tulos**

Välittävätkö sekä Lewisin että sekretorin status alttiutta rotavirusinfektioille rotaviruksen genotyypistä riippuvaisella tavalla?

**Esimerkki 9.1136**

Hiirillä farnesoidi X -reseptori osallistuu bakteerien translokaatioon, joka voi johtaa kirroosipotilaiden spontaaniin bakteeriperitoniittiin. Tutkimme, vaikuttavatko farnesoidi X -reseptorigeenin polymorfismit spontaanin bakteeriperitoniitin riskiin.", "Laboratorio- ja kliiniset tiedot kerättiin prospektiivisesti 293:lta kirroosipotilaalta, joilla oli askites, ja 226:lta terveeltä kontrollihenkilöltä. Farnesoidi X -reseptorin rs56163822-, rs11110390- ja rs12313471-polymorfismit määritettiin.", "115 (39 %) potilaalla oli spontaani bakteeriperitoniitti. Kaikkien farnesoidi X-reseptorin genotyyppien jakauma vastasi Hardy-Weinbergin tasapainoa. Potilailla, joilla oli spontaani bakteeriperitoniitti, oli suurempi rs56163822 GT -genotyypin esiintyvyys (7,0 %) kuin potilailla, joilla sitä ei esiintynyt (1,7 %, OR=4,4, p=0,02). Tämä genotyyppi vahvistettiin spontaanin bakteeriperitoniitin ennustajaksi binäärisellä logistisella regressioanalyysillä (OR=6,8, p=0,018).

**Tulos**

Altistaako farnesoidi X-reseptorin polymorfismi spontaanille bakteeriperitoniitille?

**Esimerkki 9.1137**

Toistuvat napanuoran tukokset (UCO) lampaiden sikiöillä, jotka johtavat vakavaan asidemiaan, johtavat adaptiiviseen sähkökortikaalisen aktiivisuuden [sähkökortikogrammi (EKG)] pysäyttämiseen sekä systeemiseen ja aivotulehdukseen. Oletimme, että sikiöillä, joilla EKG:n sammuminen on aiemmin neuroprotektiivisena mekanismina vasteena toistuville UCO:ille, on vähemmän aivotulehdusta ja että lisäksi krooninen hypoksia vaikuttaa tähän suhteeseen.", "Lähiaikaiset sikiöaikaiset lampaat instrumentoitiin kroonisesti EKG-johtimilla, verisuonikatetreilla ja napanuoran tukkeutumislaitteella, minkä jälkeen niille tehtiin toistuvia UCO:ita enintään 4 \u2009 tunnin ajan tai siihen asti, kunnes sikiön valtimon pH oli <7,00.". Kahdeksan eläimen, jotka olivat hypoksisia ennen UCO:ta (SaO2 <55 %), annettiin toipua 24\u2009h loukkauksen jälkeen, kun taas 14 eläimen, joista 5 oli myös kroonisesti hypoksisia, annettiin toipua 48\u2009h loukkauksen jälkeen, minkä jälkeen aivot perfuusiolla fiksoitiin. EKG:n sammumisajankohta ja sitä vastaava pH-arvo sekä aika, jonka kuluessa pH-arvo on <7,00 (ΔT), kirjattiin ylös. Mikroglia (MG) laskettiin tulehduksen mittarina harmaan aineen kerroksissa 4-6 (GM4-6), joissa syntyy eniten EKG-aktiivisuutta. TULOKSET ilmoitetaan keskiarvona\u2009±\u2009SEM p\u2009<\u20090.05.", "Toistuvat UCO:t johtivat asidoosin pahenemiseen 3-4\u2009 tunnin aikana, jolloin valtimoiden pH laski 6.97\u2009±\u20090.02:een kaikissa UCO-ryhmien eläimissä, ja se palautui lähtötasolle 24\u2009 tunnin kuluessa. EKG:n sammuminen tapahtui 52\u2009±\u20097\u2009min ennen pH <7,00:n saavuttamista pH:ssa 7,23\u2009±\u20090,02 kaikissa eläinryhmissä. MG-lukumäärät korreloivat käänteisesti ΔT:n kanssa 24\u2009h toipumisajan eläimissä (R\u2009=\u2009-0.84), kuten odotettiin. Näin ei ollut normoksisissa 48\u2009h toipumisajan eläimissä, ja yllättäen hypoksisissa 48\u2009h toipumisajan eläimissä tämä suhde oli päinvastainen (R\u2009=\u20090,90).

**Tulos**

Torjuuko adaptiivinen aivojen sammuttaminen neuroinflammaatiota lähiajan lampaiden sikiöillä?

**Esimerkki 9.1138**

Bioteknisiä seulontaprosesseja on tehty yli 8 vuosikymmenen ajan pienissä ravistetuissa bioreaktoreissa, kuten ravistelupulloissa tai mikrotiterilevyissä. Yksi tällaisten reaktoreiden tärkeimmistä ongelmista on suspendoitujen mikro-organismien riittävä hapensaanti. Hapen kulkeutumista irtonesteeseen voidaan yleensä lisätä ottamalla reaktorin seinämään sopivia ohjauslevyjä. Tähän mennessä ei ole kuitenkaan koskaan tehty kattavaa ja järjestelmällistä karakterisointia tärytetyistä bioreaktoreista, joissa on ohjaimet. Läpivientien lukumäärä, koko ja muoto vaihtelevat usein. Ravistelupullojen kaltaisten lasisten laboratorioastioiden levyjen tarkkaa geometriaa on hyvin vaikea jäljentää kappaleesta toiseen, koska sulan lasin virtauskäyttäytymistä on vaikea hallita valmistuksen aikana. Näin ollen maksimaalisen hapensiirtokapasiteetin toistettavuus tällaisissa läpivienneillä varustetuissa ravistelupulloissa on tuskin mahdollista.", "Ensimmäisenä askeleena erilaisten läpivientigeometrioiden yleisen vaikutuksen selvittämiseksi ravistelubioreaktorin suorituskykyyn karakterisoitiin maksimaalista hapensiirtokapasiteettia (OTRmax) 48-kuoppaisissa läpivienneillä varustetuissa mikrotiterilevyissä ravistelumallireaktorina. Tällainen muovista valmistettu bioreaktortyyppi valittiin, koska ohjainlevyjen tarkka geometria voidaan valmistaa hyvin toistettavissa olevalla laserleikkauksella. Tämän tuloksena tutkittiin kolmeakymmentä erilaista geometriaa niiden maksimaalisen hapensiirtokapasiteetin (OTRmax) ja nesteen jakautumisen osalta ravistelun aikana. Poikkileikkausalueen suhteellinen ympärysmitta otetaan käyttöön uutena geometrisena avainparametrina. OTRmax:lle on johdettu empiirinen korrelaatio suhteellisen ympärysmitan, ravistelutiheyden ja täyttötilavuuden funktiona. Tämän korrelaation avulla voidaan ensimmäistä kertaa järjestelmällisesti kuvata hapen maksimaalista siirtokapasiteettia ohjatuissa mikrotiterilevyissä.

**Tulos**

Onko poikkileikkauksen ympärysmitta sopiva parametri kuvaamaan erilaisten ohjauslevyjen geometrioiden vaikutuksia ravistetuissa mikrotiterilevyissä?

**Esimerkki 9.1139**

Terveysriskikäyttäytyminen lisää työkyvyttömyyden ja kroonisten sairauksien riskiä vanhemmalla iällä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli verrata Slovakiaa ja Alankomaita HRB:n esiintyvyyden erojen osalta asuinalueen ja yksilön huono-osaisuuden mukaan ja selvittää, voidaanko alueiden väliset erot selittää asukkaiden sosioekonomisella asemalla (SEP).", "Saimme tietoja ≥ 65-vuotiaista laitoshoitoon kuulumattomista asukkaista EU-FP7: EURO-URHIS 2 -hankkeesta Slovakian (N = 665, vastausprosentti 44,0 %) ja Alankomaiden kaupungeista (N = 795, vastausosuus 50,2 %). HRB koski päivittäistä tupakointia, humalahakuista juomista, fyysistä aktiivisuutta, hedelmien ja vihannesten kulutusta sekä painoindeksiä. Alueen huono-osaisuutta mitattiin naapuruston työttömyysasteella. Yksilön SEP:tä mitattiin koulutuksella ja kotitalouden tuloilla sekä taloudellisella rasituksella. Käytimme monitasoista logistista regressiota.", "Slovakiassa mikään HRB ei ollut yhteydessä naapuruston työttömyyteen tai yksilölliseen SEP:hen. Alankomaissa epäsuotuisimpien asuinalueiden vanhukset olivat todennäköisemmin päivittäisiä tupakoitsijoita [odds ratio (OR) 2,32; 95 %:n luottamusväli (CI) 1,25-4,30] ja ylipainoisia (OR 1,84; 95 %:n CI 1,24-2,75) kuin suotuisimpien asuinalueiden asukkaat. Alankomaalaisten ikääntyneiden osalta asteet vaihtelivat HRB:n ja yksilötason SEP-indikaattorin mukaan. Yksilöllinen SEP selitti maakohtaiset erot alueen työttömyyden ja tupakoinnin ja liikunnan puutteen välisessä yhteydessä, mutta ei ylipainon yhteydessä.

**Tulos**

Eroaako naapuruston työttömyyden vaikutus ikääntyneiden terveysriskikäyttäytymiseen Slovakian ja Alankomaiden kaupunkien välillä?

**Esimerkki 9.1140**

Ellagihappo (EA), granaattiomenamehun tärkein polyfenolinen yhdiste, tuottaa antinociceptiivisiä vaikutuksia, jotka välittyvät opioidergisten ja typpioksidi-syklisen guanosiinimonofosfaatin (NO-cGMP) reittien kautta. Tässä tutkimuksessa selvitettiin EA:n yksinään ja yhdessä sildenafiilin kanssa perifeeristä antinosiseptistä vaikutusta rottien formaliinikokeessa.", "Kipu tuotettiin rotille plantaarinsisäisellä formaliini-injektiolla (2,5 %) ja nosiseptinen käyttäytyminen mitattiin 5 minuutin välein tapahtuvien säpsähdysten lukumääränä 60 minuutin ajan injektion jälkeen.", "EA:n paikallinen antaminen ja sildenafiilin annosriippuvainen annostus lisäsivät nosiseptiivistä kynnystä testin molemmissa vaiheissa. Lisäksi sildenafiilin alitehokkaat annokset (25 tai 50 mcg/tassu, i.p.) lisäsivät merkittävästi ja annosriippuvaisesti EA:n alitehokkaan annoksen (60 mcg/tassu, i.pl.) aiheuttamaa antinociceptiota testin molemmissa vaiheissa. Näiden lääkeaineiden yksin tai yhdessä aikaansaama antinociceptio johtui perifeerisestä vaikutuskohteesta, koska antaminen kontralateraaliseen tassuun oli tehotonta.

**Tulos**

Tehostaako sildenafiili ellagiinihapon perifeeristä antinociceptivista vaikutusta rotan formaliinitestissä?

**Esimerkki 9.1141**

K-vitamiinia on käytetty iholle pigmentaation vähentämiseen ja mustelmien poistamiseen. Rotilla ei kuitenkaan ole tehty tutkimusta sen vaikutuksesta haavojen paranemiseen. Niinpä tässä tutkimuksessa tutkittiin K1-vitamiinista valmistettujen voiteiden parantavia vaikutuksia rottien täyspaksuiseen haavaan.", "Rottien täyspaksuisen haavan aiheuttamiseen käytettiin leikkaushaavamallia. Käytettiin viittä ryhmää, joissa kussakin oli 8 rottaa. K-vitamiinivoidetta (1 % ja 2 %, w/w) valmistettiin eucerin-pohjaan ja levitettiin haavaan kerran päivässä, kunnes haava oli parantunut kokonaan. Paraneminen määriteltiin pienentyneen haavan reunan (haavan supistumisen), uudelleenepitelisaation, vetolujuuden ja hydroksiproliinipitoisuuden perusteella. Myös histopatologinen tutkimus tehtiin.", "Paikallisesti käytettävän K-vitamiinin aikaansaamat vaikutukset osoittivat merkittävää (P < 0,01) paranemista verrattuna kontrolliryhmään sellaisten parametrien osalta kuin haavan supistuminen, epitelisaatioaika, hydroksiproliinipitoisuus ja vetolujuus. Histopatologiset tutkimukset osoittivat myös paranemista K-vitamiinin avulla.

**Tulos**

Edistääkö paikallinen K1-vitamiini täyden paksuuden haavan korjautumista rotalla?

**Esimerkki 9.1142**

Rasvahappoja sitova proteiini-4 (FABP4) kuuluu FABP-proteiiniperheeseen, joka säätelee solunsisäistä lipidien kulkeutumista eri kudoksissa. Osoitimme äskettäin, että FABP4 säätelee triglyseridien kertymistä ihmisen primaarisiin trofoblasteihin. Arvioidaksemme istukan FABP4:n toimintaa in \xa0vivo testasimme hypoteesia, jonka mukaan FABP4 ilmentyy hiirten istukassa ja säätelee istukan triglyseridien kertymistä.", "C57Bl/6-villiä tyyppiä olevat tai Fabp4-null-hiiret kasvatettiin ajallisesti, ja sikiöt ja istukat kerättiin raskauden eri ajankohtina. Istukan FABP4-ekspressiota arvioitiin eri tiineyskausina käyttäen kvantitatiivista PCR:ää, immunohistokemiaa, immunofluoresenssia ja western-immunoblottausta. FABP:n ilmentymistä tutkittiin RT-qPCR:llä. Istukan lipidit uutettiin Folchin menetelmällä ja triglyseridipitoisuudet määritettiin kolorimetrisen kvantifiointisarjan avulla.", "Immunohistokemian avulla havaitsimme, että FABP4:ää ilmentyi istukan labyrinttikerroksessa, pääasiassa endoteelisoluissa yhdessä CD31-positiivisten sikiön kapillaarien kanssa. Istukan FABP4:n mRNA:n ja proteiinin määrä kasvoi E12,5:stä E16,5:een ja väheni hieman E18,5:ssä. Fabp4-heterotsygoottisten hiirten jalostus johti alkion genotyyppeihin, jotka noudattivat Mendelin jakaumaa ja joilla oli normaali paino ja morfologia, triglyseridipitoisuus ja muiden FABP-perheen jäsenten ilmentyminen. Altistaminen hypoksiaan (O2\xa0=\xa012 %) E12,5-E18,5 välillä ei paljastanut eroa villityypin ja Fabp4-null-hiirten välillä.

**Tulos**

Ilmeneekö rasvahappoja sitova proteiini-4 hiiren istukan labyrintissa , mutta se on tarpeeton istukan triglyseridien kertymisen ja sikiön kasvun kannalta?

**Esimerkki 9.1143**

Kohdussa tapahtuva aliravitsemus on yhteydessä lihavuuteen ja insuliiniresistenssiin, mutta sen vaikutukset luustolihaksiin ovat vielä heikosti määriteltyjä. Siksi tässä tutkimuksessa selvitimme kohdussa tapahtuvan ruokarajoituksen vaikutuksia lihasten energia-aineenvaihduntaan hiirillä.", "Käytimme kokeellista hiirimallijärjestelmää, jossa äidin aliravitsemus esiintyy raskauden loppuvaiheessa, ja tutkimme aliravittujen emojen (U) jälkeläisiä ja ad libitum -ruokittavien emojen (C) jälkeläisiä. Lisäksi seurattiin 10 viikon ikäisten jälkeläisten painonlaskua 4 viikon 40 prosentin kalorirajoitusruokavaliolla. Kokeellisiin lähestymistapoihin sisältyi bioenergisiä analyysejä eristetyissä mitokondrioissa, ehjissä (permeabiloiduissa) lihaksissa ja koko kehon tasolla.", "U:lla on lisääntynyt rasvoittuminen ja heikentynyt glukoosin sietokyky verrattuna C:hen. Kun U:t pannaan 40 prosentin kaloripainon rajoitetulle ruokavaliolle, ne laihtuvat puolet vähemmän kuin kaloripainon rajoitetut kontrollit. U:n lihaksen mitokondrioiden kokonaishengitys väheni kytkettynä (tila 3) ja kytkemättömänä (tila 4) ja maksimaalinen hengitys lisääntyi verrattuna C:hen. Mitokondrioiden tuotto oli U:lla pienempi kuin C:llä. Sekakuituisesta lihaksesta tehdyissä permeabiloiduissa kuitupreparaatteissa U:lla oli vähentynyt mitokondrioiden pitoisuus ja vähentynyt adenylaattivapaa vuotoilman hengitys, vähennetty rasvahappojen hapetuskapasiteetti ja tilassa 3 oleva kompleksin I kautta tapahtuva hengityskapasiteetti. Kuitujen maksimaalinen oksidatiivinen fosforylaatiokapasiteetti ei eronnut U:n ja C:n välillä, mutta se väheni kalorimäärän rajoittamisen yhteydessä.

**Tulos**

Liittyykö alhainen syntymäpaino lihavuuteen , heikentyneeseen luustolihaksen energetiikkaan ja laihtumisresistenssiin hiirillä?

**Esimerkki 9.1144**

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on havaittu, että varhainen repolarisaatio (ER) on huomattavasti yleisempää keskeytyneestä äkillisestä sydänkuolemasta selvinneillä. Oletimme, että ER saattaa olla yleisempi ST-nousuinfarktipotilailla (STEMI), joilla on eteis- ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä komplikaatioina.", "Tähän tutkimukseen osallistui 266 akuuttia STEMI-potilasta, joille tehtiin primaarinen perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide. Kahdentoista johtimen elektrokardiogrammit analysoitiin ER:n varalta, joka määriteltiin J-pisteen kohoamisena ≥ 0,1 mV ja QRS-kompleksin loppuosan "lovimisena" ja "hämärtymisenä" vähintään kahdessa lateraalisessa tai inferiorisessa johtimessa. Akuutit ja myöhäiset eteis- ja kammioperäiset rytmihäiriöt arvioitiin.", "ER-mallia havaittiin 76 potilaalla (28,6 %). Eteisrytmihäiriöt [21/76 (27,6 %) vs. 22/190 (11,6 %), p=0,001] ja kammioperäiset rytmihäiriöt [16/76 (21,1 %) vs. 16/190 (8,4 %), p=0,004] komplisoituivat sairaalahoidon aikana useammin potilailla, joilla oli ER, kuin potilailla, joilla ei ollut ER:ää. ER oli merkittävä itsenäinen ennustaja eteisperäisten (HR=2,682, 95 % CI=1,355-5,310, p=0,005) ja kammioperäisten rytmihäiriöiden (HR=2,936, 95 % CI=1,360-6,335, p=0,006) kehittymiselle. Kolme potilasta, joilla oli ER ja kammiovärinä, menehtyi sairaalahoidon aikana [3,9 % (3/76) vs. 0 % (0/190), p=0,023]. ER:n esiintyminen ei kuitenkaan vaikuttanut eteis- ja kammioperäisten rytmihäiriöiden myöhäiseen uusiutumiseen.

**Tulos**

Liittyykö varhainen repolarisaatio eteis- ja kammiotakyarytmioihin potilailla, joilla on akuutti ST-nousuinfarkti ja joille tehdään primaarinen perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide?

**Esimerkki 9.1145**

Insuliiniresistenssiä (INS), johon liittyy hyperestrogeenia, esiintyy raskausdiabeteksessa, munasarjojen polykystisessä oireyhtymässä, munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymässä, estrogeenihoidoissa, metabolisessa oireyhtymässä ja liikalihavuudessa. INS:n ja estrogeenin vuorovaikutusmekanismia ei tunneta. Oletamme, että estrogeeni sitoutuu suoraan INS:ään ja insuliinireseptoriin (IR), mikä aiheuttaa INS-resistenssin.", "Steroidihormonien sitoutumisvakioiden määrittäminen INS:ään, IR:ään ja IR:stä johdettuihin INS:n kaltaisiin peptideihin sekä estrogeenien vaikutuksen tutkiminen INS:n sitoutumiseen reseptoriinsa.", "Ultraviolettispektroskopia, kapillaarielektroforeesi ja NMR osoittivat estrogeenin sitoutumisen INS:ään ja sen reseptoriin. Hevospetiksen peroksidaasiin sidottua INS:ää käytettiin ELISA:n kaltaisessa menetelmässä, jolla mitattiin estradiolin vaikutusta INS:n sitoutumiseen reseptoriinsa.", "Estrogeenien sitoutumisvakiot INS:ään ja IR:ään määritettiin konsentraatiosta riippuvien spektristen siirtymien avulla. Estradiolin vaikutus INS:n sitoutumiseen sen reseptoriin määritettiin INS:n sitoutumiskäyrän siirtymillä.", "Estradioli sitoutui INS:ään K d -arvolla 12\u2009×\u200910(-9)\u2009M ja IR:ään K d -arvolla 24\u2009×\u200910(-9)\u2009M, kun taas muiden hormonien affiniteetti oli huomattavasti pienempi. Kaksikymmentäkaksi nanomolaria estradiolia siirsi INS:n sitoutumiskäyrää reseptoriinsa 0,8 log-yksikköä oikealle.

**Tulos**

Sitoutuuko estradioli insuliiniin ja insuliinireseptoriin vähentäen insuliinin sitoutumista in vitro?

**Esimerkki 9.1146**

Akuutista munuaisvauriosta (AKI) toipumista maksansiirron jälkeen ennustavat biomarkkerit voisivat parantaa päätösalgoritmeja, jotka koskevat maksan ja munuaisten välisen siirron tai munuaisia säästävien hoitojen tarvetta. Multianalyyttiplasman/virtsan munuaisvaurion proteiinipaneelit tehtiin välittömästi ennen ja 1 kuukausi LT:n jälkeen alkuperäisessä testiryhmässä, joka jaettiin palautuvan, ennen LT:tä ilmenneen AKI:n (rAKI = LT:n jälkeinen munuaisvaurion toipuminen) ja ei AKI:n (nAKI) mukaan. Tätä seurasi laajempi validointijoukko, johon kuului lisäryhmä: palautumaton ennen LT:tä ilmenevä AKI (iAKI = ei LT:n jälkeistä munuaisten palautumista). Testiryhmässä (n = 16) kuusi plasman (ei virtsan) munuaisvaurioproteiinia (osteopontin [OPN], neutrofiiligeelatinaasi-assosioitunut lipokaliini, kystatiini C, trefoil factor 3, metalloproteinaasin kudosinhibiittori [TIMP]-1 ja β-2-mikroglobuliini) olivat korkeampia rAKI:ssa verrattuna nAKI:han (P < 0,05) ja palautuivat normaaliarvoihin munuaisten toipuessa LT:n jälkeen. Validointijoukossa (n = 46) useat proteiinit olivat merkitsevästi korkeampia sekä rAKI:ssa että iAKI:ssa verrattuna nAKI:een. Kuitenkin vain plasman OPN- (P = 0,009) ja TIMP-1 (P = 0,019) pitoisuudet ennen LT:tä olivat merkitsevästi korkeammat rAKI:ssa kuin iAKI:ssa. Logistista regressiomallinnusta käytettiin korreloimaan LT:n jälkeisen rAKI:n todennäköisyyttä, kun otettiin huomioon sekä LT:tä edeltävät proteiinimerkkiaineet että kliiniset muuttujat. Yhdistelmämalli, johon sisältyivät kohonneet OPN- ja TIMP-1-tasot, ikä <57 ja diabeteksen puuttuminen, sai suurimman pinta-alan käyrän alle, 0,82, verrattuna pelkkiin proteiini- ja kliinisiin muuttujiin perustuviin malleihin.

**Tulos**

Parantavatko plasman proteiinibiomarkkerit munuaisvaurion paranemisen kliinistä ennustetta maksansiirtopotilailla?

**Esimerkki 9.1147**

Korkeampi liikunnan määrä on yhdistetty parempaan selviytymiseen rintasyöpädiagnoosin jälkeen. Aiemmissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole tarkasteltu sosiaalisen ja rakennetun ympäristön vaikutusta rintasyöpäpotilaiden fyysiseen aktiivisuuteen ja eloonjäämiseen.", "Tutkimuksessamme oli mukana 4345 rintasyöpädiagnoosin saanutta naista (1995-2008) kahdesta San Franciscon lahden alueella tehdystä väestöpohjaisesta tutkimuksesta. Tarkastelimme kyselylomakkeisiin perustuvaa kohtalaista/rasittavaa vapaa-ajan fyysistä aktiivisuutta diagnoosia edeltäneiden 3 vuoden aikana. Naapuruston ominaisuudet perustuivat Yhdysvaltain vuoden 2000 väestönlaskennan tietoihin, yritysluetteloihin, puistoihin, maanviljelijöiden markkinoihin ja liikenneministeriön tietoihin. Eloonjäämistä arvioitiin käyttämällä monimuuttujaisia Coxin suhteellisia vaaramalleja, ja seurantaa tehtiin vuoteen 2009 asti.", "Naiset, jotka asuivat naapurustoissa, joissa ei ollut pikaruokaravintoloita (vs. vähemmän pikaruokaravintoloita) muihin ravintoloihin nähden, joissa oli suuri liikennetiheys ja joissa oli paljon ulkomaalaissyntyisiä asukkeja, täyttivät harvemmin American Cancer Societyn asettamat liikuntasuositukset.". Naisilla, jotka eivät harrastaneet liikuntaa, oli 22 prosenttia suurempi riski kuolla mistä tahansa syystä kuin naisilla, jotka olivat kaikkein aktiivisimpia. Huonompi kokonaiseloonjääminen liittyi naapuruston alhaisempaan sosioekonomiseen asemaan (p(trendi) = 0,02), kun taas parempi rintasyöpäspesifinen eloonjääminen liittyi puistojen puutteeseen, erityisesti korkean sosioekonomisen aseman naapurustoissa asuvilla naisilla.

**Tulos**

Vaikuttaako naapurusto vapaa-ajan liikuntaan ja selviytymiseen rintasyövän jälkeen?

**Esimerkki 9.1148**

Ruokavalion proteiinirajoitukseen (PR) liittyvän sydämen toimintahäiriön mekanismit tunnetaan huonosti. Näin ollen tässä tutkimuksessa arvioitiin PR:n vaikutuksia kalsiumin kinetiikkaan, perus- ja β-adrenergiseen supistumiskykyyn hiiren kammiokardiomyosyyteissä.", "Imetyksen jälkeen urospuoliset Fisher-rotat jaettiin kontrolliryhmään (CG, n = 20) ja proteiinirajoitusryhmään (PRG, n = 20), jotka saivat 35 päivän ajan isokalorista ruokavaliota, joka sisälsi 15 % ja 6 % proteiinia. Biometriset ja hemodynaamiset muuttujat mitattiin. Eutanasian jälkeen vasen kammio kerättiin histopatologista arviointia, SERCA2a:n ilmentymistä, kardiomyosyyttien supistuvuutta ja Ca(2+)kipinöiden analysointia varten.", "PRG-eläimillä oli heikentynyt yleiskasvu, kohonnut sydämen syke ja valtimopaine. Näillä eläimillä esiintyi solunulkoisen matriisin laajenemista ja epäjärjestäytymistä, kardiomyosyyttien hypotrofiaa, lyhenemisen amplitudien pienenemistä sekä supistumisen ja relaksaation maksiminopeutta lähtötilanteessa ja β-adrenergisen stimulaation jälkeen. PRG-kardiomyosyyteissä havaittiin vähentynyt SERCA2a:n ilmentyminen sekä Ca(2+)-kipinöiden suurempi taajuus ja pienempi amplitudi.

**Tulos**

Liittyykö ruokavalion proteiinirajoituksen aiheuttama perus- ja β-adrenergisten kardiomyosyyttien supistumishäiriö SERCA2a:n ilmentymisen alenemiseen ja endoplasmisen retikulumin Ca2+-säätelyn häiriöön rotilla?

**Esimerkki 9.1149**

Uusista hoitokeinoista huolimatta metastaattisten melanoomien ennuste on edelleen huono. Statiinit vähentävät matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolia ja vaikuttavat anti-inflammatorisesti ja antiproliferatiivisesti. Olemme äskettäin osoittaneet, että simvastatiini laukaisee apoptoottisen puhkeamisen ihmisen metastaattisissa melanoomasoluissa autokriinisen tekijän synteesin kautta.", "Tämä in vitro -tutkimus tehtiin ihmisen metastaattisen melanooman solulinjoilla (A375, 518a2) ja ihmisen primaarisilla melanosyyteillä ja melanoomasoluilla. Simvastatiinia stressaavien solujen sekretomi analysoitiin kaksiulotteisella erotusgeelielektroforeesilla ja MS-menetelmällä. Osallistuvia signaalireittejä analysoitiin proteiini- ja mRNA-tasolla farmakologisten lähestymistapojen ja siRNA-teknologian avulla.", "Simvastatiinin osoitettiin aktivoivan stressikaskadin, joka johtaa 15-deoksi-12,14-PGJ2:n (15d-PGJ2 ) synteesiin p38- ja COX-2-riippuvaisella tavalla. Melanoomasolujen väliaineessa saavutettiin merkittäviä 15d-PGJ2-pitoisuuksia, jotka riittivät aktivoimaan kaspaasi 8:n ja mitokondriaalisen apoptoosireitin. Lipokaliinityyppisen PGD-syntaasin, joka on 15d-PGJ2:n synteesin avainentsyymi, estäminen kumosi simvastatiinin apoptoottisen vaikutuksen. Lisäksi 15d-PGJ2:n osoitettiin sitoutuvan rasvahappoja sitovaan proteiiniin 5 (FABP5), joka oli säännelty ja havaittiin pääasiassa simvastatiinia stressaavien solujen sekretomissa. FABP5:n alentaminen poisti simvastatiinin aiheuttaman PPAR-γ:n aktivaation ja voimisti apoptoottista vastetta.

**Tulos**

Välittääkö 15d-PGJ2:n autokriininen eritys simvastatiinin aiheuttamaa apoptoosipurkausta ihmisen metastaattisissa melanoomasoluissa?

**Esimerkki 9.1150**

Wiskott-Aldrichin oireyhtymä (WAS) on vakava sairaus, jolle on ominaista trombosytopenia, ekseema, immuunipuutos sekä lisääntynyt autoimmuunisairauksien ja lymfaattisten pahanlaatuisten kasvainten riski. WAS-proteiinin ilmentymättömyydestä johtuva immuunipuutos on johtunut pääasiassa T-solujen puutteellisesta toiminnasta. Ei tiedetä, vaikuttavatko WAS-mutaatiot eri tavoin T-solureseptorin (TCR) monimuotoisuuteen eri T-solujen osajoukoissa.", "Tavoitteenamme oli selvittää TCR β-ketjun (Vβ) muuttuvan alueen vinoutumisen aste ja malli eri T-solujen osajoukoissa WAS-potilailla.', 'TCR-repertuaarin monimuotoisuutta perifeeristen T\xa0-solujen kokonaismäärässä, lajitelluissa CD4(+) ja CD8(+) T-soluissa sekä CD45RA(+) (CD45RA(+)CD45RO(-) soluissa) ja CD45RO(+) (CD45RA(-)CD45RO(+) soluissa) CD4(+) ja CD8(+) T-soluissa, jotka olivat peräisin potilailta, joilla on WAS, ja iän suhteen vastaavilta terveiltä kontrollihenkilöiltä, analysoitiin ja verrattiin käyttämällä komplementaarisuutta määrittävän alueen 3 spektritutkimusta. Potilaiden ja kontrollihenkilöiden CD45RA(+)CD4(+) ja CD45RA(+)CD8(+) T-solujen, CD45RO(+)CD4(+) T-solujen, CD8(+) terminaalisesti erilaistuneiden efektorimuistia tuottavien T-solujen (Temra-solut) ja naiivien CD8(+) T-solujen (CD8(+)CD45RO(-)CCR7(+) solut) TCRβ:n komplementaarisuutta määrittelevän alueen 3 transkriptiot analysoitiin ja niitä verrattiin käyttämällä suurten läpimenoaikojen sekvensointia.', 'WAS-potilaiden CD45RO(+)CD4(+)T-solujen ja CD8(+)Temra-solujen TCR-repertuaarin monimuotoisuus oli merkittävästi vinoutunut verrattuna iänmukaisiin kontrollihenkilöihin.

**Tulos**

Onko t-solureseptorien monimuotoisuus valikoivasti vinoutunut Wiskott-Aldrichin oireyhtymää sairastavien potilaiden T-solupopulaatioissa?

**Esimerkki 9.1151**

Suurempi painoindeksi (BMI) on yhdistetty nivelreuman (RA) vähäisempään radiografiseen etenemiseen. Arvioimme BMI:n ja nivelvaurion etenemisen yhteyttä röntgen- ja magneettikuvauksella mitattuna.", "Kahdesta golimumabia koskevasta kliinisestä tutkimuksesta (GO-BEFORE ja GO-FORWARD) 1068:lta RA-henkilöltä otettiin röntgenkuvat viikoilla 0, 52 ja 104, ja ne arvioitiin van der Heijde-Sharpin (vdHS) pisteytysjärjestelmän avulla. Kontrastia vahvistavat magneettikuvaukset hallitsevasta ranteesta ja kädestä otettiin viikoilla 0, 12, 24, 52 ja 104. Monimuuttujaisessa logistisessa regressiossa arvioitiin röntgenkuvauksen etenemisen riski kussakin BMI-luokassa (<25, 25-30, >30\u2005kg/m(2)). GO-BEFORE:n sisällä kappalemittaisilla, robusteilla yleistetyillä estimointiyhtälöiden marginaalimalleilla arvioitiin MRI-eroosion etenemisen todennäköisyyttä kunkin BMI-luokan osalta. Monimuuttujallisilla lineaarisilla regressiomalleilla arvioitiin BMI:n ja luun turvotuksen (luun eroosion esiaste) välisiä lähtötilanteen yhteyksiä.", "Korkeampaan BMI-luokkaan liittyi pienempi todennäköisyys vdHS-pisteiden etenemiseen viikoilla 52 ja 104 riippumatta mahdollisista sekoittavista tekijöistä". Korkeampi BMI oli myös itsenäisesti yhteydessä pienempään todennäköisyyteen edetä MRI-eroosion pistemäärässä kahden vuoden aikana. Koehenkilöillä, joilla oli korkeampi BMI, esiintyi vähemmän luun turvotusta riippumatta eroista muissa taudin vaikeusasteen mittareissa, mukaan lukien MRI-synoviitti samoissa nivelissä.

**Tulos**

Ennustaako suurempi painoindeksi itsenäisesti röntgen- ja magneettikuvauksen vähemmän radiografista etenemistä 1-2 vuoden aikana?

**Esimerkki 9.1152**

Vaikka lukuisissa tutkimuksissa on vertailtu geeniekspression mikroarray-alustoja, esikäsittelymenetelmiä ja eräkorjausalgoritmeja käyttäen konstruoituja spike-in- tai laimennustietoaineistoja, tutkimuksia, joissa tarkastellaan mikroarray-datan ominaisuuksia käyttäen erilaisia biologisia näytteitä, on edelleen vähän. Useimmissa mikroarray-kokeissa pyritään tunnistamaan hienovaraisia eroja näytteiden välillä, joissa on vaihtelevaa taustakohinaa, mikä on skenaario, jota konstruoidut tietokokonaisuudet edustavat huonosti. Näin ollen mikrosirujen käyttäjiltä puuttuu tärkeää tietoa todellisissa koeasetelmissa ilmenevistä monimutkaisuuksista. Nukleiinihappojen mittaamiseen tarkoitetun multipleksoidun digitaalisen tekniikan viimeaikainen kehitys mahdollistaa yksittäisten RNA-molekyylien laskemisen ilman monistamista ja mahdollistaa ensimmäistä kertaa tällaisen tutkimuksen.", "Käyttämällä joukon ihmisen leukosyyttien alaryhmän RNA-näytteitä vertasimme aiemmin saatuja mikroarray-ekspressioarvoja nCounter Analysis System -analyysijärjestelmällä (NanoString Technologies) määritettyihin RNA-molekyylien lukumääriin valituissa geeneissä. Havaitsimme, että näytteiden väliset geenimittaukset korreloivat hyvin näiden kahden alustan välillä, erityisesti korkean varianssin geenien osalta, kun taas nCounterin ekspressiottomiksi katsomilla geeneillä oli yleensä sekä matala ekspressio että matala varianssi mikrosirulla. Tämä "kultainen standardi" -vertailu vahvisti aiemmat havainnot spike-in- ja laimennustietoaineistoista ja osoitti, että signaalin pakkautuminen vaihteli dramaattisesti ekspressiotason mukaan ja vähäisemmässä määrin myös aineiston mukaan. Mikä tärkeintä, kolmen eri solutyypin tarkastelu paljasti, että kohinatasot vaihtelivat kudoksittain.

**Tulos**

Antaako geeniekspression mikroarray-datan vertailu laskentaan perustuviin RNA-mittauksiin tietoa mikroarray-tulkinnasta?

**Esimerkki 9.1153**

Aikaisemmassa tutkimuksessa kuvattiin DEC2:n mutaatio, joka tunnetaan myös nimellä BHLHE41 (basic helix-loophelix family member e41), syylliseksi lyhytaikaisen unen perheessä, joka tarvitsi vain 6 tuntia unta yössä. Arvioimme, oliko tämän geenin muita variantteja kahdessa hyvin fenotyypillisessä kohortissa.", "BHLHE41-geenin sekvensointi, elektroenkefalografiset tiedot ja delta-tehosteanalyysi sekä funktionaaliset tutkimukset solupohjaista luciferaasia käyttäen.", "Tunnistimme BHLHE41-geenin uusia variantteja kahdessa kohortissa, joilla oli joko akuutti univaje (n = 200) tai krooninen osittainen univaje (n = 217). Yksi variantti, Y362H, toisessa paikassa samassa eksonissa esiintyi toisella kaksosparin kaksosella, ja se liittyi vähentyneeseen unen kestoon, vähäisempään palautumisuneen unen määrään univajeen jälkeen ja pienempiin suorituskyvyn heikkenemisiin univajeen aikana kuin homotsygoottinen kaksonen. Molemmilla kaksosilla oli lähes identtinen määrä NREM-unta (non rapid eye movement). Tämä variantti vähensi BHLHE41:n kykyä tukahduttaa CLOCK/BMAL1- ja NPAS2/BMAL1-transaktivaatiota in vitro. Toisella variantilla samassa eksomissa ei ollut vaikutusta uneen tai vasteeseen univajeelle eikä CLOCK/BMAL1:n transaktivaatioon. Satunnaismutageneesillä tunnistettiin useita muita BHLHE41:n variantteja, jotka vaikuttavat sen toimintaan.

**Tulos**

Liittyykö uusi BHLHE41-muunnos lyhyeen uneen ja univajeen vastustuskykyyn ihmisillä?

**Esimerkki 9.1154**

Lievään Parkinsonin tautiin liittyvän subkortikaalisen syvän harmaan aineen ja aivokuoren ohenemisen osuutta ei tunneta vieläkään hyvin. Arvioimme aivokuoren paksuutta ja subkortikaalisia tilavuuksia potilailla, joilla oli Parkinsonin tauti ilman dementiaa, ja arvioimme niiden yhteyttä kognitiivisiin toimintahäiriöihin.", "Tutkimukseen osallistui 90 potilasta, joilla oli lievä Parkinsonin tauti ilman dementiaa. Neuropsykologiset arvioinnit luokittelivat otoksen potilaisiin, joilla oli lievä kognitiivinen häiriö (n = 25), ja potilaisiin, joilla ei ollut kognitiivista häiriötä (n = 65). Subkortikaalisten rakenteiden tilavuustiedot saatiin käyttämällä FMRIB Integrated Registration and Segmentation Tool -työkalua, kun taas koko aivojen, harmaan ja valkoisen aineen tilavuudet arvioitiin käyttämällä Structural Image Evaluation -työkalua, jossa käytettiin atrofian normalisointia. Vertex-pohjaiset muotoanalyysit suoritettiin subkortikaalisten rakenteiden muotoerojen tutkimiseksi. Lisäksi arvioitiin aivokuoren paksuuden vertikaalisia ryhmäeroja. Parkinsonin taudin, johon liittyy lievä kognitiivinen heikentyminen, ja Parkinsonin taudin, johon ei liity kognitiivista heikentymistä, väliset tilavuusvertailut tehtiin ANCOVA:n avulla. Subkortikaalisten rakenteiden yhteyksiä sekä kognitiiviseen toimintaan että taudin vaikeusasteeseen arvioitiin lineaaristen regressiomallien avulla.", "Verrattuna Parkinsonin tautiin, jossa ei ole kognitiivista heikentymistä, Parkinsonin taudissa, jossa on lievä kognitiivinen heikentyminen, todettiin pienentyneitä tilavuuksia talamuksessa (P = 0,03) ja nucleus accumbensissa (P = 0,04). Nucleus accumbensin ja putamenin osalta havaittiin merkitseviä yhteyksiä tarkkaavuuden/työmuistin osa-alueiden (P < .05) sekä nucleus accumbensin ja kielen osa-alueiden (P = .04) suorituksiin. Ryhmät eivät eronneet toisistaan subkortikaalisen muodon tai kortikaalisen paksuuden mittauksissa.

**Tulos**

Liittyykö subkortikaalinen atrofia kognitiiviseen heikkenemiseen lievässä Parkinsonin taudissa : yhdistetty tutkimus volumetristen muutosten , kortikaalisen paksuuden ja vertex-pohjaisen muotoanalyysin avulla?

**Esimerkki 9.1155**

Hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) on yksi yleisimmistä kiinteistä kasvaimista, ja se on kolmanneksi yleisin syöpäkuolleisuuden syy maailmanlaajuisesti. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia GOLPH3:n ilmentymisdynamiikkaa HCC-kudosnäytteissä ja tutkia GOLPH3:n ilmentymisen ja ennusteen välistä korrelaatiota HCC-potilailla.", "Golgin fosfoproteiini 3:n (GOLPH3) mRNA:n ja proteiinin tasot maksasyövän solulinjoissa ja tuoreissa kudoksissa määritettiin qRT-PCR:llä ja Western blottingilla. Lisäksi GOLPH3:n proteiiniekspressio havaittiin immunohistokemiallisesti.", "Korkea GOLPH3-ekspressio korreloi positiivisesti seerumin AFP-tason (P=0,015) ja kasvaimen uusiutumisen tai etäpesäkkeen (P=0,010) kanssa. Lisäksi maksasyöpäpotilailla, joilla oli korkea GOLPH3-ekspressio, oli merkittävästi huonompi kokonaiselossaoloaika (HR, 1,87; 95 % CI, 1,19-2,94; P=0,006) ja huonompi taudista vapaa elossaoloaika (HR, 1,90; 95 % CI, 1,21-2,98; P=0,005) kuin potilailla, joilla oli alhainen GOLPH3-ekspressio. Kumulatiivinen viiden vuoden eloonjäämisaste oli vain 35,19 % (95 % CI, 26,18 %-44,20 %) korkean GOLPH3-ekspression ryhmässä, kun se oli 55,93 % (95 % CI, 43,26 %-68,60 %) matalan GOLPH3-ekspression ryhmässä. Lisäksi monimuuttujainen Cox-regressioanalyysi osoitti, että GOLPH3:n ilmentyminen, kasvaimen koko ja kasvaimen moninaisuus olivat riippumattomia ennustetekijöitä HCC-potilaille.

**Tulos**

Onko gOLP3 eloonjäämisen ennustaja hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1156**

Papillaarisen kilpirauhassyövän follikulaarinen muunnos (FVPTC) on papillaarisen kilpirauhassyövän (PTC) yleisin ja nopeimmin kasvava alatyyppi, jolla on sekä PTC:n että follikulaarisen kilpirauhassyövän (FTC) piirteitä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää potilaan ja kasvaimen ominaisuudet, jotka liittyvät imusolmukemetastaaseihin (LNM) FVPTC:ssä.", "Kyseessä oli retrospektiivinen katsaus aikuispotilaista (≥18), joilla oli histologisesti vahvistettu FVPTC-diagnoosi SEER-tietokannassa vuosina 1988-2009. LNM määriteltiin vähintään kahdella imusolmukkeella, joissa oli etäpesäkkeitä. LNM:ään liittyvien tekijöiden määrittämiseksi muodostimme monimuuttujaisen logistisen regressiomallin yksimuuttujaisessa analyysissä tunnistetuista merkittävistä muuttujista (p < 0,05). Samoin käytimme Coxin suhteellisten vaarojen mallia ymmärtääkseen LNM:n suhteellisen merkityksen tautispesifisen kuolleisuuden (DSM) määrittämisessä.", "Niistä 20 357 FVPTC-tapauksesta, joista oli saatavilla imusolmuketiedot, 1 761:llä (8,7 %) oli LNM; 61,1 % näistä LNM:istä sijaitsi kaulan keskiosassa ja 38,9 % kaulan sivussa. Kilpirauhasen ulkopuolinen laajeneminen (odds ratio [OR] 2,6, 95 %:n luottamusväli [CI] 2,2-3,0, p < 0,01) ja multifokaalisuus (OR 3,0, 95 %:n CI 2,5-3,6, p < 0,01) olivat LNM:n vahvimmat ennustajat. Tärkeää on, että LNM ei ennustanut itsenäisesti DSM:ää (p = 0,52). Kasvaimen koko >4 cm (riskisuhde [HR] 5,3, 95 % CI 2,2-12,8, p < 0,01) ja extrathyroidaalinen laajeneminen (HR 8,2, 95 % CI 3,0-22,0, p < 0,01) olivat DSM:n vahvimmat ennustajat.

**Tulos**

Vaikuttavatko imusolmukemetastaasit eloonjäämiseen follikulaarisessa papillaarisessa kilpirauhassyövässä?

**Esimerkki 9.1157**

Solunulkoiset histonit vaikuttavat osittain protromboosia edistävään vaikutukseensa stimuloimalla verisoluja. Verihiutaleiden lisäksi histonit voivat sitoutua punasoluihin, jotka ovat tärkeitä trombogeneesin aiheuttajia, mutta tämän vuorovaikutuksen toiminnallisista seurauksista tiedetään vain vähän.", "Arvioidaan histonien vaikutusta ihmisen punasolujen prokoagulatiiviseen potentiaaliin erityisesti pinnan fosfatidyyliseriinin (PS) ilmentymisen osalta.", "Histonien vaikutus ihmisen punasolujen prokoagulatiiviseen potentiaaliin.', 'Histonien luonnollisella seoksella tai yksittäisillä rekombinanttihistoneilla käsiteltyjen ihmisen RBC-verrokkien PS-altistumista arvioitiin fluoresiini-isotiosyanaatti-annexin-V-sitoutumisen avulla ja mitattiin virtaussytometrialla. Kalsiumin sisäänvirtaus kalsiumherkällä fluorofoorilla Fluo-4\xa0AM kuormitetuissa RBC:ssä arvioitiin virtaussytometrialla. Histoneilla käsiteltyjen RBC-verrokkien prokoagulanttipotentiaalia arvioitiin puhdistetulla protrombinaasimäärityksellä ja yksivaiheisella plasman uudelleenkalsifiointikokeella.", "Luonnolliset histonit indusoivat PS-altistumisen RBC-verrokkiin annosriippuvaisella tavalla, ja histonien neutralointi tai pilkkominen hepariinilla tai aktivoidulla proteiinilla \xxa0C:llä kumosi PS:n ulkoisen altistumisen vastaavasti. H4 oli pääasiassa vastuussa histonien stimuloivasta vaikutuksesta, kun taas muut alatyypit olivat lähes tehottomia. Vastaavasti luonnolliset histonit ja H4 indusoivat kalsiumin sisäänvirtausta RBC:hen, kun taas muut yksittäiset histonit eivät. Histonien aiheuttama PS:n altistuminen RBC:ssä johti lisääntyneeseen protrombinaasikompleksin välittämään protrombiiniaktivaatioon ja nopeutuneeseen fibriinin muodostumiseen plasmassa.

**Tulos**

Aiheuttavatko histonit fosfatidyyliseriinille altistumista ja prokoagulanttista fenotyyppiä ihmisen punasoluissa?

**Esimerkki 9.1158**

Parakvatti, kvaternäärisen typen rikkakasvien torjunta-aine, on erittäin myrkyllinen prooksidantti, joka aiheuttaa monien elinten vajaatoimintaa, myös sydämen, vaikka sen taustalla oleva mekanismi on edelleen vaikeasti selvitettävissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia solujen polttoaineanturin AMP-aktivoidun proteiinikinaasin (AMPK) roolia parakvatin aiheuttamassa sydämen supistumis- ja mitokondriovauriossa.", "Villityyppisille ja siirtogeenisille hiirille, joilla oli mutaatiomutaatio AMPK α2-alayksikön yli-ilmentymä (kinase dead, KD) ja joilla oli vähentynyt aktiivisuus sekä α1- että α2-alayksiköissä, annettiin parakvattia (45 mg/kg) 48 tunnin ajan. Parakvatti aiheutti sydämen mekaanisia poikkeavuuksia, mukaan lukien heikentyneet kaikukardiografiset parametrit (kohonnut vasemman kammion loppusystolinen halkaisija ja vähentynyt fraktionaalinen lyheneminen), heikentynyt kardiomyosyyttien supistumiskyky, solunsisäinen Ca(2+)-käsittely, alentunut solujen eloonjääminen ja ilmeinen mitokondriovaurio (mitokondrioiden kalvopotentiaalin heikkeneminen). Lisäksi parakvattihoito edisti AMPK:n fosforylaatiota ja autofagiaa. Mielenkiintoista on, että AMPK:n puutos vaimensi parakvatin aiheuttamaa sydämen supistumiskykyä ja solunsisäistä Ca(2+)-häiriötä. AMPK:n eston suotuisa vaikutus liittyi AMPK-TSC-mTOR-ULK1-signalointikaskadin estoon. In vitro -tutkimus osoitti, että AMPK:n ja autofagian estäjät heikensivät parakvatin aiheuttamaa kardiomyosyyttien supistumishäiriötä.

**Tulos**

Pelastaako aMP-aktivoidun proteiinikinaasin puutos parakvatin aiheuttaman sydämen supistumishäiriön autofagia-riippuvaisella mekanismilla?

**Esimerkki 9.1159**

Tyrosinaasia, melaniinin tuotantoon tarvittavaa nopeutta rajoittavaa entsyymiä, on pyritty kehittämään aktiivisten kirkastavien/valkaisevien materiaalien kehittämiseksi ihotuotteisiin. Erilaisilla oireilla luonnehdittua ihon odottamatonta depigmentaatiota raportoitiin joillakin henkilöillä, jotka käyttivät tyrosinaasia kilpailevaa inhiboivaa kvasilääkettä, rododendrolia.", "Tässä tutkimuksessa tutkittiin rododendrolia sisältävien kosmetiikkatuotteiden aiheuttaman depigmentaation taustalla olevaa mekanismia.", "Edellä mainittua mekanismia tutkittiin käyttämällä yli tusinaa eri etnistä taustaa edustavilta luovuttajilta peräisin olevaa melanosyyttiä. RNAi-tekniikkaa käytettiin vahvistamaan tyrosinaasin vaikutus rhododendrolin sytotoksisuuden indusoimiseksi ja nestekromatografia-tandemmassaspektrometria otettiin käyttöön rhododendrolin ja sen aineenvaihduntatuotteiden havaitsemiseksi tyrosinaasin läsnä ollessa.", "Melanosyyttivaurio liittyi tyrosinaasiaktiivisuuteen tietyllä kynnysarvolla.", "Melanosyyttien vaurioituminen liittyi tyrosinaasiaktiivisuuteen tietyllä kynnysarvolla. Hoidon tyrosinaasispesifisellä siRNA:lla osoitettiin pelastavan dramaattisesti rododendrolin aiheuttaman melanosyyttien vaurioitumisen. Hydroksyyli-rododendrolia havaittiin vain melanosyyteissä, joiden tyrosinaasiaktiivisuus oli suurempi. Kun annettiin vastaava määrä hydroksyyli-rhododendrolia, solujen elinkelpoisuus heikkeni lähes yhtä paljon myös melanosyyteissä, joiden tyrosinaasiaktiivisuus oli pienempi.

**Tulos**

Liittyykö aktiivisen kirkastavan aineen , rododendrolin , käytön aiheuttama depigmentaatio tirosinaasiaktiivisuuteen tietyllä kynnysarvolla?

**Esimerkki 9.1160**

Miten sitoutumista on mitattu viimeaikaisissa prospektiivisissa tutkimuksissa, joissa on keskitytty ikääntyneiden ihmisten liikuntaohjelmien noudattamiseen? Millainen on sitoutumisasteiden vaihteluväli? Mitkä tekijät liittyvät parempaan sitoutumiseen?", "Systematic review of prospective studies that had a primary aim of assessing adherence to exercise programs.", "Older people undertaking exercise programs.", "Exercise programs.", "Measures of adherence, adherence rates and factors associated with adherence.", "Nine eligible papers were identified.". Yleisimpiä sitoutumisen mittareita olivat harjoitusohjelman loppuunsaattaneiden osuus (eli osallistumista ei lopetettu, neljä tutkimusta, vaihteluväli 65-86 %), käytettävissä olevien harjoituskertojen osuus (viisi tutkimusta, vaihteluväli 58-77 %) ja viikoittaisten kotiharjoittelukertojen keskimääräinen määrä (kaksi tutkimusta, vaihteluväli 1,5-3 kertaa viikossa). Valvotuissa ohjelmissa noudattamisaste oli yleensä korkeampi. Henkilötason tekijöitä, jotka olivat yhteydessä parempaan sitoutumiseen, olivat muun muassa seuraavat: demografiset tekijät (korkeampi sosioekonominen asema, yksin asuvat); terveydentila (vähemmän terveysongelmia, parempi itsearvioitu terveys, vähemmän lääkkeitä); fyysiset tekijät (parempi fyysinen toimintakyky); ja psykologiset tekijät (parempi kognitiivinen toimintakyky, vähemmän masennusoireita).

**Tulos**

Vaikuttavatko ohjelman ominaisuudet ja henkilökohtaiset tekijät ikääntyneiden liikuntaohjelmiin sitoutumiseen : systemaattinen katsaus?

**Esimerkki 9.1161**

SPX-domeenin (SYG1/Pho81/XPR1) sisältävät proteiinit ovat elintärkeitä osia fosforin (P) signaalireitillä ja säätelevät fosfaatin (Pi) homeostaasia kasveissa. Soijapavun (Glycine max) GmSPX-jäsenten ominaisuudet ja toiminnot ovat kuitenkin edelleen suurelta osin tuntemattomia.", "BLAST-haku paljasti soijapavun genomista yhdeksän GmSPX-jäsentä. Tämän jälkeen GmSPX-jäsenten ilmentymismalleja tutkittiin ravinneliuoksessa tai hiekkaviljelyssä kasvatetun soijapavun eri kudoksissa kvantitatiivisen reaaliaikaisen PCR-analyysin (qPCR) avulla. GmSPX:n sub-sellulaarista lokalisaatiota tutkittiin 35S:GmSPX-GFP:n ohimenevällä ilmentymisellä sipulin (Allium cepa) epidermissoluissa. Lopuksi luotiin soijapavun siirtogeenisiä yhdistelmäkasveja GmSPX3:n toimintojen tutkimiseksi.", "Tunnistettiin yhdeksän GmSPX:n jäsentä, jotka luokiteltiin kolmeen ryhmään fylogeneettisen analyysin perusteella. GmSPX-jäsenten erilaiset vasteet ravinteiden (typen, fosforin, kaliumin ja raudan) puutteeseen tai arbuskulaaristen mykorritsasienien ja ritsobioiden inokulaatioon havaittiin soijapavussa. Lisäksi havaittiin GmSPX:n jäsenten sub-sellulaarisen lokalisoitumisen vaihtelua. Niistä GmSPX3, GmSPX7 ja GmSPX8 olivat lokalisoituneet tumaan, ja muut GmSPXX-jäsenet olivat rajoittuneet tumaan ja sytoplasmaan. Ytimeen lokalisoitunutta ja Pi-nälkään reagoivaa geeniä, GmSPXX3:a, analysoitiin toiminnallisesti soijapavun siirtogeenisissä komposiittikasveissa. GmSPX3:n yliekspressio johti P-pitoisuuksien kasvuun sekä versoissa että juurissa korkean P-pitoisuuden käsittelyssä ja seitsemän Pi-nälkään reagoivan geenin transkription lisääntymiseen soijapavun karvajuurissa.

**Tulos**

Paljastuuko GmSPX-jäsenten vertailevasta karakterisoinnista, että GmSPXX3 osallistuu soijapavun fosfaattihomeostaasiin?

**Esimerkki 9.1162**

Endoskooppinen snare-papillektomia (ESP) on käyttökelpoinen vaihtoehto ampulliaaristen adenoomien ja T1N0-vaiheen ampulliaaristen karsinoomien kirurgiselle hoidolle. Tämän tekniikan suurin haittapuoli on akuutin haimatulehduksen suuri riski toimenpiteen jälkeen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida tämän toimenpiteen tehokkuutta, turvallisuutta ja pitkäaikaistuloksia sekä selvittää, vähentääkö rutiininomainen haiman intubaatio, jota helpottaa intraduktaalinen metyleenisinjektio (MB), haimatulehduksen riskiä.", "Vuosina 2004-2011 ESP tehtiin 56 peräkkäiselle potilaalle. Ennen resektiota haimatiehyt kanyloitiin ja MB-injektio annettiin intraduktaalisesti helpottamaan stentin asettamista ampullektomian jälkeen.", "ESP tehtiin en bloc 45 potilaalle, joiden histologiset löydökset olivat matala-asteinen dysplasia (39 %), korkea-asteinen dysplasia (25 %), karsinooma (32,5 %) ja muut (3,5 %). Sairastuvuus oli 19,5 %: akuutti haimatulehdus (n=6), verenvuoto (n=4), perforaatio (n=1) ja sepsis (n=1). Haiman intubaatio tehtiin 89 prosentille potilaista. Toimenpiteen jälkeistä haimatulehdusta esiintyi huomattavasti vähemmän potilailla, joilla oli haimastentti, kuin potilailla, joilla ei ollut haimastenttiä: 3/49 vs. 3/6, P=0,013. ESP:tä pidettiin parantavana 39 potilaalla (75 %). Kahdestatoista uusintatapauksesta (25 %) kymmenen hoidettiin endoskooppisesti, mutta niihin liittyi suurempi sairastuvuus (akuutti haimatulehdus = 40 %).

**Tulos**

Vähentääkö metyleenisinjektiolla helpotettu haiman intubaatio papillektomian jälkeisen akuutin haimatulehduksen riskiä?

**Esimerkki 9.1163**

Tarkasteltiin metastaasiin liittyvän kasvaingeeniperheen 2 (MTA2) vähentämisen vaikutuksia ihmisen rintasyöpäsolujen proliferaatioon ja metastaasiin.", "MTA2:een kohdistuva lyhytkarvainen RNA syntetisoitiin kemiallisesti ja transfektoitiin lentsivirukseen, jotta saatiin rakennettua Lv-shMTA2 ihmisen rintasyöpäsolulinjaan MDA-MB231. Solut kerättiin 48 tunnin kuluttua infektiosta ja MTA2:n mRNA- ja proteiinitasot määritettiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (qRT-PCR) ja Western blottingilla. Solujen elinkelpoisuutta ja etäpesäkkeitä arvioitiin CCK-8-, haavan paranemis- ja Transwell-testeillä. Lisäksi rakennettiin ihmisen rintasyövän ksenograft-malli syöpäsolujen kasvun ja metastaasikyvyn tutkimiseksi.", "Lv-shMTA2-infektion jälkeen MTA2:n mRNA- ja proteiinitasot pienenivät merkittävästi (p<0,05) ja MDA-MB231-solujen proliferaatio ja metastaasi estyivät (p<0,05). Lisäksi keskimääräinen kasvaimen koko oli pienempi kuin kontrolliryhmän alastomilla hiirillä (p<0,05) ja metastaattisten laskeumien määrä keuhkoissa oli pienempi kuin kontrolliryhmän hiirillä (p<0,05). MTA2:n poistaminen vaikutti MMP-2:n ja apoptoosiin liittyvien proteiinien ilmentymiseen.

**Tulos**

Estääkö lyhytkarvainen RNA-välitteinen MTA2:n vaimentaminen ihmisen rintasyöpäsolulinjan MDA-MB231 proliferaatiota ja metastaasia?

**Esimerkki 9.1164**

Tutkimme ravinnon kalsiumin (Ca) ja magnesiumin (Mg) saannin vaikutuksia sydän- ja verisuonitautiriskeihin iäkkäillä diabeetikoilla.", "Tähän poikkileikkaustutkimukseen valittiin 197 vähintään 65-vuotiasta tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta. Kerättiin 24 tunnin ruokavaliomuistiinpanot ja 1 viikon itse raportoidut tyypilliset ruokavalion saantitavat. Ca:n ja Mg:n saanti <67 % suositellusta ravintoannoksesta (RDA), 67 %-100 % RDA:sta ja >100 % RDA:sta määriteltiin vastaavasti alhaiseksi, kohtalaiseksi ja korkeaksi Ca:n ja Mg:n saanniksi. Antropometriset mittaukset määritettiin ja veren ja virtsan biokemialliset analyysit tehtiin.", "Tietojemme mukaan 60,9 %:lla potilaistamme Ca:n saanti oli alle RDA:n ja 87,3 %:lla Mg:n saanti alle RDA:n. Potilailla, joiden Ca:n saanti oli runsasta tai vähäistä (81,2 %), oli merkittävästi korkeampi C-reaktiivinen proteiini (CRP) kuin potilailla, joiden Ca:n saanti oli kohtalaista (p\u2009=\u20090.043). Lisäksi potilailla, joiden Mg:n saanti oli vähäistä (87,3 %), oli merkittävästi korkeampi CRP kuin potilailla, jotka saivat riittävästi Mg:tä (p\u2009=\u20090.025). Ravinnon Ca:Mg-saantisuhteet korreloivat voimakkaasti CRP:n, verihiutaleiden määrän ja punasolujen jakautumisen kanssa (p\u2009<\u20090.05). Ravinnon Ca:Mg-saantisuhde 2,0-2,5 korreloi merkitsevästi alhaisempiin CRP-pitoisuuksiin (p\u2009=\u20090.013).

**Tulos**

Lisääkö runsas tai vähäinen kalsiumin saanti sydän- ja verisuonitautiriskiä iäkkäillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1165**

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on arvioitu litiumin tautia muuttavia ominaisuuksia lievässä kognitiivisessa heikentymisessä ja dementiassa. Vaikka litiumin krooninen käyttö on mahdollisesti tehokasta näihin tarkoituksiin, sen turvallisuutta iäkkäillä henkilöillä on tutkittava paremmin.", "Arvioida pitkäaikaisen, subterapeuttisilla annoksilla annetun litiumhoidon vaikutusta iäkkäiden aikuisten munuaistoimintaan". Toissijaisina tavoitteina oli arvioida tämän hoidon kliinistä turvallisuutta ja siedettävyyttä sekä sen vaikutuksia kilpirauhasen, immuunijärjestelmän ja glykeemisen toimintaan.", "Helmikuun 2007 ja lokakuun 2011 välisenä aikana toteutettiin 2-vuotinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jota seurasi yksisokkoutettu vaihe vielä 2 vuoden ajan. Kuusikymmentäyksi potilasta, joilla oli lievä kognitiivinen heikentyminen (Mayo Clinicin kriteerit), satunnaistettiin saamaan litiumia tai lumelääkettä. Munuaistoiminta arvioitiin lyhennetyllä Modification of Diet in Renal Disease (aMDRD) ja Chronic Kidney Disease-Epidemiology study (CKD-EPI) -yhtälöllä. Leukosyytit, seerumin kilpirauhasta stimuloiva hormoni (TSH) ja vapaa tyroksiini (T₄) sekä seerumin glukoosi ja insuliini määritettiin. Sietokykyä arvioitiin 3 kuukauden välein systemaattisilla kliinisillä tutkimuksilla ja UKU Side Effect Rating Scale -asteikolla.", "Pitkittäisregressioanalyysi osoitti, että neljän vuoden litiumhoidon jälkeen ei havaittu merkittäviä muutoksia munuaisten toiminnassa aMDRD- (P = 0,453) ja CKD-EPI-yhtälöiden (P = 0,213) avulla. Litiumryhmässä havaittiin merkitseviä lisäyksiä neutrofiilien määrässä (P = .038), seerumin TSH:ssa (P = .034) ja kehon painossa (P = .015). Litiumryhmässä esiintyi enemmän yleisiä haittatapahtumia (P = .045), erityisesti päivittäisten toimintojen haittaamista (P < .001). Lisäksi näillä potilailla esiintyi enemmän diabetes mellitusta (P = .037) ja rytmihäiriöitä (P = .028).

**Tulos**

Heikentääkö pitkäaikainen , pieniannoksinen litiumhoito iäkkäiden henkilöiden munuaistoimintaa : 2-vuotinen satunnaistettu , plasebokontrolloitu tutkimus, jota seurasi yksisokkotutkimus?

**Esimerkki 9.1166**

Tavoitteena oli kuvata genomista epätasapainoa plasmasytoidisessa uroteelikarsinoomassa (PUC), joka on uroteelikarsinooman (UC) harvinainen ja aggressiivinen muunnos.", "Kaikkiaan 25 formaliinifiksoitua parafiiniin upotettua PUC:tä analysoitiin metafaasilla vertailevan genomihybridisaation avulla. Genomin epätasapainoa pidettiin tyypillisenä, jos sitä havaittiin ≥ 20 prosentissa tapauksista. Kromosomialueet, jotka poikkesivat ≥ 3 standardipoikkeamaa keskimääräisestä kromosomiprofiilista, luokiteltiin kromosomitappioiksi tai -lisäyksiksi. CDH1:n (16q 22.1), SNAI1:n (20q 13.1), CCND1:n (11q13.3), ERBB2:n (17q12) ja FOXO3:n (6q21) kopioluvun muutokset (CNV) validoitiin kvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla.", "Kromosomaalisia poikkeavuuksia havaittiin jokaisessa analysoidussa PUC:ssä, ja poikkeavuuksien keskimääräinen määrä oli 10,24 (vaihteluväli 1-15). Tyypillisiä aberraatioita olivat 1q:n (48 %), 3p:n (20 %), 6p:n (32 %), 11q:n (72 %), 11q:n (72 %), 15q:n (36 %), 16q:n (44 %), 17p:n (76 %), 17q:n (88 %) ja 20q:n (88 %) lisäykset ja 2q:n (24 %), 4p:n (36 %), 4q:n (84 %), 5q:n (44 %), 6q:n (68 %), 13q:n (20 %) ja Xq:n (52 %) menetykset. CCND1:n (11q13) CNV:n polymeraasiketjureaktioon perustuva analyysi osoitti deletion 73 prosentissa tapauksista. CDH1 (16q22) oli deletoitunut 72 prosentissa ja monistunut 5 prosentissa. ERBB2:n (17q12) kopiolukumuutoksia oli huomattavan vähän, ja vain 14 prosentissa todettiin amplifikaatio. SNAI1:n (20q13) geenin kopioluku oli pienentynyt 59,1 prosentissa tapauksista, kun taas kopioluvun lisäyksiä ei havaittu. FOXO3:ssa (6q21) oli vähiten kopiolukumuutoksia, ja 9 prosentissa kaikista tapauksista todettiin monistuma.

**Tulos**

Osoittaako vertaileva genomihybridisaatio plasmasytoidisen uroteelikarsinooman monimutkaiset genomimuutokset?

**Esimerkki 9.1167**

Skitsofreniapotilaiden subjektiivinen hyvinvointi on huomattavasti heikompi kuin terveiden ihmisten. On ehdotettu, että heikentynyt hyvinvointi saattaa liittyä palkitsemisen hermostollisen prosessoinnin puutteisiin, mutta tätä ei ole osoitettu suoraan. Oletimme, että skitsofreniassa alhaisempi SW liittyisi palkitsemiseen liittyvän aktivoitumisen heikentymiseen palkitsemisverkostossa.", "Kaksikymmentä skitsofreniapotilasta, joilla oli erilaisia SW-arvoja, suoritti toiminnallisen magneettikuvauksen (fMRI) palkitsemistehtävän. Skitsofrenian palkitsemisen ennakoinnin ja lopputuloksen taustalla olevaa aivotoimintaa tutkittiin ja verrattiin 12 terveen osallistujan aivotoimintaan käyttäen täydellistä faktorianalyysiä. Palkitsemisverkoston alueiden alueelliset analyysit (ROI-analyysit) ja koko aivojen analyysit suoritettiin SW:n neuraalisten korrelaatioiden paljastamiseksi.", "Palkitsemiseen liittyvä neuraalinen aktiivisuus skitsofreniassa ei eronnut merkittävästi terveiden osallistujien aktiivisuudesta; skitsofreniapotilailla SW oli kuitenkin merkittävästi heikentynyt. Sekä ROI- että koko aivojen analyysit vahvistivat, että potilaiden SW-pisteet korreloivat merkittävästi aktiivisuuden kanssa, erityisesti dorsaalisessa anteriorisessa cingulaarisessa aivokuoressa (dACC), sekä palkkion ennakoinnin että palkkion tuloksen aikana. Tätä yhteyttä ei havaittu terveillä osallistujilla.

**Tulos**

Liittyykö skitsofrenian heikentynyt subjektiivinen hyvinvointi vähentyneeseen anteriorisen cingulaatin aktiivisuuteen palkitsemisen prosessoinnin aikana?

**Esimerkki 9.1168**

Mikrosomaalisen prostaglandiini E-syntaasi-2:n (mPGES-2) poisto ei vaikuta in vivo PGE2:n tuotantoon, ja tämän entsyymin toiminta on edelleen hämärän peitossa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin mPGES-2:n roolia streptotsotosiinin (STZ) aiheuttamassa tyypin 1 diabeteksessa ja elinvaurioissa.", "mPGES-2:n villiä tyyppiä (WT) ja knockout-hiiriä (KO) hoidettiin yhdellä vatsansisäisellä STZ-injektiolla annoksella 120 mg/kg tyypin 1 diabeteksen aiheuttamiseksi. Tämän jälkeen arvioitiin glykeeminen tila ja elinvauriot.", "4 päivän STZ:n annon jälkeen mPGES-2 KO -hiirillä oli vakava kuolleisuus, toisin kuin WT-hiirillä havaittu normaali fenotyyppi. Erillisessä kokeessa analyysi suoritettiin STZ-hoidon kolmantena päivänä, jotta vältettäisiin letaliteetti. Veren glukoosipitoisuudet olivat samanlaiset STZ-käsiteltyjen KO- ja WT-hiirten välillä. KO-hiirten maksa oli kuitenkin kellertävä, ja siinä oli vakava globaali maksan steatoosi, jonka rinnalla maksaentsyymit olivat selvästi koholla ja vatsa laajeni huomattavasti. Muiden elinten morfologia oli kuitenkin pääosin normaali. STZ-käsitellyillä KO-hiirillä esiintyi WT-hiiriin verrattuna laaja hepatosyyttien apoptoosi, jonka lisäksi tulehdus ja oksidatiivinen stressi olivat selvästi lisääntyneet. Vielä mielenkiintoisempaa oli, että KO-hiirillä havaittiin maksaspesifinen 50 prosentin GLUT2:n ylössäätely, johon liittyi selvästi lisääntynyt STZ-kertymä, ja tämä GLUT2:n induktio liittyi todennäköisesti insuliini/SREBP-1c-reittiin. KO-hiirten primaariviljellyissä hepatosyyteissä esiintyi lisääntynyttä herkkyyttä STZ:n aiheuttamille vaurioille ja suurempaa solujen STZ-pitoisuutta, jota selektiivinen GLUT2:n estäjä floretiini vaimensi selvästi.

**Tulos**

Lisääkö mPGES-2:n poisto merkittävästi maksavaurioita streptotsototsiinilla hoidetuilla hiirillä GLUT2:n induktion kautta?

**Esimerkki 9.1169**

Hoidimme potilaita, joilla oli lääkeainetta vapauttava stentti (DES) -restenoosi, tavallisella pallolaajennuksella (POBA), samantyyppisen DES:n (homogeeninen lääkeainetta vapauttava stentti (HOMO-DES)) tai erityyppisen DES:n (heterogeeninen lääkeainetta vapauttava stentti (heterogeeninen lääkeainetta vapauttava stentti (HETERO-DES)) istutuksella, ja vertasimme näiden toimenpiteiden tehokkuutta ja turvallisuutta toistuvan stenttirestenoosin ehkäisyssä (ISR).', 'Potilailla, joilla on de-novo sepelvaltimoleesio, DES-istutukseen liittyy selvästi pienempi restenoosin määrä verrattuna paljaan metallin stentin ja POBA:n käyttöön. Optimaalinen hoitostrategia DES ISR -potilaille on kuitenkin edelleen tuntematon.", "Tunnistimme 191 peräkkäistä DES ISR -leesiota 183 potilaalta, jotka tarvitsivat kliinisesti ohjattua revaskularisaatiota, ja jaoimme heidät kolmeen ryhmään hoidon mukaan: Kohde-elinvaurion revaskularisaation (TLR) ilmaantuvuus oli 42,1 % (16/38), 15,8 % (6/38) ja 16,5 % (19/115) POBA-, HOMO-DES- ja HETERO-DES-ryhmissä (POBA vs. HOMO, HETERO-DES; P=0,002). Monimuuttuja-analyysi osoitti, että diabetes [odds ratio (OR), 3,4], hemodialyysi (OR, 7,74), ei-fokaalinen ISR-kuvio (OR, 3,35), aiempi sydäninfarkti (OR, 3,26) ja POBA (OR, 8,84) olivat TLR:n riippumattomia ennustajia.

**Tulos**

Estääkö lääkkeitä vapauttavien stenttien vaihtaminen toistuvaa stenttirestenoosia potilailla, joilla on sepelvaltimoiden lääkkeitä vapauttava stenttirestenoosi?

**Esimerkki 9.1170**

Dyslipidemia lisää sydän- ja verisuonitautien riskiä tyypin 1 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Painonhallintaa suositellaan yleisesti dyslipidemian hoidoksi. Ei kuitenkaan tiedetä, missä määrin painon lasku vaikuttaa T1D:tä sairastavien nuorten lipidiprofiiliin. Siksi testasimme hypoteesia, jonka mukaan painoindeksin z-pisteen (BMIz) laskuihin liittyy samanaikaisia muutoksia lipidiprofiilissa nuorilla, joilla on T1D.', 'Tutkimme SEARCH for Diabetes in Youth -tutkimuksessa 1142 nuorta, joilla oli todettu T1D ja joilla oli vähintään kaksi paastolipidimittausta kahden vuoden aikana (alkukäynnin keskiarvo: ikä = 10,8 ± 3,9 vuotta, BMIz = 0,55 ± 0,97, T1D:n kesto = 10,7 ± 7,6 kuukautta; 47,5 % naisia, 77,9 % ei-hispaanisia valkoihoisia). Pitkittäisiä sekamalleja käytettiin tarkastelemaan BMIz:n muutosten ja kokonaiskolesterolin, matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolin (LDL-C), korkean tiheyden lipoproteiinikolesterolin (HDL-C), muun kuin HDL-kolesterolin ja triglyseridien (TG) muutosten välisiä suhteita, jotka oli mukautettu alkuperäisen iän, sukupuolen, rodun/etnisen alkuperän, kliinisen paikan, tutkimuskäynnin ajankohdan, T2D:n keston ja glykoituneen hemoglobiini A1c:n (HbA1c) mukaan.', 'Havaittiin, että 2 vuoden aikana kaikki rasva-arvot, paitsi LDL-C, nousivat merkittävästi (p < 0,05). BMIz:n laskuihin liittyi suotuisia muutoksia vain HDL-C:ssä ja TG:ssä, ja näiden muutosten suuruus riippui BMIz:n alkuarvosta (vuorovaikutus p < 0,05), joten suurempia parannuksia havaittiin niillä, joilla BMIz oli korkeampi.

**Tulos**

Vaikuttaako rasvoittumisen muutos minimaalisesti lipidiprofiiliin nuorilla, joilla on äskettäin alkanut tyypin 1 diabetes?

**Esimerkki 9.1171**

Mahalaukun endoskooppinen tilavuuden pienentäminen voi tarjota minimaalisesti invasiivisen vaihtoehdon kirurgisille toimenpiteille liikalihavuuden hoidossa.", "Arvioida turvallisuutta ja alustavaa tehokkuutta uuden endoskooppisen niittitekniikan ensimmäisessä ihmissovelluksessa.", "Prospektiivinen, havainnointitutkimus, vaiheen 1 tutkimus".', 'Kaksi yliopistollista sairaalaa Alankomaissa.', 'Potilaat, joiden painoindeksi (BMI) oli 40-45 kg/m(2) tai 30-39,9 kg/m(2) ja joilla oli liikalihavuuteen liittyvä liitännäissairaus.', 'Mahalaukun tilavuuden pienentäminen endoskooppisella nitojalla.', 'Ensisijainen tulosmittari oli vakavien tai lievien haittatapahtumien esiintyvyys. Toissijaisena toimenpiteen tehokkuuden mittarina arvioitiin ylipainon vähenemistä 12 kuukauden kuluttua.", "Seitsemäntoista potilaalle, joiden BMI:n mediaani oli 40,2 kg/m(2) (interkvartiiliväli [IQR] 37,6-42,8), tehtiin endoskooppinen niittitoimenpide. Toimenpiteen mediaaniaika oli 123 minuuttia (IQR 95-129). Vakavia haittatapahtumia ei esiintynyt. Haittavaikutuksia olivat mahakipu (n\xa0= 7, vaihteluväli 1-3 päivää), kurkkukipu (n\xa0= 4, 2-3 päivää), ripuli (n\xa0= 4, 2-15 päivää), pahoinvointi (n\xa0= 3, 2-4 päivää), ummetus (n\xa0= 4, 3-14 päivää) ja oksentelu (n\xa0= 3, 1-4 päivää). Kaikki haittavaikutukset olivat lieviä ja korjaantuivat konservatiivisella hoidolla 15 päivän kuluessa leikkauksesta. Ylipainon menetyksen mediaani ensimmäisen vuoden aikana oli 34,9 % (IQR 17,8-46,6).

**Tulos**

Onko endoskooppinen mahalaukun tilavuuden pienentäminen uudella nivellettävällä plikointilaitteella turvallista ja tehokasta liikalihavuuden hoidossa ( videon kanssa )?

**Esimerkki 9.1172**

Ympäristön lyijyaltistuksen ja verenpaineen vaihtelun, joka on tärkeä sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, välistä yhteyttä ei ole tutkittu eikä tiedetä. Tutkimuksen tavoitteena oli testata hypoteesia, jonka mukaan lyijyaltistus on yhteydessä verenpaineen vaihteluun.", "Analyysiin otettiin mukaan 17-vuotiaat tai sitä vanhemmat yhdysvaltalaiset National Health and Nutrition Examination Survey III -tutkimukseen osallistuneet. Osallistujien veren lyijypitoisuudet mikrogrammoina desilitrassa määritettiin. Verenpaineen vaihtelun määrittämiseksi laskettiin käyntikertojen välisen systolisen ja diastolisen verenpaineen keskihajonnat. Käytettiin monimuuttujaisia regressioanalyysejä, jotka oli mukautettu iän, sukupuolen, rodun, tupakoinnin ja sosioekonomisen aseman mukaan.", "Osallistujien keski-ikä oli 42,72 vuotta ja veren keskimääräinen lyijypitoisuus 3,44 mikrog/dl.", "Osallistujien keskimääräinen ikä oli 42,72 vuotta ja keskimääräinen veren lyijypitoisuus 3,44 mikrog/dl. Systolisen verenpaineen vaihtelu oli merkitsevästi yhteydessä ympäristön lyijyaltistukseen sen jälkeen, kun sekoittavien tekijöiden vaikutus oli korjattu. Käyntikertojen välisen systolisen verenpaineen vaihtelun oikaisemattomat ja oikaistut keskiarvot ja lyijyaltistuksen β-kerroin olivat 3,44, 3,33 mcg/dl, β-kerroin = 0,07, P < 0,01.

**Tulos**

Onko ympäristön lyijyaltistus yhteydessä käyntikerroista toiseen tapahtuvaan systolisen verenpaineen vaihteluun yhdysvaltalaisilla aikuisilla?

**Esimerkki 9.1173**

Vain harvoissa tutkimuksissa on tutkittu fibrinolyysin poikkeavuuksien ja keuhkojen jäännösperfuusiovirheiden välistä suhdetta akuutin keuhkoembolian jälkeen.", "Arvioida aiempaa keuhkoemboliaa sairastaneiden potilaiden fibrinolyyttistä profiilia suhteessa skintigrafisesti havaittavien jäännösperfuusiovirheiden laajuuteen.", "Tutkimme 71 peräkkäistä potilasta, joilla oli aiempi keuhkoembolia ja jotka tutkittiin vuoden kuluttua embolisen tapahtuman sattumisesta ja vähintään kuukausi antikoagulaation lopettamisesta. Heille tehtiin keuhkojen skintigrafia keuhkojen perfuusion palautumisen arvioimiseksi sekä kaikukardiografia ja rintakehän röntgenkuvaus keuhkoverenpaineen merkkien löytämiseksi. Hyytymän muodostumista ja lyysiä arvioitiin kahdella turbidimetrisellä menetelmällä: Hyytymis- ja lyysimääritys ja hyytymislyysaika. Lisäksi mitattiin puhdistetun fibrinogeenin in vitro -plasmiinivälitteinen fibriinin lyysi ja verenkierrossa olevien fibrinolyyttisten inhibiittorien pitoisuudet. Näyte jaettiin kahteen luokkaan jäljellä olevien perfuusiovikojen laajuuden perusteella: <10 % (n=53), ≥ 10 % (n=18).", "Potilailla, joilla oli perfuusiovikoja >10 %, oli merkittävästi pidempi lyysaika (p<0,05) ja korkeammat plasminogeenin aktivaattori-inhibiittori-1:n pitoisuudet (p<0,01) kuin potilailla, joilla oli perfuusiovikoja <10 %.". Oireiden alkamisen ja keuhkoahtaumataudin diagnoosin välinen aika (time-to-diagnosis) oli merkitsevästi pidempi potilailla, joilla oli perfuusiovikoja >10 %, kuin muilla (p=0,005). Monimuuttujaisessa logistisessa regressiossa sekä lyysaika että aika diagnoosiin liittyivät itsenäisesti perfuusiovikoihin >10 % (p<0,001). Yhdelläkään otokseen valituista potilaista ei ollut echokardiografisia tai radiologisia merkkejä keuhkoverenpainetaudista.

**Tulos**

Liittyvätkö keuhkoemboliapotilaiden jäljellä olevat perfuusioviat heikentyneeseen fibrinolyyttiseen kapasiteettiin?

**Esimerkki 9.1174**

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet (PNET) ovat ryhmä harvinaisia kasvaimia. Kromograniini A:ta (CgA) pidettiin käytännöllisimpänä ja hyödyllisimpänä seerumin kasvainmarkkerina PNET-potilailla. CgA:n perifeerisen veren pitoisuuksia ei kuitenkaan rutiininomaisesti testata kiinalaisilla potilailla, joilla on PNET. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida CgA:n diagnostista arvoa kiinalaisilla PNET-potilailla, erityisesti insulinoomapotilailla.", "Tähän tutkimukseen osallistui syyskuun 2003 ja kesäkuun 2013 välisenä aikana 89 PNET-potilasta, joista 57 oli insulinoomapotilaita ja 32 ei-insulinoomapotilaita, sekä 86 tervettä osallistujaa.". Seerumin CgA-pitoisuudet mitattiin ELISA-menetelmällä. CgA-proteiinin ilmentyminen havaittiin 26 PNET-kudoksessa, mukaan lukien 14 insulinoomaa, immunohistokemiallisella värjäyksellä.", "Seerumin CgA-pitoisuudet olivat 89 PNET-potilaalla merkittävästi korkeammat kuin terveillä kontrolleilla (P\u2009=\u20097.2\u2009×\u200910-9). Seerumin CgA-tasot 57 insulinoomapotilaalla (mediaani 64,8 \xa0ng/ml, vaihteluväli 25-164) olivat hieman korkeammat kuin terveillä kontrolleilla (mediaani 53,4 \xa0ng/ml, vaihteluväli 39-94) mutta paljon alhaisemmat kuin 32 potilaalla, joilla oli muita kuin insulinoomapotilaita PNET (mediaani 193 \xa0ng/ml, vaihteluväli 27-9021), P\u2009=\u20090.001. Seerumin CgA-pitoisuudet pienenivät 16:lla 17 insulinoomapotilaasta kasvaimen resektion jälkeen. ROC-käyrä osoitti, että CgA-arvot 60 \xa0ng/ml erottivat insulinoomapotilaat terveistä kontrolleista, mutta sen herkkyys oli 66,7 % ja spesifisyys 73,3 %. Sitä vastoin CgA-arvot 74 \xa0ng/ml erottivat potilaat, joilla oli ei-insulinoomapotilaita, terveistä kontrolleista, ja sensitiivisyys oli 65,6 % ja spesifisyys 91,9 %. Lukuun ottamatta kahta insulinoomaa, joissa CgA-värjäytyminen oli negatiivista, 12 insulinoomakudoksessa CgA-värjäytyminen oli positiivista.

**Tulos**

Onko kromograniini A luotettava seerumin diagnostinen biomarkkeri haiman neuroendokriinisille kasvaimille mutta ei insulinoomille?

**Esimerkki 9.1175**

Disintegriini- ja metalloproteaasi 8:n (ADAM8) on raportoitu olevan yhteydessä erilaisiin pahanlaatuisiin kasvaimiin. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole tutkittu ADAM8:n yhteyttä kolorektaalisyöpään (CRC). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia ADAM8:n ilmentymistä ja toimintaa CRC:ssä.", "ADAM8:n ilmentymistasoa CRC:ssä arvioitiin kvantitatiivisella RT-PCR:llä, western blotilla ja immunohistokemiallisella värjäysanalyysillä. ADAM8:n roolia paksusuolen karsinogeneesissä arvioitiin in vitro -määrityksillä. Analysoitiin ADAM8-statuksen ja kliinispatologisten ominaisuuksien, mukaan lukien eloonjäämisen, välisiä korrelaatioita.", "ADAM8:n ilmentyminen oli korkeaa CRC-kudoksissa verrattuna viereisiin normaaleihin kudoksiin. ADAM8:n alentaminen kahdessa CRC-solulinjassa johti solujen kasvun ja proliferaation vähenemiseen ja apoptoosin lisääntymiseen. Immunohistokemiallinen analyysi ei osoittanut merkittäviä korrelaatioita ADAM8-proteiinin ilmentymisen ja kliinispatologisten piirteiden välillä. Eloonjäämisanalyysi osoitti, että potilailla, joilla oli ADAM8-positiivisia kasvaimia, oli huonompi viiden vuoden kokonaiselossaoloaika (OS, p = 0,037) ja viiden vuoden taudista vapaa elossaoloaika (DFS, p = 0,014) kuin potilailla, joilla oli ADAM8-negatiivisia kasvaimia. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että ADAM8-ekspressio oli riippumaton ennustetekijä sekä OS:n että DFS:n suhteen (molemmat p < 0,001). Alaryhmäanalyysi osoitti, että paksusuolen syövän, T3-T4-vaiheen ja N0-vaiheen 5 vuoden OS oli huonompi potilailla, joilla oli ADAM8-positiivisia kasvaimia kuin potilailla, joilla oli ADAM8-negatiivisia kasvaimia (p < 0,05). Paksusuolen syövän, T3-T4-vaiheen, N0-vaiheen, TNM-vaiheen II, adenokarsinooman, kohtalaisen erilaistuneen ja miespotilaiden alaryhmien 5 vuoden DFS oli myös huonompi potilailla, joilla oli ADAM8-positiivisia kasvaimia, kuin potilailla, joilla oli ADAM8-negatiivisia kasvaimia (p < 0,05).

**Tulos**

Liittyykö A-disintegriini- ja metalloproteaasi 8:n ilmentyminen solujen kasvuun ja huonoon eloonjäämiseen paksusuolen syövässä?

**Esimerkki 9.1176**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa leikkauksen jälkeisen toipumisen tavoitteiden ja leikkauksen aikaisen hoidon kohtien suhteellista merkitystä suuren kansainvälisen ammattilaisten ryhmän mielestä.", "Kyselylomake, jossa oli kahdeksan leikkauksen jälkeisen toipumisen tavoitetta ja 13 leikkauksen aikaisen hoidon kohdetta, lähetettiin ensimmäiseen kansainväliseen Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) -kongressiin osallistuneille ja sellaisten julkaisujen kirjoittajille, joilla oli selkeä yhteys vatsakirurgian ERAS-järjestelmään. Vastaajat jaettiin luokkiin ammatin ja alueen mukaan.", "Toipumistavoitteet "Pahoinvoinnin täydellinen poistuminen", "Itsenäinen liikkuminen" ja "Syöminen ja juominen mahdollisimman pian" saivat korkeimmat pisteet riippumatta vastaajan ammatista tai alkuperäalueesta. Samoin hoitokohdat "Nestetasapainon optimointi", "Leikkausta edeltävä neuvonta" ja "Varhaisen ja suunnitellun mobilisaation edistäminen" saivat korkeimmat pisteet kaikissa ryhmissä.

**Tulos**

Pidetäänkö toiminnallista palautumista tärkeimpänä tavoitteena : kyselytutkimus omistautuneille ammattilaisille?

**Esimerkki 9.1177**

Hypoksialle altistumisen on ehdotettu muuttavan akuutisti glukoosin säätelyä. Kohtalaiselle hypoksialle peräkkäisen altistumisen vaikutuksia postprandiaaliseen glukoosin säätelyyn ja substraatin hapettumistapaan useiden aterioiden jälkeen ei kuitenkaan ole selvitetty.", "Tutkimme kohtalaiselle hypoksialle peräkkäisen altistumisen vaikutuksia aineenvaihduntavasteisiin ja substraatin hapettumistapaan.', 'Kahdeksan tervettä miestä (21.0\u2009±\u200990.6\xa0v, 173\u2009±\u20092.3\xa0cm, 70.6\u2009±\u20095.0\xa0kg, 23.4\u2009±\u20091.1\xa0kg/m(2)) suorittivat kaksi koetta erillisinä päivinä: lepokokeen normoksisissa olosuhteissa (FiO2\u2009=\u200920,9 %) ja lepokokeen hypoksisissa olosuhteissa (FiO2\u2009=\u200915,0 %). Kokeet suoritettiin 7 \xa0 tunnin ajan ympäristökammiossa. Veri- ja hengityskaasunäytteitä kerättiin 7 \xa0 tunnin ajan. Vakioateriat annettiin 1 \xa0h (745 \xa0kcal) ja 4 \xa0h (731 \xa0kcal) kammioon pääsyn jälkeen.", "Vaikka jokainen ateria lisäsi merkittävästi veren glukoosi- ja seerumin insuliinipitoisuuksia (P\u2009<\u20090.05), nämä vasteet eivät eronneet merkittävästi kokeiden välillä. Glukoosi- tai insuliinipitoisuuksien käyrän alapuolella olevissa pinta-aloissa ei ollut merkittäviä eroja kokeiden välillä 7 \xa0 tunnin aikana. Veren laktaatti-, seerumin kortisoli-, vapaiden rasvahappojen tai glyserolipitoisuuksissa ei havaittu merkitseviä eroja kokeiden välillä 7 \xa0 tunnin aikana. Hapenkulutus ( [Kaava: ks. teksti]) ja hiilidioksidituotanto ( [Kaava: ks. teksti]) 3\xa0h kammioon tulon jälkeen olivat merkitsevästi suurempia hypoksisessa kokeessa kuin normoksisessa kokeessa (P\u2009<\u20090.05). Erot eivät kuitenkaan vaikuttaneet hengityksen vaihtosuhteeseen (RER). [Kaava: katso teksti], [Kaava: katso teksti] ja RER:n keskiarvot eivät eronneet kokeiden välillä.

**Tulos**

Vaikuttaako peräkkäinen altistuminen kohtalaiselle hypoksialle glukoosiaineenvaihduntaan ja substraatin hapettumiseen nuorilla terveillä miehillä?

**Esimerkki 9.1178**

Isännän geneettisten tekijöiden uskotaan muokkaavan vuoden 2009 H1N1-pandemian influenssaviruksen (H1N1pdm09) aiheuttaman tartunnan aiheuttaman taudin vakavuutta. Ihmisen CCR5-geeni koodaa sytokiinireseptoria, joka on tärkeä soluvälitteisessä immuunivasteessa H1N1pdm09:tä vastaan. CCR5-geenin koodaavassa sekvenssissä oleva 32-bp:n polymorfinen deletio, niin sanottu CCR5Δ32-alleeli, esiintyy eurooppalaisissa väestöissä 8-15 prosentin frekvenssillä. Valkoisten kanadalaisten, kriittisesti sairaiden H1N1pdm09-tartunnan saaneiden kanadalaisten otoksessa raportoitiin CCR5Δ32-heterotsygoottien suuri osuus, mikä viittaa yhteyteen taudin vaikeusasteen kanssa.", "Rekrytoimme 29 H1N1pdm09-tartunnan saanutta eteläeurooppalaista (enimmäkseen italialaista) henkilöä, joilla oli laaja kliininen taudin oireiden kirjo; otokseen kuului 7 henkilöä, joille kehittyi akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, joka vaati kehon ulkopuolista membraanihapetusta. CCR5Δ32-variantti genotyypiteltiin kaikilta koehenkilöiltä.", "CCR5Δ32-alleeli löytyi yhdeltä koehenkilöltä, jolle kehittyi hyvin lievä tautimuoto eikä häntä otettu sairaalaan.

**Tulos**

Onko CCR5Δ32-alleeli merkittävä altistava tekijä vakavalle H1N1pdm09-infektiolle?

**Esimerkki 9.1179**

Dorsolateraalisella prefrontaalisella aivokuorella (DLPFC) on tärkeä rooli ruokahalun ja ruoan saannin säätelyssä.", "Koska aiemmat tiedot osoittivat, että DLPFC: n transkraniaalinen tasavirtainen stimulaatio (tDCS) vähentää ruoan himoa, oletimme, että oikean DLPFC: n toistuva sähköinen stimulaatio alentaisi ruoan saannin käyttäytymistä ihmisillä.".', 'Yksisokkoutetussa, koodipohjaisessa, lumelääkekontrolloidussa, vastapainotetussa, satunnaistetussa crossover-kokeessa 14 terveellistä nuorta miestä, jonka painoindeksi (kg / m / 2) oli 20: stä 25: iin, tutkittiin 8 d: n päivittäisen tDCS: n tai sham-stimulaation aikana. Molempien koeolosuhteiden ensimmäisenä ja viimeisenä päivänä tDCS- tai sham-stimulaation jälkeen osallistujat nauttivat ruokaa ad libitum standardoidusta testibuffetista.", "Yksi viikko päivittäistä anodaalista tDCS:ää vähensi kalorien kokonaissaantia 14% verrattuna sham-stimulaatioon. Lisäksi toistuva tDCS vähensi itse raportoituja ruokahaluarvoja.

**Tulos**

Vähentääkö toistuva sähköinen aivostimulaatio ruoan syöntiä ihmisillä?

**Esimerkki 9.1180**

PI3K-AKT-mTOR-reitillä (fosfatidylinositoli-3-kinaasi-AKT-mammalian target of rapamycin) on ratkaiseva rooli osassa pitkälle edenneistä haiman neuroendokriinisistä kasvaimista (PanNET). Rinta- ja endometriumsyövässä tämän reitin aktivoituminen estää progesteronireseptorin (PR) ilmentymistä.", "Määrittää, onko PR:n ja fosfataasi- ja tensiinihomologin (PTEN), joka on PI3K-AKT-mTOR-reitin negatiivinen säätelijä, yhdistetty matala ilmentyminen ennustetekijä.', 'Yhteensä 160:stä resektoidusta PanNET:stä (89 matala- ja 71 keskitasoista) analysoitiin PR:n ja PTEN:n immunohistokemiallinen positiivisuus, ja värjäytyminen korreloi metastaasivapaan eloonjäämisen (MFS) ja kokonaiseloonjäämisen (OS) kanssa. Progesteronireseptorin värjäytyminen arvioitiin positiiviseksi käyttämällä raja-arvona vähintään 1 %. Heikkoa/vaaleaa värjäytymistä yli 90 prosentissa kasvainsoluista pidettiin matalana PTEN-positiivisuutena.", "Useimmat PanNET-tapaukset (110 tapausta, 69 %) olivat sekä PR- että PTEN-positiivisia, 45 (28 %) oli joko PR- tai PTEN-positiivisia, ja vain 5:llä (3 %) oli PR-negatiivinen ja PTEN-matala profiili. Yhdistetty PR-PTEN-positiivisuus oli merkitsevästi yhteydessä MFS:ään potilailla, joilla oli taudin I ja II vaiheessa (P <.001), ja OS:ään kaikilla potilailla (P <.001), ja se pysyi merkittävänä eloonjäämisen ennustajana muiden tekijöiden säätämisen jälkeen. Potilailla, joilla oli PR-negatiivinen-PTEN-matala PanNET, oli lyhin MFS:n ja OS:n mediaani verrattuna potilaisiin, joilla oli joko PR- tai PTEN-positiivisia kasvaimia ja joilla oli sekä PR- että PTEN-positiivisia kasvaimia (P ≤ .001).

**Tulos**

Ennustavatko progesteronireseptorin ja PTEN:n ilmentyminen eloonjäämistä potilailla, joilla on matalan ja keskitason haiman neuroendokriinisia kasvaimia?

**Esimerkki 9.1181**

Hif1p on H3/H4-spesifinen histonikaperoni, joka assosioituu Hat1p/Hat2p-kompleksin (NuB4-kompleksi) ydinmuotoon hiivassa Saccharomyces cerevisiae. Vaikka Hif1p ei kykene yksinään asettamaan histoneja DNA:lle, se voi toimia yhdessä hiivan sytosoliuutteen kanssa nukleosomien kokoamiseksi rentoon pyöreään plasmidiin.", "Jotta voitaisiin tunnistaa tekijä(t), joka (jotka) toimii (toimivat) yhdessä Hif1p:n kanssa kromatiinin kokoamisessa, hiivan sytosoliuutteen fraktioimiseksi tehtiin useita pylväskromatografiavaiheita. Osittain puhdistettujen fraktioiden analyysi osoitti, että Hif1p:stä riippuvainen kromatiinin kokoamisaktiivisuus oli pikemminkin RNA:ssa kuin proteiinissa. Eristetyn RNA:n fraktiointi osoitti, että kromatiinin kokoamisaktiivisuus ei yksinkertaisesti puhdistunut bulkki-RNA:n mukana. Lisäksi RNA-välitteinen kromatiinin kokoamisaktiivisuus estettiin Hif1p:n ihmisen homologin, sNASP:n, mutaatioilla, jotka estävät tämän histonikaperonin yhdistymisen histoni H3:n ja H4:n kanssa muuttamatta sen sähköstaattisia ominaisuuksia.

**Tulos**

Toimiiko hiivan histonikaperoni hif1p RNA:n kanssa nukleosomien kokoamisessa?

**Esimerkki 9.1182**

Tehokkaiden painonhallintastrategioiden kehittämiseksi on tärkeää tunnistaa energiansaantiin vaikuttavat tekijät. Annoskokoa on käsitelty yhtenä tällaisena tekijänä. Tähän mennessä useimmissa tutkimuksissa, joissa on keskitytty annoskoon, energiansaannin ja painon väliseen yhteyteen, on analysoitu kyselylomaketietoja ja 24 tunnin mittauksia. Tässä tutkimuksessa arvioimme kylläisyyden alkamista vesikuormitustestin avulla normaalipainoisilla ja lihavilla lapsilla ja nuorilla.", "60 lihavaa ja 27 normaalipainoista lasta ja nuorta, jotka olivat iältään 9-17-vuotiaita, osallistui vesikuormitustestiin, jossa vettä juotiin 3 minuutin ajan tai kunnes tunsimme olevamme kylläisiä. Kulutettu vesimäärä kirjattiin ylös.", "Lihavat lapset ja nuoret joivat 20 % enemmän vettä kylläisyyden alkamiseen asti verrattuna normaalipainoisiin osallistujiin (478\u2009±\u2009222 ml vs. 385\u2009±\u2009115 ml, P\u2009<\u200990.05).

**Tulos**

Tarvitsevatko liikalihavat lapset ja nuoret suurempia mahalaukun tilavuuksia, jotta he kokevat kylläisyyden?

**Esimerkki 9.1183**

Oletimme, että esikäsittely (PC) lyhyellä isofluraanialtistuksella (ISO) vähentäisi vastasyntyneiden rottien pitkittyneen ISO-altistuksen aiheuttamaa hermoston rappeutumista, kuten aiemmin on osoitettu hermosoluviljelmissä.", "Jaoimme satunnaisesti 7 päivän ikäiset Sprague-Dawley-rotat kolmeen ryhmään: kontrolli, 1,5 % ISO ja PC + 1,5 % ISO.". Kontrolliryhmä altistettiin kantokaasulle (30 % happea typen kanssa tasapainotettuna) 30 minuutin ajan ja sitten kantokaasulle uudelleen 6 tunnin ajan seuraavana päivänä. Ryhmä 1,5 % ISO altistettiin kantokaasulle 30 minuutin ajan ja sitten 1,5 % ISO:lle 6 tunnin ajan seuraavana päivänä. PC + 1,5 % ISO -ryhmä esikäsiteltiin 30 minuutin 1,5 % ISO-altistuksella ja altistettiin sitten 1,5 % ISOlle 6 tunnin ajan seuraavana päivänä. Veri- ja aivonäytteet kerättiin 2 tuntia altistusten jälkeen neurodegeneratiivisten biomarkkereiden, kuten kaspaasi-3:n, S100β:n, kaspaasi-12:n ja autofagian biomarkkerin Beclin-1:n, määrittämiseksi.", "Pitkäaikainen ISO-altistus lisäsi merkittävästi pilkotun kaspaasi-3:n ilmentymistä 7 vuorokauden ikäisten rottien aivokuoressa verrattuna ISO:lla esivalmisteltuun ryhmään ja kontrolliryhmään Western blot -määrityksillä. Merkittäviä eroja ei kuitenkaan havaittu muiden hermovaurion merkkiaineiden osalta.

**Tulos**

Estääkö anestesian esivalmistelu isofluraanin välittämän apoptoosin rotan kehittyvissä aivoissa?

**Esimerkki 9.1184**

Komplementtitekijä I:llä (CFI) ja CD46-komplementtisäätimellä (CD46) on tärkeä rooli komplementin aktivoitumisreiteissä, joiden tiedetään vaikuttavan uveiitin kehittymiseen. Tässä tutkimuksessa tutkittiin CFI- ja CD46-geenien yhteyttä akuuttiin anterioriseen uveiittiin (AAU).", "Tähän tapaus-verrokkitutkimukseen rekrytoitiin yhteensä 600 tutkittavaa (300 AAU-potilasta ja 300 tervettä kontrollia). Kuusi CFI:n yhden nukleotidin polymorfismia (SNP) (rs7356506, rs10029485, rs11726949, rs12512308, rs7438961, rs998538) ja neljä CD46:n SNP:tä (rs12138764, rs2466571, rs2796278, rs7545126) genotyypiteltiin Sequenom MassARRAY-tekniikalla. Alleelien ja genotyyppien frekvenssejä verrattiin potilaiden ja kontrollien välillä χ(2)-testillä. Analyysit stratifioitiin sukupuolen, ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA)-B27 ja selkärankareumastatuksen mukaan.", "CFI-geenin Rs7356506:n todettiin olevan AAU:lta suojaava. AAU-potilailla AAU-potilaisiin verrattuna kontrolliryhmiin esiintyi merkitsevästi enemmän A-alleelia (p=0,003, kpl=0,03, OR=0,684, CI 0,534-0,876) ja AA-homotsygoottiutta (p=0,004, kpl=0,04, OR=0,624, CI 0,452-0,862). Stratifioitu analyysi sukupuolen ja HLA-B27-statuksen mukaan AAU:n osalta paljasti myös yhteyden CFI-rs7356506:een. Mikään CD46:n testatuista SNP:istä ei liittynyt AAU:hun.

**Tulos**

Onko cFI-rs7356506 geneettinen suojatekijä akuutille etummaiselle uveiitille kiinalaisilla potilailla?

**Esimerkki 9.1185**

Gammaglutamyylitranspeptidaasi (GGT) on kalvoon sitoutunut entsyymi, jolla on keskeinen rooli antioksidantti glutationin synteesissä. Epidemiologisissa tutkimuksissa korkea GGT on yhdistetty lisääntyneeseen sairastuvuusriskiin ja sydän- ja verisuonikuolleisuuteen. Sitä vastoin GGT on yleensä koholla maksansiirron saaneilla henkilöillä, joiden tulokset ovat hyvät.", "Tutkia, korreloiko GGT ja kuolleisuus maksansiirron jälkeen, ja jos korreloi, niin miten.", "Analysoimme seerumin GGT-pitoisuuksien ennusteellista merkitystä varhaisen ja myöhäisen postoperatiivisen ajanjakson aikana maksansiirron jälkeen 522 peräkkäisellä aikuisella. Tutkimme myös alaniiniaminotransferaasi-, aspartaattiaminotransferaasi- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia.", "Varhaisessa vaiheessa elinsiirron jälkeen GGT:n huippumediaani (interkvartiiliväli) oli merkitsevästi korkeampi potilailla, jotka selvisivät yli 90 päivää, kuin potilailla, jotka eivät selvinneet elossa: 293 (178-464) vs. 172 (84-239) U/l, p<0,0001. Sitä vastoin myöhään elinsiirron jälkeen GGT-pitoisuudet olivat merkitsevästi alhaisemmat potilailla, jotka selvisivät yli viisi vuotta kuin potilailla, jotka eivät selvinneet ( p<0,01). GGT-tasojen malli poikkesi myös alaniiniaminotransferaasin, aspartaattiaminotransferaasin ja kokonaisbilirubiinin malleista varhain elinsiirron jälkeen, kun taas myöhään elinsiirron jälkeen nämä mallit olivat yhteneväiset. Kaplan-Meierin eloonjäämisanalyysi osoitti, että mitä korkeammat GGT-pitoisuudet olivat varhain elinsiirron jälkeen, sitä parempi oli 90 päivän eloonjääminen ( p<0,001). Sitä vastoin myöhään elinsiirron jälkeen korkeammat GGT-pitoisuudet liittyivät huonompaan 5 vuoden eloonjäämiseen ( p<0,001).

**Tulos**

Liittyykö maksansiirron jälkeinen varhain kohonnut seerumin gammaglutamyylitranspeptidaasin pitoisuus parempaan eloonjäämiseen?

**Esimerkki 9.1186**

Tässä tutkimuksessa kuvataan tapaus, jossa juurikanavan valmistelun aikana huuhteluaineena käytetty natriumhypokloriitti aiheutti silmänpolttohaavan.", "24-vuotias endodontiahoitajana työskentelevä nainen käytti juurikanavan hoidon aikana leikkausmikroskooppia, ja kun juurikanavaa huuhdottiin, painekanyyli puhkesi ja huuhteluaine (3,5-prosenttinen natriumhypokloriitti) joutui suoraan kosketukseen hänen vasemmanpuoleiseen silmäänsä. Hän hakeutui välittömästi silmälääkärin päivystykseen kivun, sarveiskalvon punoituksen, polttavan tunteen, valonarkuuden, silmänpaineen ja näön hämärtymisen vuoksi. Aluksi silmä pestiin suolaliuoksella ja annettiin kipulääkkeitä ja tulehduskipulääkkeitä (steroideja). Yhden päivän kuluttua onnettomuudesta silmämunaan (sidekalvoon) levitettiin paikallisesti demulsiovoidetta ja hydroksipropyylilääkettä, silmä sidottiin 24 tunniksi ja silmä määrättiin lepäämään 7 päiväksi. Kahdeksan päivää myöhemmin diagnosoitiin sarveiskalvon haavauma, ja siihen käytettiin antibiootti- ja tulehduskipulääkkeitä (steroidilääkkeitä).", "Näkö palautui ennalleen ilman jälkioireita 4 viikkoa onnettomuuden jälkeen. Endodontia ohjeistettiin käyttämään kontrollilääkitystä (Lagricel; Sophia SA, Caracas, Venezuela) 3 kuukauden ajan ja palaamaan silmälääkärin seurantaan 6 kuukauden välein.

**Tulos**

Polttavatko natriumhypokloriittikemikaalit endodontistin silmää kanavien hoidon aikana käyttömikroskoopilla?

**Esimerkki 9.1187**

Sikiön kasvutaulukoiden käytössä oletetaan, että optimaalinen koko syntyessä on 50(th) syntymäpainosenttiili, mutta sikiön kasvuun kohdistuvien äidin rajoitusten ja syntymähetkellä syntyvän sikiön pieneen ja suureen kokoon liittyvien riskien välinen vuorovaikutus voi osoittaa, että tämä oletus ei päde perinataalikuolleisuuden osalta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia perinataalikuolleisuuden ja -sairastavuuden jakautumista ja ajoitusta (synnytyksen aikana, synnytyksen aikana tai vastasyntyneenä) suhteessa syntymäpainoon ja raskausikään synnytyksen aikana.", "Alankomaiden perinataalirekisteristä kerättiin tiedot yli miljoonasta synnytyksestä, jotka tapahtuivat 28-43 \u2009 raskausviikolla yksisikiöisistä raskauksista ilman synnynnäisiä poikkeavuuksia vuosina 2002-2008. Perinataalikuolleisuuden jakautumista syntymäpainosenttiilin ja synnytyksen aikaisen raskausajan mukaan tutkittiin.", "Tutkituissa 1\u2009170\u2009534 raskaudessa oli 5075 (0,43 %) perinataalikuolemaa. Suurin perinataalikuolleisuus oli niillä, joiden syntymäpaino oli alle 2,3(rd)-sentiilin (25,4/1000 syntymää), ja pienin kuolleisuus niillä, joiden syntymäpaino oli 80(th)-84(th)-sentiilin välillä (2,4/1000 syntymää) rutiininomaisesti käytettyjen kasvutaulukoiden mukaan. Synnytyksen aikainen kuolleisuus oli vähäisintä niillä, joiden syntymäpaino oli 90(th) ja 95(th) senttiilin välillä. Tiedot olivat lähes identtiset, kun analyysi rajattiin koskemaan ≥\u200937\u2009 raskausviikolla syntyneitä lapsia.

**Tulos**

Onko ihmisen sikiön kasvu rajoitettu alle optimaalisen perinataalisen selviytymisen kannalta?

**Esimerkki 9.1188**

WHO:n ohjeissa suositellaan sinkin lisäravintoa tärkeäksi lisähoidoksi lapsiripulin hoidossa kehitysmaissa, mutta sinkin ripulilääkkeen vaikutukset tunnetaan vain osittain. Viime aikoina on tunnustettu, että matala-asteinen tulehdus voi vaikuttaa kitukasvuisuuteen. Tässä tutkimuksessa selvitimme, voisiko suun kautta annettava sinkkilisä parantaa painoa, suolistotulehdusta ja ripulia aliravittujen vieroitusrottien painoa.", "Rotat aliravittiin käyttäen Koillis-Brasilian alueellista ruokavaliota (RBD) kahden viikon ajan, minkä jälkeen niille annettiin viimeisten 7 päivän aikana suun kautta kyllästettyä laktoosiliuosta (30 g/kg) osmoottisen ripulin aiheuttamiseksi. Eläimet tarkastettiin ripulin varalta päivittäin laktoosin saannin jälkeen. Verta otettiin seerumin sinkkipitoisuuden mittaamiseksi atomiabsorptiospektroskopialla. Rotat lopetettiin, jotta niistä voitiin kerätä suolikanavan kudosta histologiaa ja ELISA-menetelmällä tehtyjä sytokiiniprofiileja varten. Osasta eläimistä otettiin pernanäytteet aseptisissa olosuhteissa bakteerien translokaation määrittämiseksi.", "Suun kautta annettu sinkkilisä lisäsi seerumin sinkkipitoisuuksia laktoosin aiheuttaman osmoottisen ripulin jälkeen. Aliravittujen rottien kohdalla sinkki paransi painonnousua osmoottisen ripulin jälkeen ja vähensi merkittävästi ripulipisteitä kolmantena päivänä laktoosin saannista (p < 0,05), ja jejunumin histologia parani (p < 0,0001). Sinkkilisä vähensi bakteerien translokaatiota vain laktoosia saaneilla aliravitsemuksen alaisilla rotilla (p = 0,03) verrattuna käsittelemättömiin haastettuihin kontrolleihin ja vähensi suoliston IL-1β- ja TNF-α-sytokiineja kontrollitasolle.

**Tulos**

Parantaako sinkkihoito ripulia ja suolistotulehdusta aliravittujen rottien keskuudessa?

**Esimerkki 9.1189**

Silibiniinillä on hepatoprotektiivisia, anti-inflammatorisia ja anti-fibroottisia vaikutuksia. Useat prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet silibiniinin kasvainvastaista vaikutusta rintasyöpäsolulinjoissa.", "Esittelemme tapauksen, jossa vahvasti esihoidetulla rintasyöpäpotilaalla oli laaja maksainfiltraatio. Potilaalla todettiin etenevä maksan vajaatoiminta useista kemoterapiahoidoista, kuten paklitakselista, kapesitabiinista ja vinorelbiinistä, huolimatta. Neljän syklin neljännen linjan kemoterapiahoidon jälkeen, joka koostui karboplatiinista ja gemsitabiinista, potilaan maksan verikokeiden tulokset heikkenivät hengenvaarallisiksi. Potilaalle tarjottiin myötätuntokäyttöä Legasil®-valmistetta, joka on uusi kaupallisesti saatavilla oleva ravintovalmiste, joka sisältää uuden silibiniinivalmisteen, Helsingin vuoden 2013 julistuksen 37 artiklan mukaisesti. Hoidon aloittamisen jälkeen potilaan kliininen tila ja maksa paranivat, minkä ansiosta potilas saattoi jatkaa palliatiivista kemoterapiaa.

**Tulos**

Parantaako silibiniinin antaminen rintasyöpäpotilaan laajasta maksan infiltraatiosta johtuvaa maksan vajaatoimintaa?

**Esimerkki 9.1190**

Metisilliinille vastustuskykyisen Staphylococcus aureuksen (MRSA) esiintyvyys Norjassa on alhainen mutta kasvussa. Viime vuosikymmenen aikana monissa hoitokodeissa on esiintynyt MRSA-tapauksia. Yksi geneettinen linja, spa-tyyppi t304, on tunnistettu useissa hoitokodeissa, ja se on aiheuttanut laajoja, useita vuosia kestäneitä taudinpurkauksia.", "Arvioida, riittääkö spa-tyypin tyypitys MRSA:n leviämisen ja endeemisen vakiintumisen havaitsemiseen matalan esiintyvyyden alueella käyttäen testiorganismina spa-tyyppiä t304.", "Mukaan otettiin kaikki vuosina 1991-2010 Norjan tiheimmin asutulla alueella havaitut spa-tyypin t304 isolaatit. Bakteerinäytteenoton aika ja paikka kirjattiin ylös. Isolaatit analysoitiin käyttäen monilokusekvenssityypitystä, stafylokokkikasettikromosomin mec-typitystä, lukS/F-PV:n havaitsemista ja pulssikenttägeelielektroforeesia (PFGE).", "Yhteensä 181 spa-tyypin t304-isolaattia tunnistettiin kolmessa 23 kunnasta. Suurin osa (91 %) isolaateista voitiin yhdistää 13 hoitokotiin, joista kahdeksassa esiintyi taudinpurkauksia. PFGE-analyysi paljasti kolme PFGE-tyyppiä, jotka koostuivat 19 PFGE-mallista; 95 prosenttia isolaateista oli PFGE-tyyppiä 2. PFGE-tyypit 2 ja 3 muodostivat yhteensä 99 prosenttia kaikista hoitokodin isolaateista, ja niihin sisältyi isolaatteja eri hoitokodeista, eri taudinpurkauksista ja eri ajanjaksoilta. Geneettiset lisäanalyysit eivät erottaneet spa-tyypin t304 isolaatteja toisistaan.

**Tulos**

Riittääkö pelkkä spa-typisointi osoittamaan metisilliinille vastustuskykyisen Staphylococcus aureus -bakteerin endeemisen esiintymisen matalan esiintyvyyden maassa?

**Esimerkki 9.1191**

Oksidatiivinen stressi voi johtaa aivojen ja muiden elinten vaurioitumiseen. Ihmiskeholla on hapettumisvaurioilta suojautuakseen molekulaarisia puolustusjärjestelmiä, jotka perustuvat antioksidanttien aktiivisuuteen, ja entsymaattisia puolustusjärjestelmiä, joihin kuuluvat katalaasi (CAT), superoksididismutaasi (SOD) ja glutationiperoksidaasi (GSH-Px). Vaikka prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että stimulanttien käyttöön liittyy oksidatiivisia vaurioita, oksidatiivista stressiä ja antioksidanttisia puolustusjärjestelmiä ei ole arvioitu stimulanttiriippuvaisten potilaiden kliinisissä näytteissä.", "Tässä tutkimuksessa pyrittiin tutkimaan stimulanttiriippuvuuden ja oksidatiivisen stressin välistä yhteyttä.', 'Perifeerisistä verinäytteistä, jotka otettiin 174 metamfetamiini- (n = 48) ja/tai kokaiiniriippuvaiselta (n = 126) osallistujalta sekä 30 normaalilta kontrollihenkilöltä, analysoitiin erytrosyyttien CAT-, SOD- ja GSH-Px-entsyymiaktiivisuudet sekä plasman kokonaisantioksidanttikapasiteetti ja malondialdehydin pitoisuus.', 'Voimme osoittaa, että stimulanttiriippuvuus liittyy kokonaisantioksidanttikapasiteetin vähenemiseen 54,6 ± 4,7 prosenttiin, mikä korreloi SOD:n aktiivisuuden vähenemiseen 71,3 ± 0,03 prosenttiin verrattuna terveisiin kontrolliosallistujiin (100 %).

**Tulos**

Onko kokonaisantioksidanttikapasiteetti merkittävästi alhaisempi kokaiiniriippuvaisilla ja metamfetamiiniriippuvaisilla potilailla suhteessa normaaleihin kontrolleihin : alustavan tutkimuksen tuloksia?

**Esimerkki 9.1192**

Patofysiologisia mekanismeja, jotka liittyvät neoplastiseen etenemiseen potilailla, joilla on lyhytsegmenttinen Barrett-ruokatorvi (SSBO), jotka edustavat valtaosaa Barrett-populaatiosta, ei ole määritelty.", "Arvioida patofysiologisia ominaisuuksia potilailla, joilla on SSBO ja 3 vuoden seurantaendoskopiassa havaittu dysplasia (esiintyvä dysplasia).", "Potilaille, joilla on SSBO, tehtiin impedanssi-pH-seuranta närästystä estävän PPI-hoidon aikana.", "Potilaille, joilla on SSBO, tehtiin impedanssi-pH-seuranta närästystä estävän PPI-hoidon aikana. Verrattiin 15 potilasta (12 miestä, keski-ikä 62 vuotta), joilla oli todettu dysplasia, ja 50 potilasta (43 miestä, keski-ikä 59 vuotta), joilla ei ollut dysplasiaa. Impedanssi-pH-parametrit, mukaan lukien kemiallinen puhdistuma, joka arvioitiin refluksinielun jälkeisen peristalttisen aallon (PSPW) indusoimalla indeksillä, arvioitiin.", "Kaikki potilaat ilmoittivat, että närästyksen esto jatkui ylläpitävällä PPI-hoidolla kolmen vuoden seurannassa, 58/65 (89 %) vakioannoksilla. Mahalaukun ja ruokatorven happoaltistusajan mediaani (GAET ja OAET) ei eronnut niiden potilaiden välillä, joilla oli ja joilla ei ollut dysplasiaa seurantatutkimuksen (36 % ja 0,6 % vs. 33 % ja 0,5 %) tai indeksiendoskopian (33 % ja 0,3 % vs. 41 % ja 0,5 %) yhteydessä (P > 0,05). Sitä vastoin PSPW-indeksin mediaani oli merkittävästi pienempi potilailla, joilla oli dysplasia, kuin potilailla, joilla ei ollut dysplasiaa seurannan (15 % vs. 32 %) tai indeksiendoskopian (12 % vs. 30 %) yhteydessä (P = 0,001). PSPW-indeksi, GAET ja OAET eivät vaihdelleet ajan myötä (P > 0,05). PSPW-indeksi < 26 % ennusti 75 %:n tarkkuudella esiintyvää dysplasiaa.

**Tulos**

Liittyykö neoplastinen eteneminen Barrettin ruokatorven lyhyen segmentin ruokatorvessa kemiallisen puhdistuman heikkenemiseen, mutta ei riittämättömään happosuppressioon protonipumpun estäjähoidolla?

**Esimerkki 9.1193**

Angiotensiini II:n (Ang II) signalointi on yhdistetty sydämen rytmihäiriöiden syntyyn, johon liittyy reaktiivisten happilajien (ROS) induktio. On osoitettu, että Ang II voi aktivoida Ca/Kalmoduliinikinaasi II:ta (CaMKII) hapettamalla NADPH-oksidaasi 2:sta (NOX2) riippuvaisen reitin kautta, mikä johtaa lisääntyneisiin rytmihäiriöiden jälkidepolarisaatioihin. Mielenkiintoista on, että cAMP-riippuvainen proteiinikinaasi A (PKA), joka säätelee samankaltaisia kohteita kuin CaMKII, on äskettäin osoitettu olevan myös redox-herkkä.", "Tässä tutkimuksessa pyritään tutkimaan Ang II:een liittyvien sydämen rytmihäiriöiden taustalla olevia erillisiä molekyylimekanismeja painottaen PKA:n vs. CaMKII:n yksilöllistä osuutta.", "Tutkimuksessa käytettiin rottien ja hiirten eristettyjä kammioperäisiä sydänlihassoluja. Ang II -altistus johti lisääntyneeseen NOX2-riippuvaiseen ROS:n tuotantoon, jota arvioitiin redox-herkän GFP:n ilmentymisellä ja ROS-indikaattorilla MitoSOX kuormitetuissa myosyytteissä. Koko solun patch clamp -mittaukset osoittivat, että Ang II lisäsi merkittävästi Ca:n ja Na:n huippuvirtaa (ICa ja INa) mahdollisesti tehostamalla ICa:n ja INa:n tasaista aktivaatiota. Näitä vaikutuksia ei ollut myosyytteissa, joista puuttui toiminnallinen NOX2 (gp91phox(-/-)). Rinnakkaisissa kokeissa, joissa käytettiin PKA:n estäjää H89, Ang II:n vaikutukset INa- ja ICa-piikkiin puuttuivat myös. Sitä vastoin CaMKIIδ:n geneettinen tyrmäys (CaMKIIδ(-/-)) ei vaikuttanut Ang II:sta riippuvaiseen ICa- ja INa-piikin nousuun. Toisaalta Ang II lisäsi INa:n inaktivoitumista, lisäsi myöhäistä INa:ta ja aiheutti diastolisen SR:n (sarkoplasmisen retikulumin) Ca-vuodon (konfokaaliset Ca-kipinämittaukset) CaMKIIδ-, mutta ei PKA-riippuvaisella tavalla. Yllättäen vain diastolisen SR Ca -vuodon lisääntyminen puuttui gp91phox(-/-)-myosyyteistä, mikä viittaa siihen, että Ang II säätelee INa:n inaktivoitumista tavalla, joka on riippuvainen CaMKII:sta mutta ei NOX2:sta. Lopuksi osoitamme, että Ang II lisäsi taipumusta solun rytmihäiriöihin, joihin PKA ja CaMKII vaikuttavat, molemmat riippuvaisia NOX2: sta.

**Tulos**

Välittääkö nADPH-oksidaasi 2 angiotensiini II:sta riippuvaisia solurytmihäiriöitä PKA:n ja CaMKII:n kautta?

**Esimerkki 9.1194**

Yksi hypoteesi kilpirauhassyövän kehittymisestä on, että se on peräisin kilpirauhassyövän kantasoluista (CSC). Tällaiset solut voivat syntyä eri reittejä pitkin, kuten kilpirauhasen mutaatioiden aiheuttamista kantasoluista tai pahanlaatuisten solujen epiteeli-mesenkimaali-siirtymän (EMT) kautta, koska EMT:n tiedetään antavan kantasolujen kaltaisia ominaisuuksia. Lisäksi EMT on kriittinen prosessi epiteelikasvaimen etenemiselle, paikalliselle invaasiolle ja etäpesäkkeiden muodostumiselle. Lisäksi kantakyky antaa soluille terapeuttisen resistenssin ja on todennäköinen syy kasvaimen uusiutumiseen. EMT:n ja stemnessin merkitystä kilpirauhassyövän etenemisessä ei ole kuitenkaan tutkittu laajasti.", "Tutkiaksemme stemnessin tilaa kilpirauhasen papillaarisessa syövässä käytimme kilpirauhasen papillaarisen karsinooman hiirimallia ja tutkimme stemnessin ja EMT:n ilmentymistä qPCR:llä ja histokemialla hiirissä, joissa oli kilpirauhasspesifinen onkogeenisen Braf:n knock-in (LSL-Braf((V600E))/TPO-Cre). Tämä konstruktio aktivoituu vain silloin, kun kilpirauhasen peroksidaasi (TPO) ilmentyy erilaistuvissa kilpirauhassoluissa, eivätkä erilaistumattomat kantasolut, jotka eivät ilmentäisi TPO:ta, voi aktivoitua.', 'Kilpirauhaspesifisten geenien, kuten Tg:n ja NIS:n, ilmentyminen väheni ja kantamerkkiaineiden, kuten Oct4:n, Rex1:n, CD15:n ja Sox2:n, ilmentyminen lisääntyi 6 viikon ikäisten BRAF(V600E)-hiirten kilpirauhaskarsinoomakudoksessa, mikä osoittaa solujen dedifferentioituneen tilan ja sen, että kantamerkkiaineisto oli tässä mallissa peräisin erilaistuneista kilpirauhassoluista. Epiteelin merkkiaineen E-kadheriinin vähentynyt ilmentyminen ja EMT-säätäjien, kuten Snailin, Slugin ja TGF-β1:n ja TGF-β3:n, lisääntynyt ilmentyminen sekä mesenkymaalisen merkkiaineen vimentiinin lisääntynyt ilmentyminen osoittivat EMT:n ja CSC:n kaltaisen fenotyypin samanaikaisen etenemisen. Kantasoluisuutta havaittiin myös yhdestä hiiren kasvaimesta peräisin olevassa syöpäkilpirauhasen solulinjassa (nimeltään Marca-solut). Tässä solulinjassa havaitsimme myös, että Snailin yliekspressio aiheutti vimentiinin ilmentymisen ja kantamerkkiaineiden Oct4:n, Rex1:n ja CD15:n ylössäätelyn, ja solujen migraatiokyky parani. Osoitimme myös, että TGF-β1 kykeni indusoimaan Snailin ja vimentiinin ilmentymistä Marca-solujen kilpirauhassyöpälinjassa, mikä osoittaa EMT:n induktiota näissä soluissa, ja tätä EMT:n ja kantasolujen induktiota esti merkittävästi celastro, joka on neoplastisten solujen luonnollinen estäjä.

**Tulos**

Onko stemness peräisin kilpirauhassyöpäsoluista?

**Esimerkki 9.1195**

Hydrodynaaminen geeninsiirto on osoittautunut tehokkaaksi strategiaksi muussa kuin virusperäisessä geeniterapiassa hiirten maksassa, mutta se ei ole ollut yhtä tehokas sioilla. Syy tähän tehottomuuteen on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa käytettiin kirurgista strategiaa koko sian maksan sulkemiseksi in vivo.", "Tehostettua vihreää fluoresoivaa proteiinia (eGFP) sisältävää DNA-liuosta injektoitiin kahdessa eri laskimoinjektio-olosuhteessa (anterograd ja retrograd) käyttäen virtausnopeuksia 10 ja 20 \u2009 ml/s kummassakin tapauksessa, jotta voitaisiin tunnistaa parhaat geeninsiirto-olosuhteet. Geenin siirto- ja tiedon dekoodausvaiheita arvioitiin mittaamalla eGFP-DNA:n, mRNA:n ja proteiinin kopiomäärät 24\u2009h transfektion jälkeen. Lisäksi kultaisia nanohiukkasia (halkaisijat 4 ja 15 \u2009 nm) injektoitiin retrogradisesti (10 \u2009 ml/s), jotta elektronimikroskoopilla voitiin tarkkailla hiukkasen kykyä päästä hepatosyyttiin.", "Geenin siirtotaso oli korkeampi anterogradisella injektiolla, kun taas geeniekspression tehokkuus oli parempi retrogradisella injektiolla, mikä viittaa eroihin dekoodausprosesseissa. Näin ollen retrogradinen injektio välittää geenin transkriptiota (mRNA-kopio/solu), joka vastaa väli-ekspressiivisten proteiinien transkriptiota, mutta mRNA:n translaatio oli alhaisempi kuin harvinaisten proteiinien translaatio. Elektronimikroskooppi osoitti, että nanohiukkaset hepatosyytin sisällä olivat lähes yksinomaan halkaisijaltaan 4\u2009 nm.

**Tulos**

Rajoittaako alhainen RNA:n translaatioaktiivisuus hydrodynaamisen geeninsiirron tehokkuutta sian maksassa in vivo?

**Esimerkki 9.1196**

Tutkitaan signaalinmuuntimen ja transkription aktivaattorin 3 (STAT3) signaalireittiä, erityisesti STAT3:n asetylaatiota, angiotensiini II:n (Ang II) aiheuttamissa pro-fibroottisissa vasteissa munuaisten tubulaarisissa epiteelisoluissa.", "Käytettiin rotan munuaisten tubulaarista epiteelisolulinjaa (NRK-52E).". STAT3:n asetylaatiota ja fosforylaatiota sekä fibronektiinin, kollageeni IV:n ja transformoivan kasvutekijä-β1:n (TGF-β1) ilmentymistä tutkittiin Western blotting -menetelmällä. STAT3:n Tyr705-fosforylaation taso ja lokalisaatio havaittiin fluoresenssi-immunosytokemialla. Solut transfektoitiin p300-geeniä kantavalla plasmidivektorilla tai p300:aan kohdistuvalla siRNA:lla p300:n ilmentymisen säätelemiseksi.", "p300:n yliekspressio lisäsi merkittävästi STAT3:n asetylaatiota Lys685:llä, STAT3:n fosforylaatiota Tyr705:llä sekä TGF-β1:n, kollageeni IV:n ja fibronektiinin ilmentymistä soluissa. Solujen käsittely Ang II:lla (1 μmol/l) lisäsi merkittävästi STAT3:n fosforylaatiota Tyr705:ssä JAK2:n aktivaation kautta ja lisäsi annosriippuvaisesti fibronektiinin, kollageenin IV ja TGF-β1:n ilmentymistä. Esikäsittely kurkumiinilla, joka on JAK2:n ja p300:n estäjä, esti Ang II:n aiheuttamat vaikutukset. P300:n alentaminen vähensi merkittävästi STAT3:n asetylaatiota Lys685:llä ja poisti Ang II:n stimuloiman STAT3:n fosforylaation Tyr705:llä, kun taas solujen esikäsittely p300:n selektiivisellä inhibiittorilla C646 esti Ang II:n aiheuttaman STAT3:n ydintranslokaation ja TGF-β1:n, kollageeni IV:n ja fibronektiinin ilmentymisen. Solujen esikäsittely AG490:lla, JAK2:n estäjällä, esti selvästi Ang II:n indusoimaa STAT3:n fosforylaatiota Tyr705:ssä ja fibronektiinin ilmentymistä.

**Tulos**

Onko p300-riippuvainen STAT3-asetylaatio välttämätön angiotensiini II:n aiheuttamien pro-fibroottisten vasteiden kannalta munuaistubulusten epiteelisoluissa?

**Esimerkki 9.1197**

Tarkoituksena oli tarkastella retrospektiivisesti kemoterapian kanssa samanaikaisesti annettavan bevasitsumabin turvallisuutta ja kliinistä tehoa kiinalaisilla potilailla, joilla oli pitkälle edennyt ei-pienisoluinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSNSCLC).', 'Kiinan PLA:n yleissairaalassa 28. huhtikuuta 2009 ja 5. toukokuuta 2013 välisenä aikana kemoterapian ohella bevasitsumabia saaneiden 79 NSNSCLC-potilaan kliinisiä tietoja tarkasteltiin takautuvasti kliinisen tehon analysoimiseksi, mukaan lukien taudin hallintaaste (DCR), kokonaisvasteaste (ORR), taudin etenemisvapaa elossaoloaika (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), ECOG-pisteet ja turvallisuus.', 'ECOG-pisteet olivat 0-2. Lopulliseen katkaisupäivään (9. kesäkuuta 2013) mennessä 54 (68,4 %) potilaalla tauti oli edennyt ja 37 (46,8 %) oli kuollut. ORR oli 32,9 % ja DCR 83,5 %. Ensimmäisen, toisen ja kolmannen tai myöhemmän linjan hoitojen ORR oli 51,4 %, 25,0 % ja 12,5 %, ja DCR oli vastaavasti 94,3 %, 80,0 % ja 70,8 %. Median OS (mOS) oli 13,5 kuukautta ja PFS (mPFS) 5,83 kuukautta. Ensimmäisen, toisen ja kolmannen tai myöhemmän linjan hoitoja saaneiden potilaiden mOS oli 16,2, 10,9 ja 8,30 kuukautta, kun taas mPFS oli 7,27, 5,90 ja 5,17 kuukautta. Kemoterapiaan liittyviä haittatapahtumia olivat muun muassa myelosuppressio, oksentelu, maksan toimintahäiriö ja munuaisten toimintahäiriö, kun taas bevasitsumabiin liittyviä yleisiä vakavia haittatapahtumia olivat tromboemboliset ongelmat, ruoansulatuskanavan perforaatio ja reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä, jotka olivat hyvin hoidettavissa.

**Tulos**

Onko bevasitsumabi samanaikaisesti kemoterapian kanssa tehokas hoidettaessa kiinalaisia potilaita, joilla on pitkälle edennyt ei-pienisoluinen ei-pienisoluinen keuhkosyöpä?

**Esimerkki 9.1198**

Huolimatta kokonaisvaltaisen laadunhallinnan (TQM) mahdollisista hyödyistä monet terveydenhuollon organisaatiot ovat kohdanneet vaikeuksia sen täytäntöönpanossa. Tämän asiakirjan tarkoituksena on tutkia TQM:n menestyksekkään täytäntöönpanon esteitä Iranin terveydenhuollon organisaatioissa.", "Tutkimuksessa käytettiin sekatutkimusasetelmaa. TQM-ammattilaisten kanssa tehtiin syvähaastatteluja, jotta voitiin tutkia TQM:n täytäntöönpanon esteitä Iranin terveydenhuollon organisaatioissa. Lisäksi tähän tutkimukseen sisältyi kyselytutkimukseen perustuva tutkimus TQM:n onnistuneeseen muutokseen liittyvistä esteistä.", "TQM:n toteuttaminen ja sen vaikutukset riippuvat johtajien kyvystä omaksua ja mukauttaa sen arvot ja käsitteet terveydenhuollon ammatillisissa organisaatioissa. Iranilaisissa terveydenhuollon organisaatioissa epäonnistuneet TQM-pyrkimykset johtuvat siitä, että TQM:n toteuttamisessa ei ole omaksuttu kokonaisvaltaista lähestymistapaa, johtajien puutteelliset tiedot TQM:n toteuttamisesta, ylimmän johdon tiheä vaihtuvuus, huono suunnittelu, epämääräiset ja lyhytnäköiset parannustavoitteet, johdon ja työntekijöiden johdonmukaisen sitoutumisen ja osallistumisen puute TQM:n toteuttamiseen, yrityksen laatukulttuurin puute, tiimikeskeisyyden puute, jatkuvan koulutuksen puute ja asiakaskeskeisyyden puute. Henkilöresursseihin liittyvät ongelmat, kulttuuriset ongelmat ja strategiset ongelmat olivat tärkeimmät esteet TQM:n onnistuneelle täytäntöönpanolle.

**Tulos**

Toimiiko TQM Iranin terveydenhuollon organisaatioissa?

**Esimerkki 9.1199**

Synapsit ovat hermoviestintää varten suunniteltuja tyylikkäitä rakenteita, ja ne ovat henkisten toimintojemme rakennuspalikoita. Viime aikoina monissa tutkimuksissa on tuotu esiin, että synaptisiin proteiineihin liittyvät mutaatiot voivat johtaa sosiaalisen kognition toimintahäiriöihin. Dlgap2, joka koodaa yhtä postsynaptisen tiheyden (PSD) telineproteiinien pääkomponenttia, on käsitelty autismikirjon häiriöiden ehdokasgeeninä. Selvittääksemme Dlgap2:n toimintakyvyn menetyksestä johtuvaa synaptisen tasapainon häiriötä in vivo, loimme näin ollen Dlgap2 (-/-) -hiiriä tutkiaksemme niiden synaptista toimintaa ja sosiaalista käyttäytymistä koskevia fenotyyppejä.", "Dlgap2 (-/-) -hiirten luomista helpotettiin rekombinointiin perustuvalla menetelmällä, Cre-loxP-järjestelmällä ja sarjamuotoisella takaisinsekoituksella. Toistuvan käyttäytymisen määrittämiseksi käytettiin käänteisoppimista veden T-sulakkeessa. Kolmen kammion lähestymistehtävä, asukas-intruuderi-testi ja putkitehtävä suoritettiin mutanttihiirten sosiaalisen käyttäytymisen kuvaamiseksi. Dlgap2 (-/-) -hiirten orbitofrontaalisen aivokuoren (OFC) synapsien toiminnan ja rakenteen tutkimiseksi käytettiin aivokuoren synaptosomaalista fraktiota, Golgi-Cox-värjäystä, kokosoluelektrofysiologiaa ja läpäisyelektronimikroskopiaa.", "Dlgap2 (-/-) -hiirillä oli pahentunutta aggressiivista käyttäytymistä asukkaan sisäänheittotehtävässä ja lisääntynyttä sosiaalista dominanssia putkikokeessa". Lisäksi Dlgap2 (-/-) -hiirillä oli selvä reseptorien ja telineproteiinien väheneminen aivokuoren synapseissa. Dlgap2 (-/-) -hiiret osoittivat myös alhaisempaa selkärangan tiheyttä, pienikokoisen eksitatorisen postsynaptisen virran pienentynyttä huippuamplitudia ja PSD:n ultrastruktuurisia puutteita OFC:ssä.

**Tulos**

Osoittavatko autismiin liittyvän geenin Dlgap2 mutanttihiiret pahentunutta aggressiivista käyttäytymistä ja orbitofrontaalisen aivokuoren puutteita?

**Esimerkki 9.1200**

Seuraavan sukupolven sekvensoinnin (NGS) avulla voidaan ottaa näytteitä lukuisista virusmuunnoksista tartunnan saaneista potilaista. Tämä tarjoaa uudenlaisen mahdollisuuden edustaa ja tutkia C-hepatiittiviruksen (HCV) mutaatiomaisemaa yhden isännän sisällä.", "HCV:n E1/E2-alueen isännänsisäisiä variantteja otettiin laajasti näytteitä 58 kroonisesti infektoituneelta potilaalta. NGS-virhekorjauksen jälkeen kustakin näytteestä saatujen lukujen keskimääräinen määrä oli 3202 ja varianttien keskimääräinen määrä 464. Kunkin varianttiparin välinen etäisyys laskettiin ja jokaiselle potilaalle luotiin verkot, joissa jokainen solmu on variantti ja kaksi solmua yhdistetään linkillä, jos niiden välinen nukleotidietäisyys on 1. Työssä keskityttiin suuriin komponentteihin, joissa on > 5 % kaikista lukemista, jotka muodostavat keskimäärin 93,7 % kaikista potilaalta löydetyistä lukemista.

**Tulos**

Paljastuuko seuraavan sukupolven sekvensoinnilla isännän sisäisten HCV-varianttien laajoja verkostoja?

**Esimerkki 9.1201**

Transkription 3:n (Stat3) signaalinmuuntimen ja aktivaattorin rooli maksan fibroosissa on edelleen kiistanalainen. Koska maksan stellatesolut (HSC) ja transformoiva kasvutekijä-β1 (TGF-β1) ovat keskeisiä fibrogeneesin kannalta, tavoitteenamme oli selvittää TGF-β1-signaalin Stat3:n ristiinkytkennän mekanismi.", "Stat3:n, TGF-β1:n mRNA:n ja proteiinien ilmentymistä tutkittiin kroonista hepatiitti B:tä (CHB) sairastavien potilaiden maksakudoksessa ja dietylinitrosamiinin (DEN) aiheuttamassa rotan fibroosimallissa. Stat3:n aktivoinnin tai suppression vaikutusta TGF-β1-signalointiin HSC:ssä testattiin in vitro ja in vivo.", "Stat3:n ilmentyminen sekä TGF-β1 lisääntyivät CHB-potilailla ja DEN:n aiheuttaman fibroosin rottarotan mallissa. Tämä korreloi vahvasti fibroosin lisääntymisen kanssa. TGF-β1, joka on fibroosin välittäjä, lisääntyi Stat3:n vaikutuksesta, mutta sitä tukahdutettiin Stat3:n siRNA-välitteisellä RNA-kopioinnilla (siStat3) tai Janus-kinaasi 2:n estäjällä (AG490) sekä in vivo että in vitro. Stat3:n ristiinkytkentä TGF-β1-signaloinnilla on tärkeä rooli HSC:n aktivaatiossa ja fibroosiin liittyvien tuotteiden lisääntymisessä. TGF-β1 ei voisi saavuttaa profibrogeenisia sytokiini- ja anti-apoptoosiominaisuuksia ilman Stat3-aktivointia HSC:ssä.

**Tulos**

Pahentaako stat3-signaalin aktivointi TGF-β1:n ristisilloittumista maksan stellatesoluissa maksavauriota ja fibroosia?

**Esimerkki 9.1202**

Eotaksiiniproteiinit ovat mahdollinen terapeuttinen kohde allergisiin hengitystiesairauksiin liittyvän peribronkiaalisen eosinofilian hoidossa. Koska tulehdukseen liittyy usein lisääntynyt reaktiivisten happilajien (ROS) muodostuminen, hapetusstressi on astman mekaanisesti välttämätön tekijä. Astragaliini (kaempferoli-3-O-glukosidi) on flavonoidi, jolla on anti-inflammatorinen vaikutus ja jota on äskettäin löydetty persimon-lehdistä ja vihreän teen siemenistä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, että astragaliini esti endotoksiinin aiheuttamaa oksidatiivista stressiä, joka johti eosinofiliaan ja epiteelin apoptoosiin hengitysteissä.", "Hengitysteiden epiteelin BEAS-2B-solut altistettiin lipopolysakkaridille (LPS) ilman 1-20 μM astragaliinia ja 1-20 μM astragaliinia. Western blot- ja immunosytokemialliset analyysit tehtiin kohdeproteiinien induktion määrittämiseksi. Solu- ja ydinvärjäykset tehtiin myös ROS-tuotannon ja epiteelin apoptoosin määrittämiseksi.", "Kun hengitysteiden epiteelisoluja altistettiin 2 μg/ml LPS:lle, astragaliini, joka ei ollut myrkyllinen ≤ 20 μM, tukahdutti Tollin kaltaisen reseptori 4:n (TLR4) soluinduktiota ja ROS-tuotantoa, jota LPS lisäsi. Sekä LPS että H2O2 indusoivat epiteelin eotaksiini-1-ekspressiota, jonka astragaliini esti. LPS aktivoi ja indusoi epiteelisoluissa PLCγ1:tä, PKCβ2:ta ja NADPH-oksidaasin alayksiköitä p22phoxia ja p47phoxia, ja tällaista aktivoitumista ja induktiota vähennettiin astragaliinilla tai TLR4:n estolla, jotka antagonisoivat eotaksiini-1:n induktion. H2O2:n säätelemää JNK:n ja p38 MAPK:n fosforylaatiota vaimensi astragaliinin lisääminen epiteelisoluihin, kun taas tämä yhdiste lisäsi Aktin ja ERK:n epiteeliaktivaatiota. H2O2 ja LPS edistivät epiteelin apoptoosia, johon liittyi ydinkondensoitumista tai kaspaasi-3:n aktivoitumista, jota astragaliini vaimensi.

**Tulos**

Estääkö astragaliini hengitysteiden eotaksiini-1-induktiota ja epiteelin apoptoosia muokkaamalla oksidatiiviseen stressiin reagoivaa MAPK-signalointia?

**Esimerkki 9.1203**

A cross-sectional study in a general health examination.", "To investigate the relationship between brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and lumbar disk herniation (LDH).", "Lannerangan välilevytyrä (LDH) on merkittävä syy alaselkäkipuihin ja iskiasiin. Erilaisten vaskulaaristen riskitekijöiden, kuten lihavuuden, diabetes mellituksen ja tupakoinnin, on raportoitu olevan yhteydessä LDH:hen. BaPWV on subkliinisen ateroskleroosin varhainen indikaattori.", "BaPWV:n arviointia varten valittiin yhteensä 490 osallistujaa, joilla oli LDH, ja 490 osallistujaa, joilla ei ollut LDH:ta. BaPWV mitattiin automaattisella laitteella. LDH:n esiintyvyys laskettiin baPWV-tasojen kvartiilien perusteella. Moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi suoritettiin baPWV:n riskitekijöiden arvioimiseksi.", "LDH-potilailla oli merkitsevästi korkeammat baPWV-lukemat kuin muilla kuin LDH-potilailla (P<0,001). LDH:n esiintyvyys kasvoi asteittain baPWV-kvartiilien mukaan. Lisäksi baPWV-tasoilla oli taipumus kasvaa, kun fyysisen aktiivisuuden tiheys väheni. Moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että painoindeksi, matalan tiheyden lipoproteiinikolesteroli, fyysinen aktiivisuus ja systolinen verenpaine vaikuttivat osaltaan baPWV:n lisääntymiseen.

**Tulos**

Onko fyysinen aktiivisuus yhteydessä kohonneeseen valtimoiden jäykkyyteen potilailla, joilla on lannerangan välilevytyrä?

**Esimerkki 9.1204**

Tutkia muutoksia autoreaktiivisissa T-soluvasteissa PMP-22- ja P2-antigeeniä vastaan sekä T-solujen muistirepertuaarissa potilailla, joilla on krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia (CIDP), joka on saanut alkunsa toistuvasta suonensisäisestä immunoglobuliinihoidosta (IVIg).', 'Havainnointitutkimuksessa valmistimme kryosäilöttyjä ihmisen perifeerisen veren monosyyttejä 34 CIDP-potilaan (18 hoitoa aloittelevaa ja 16 IVIg-hoitoa ylläpitävää potilasta) ja 14 terveen kontrollin (ei-immuunineuropatiaa sairastava ja terve kontrolli) verestä. Hoitovaste määriteltiin kliinisen arvioinnin perusteella. Autoantigeenispesifinen T-soluvaste analysoitiin ELISPOT-määrityksellä (enzyme linked immunosorbent spot) ennen IVIg-hoidon aloittamista (lähtötaso) ja seurannassa. T-solujen muistin alaryhmät analysoitiin virtaussytometrisellä analyysillä.", "Myeliinistä peräisin olevan P2-spesifisen ja PMP-22-spesifisen IFN-γ:n tuottajien määrä lisääntyi IVIg-vasteissa verrattuna ei-vasteisiin ennen hoitoa, ja se väheni toistuvien IVIg-infuusiosyklien myötä. Hoitoon reagoivilla mutta ei-reagoivilla potilailla oli lähtötilanteessa korkeammat CD4 T-efektorimuistin (TEM) ja T-keskusmuistin taajuudet kuin IVIg-hoitoa ylläpitävillä potilailla ja kontrolleilla. Lisäksi IVIg-hoitoon liittyi CD8 TEM:n merkittävä väheneminen seurannassa.

**Tulos**

Vähentääkö tehokas suonensisäinen immunoglobuliinihoito autoreaktiivista T-soluvastetta CIDP-potilailla?

**Esimerkki 9.1205**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia itsekontrolloidun palautteen vaikutuksia introverttien ja ekstroverttien oppimiseen peräkkäisen ajoitukseen perustuvassa motorisessa tehtävässä.", "56 yliopisto-opiskelijaa valittiin Eysenckin persoonallisuuskyselylomakkeen avulla. He harjoittelivat motorista tehtävää, joka koostui tietokoneen näppäimistön näppäinten painamisesta tietyssä alueellisessa ja ajallisessa kuviossa. Koe koostui harjoittelu-, säilyttämis- ja siirtovaiheista. Osallistujat jaettiin neljään ryhmään, jotka muodostuivat persoonallisuuspiirteen (ekstraversio/introversio) ja palautteen antotiheyden tyypin (itseohjautuva/johdettu) yhdistelmästä.", "Tulokset osoittivat, että ryhmät, jotka harjoittelivat itseohjautuvassa aikataulussa, oppivat paremmin kuin ryhmät, jotka harjoittelivat ulkoisesti kontrolloidussa aikataulussa, F(1, 52) = 4.13, p < .05, eta2 = .07, persoonallisuuspiirteestä riippumatta.

**Tulos**

Parantaako itseohjautuva harjoittelu motorista oppimista introverttien ja ekstroverttien keskuudessa?

**Esimerkki 9.1206**

Vasemman eteisen paine ja sen korvike, keuhkokapillaarinen kiilapaine (PCWP), ovat tärkeitä diastolisen toiminnan määrittämisessä. Transthorakaalisen kaikukardiografian (TTE) merkitys diastolisen toiminnan arvioinnissa on vakiintunut hereillä olevilla henkilöillä. Tavoitteena oli arvioida PCWP:n ennustamisen tarkkuutta TTE:n ja transesofageaalisen kaikukardiografian (TEE) avulla sepelvaltimoleikkauksen aikana.', '27 aikuispotilaalle, joille tehtiin pumppupohjainen sepelvaltimoleikkaus, tehtiin samanaikaiset kaikukardiografiset ja hemodynaamiset mittaukset välittömästi ennen anestesiaa (TTE), anestesian ja mekaanisen ventilaation jälkeen (TTE ja TEE), johtimen poiston aikana (TEE) ja sydän- ja keuhkoverisuonitiehyydytyksestä irrotuksen jälkeen (TEE).', 'Kahdellakymmenellä potilaalla ejektiofraktio (EF) oli 0,5 tai suurempi. E/e' ja S/D-suhteita lukuun ottamatta kaikukardiografiset arvot muuttuivat kaikukardiografisten tutkimusten aikana. Potilailla, joilla oli alhainen EF, E-nopeus, hidastumisaika, keuhkovaltimon D-, S/D- ja E/e' -suhteet korreloivat hyvin PCWP:n kanssa ennen anestesiaa. Anestesian induktion jälkeen TTE:llä tai TEE:llä korrelaatiot olivat huonoja. Normaalin EF:n potilailla korrelaatiot olivat huonoja sekä TEE:n että TTE:n osalta kaikissa viidessä vaiheessa. Kaikukardiografisten arvojen herkkyys ja spesifisyys eivät olleet riittävän korkeita ennustamaan kohonnutta PCWP:tä lukuun ottamatta eteisten välisen septumin kiinteää käyräkuviota (käyrän alle jäävä pinta-ala 0,89, kun PCWP ≥ 17, ja 0,98, kun ≥ 18 mmHg) ja S/D alle 1 (käyrän alle jäävä pinta-ala 0,74, kun PCWP ≥ 17, ja 0,78, kun ≥ 18 mmHg).

**Tulos**

Ennustaako eteisen väliseinän liike mutta ei Doppler-arviointi kohonnutta keuhkokapillaarikiilapaineita sydänleikkauspotilailla?

**Esimerkki 9.1207**

Kroonisen spontaanin urtikarian (CSU) tarkka patogeneesi on edelleen tuntematon. CSU:n ja autoimmuunisairauksien, kuten Hashimoton taudin (HD), välillä on kuitenkin todettu olevan merkittävä yhteys. Tutkimme HD:n esiintyvyyttä CSU:n liitännäissairautena ja autoreaktiivisuuden esiintyvyyttä CSU-potilailla, joilla on HD.", "Kilpirauhasen autovasta-aineiden esiintymistä ja kilpirauhashormonipitoisuuksia tutkittiin 40 CSU-potilaalla, joilla oli urtikariaoireita > 4 viikkoa. Potilaat, joilla oli diagnosoitu HD, myös subkliininen HD, ja jotka tarvitsivat hoitoa, saivat kilpirauhashoitoa, ja heidän urtikariaoireidensa muutoksia tarkkailtiin. Lisäksi tehtiin autologinen seerumin ihotesti (ASST), jolla tutkittiin CSU:n ja autoreaktiivisuuden yhteyttä.", "40 CSU-potilaasta 11:llä diagnosoitiin HD, ja neljällä viidestä potilaasta, jotka saivat kilpirauhashoitoa ja suorittivat sen loppuun, nokkosihottumaoireet vähenivät huomattavasti hoidon aikana ja sen jälkeen. Lisäksi positiivisten ASST-tulosten osuus oli yleensä suurempi CSU-potilailla, joilla oli HD (5 potilasta 7:stä), kuin potilailla, joilla ei ollut HD (2 potilasta 6:sta).

**Tulos**

Onko Hashimoton tauti kroonisen spontaanin urtikarian yleinen liitännäissairaus ja pahentava tekijä?

**Esimerkki 9.1208**

Nuorten ja aktiivisten potilaiden acetabulumdysplasian hoitoon on ehdotettu erilaisia periacetabulaarisia osteotomioita. Asetabulaarinen dysplasia on yleistä naisilla ja harvinaista miehillä, joten miespotilaiden periacetabulaarisesta osteotomiasta on vain vähän raportteja. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää sukupuolten välisiä eroja leikkaustekniikoissa sekä radiografisissa ja kliinisissä tuloksissa.", "Vuosina 1989-2007 teimme 530 eksentristä rotaatioperäistä acetabulaarista osteotomiaa ja seurasimme heitä vuosittain yli viiden vuoden ajan. Tutkittavana oli 36 miespotilasta. Kontrolliryhmänä oli 72 naispotilasta, joiden ikä ja leikkausta edeltävä nivelrikko leikkaushetkellä oli sama. Arvioimme leikkausaikaa ja verenhukkaa, radiografisia parametreja, Harris Hip Score (HHS) -lonkkapistemäärää ja eloonjäämisastetta. Tutkimme kliinisiä ja radiografisia eroja miesten ja naisten välillä.", "Keskimääräinen leikkausaika oli miehillä 148 minuuttia ja naisilla 135 minuuttia. Leikkauksen aikainen verenvuoto oli miehillä 445 g ja naisilla 351 g. HHS parani leikkauksen jälkeen 94,1 pistettä miehillä ja 93,5 pistettä naisilla. Keskimääräinen CE-kulma parani 31,7° miehillä ja 35,1° naisilla. Keskimääräinen AHI oli leikkauksen jälkeen 90,8 % miehillä ja 94,1 % naisilla. Miespotilaiden eloonjäämisaste oli 92,8 % ja naispotilaiden 98,1 %.

**Tulos**

Vaikuttavatko sukupuolierot lonkkanivelen dysplasian hoidossa käytettävän eksentrisen rotaatio-osteotomian tuloksiin?

**Esimerkki 9.1209**

Vesikoureteraalisen refluksin (VUR) hoitoon vaikuttavia tunnettuja tekijöitä ovat refluksin aste, infektioiden esiintymistiheys, ikä ja sukupuoli. Hypoteesimme, että palveluntarjoajan mieltymyksillä on suuri yhteys hoitoon.", "Kansallisen laskutustietokannan, Faculty Practice Solutions Centerin, avulla analysoitiin monimuuttujaista logistista regressiomallia, jolla analysoitiin lasten urologien hoitomallien, potilaan iän, sukupuolen, yksi- tai molemminpuolisen taudin, vakuutustyypin, nefropatian esiintymisen ja rodun yhteyttä siihen, minkälaista VUR-hoitoa potilas saisi.", "Tunnistimme 59 lasten urologia, jotka hoitivat 7882 uutta refluksipotilasta vuosina 2009-2011. Tämän kolmen vuoden aikana kirurgien välillä oli suurta vaihtelua kirurgisen käytön suhteen (keskimäärin 50 %), mutta kunkin kirurgin kohdalla muutos oli minimaalinen (5 %). Jokaista 100 uutta refluksipotilasta kohden reimplantointikirurgian ja dekstranomeeri/hyaluronihappokopolymeerin (Deflux) injektion käytön mediaani oli 26 % ja 20 %. Ikä ennusti eniten kirurgista ja ei-kirurgista hoitoa, kun taas kirurgin aiempi Defluxin käyttöaste ennusti eniten leikkaustyyppiä. Myös vanhempi ikä, naissukupuoli ja valkoinen rotu lisäsivät Defluxin käytön todennäköisyyttä reimplantointiin verrattuna.

**Tulos**

Onko lääkärin mieltymyksillä merkitystä vesikoureteraalisen refluksin hoidossa?

**Esimerkki 9.1210**

Filaggriini (FLG) on sarveiskerroksen (SC-kerros) tärkein proteiinikomponentti, ja FLG:n toimintakyvyn menetysmutaatiot ovat altistava tekijä atooppiselle dermatiitille (AD). Aiemmissa Pohjois- ja Länsi-Euroopan lapsista tehdyissä kohorttitutkimuksissa on raportoitu FLG:n toimintahäviömutaatioiden esiintyvyydeksi 15,1-20,9 % AD-ryhmässä ja 5,8-13,0 % muissa kuin AD-ryhmissä.", "Selvittääksemme FLG:n toimintahäviömutaatioiden kantajien AD:n esiintyvyyden ja ilmasto-olosuhteiden välistä yhteyttä määrittelimme AD:n esiintyvyyden ja FLG:n toimintahäviö-mutaatioiden esiintymistiheyden Ishigakin saarella asuvassa lapsikohortissa. Ishigakin saarella on subtrooppinen ilmasto, jossa on korkea ilmankosteus (kuukausittainen keskiarvo 60,8-78,7 %) ja korkea lämpötila (kuukausittainen keskiarvo 18,5-29,4 °C) ympäri vuoden.", "Määritimme AD:n esiintyvyyden ja analysoimme kahdeksan FLG:n toimintahäviö-mutaation esiintyvyyttä japanilaisessa väestössä 721 lapsen kohorttia vastaan Kyushun yliopiston Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS) -kohortista. Vanhemmat antoivat suostumuksensa mutaatioanalyysiin lääkärintarkastusten yhteydessä vuosina 2001-2006.", "AD:n keskimääräinen esiintyvyys oli 7,3 % vuodessa, ja yhteensä 127 lapsella (17,6 %) diagnosoitiin AD vähintään kerran vuosina 2001-2006. Seerumin keskimääräinen IgE:n kokonaistaso erosi merkittävästi AD- ja ei-AD-ryhmien välillä (199,0 ja 69,0 IU/ml). Vaikka aiemmissa japanilaisissa FLG-mutaatiotutkimuksissa tunnistettiin viisi erilaista FLG:n toimintakyvyn menetyksen mutaatiota, FLG:n toimintakyvyn menetyksen mutaatioiden esiintymistiheys KIDS-kohortin lapsilla ei eronnut merkittävästi AD- ja ei-AD-ryhmien välillä (7,9 % ja 6,1 %; P=0,174).

**Tulos**

Ovatko filaggriinin loss-of-function-mutaatiot altistava tekijä atooppiselle ihottumalle subtrooppisen ilmaston Ishigakin saarella?

**Esimerkki 9.1211**

Tutkimuksessamme tutkitaan uudelleen intervalliperäisen paksusuolisyövän (I-CRC) esiintyvyyttä tarkastelemalla manuaalisesti yhden laitoksen paksusuolisyöpätapauksia.", "2-8 prosentilla potilaista, joilla on paksusuolisyöpä (CRC), diagnoosi tehdään 6-36 kuukauden kuluttua syöpättömästä kolonoskopiasta. Määrät määritetään usein yhdistämällä kolonoskopian päivämäärä syöpärekisteritietoihin.", "Tutkimme kaikki kolonoskopiat vuosilta 1993-2011. Nämä tutkimukset yhdistettiin Pennsylvanian syöpärekisterin tietoihin. Vastaavat taulukot tarkistettiin manuaalisesti. Määritimme, oliko paksusuolen syöpä "yleinen" tai, niiden potilaiden osalta, joilla oli aiempi kolonoskopia, oliko kyseessä intervalli- vai ei-intervalli- eli välivaiheen syöpä, joka perustui viimeisimmästä kolonoskopiasta kuluneeseen aikaan. Intervallitapausten osalta tunnistimme "hallinnolliset virheet", jotka saattoivat lisätä virheellisesti ilmoitettujen I-CRC:n määrää.", "Tutkimusjakson aikana tehtiin 43 661 kolonoskopiaa, joista 1147 (2,6 %) oli positiivisia CRC:n suhteen, kun jätettiin pois tapaukset (n=52), joissa potilailla oli IBD, aiempi leikkaus tai muu kuin adenokarsinoomainen pahanlaatuinen sairaus. Esiintyviä CRC:tä oli yhteensä 1062 (92,6 %). Ei-intervallisia CRC:tä (diagnosoitu yli 36 kuukauden kuluttua indeksi-kolonoskopiasta) oli 40:llä (3,5 %). Potentiaalisia I-CRC-tapauksia oli 45 (3,9 %). Manuaalisen tarkistuksen jälkeen 21 tapausta todettiin kuitenkin hallinnollisiksi virheiksi. Näin ollen I-CRC:n löytäneiden kolonoskopioiden tarkka osuus oli 2,1 % (95 %:n luottamusväli 1,5 %-3,2 %).

**Tulos**

Yliarvioiko hallinnollinen tietokantatutkimus paksusuolensyövän määrän?

**Esimerkki 9.1212**

Sisäsyntyisen immuunijärjestelmän proteiinilla C1q on kaksoisrooli kroonisessa tulehdussairaudessa eli ateroskleroosissa. Komplementin aktivoituminen C1q:n kautta pahentaa ateroskleroottisen leesion patologiaa taudin myöhemmissä vaiheissa. Taudin alkuvaiheessa C1q on kuitenkin suojaava. Oletamme, että C1q:n komplementista riippumattomat toiminnot osallistuvat makrofagien tulehduspolarisaation uudelleenohjelmointiin.", "Tutkittiin C1q:n vaikutusta makrofagien tulehdusreaktioihin oxLDL:n puhdistumisen aikana. Sytokiinien muutokset geeni- ja proteiinitasolla mitattiin kvantitatiivisella PCR:llä ja ELISA-määrityksellä.", "C1q moduloi sytokiinien ilmentymistä Raw264.7-makrofageissa oksLDL:n nauttimisen aikana. C1q alensi pro-inflammatoristen sytokiinien IL-1β ja IL-6 tasoja, kun taas anti-inflammatorisen sytokiinin IL-10 tasot nousivat. Lisäksi NFκB-luciferaasi-geenireportteritestistä saadut tiedot viittaavat siihen, että C1q estää NFκB:n aktivoitumista lipoproteiinien puhdistumisen aikana makrofageissa, mikä on yksi mekanismi, jolla C1q alentaa pro-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa.

**Tulos**

Edistääkö komplementtiproteiini C1q makrofagien anti-inflammatorista M2-kaltaista polarisaatiota aterogeenisten lipoproteiinien puhdistumisen aikana?

**Esimerkki 9.1213**

Suurten kasvojen luisten vikojen korjaaminen mikroverisuonisiirteiden avulla edellyttää laajaa leikkausta, jotta muoto ja toiminta saadaan täysin palautettua. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on mitata virtuaalisten suunnitelmien ja leukojen ja kasvojen rekonstruktion todellisten tulosten välistä vastaavuutta.", "Tähän retrospektiiviseen kohorttitutkimukseen osallistui 30 koehenkilöä, joille tehtiin leukojen ja kasvojen rekonstruktio preoperatiivisen virtuaalisen suunnittelun avulla. Virtuaalisen suunnitelman ja todellisen lopputuloksen välisiä parametreja, kuten defektin kokoa, sijaintia, kulmaa ja siirrettyjen segmenttien tilavuutta, verrattiin parittaisella t-testillä.", "Siirrettiin yhteensä 63 luusegmenttiä. Keskimääräiset erot virtuaalisen suunnittelun ja postoperatiivisen tilanteen välillä olivat defektin koon osalta 1,17 mm (95 %:n luottamusväli (CI) (-,21-2,56 mm); p\u2009=\u20090.094), resektiotasojen osalta 1,69 mm (95 %:n CI (1,26-2,11); p\u2009=\u20090.033) ja 10,16° (95 %:n CI (8,36°-11,96°); p\u2009<\u20090.001) sekä luovuttajasegmenttien tasojen osalta 10.81° (95 % CI (9,44°-12,17°); p\u2009<\u20090.001) Segmenttien suuntautuminen poikkesi 6,68° (95 % CI (5,7°-7,66°); p\u2009<\u20090.001) virtuaalisesta suunnitelmasta; segmenttien pituus poikkesi -0.12 mm (95 % CI (0,89-0,65 mm); ei merkitsevä (n.s.)), kun taas tilavuus erosi 73,3 % (95 % CI (69,4-77,6 %); p\u2009<\u20090.001). Siirrettyjen segmenttien ja jäljellä olevan luun välinen etäisyys oli 1,49 mm (95 % CI (1,24-1,74); p\u2009<\u20090.001) ja segmenttien välinen etäisyys 1,49 mm (95 % CI (1,16-1,81); p\u2009<\u20090.001).

**Tulos**

Saavutetaanko monimutkaisen pään ja kaulan rekonstruktion virtuaalisella suunnittelulla tyydyttävä vastaavuus todellisten tulosten ja virtuaalimallien välillä?

**Esimerkki 9.1214**

Infliksimabin antaminen potilaille, joilla on akuutti vaikea haavainen paksusuolitulehdus (ASUC) (pelastushoito), voi vähentää varhaisen kolektomian määrää (12 kuukauden kuluessa), mutta pitkäaikaisen kolektomian määrä on näillä potilailla sama kuin ennen biologisia lääkkeitä. Infliksimabin puoliintumisaika on lyhyempi ASUC-potilailla kuin potilailla, joilla on ei-vaikea UC, joten terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi saatetaan tarvita tiheämpää annostelua.", "Teimme retrospektiivisen analyysin 50:stä sairaalahoitoon otetusta potilaasta, jotka saivat infliksimabia steroidiresistenttiin ASUC:iin yhdessä akateemisessa yliopistokeskuksessa syyskuusta 2005 vuoteen 2013. Vuonna 2011 otettiin käyttöön infliksimabin nopeutettu annostelustrategia; vertasimme tavanomaisen ja nopeutetun annostelun tuloksia. Yhdelle potilasryhmälle (n \xa0= 35) annettiin infliksimabin vakioannostusohjelma, minkä jälkeen lääkettä annettiin 0, 2 ja 6 viikon välein ja sen jälkeen 8 viikon välein. Toinen ryhmä (n \xa0= 15) sai nopeutettua hoitoa, ja se sai kolme infliksimabi-annosta induktioannosta 24 päivän mediaanijakson aikana. Kolektomian määrää verrattiin ryhmien välillä induktio- ja seuranta-aikana.", "Ryhmien välillä ei ollut eroja C-reaktiivisen proteiinin, albumiinin tai hemoglobiinin mediaanitason lähtötilanteessa. Kolektomian osuus induktiohoidon aikana oli merkittävästi pienempi nopeutetussa hoidossa (6,7 %, 1 15:stä) kuin vakiohoidossa (40 %, 14 35:stä) (Fisherin tarkka testi, P\xa0= 0,039). Vakiohoitoon liittyi lyhyempi aika kolektomiaan (log-rank-testi, P\xa0= .042). Induktiohoidon loppuun saattaneiden potilaiden myöhempi kolektomian tarve oli ryhmien välillä samanlainen seuranta-aikana. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että induktiohoidon onnistumiseen itsenäisesti liittyvät tekijät olivat albumiinipitoisuus (g/l) hoidon alkaessa (P\xa0= .003) ja nopeutettu annosteluohjelma (P\xa0= .03).

**Tulos**

Vähentääkö nopeutettu infliksimabi-induktiohoito varhaisen kolektomian tarvetta potilailla, joilla on akuutti vaikea haavainen koliitti?

**Esimerkki 9.1215**

Dehydroepiandrosteronin (DHEA) on osoitettu parantavan immuunitoimintaa ja eloonjäämistä kokeellisessa sepsiksessä. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin DHEA:n vaikutusta suolen leukosyyttien rekrytointiin kokeellisen sepsiksen aikana ottaen huomioon sukupuoleen (uros, naaras ja munasarjakarsitut naaraseläimet) ja ortovanadaattia (OV) käyttävään yhdistelmähoitoon liittyvät tekijät kahdessa sepsismallissa.", "Urosrotille tehtiin paksusuolen ascendens stenttiperitoniitti (CASP) tai endotoksemia. DHEA:ta annettiin kokeellisen sepsiksen induktion jälkeen. Muutokset leukosyyttien tarttuvuudessa ja kapillaariperfuusiossa (mitattuna suolen funktionaalisena kapillaaritiheytenä - FCD) arvioitiin intravitaalimikroskopialla. DHEA lisäsi leukosyyttien tarttuvuutta lähtötilanteessa kontrollieläimissä, mutta vähensi leukosyyttien tarttuvuutta ja lisäsi FCD:tä urospuolisilla eläimillä, joilla oli CASP. Nämä vaikutukset havaittiin myös DHEA:lla käsitellyillä munasarjojen poistoleikatuilla naarasrotilla, joilla oli CASP. Vastaavasti DHEA:n anto vähensi endotoksemiamallissa suolen laskimoihin tarttuvien leukosyyttien määrää 30 %. DHEA:n ja OV:n yhdistelmähoito vähensi merkittävästi leukosyyttien tarttumista suolen laskimoihin ja paransi FCD:tä.

**Tulos**

Vähentääkö dehydroepiandrosteronin ja ortovanadaatin yhdistelmä suoliston leukosyyttien rekrytointia kokeellisen sepsiksen malleissa?

**Esimerkki 9.1216**

Monilla ortopedian aloilla potilaat, joilla on enemmän psykologista stressiä, raportoivat huonommista kipua ja toimintakykyä koskevista itsearvioinneista. Tämä vaikutus voi johtaa odotettua alhaisempiin lähtötason tuloksiin yleisillä potilaan ilmoittamilla tulosasteikoilla, jopa sellaisilla asteikoilla, joihin ei perinteisesti katsota liittyvän psykologista komponenttia.", "Tässä tutkimuksessa pyritään vastaamaan seuraaviin kysymyksiin: (1) Liittyvätkö korkeammat psykologisen ahdistuksen tasot kliinisesti merkittäviin eroihin lähtötason tuloksissa kipua mittaavalla VAS-mittarilla, yksinkertaisella olkapäätestillä ja American Shoulder and Elbow Surgeonsin pistemäärällä potilailla, joille tehdään artroskopinen rotaattorikierukan korjaushoito? (2) Onko psykologinen ahdistus edelleen negatiivinen ennustaja olkapään lähtötason pisteytykselle, kun muut kliiniset muuttujat on kontrolloitu?", "Kahdeksankymmentäviisi potilasta, joilla oli täyspaksu rotaattorikierukan repeämä, otettiin prospektiivisesti mukaan. Psykologinen ahdistus kvantifioitiin Distress Risk Assessment Method -kyselylomakkeella. Potilaat täyttivät lähtötilanteen itsearvioinnit, joihin kuuluivat kivun VAS-mittari, Simple Shoulder Test ja American Shoulder and Elbow Surgeonsin pistemäärä. Jokaisesta potilaasta kirjattiin ikä, sukupuoli, BMI, tupakointi, American Society of Anesthesiologists -luokitus, repeämän koko ja repeämän vetäytyminen. Bivariaattisia korrelaatioita ja monimuuttujaisia regressiomalleja käytettiin arvioitaessa psykologisen ahdistuksen vaikutusta potilaan itsearviointiin olkapään kivusta ja toiminnasta.", "Ahdistuneilla potilailla oli korkeammat VAS-arvot lähtötilanteessa (6,7 [95 % CI, 4,4-9,0] vs. 2.9 [95 % CI, 2.3-3.6], p\xa0=\xa00.001) ja alhaisemmat lähtötason Simple Shoulder Test (3.7 [95 % CI, 2.9-4.5] vs. 5.7 [95 % CI 5.0-6.4], p\xa0=\xa00.001) ja American Shoulder and Elbow Surgeons -arvot (39 [95 % CI, 34-45] vs. 58 [95 % CI, 53-63], p\xa0<\xa00.001). Ahdistus oli edelleen yhteydessä korkeampiin VAS-pisteisiin (p\xa0=\xa00.001) ja matalampiin Simple Shoulder Test (p\xa0<\xa00.001) ja American Shoulder and Elbow Surgeons (p\xa0<\xa00.001) -pisteisiin, kun ikä, sukupuoli, BMI, American Society of Anesthesiologists -luokitus, tupakointitilanne, repeämän suuruus ja repeämän vetäytyminen oli kontrolloitu.

**Tulos**

Vaikuttaako psykologinen stressi negatiivisesti olkapään toiminnan itsearviointiin potilailla, joilla on kiertäjäkalvosimen repeämä?

**Esimerkki 9.1217**

Kasvit, sieni-endofyytit ja muuttuva ympäristö ovat vuorovaikutuksessa keskenään muodostaen toisiinsa kietoutuneen verkoston. Tässä tutkimuksessa arvioidaan FE:n Acremonium strictum ja kuivuuskäsittelyn ei-additiivisia ja vuorovaikutteisia vaikutuksia Atractylodes lancea -istukkaisiin.", "Soveltamalla FE:itä (At. lancean meristemiviljelyt, Ac. strictum -sienen inokulaatio ja istukkaiden akklimatisointi) ja kuivuuskäsittelyä (säännöllinen kastelu, lievä kuivuus, ankara kuivuus) luotiin At. lancea -ramettien tutkimusjärjestelmä eri käsittelyissä. Istukkaiden fysiologiset reaktiot ja kasvun perusominaisuudet mitattiin ja analysoitiin 12 päivän kuivuuskäsittelyn aikana. Vaikka kuivuus ja FE:n läsnäolo vaikuttivat taimien ominaisuuksiin eriasteisesti, näiden kahden vuorovaikutteiset vaikutukset olivat selvempiä. Erityisesti lievässä kuivuuskäsittelyssä FE antoi taimille kuivuuden sietokykyä lisäämällä lehtien liukoisia sokereita, proteiineja, proliinia ja antioksidanttista entsyymiaktiivisuutta, vähentämällä plasmalemman hapettumisastetta ja lisäämällä isännän absisiinihappotasoa ja juuren ja verson suhdetta. Säännöllisen kastelun tai ankaran kuivuuden yhteydessä nämä vaikutukset eivät olleet merkittäviä.

**Tulos**

Rajoittaako kuivuusaste sieni-endofyytin suotuisia vaikutuksia Atractylodes lanceaan?

**Esimerkki 9.1218**

H3K9-metylaatio on yksi heterokromatiinin muodostumisen ja transkriptionaalisen tukahduttamisen kannalta olennaisista histonin posttranslationaalisista modifikaatioista. Viime aikoina useat tutkimukset ovat osoittaneet, että H3K9-metylaatio säätelee negatiivisesti tyypin I interferonivastetta.", "Raportoimme EHMT1- ja EHMT2-spesifisten kemiallisten inhibiittoreiden käytöstä CML-solulinjojen herkistämiseksi interferoni- ja imatinibihoidoille. EHMT1:n ja EHMT2:n estäminen BIX01294:llä parantaa IFNα2a:n sytotoksisuutta neljässä CML-solulinjassa, K562-, KCL22-, BV173- ja KT1-soluissa. Kromatiinin immunoprecipitaatiomääritys osoittaa, että BIX01294-hoito tehostaa tyypin I interferonivasteeseen vähentämällä H3K9me2:ta interferonin stimuloimien geenien promoottoreissa. Lisäksi BIX01294-hoito lisää IFNα2a- ja imatinibivälitteistä apoptoosia CML-solulinjoissa. Lisäksi tietomme viittaavat siihen, että EHMT1:n ja EHMT2:n ilmentymistaso korreloi käänteisesti tyypin I interferonireagoinnin kanssa CML-solulinjoissa.

**Tulos**

Herkistääkö euchromaattisen histonimetyylitransferaasi 1:n ja 2:n estäminen krooniset myelooiset leukemiasolut interferonihoidolle?

**Esimerkki 9.1219**

Tietokonetomografian (CT) korvaavia kuvia voidaan tuottaa ultralyhyen kaikuajan (UTE) magneettikuvaussekvensseistä radiaalisella k-avaruuden näytteenotolla. Näitä CT-korvauskuvia voidaan käyttää tavallisina CT-kuvina PET-vaimennuksen korjauksessa ja sädehoidon annoslaskelmissa. Rinnakkaiskuvaus mahdollistaa magneettiresonanssikuvien (MR) nopeamman hankinnan hyödyntämällä vastaanottokelan elementtien herkkyyseroja. Tässä tutkimuksessa selvitetään, voidaanko ei-kartesiittista rinnakkaiskuvantamisen rekonstruktiota käyttää lyhyemmillä tutkimusaikoina tuotettujen CT-korvaavien kuvien parantamiseen.", "Kirjoittajat käyttivät ruudukkoa ja kahta ei-kartesiittista rinnakkaiskuvantamisen rekonstruktiomenetelmää, SPIRiTiä ja CG-SENSEä, rekonstruoidakseen säteittäisen UTE- ja gradienttikaikutsun (GE) tiedot 23 potilaan pään kuviksi. Kunkin potilaan kuvat rekonstruoitiin koko aineistosta ja useista alinäytteenotetuista aineistoista. Osanäytteistetyissä aineistoissa simuloitiin lyhyempiä hankinta-aikoja, koska ne sisälsivät vähemmän radiaalisia k-avaruuden poikkileikkauksia (1000, 2000, 3000, 5000 ja 10 000 poikkileikkausta) kuin koko aineisto (30 000 poikkileikkausta). Kunkin potilaan, rekonstruktiomenetelmän ja piikkien lukumäärän yhdistelmän osalta rekonstruoituja UTE- ja GE-kuvia käytettiin CT-korvikkeen luomiseen. Kutakin CT-korvauskuvaa verrattiin saman potilaan todelliseen CT-kuvaan.", "CT-korvauskuvan ja CT:n CT-lukumäärän välinen keskimääräinen absoluuttinen poikkeama pieneni SPIRiT:tä käytettäessä verrattuna gridding-rekonstruktioon. Vähennys oli kuitenkin pieni, ja CT-korvausalgoritmi ei rekonstruktiomenetelmästä riippumatta ollut herkkä kohtalaiselle osanäytteenotolle (≥ 5000 kuvapistettä). Vaikeammassa alinäytteenotossa (≤ 3000 pinnaa), joka vastaa alle minuutin pituisia hankinta-aikoja, CT-korvauksen laatu heikkeni kaikilla rekonstruktiomenetelmillä, mutta SPIRiT:n avulla keskimääräinen absoluuttinen poikkeama pieneni jopa 25 Hounsfieldin yksikköä verrattuna ruudukkoon perustuvaan rekonstruktioon.

**Tulos**

Onko rinnakkaiskuvantamisella rekonstruoiduista MR-kuvista johdettu cT-korvaus?

**Esimerkki 9.1220**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia hypoteesia, jonka mukaan pitkittyneeseen kalvojen repeämiseen (PROM) liittyy napanuoraveren erytropoietiinipitoisuuksien (EPO) nousu, joka on verrannollinen kalvojen repeämisen kestoon.", "Tämä tutkimus on prospektiivinen, poikkileikkauksellinen, havainnoiva (ei-interventionaalinen) kohorttitutkimus, joka koskee äiti-lapsi-pareja. Mukaanottokriteerit olivat seuraavat: aktiivinen synnytys, johon liittyi tai ei liittynyt kalvojen repeytymistä, ja emättimellisesti synnytetyt vastasyntyneet. Tutkimuksesta suljettiin pois lapset, joilla oli merkittäviä tekijöitä, joiden tiedettiin liittyvän sikiön erytropoieesin mahdolliseen lisääntymiseen.", "Tutkimukseen osallistui yhteensä 40 äiti-lapsi-paria. EPO:han ei vaikuttanut kalvojen repeämisen kesto, ja se korreloi merkitsevästi ainoastaan äidin painoindeksin kanssa.

**Tulos**

Onko lisääntynyt ydintyneiden punasolujen määrä pitkittyneessä kalvojen repeämässä ei ole erytropoietiinipohjainen?

**Esimerkki 9.1221**

Vahvistetaan, että tulehduksen vakavuus voi edistää koliittiin liittyvää paksusuolen ja peräsuolen syöpää (CAC), ja tutkitaan STAT3-signaalireitin toimintaa CAC:ssa.", "CAC:n hiirimallin kehittämiseksi käytettiin mutageenista ainetta atsoksimetaania (AOM) ja pro-inflammatorista ainetta dekstraanin natriumsulfaattisuolaa (DSS).". Muuttamalla DSS:n pitoisuutta (0, 1 % ja 2 %) kehitettiin hiirimalli, jossa tulehduksen vakavuusaste oli erilainen, ja verrattiin karsinogeneesin riskiä näiden ryhmien välillä. STAT3-signaalireitin ilmentyminen havaittiin immunohistokemiallisella värjäyksellä.", "Tulehduksen vaikeusasteen arvioinnissa taudin aktiivisuusindeksi, histopatologiset tulehduspisteet ja tulehdusta edistävien kemokiinien, kuten TNF-α, IL-6 ja IL-12, ilmentyminen korkeamman tulehdusvasteen ryhmässä oli korkeampi kuin matalamman tulehdusvasteen ryhmässä. Kolorektaalikasvaimen ilmaantuvuus oli 100 % (12/12) korkeamman tulehdusvasteen ryhmässä ja 58,3 % (7/12) alemman tulehdusvasteen ryhmässä, ja näiden kahden ryhmän välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (P<0,05). Kerrannaisuus (kasvainten lukumäärä/paksusuolen kasvain) oli 12,5±0,5 korkeamman tulehdusvasteen ryhmässä ja kerrannaisuus oli 6,6±1,0 alemman tulehdusvasteen ryhmässä, ja näiden kahden ryhmän välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (P<0,001). Kasvaimen kuormitus (kasvaimen läpimittojen summa hiirtä kohti) korkeamman tulehdusvasteen ryhmässä oli 44,2±2,4 mm ja alemman tulehdusvasteen ryhmässä vain 18,7±2,7 mm, ja näiden kahden ryhmän välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (P<0,0001). Lisäksi p-STAT3:n (Tyr705) ilmentyminen oli korkeamman tulehdusvasteen ryhmän koliitti-kudoksessa suurempaa kuin matalamman tulehdusvasteen ryhmän kudoksessa.

**Tulos**

Edistääkö [ Tulehdus paksusuolen paksusuolisyövän kehittymistä ]?

**Esimerkki 9.1222**

Suuren fruktoosin saannin on ehdotettu olevan keskeinen tekijä, joka aiheuttaa ei-alkoholista rasvamaksasairautta (NAFLD), mutta näyttö laajoista epidemiologisista tutkimuksista puuttuu.", "Tutkimme fruktoosin saannin ja NAFLD:n välistä poikkileikkausyhteyttä käyttämällä rasvamaksaindeksiä (FLI) ja NAFLD:n maksan rasvoittumisen pistemäärää (NAFLD liver fat score).", "Helsingin syntymäkohorttitutkimuksessa tutkittiin 2003 suomalaista vuosina 1943-1944 syntynyttä helsinkiläistä miestä ja naista, jotka olivat osallistuneet kliiniseen terveystarkastukseen vuosina 2001-2004. Koulutetut tutkimushoitajat mittasivat painon, pituuden ja vyötärönympäryksen, ja painoindeksi laskettiin. Laboratoriohenkilökunta otti paastoverta triglyseridien ja γ-glutamyylitransferaasin mittauksia varten. FLI ja NAFLD-maksarasvapisteet laskettiin näiden mittausten perusteella. Fruktoosin ja muun ravinnon tavanomainen saanti viimeisen vuoden aikana arvioitiin validoidun ja standardoidun 131-kohtaisen ruokailutiheyskyselylomakkeen avulla. Tiedot analysoitiin poikkileikkauksena käyttäen logistista regressiomallinnusta tilastollisella ohjelmistolla.", "Iän, sukupuolen ja energiansaannin mukaan mukautetussa mallissa korkeimpaan fruktoosin saantikvartikkeliin (vaihteluväli: 29,2-88.0 g/d) oli pienempi riski sairastua NAFLD:hen FLI:n (OR: 0,56; 95 % CI: 0,42, 0,75; P-trendi < 0,001) ja NAFLD-maksarasvapisteytyksen (OR: 0,72; 95 % CI: 0,53, 0,99; P-trendi < 0,001) avulla arvioituna kuin pienimmän saantikvartiilin (vaihteluväli: 2,2-15,2 g/d) osallistujilla. Tämä yhteys säilyi koulutustason, tupakoinnin, fyysisen aktiivisuuden ja muiden ruokavaliomuuttujien mukauttamisen jälkeen vain FLI:n osalta (OR: 0,68; 95 % CI: 0,47, 0,84; P-trendi < 0,05).

**Tulos**

Onko suurempi fruktoosin saanti käänteisesti yhteydessä ei-alkoholisten rasvamaksasairauksien riskiin iäkkäillä suomalaisilla aikuisilla?

**Esimerkki 9.1223**

Diabeettinen retinopatia on yleinen diabeettinen silmäsairaus, joka johtuu verkkokalvon gangliosolujen (RGC) muutoksista. Useat tutkimukset viittaavat siihen, että hapetusstressillä on merkitystä diabeettisen retinopatian patogeneesissä aikuisilla. Formononetiini on flavoni, jolla on voimakkaita antioksidanttisia ominaisuuksia ja jota esiintyy luonnostaan eri kasveissa ja kiinalaisessa lääketieteessä. Tässä tutkimuksessa on pyritty tutkimaan formononetiinin antioksidatiivisia vaikutuksia RGC-5-solujen H2O2:n aiheuttamaan apoptoosiin.", "Verkkokalvon gangliosolujen (RGC) altistaminen ilmoitetuille formononetiini- ja H2O2-pitoisuuksille 24 tunnin ajan, analysoitiin MTT-määrityksellä. Solut värjättiin Annexin V-FITC:llä ja PI:llä, analysoitiin virtaussytometrialla. Superoksidi-anionien, malondialdehydin (MDA, lipidiperoksidaation merkkiaine), 8-hydroksi-2-deoksiguanosiinin (8-OHdG, oksidatiivisen DNA-vaurion indikaattori) ja MnSOD:n (mangaanisuperoksididismutaasin) aktiivisuus mitattiin sarjoilla.", "Formononetiini vähensi vetyperoksidin (H2O2) aiheuttamaa apoptoosia ja paransi oksidatiivisen stressin indikaattoreiden tasoja tai aktiivisuutta. Formononetiini esti myös ydintekijä-kappaB:n (NF-κB) aktivoitumista, joka on merkittävä transkriptiotekijä RGC-5:n apoptoosille.

**Tulos**

Vaimentaako formononetiini vetyperoksidin ( H2O2 ) aiheuttamaa apoptoosia ja NF-κB-aktivoitumista RGC-5-soluissa?

**Esimerkki 9.1224**

Zuo-Jin-Wan (ZJW), perinteisen kiinalaisen lääketieteen kaava, on todettu olevan tehokas syöpään liittyvää lääkeresistenssiä vastaan. Tässä tutkimuksessa tutkittiin ZJW:n vaikutusta hankittuun oksaliplatiiniresistenssiin ja PI3K/Akt/NF-κB-reittiin in vitro.", "Testasimme ZJW:n annos-vastesuhdetta lääkeresistenssin kumoamiseen CCK-8-määrityksellä ja virtaussytometria-analyysillä in vitro. P-gp:n, MRP-2:n, LRP:n ja ABCB1:n mRNA:n proteiini-ilmentymistä arvioitiin Western blotilla ja kvantitatiivisella RT-PCR:llä. PI3K/Akt/NF-κB-reitin toimintaa tutkittiin myös ZJW:n kanssa tai ilman ZJW:tä, mukaan lukien Aktin, IκB:n, p65:n ja niiden fosforylaatio-ekspressio.", "Havaitsimme, että ZJW lisäsi merkittävästi kemoterapeuttisten lääkkeiden herkkyyttä ja lisäsi oksaliplatiinin (L-OHP) aiheuttamaa solujen apoptoosia aika- ja annosriippuvaisesti.". Lisäksi sekä ZJW että PI3K-spesifinen inhibiittori (LY294002) tukahduttivat Aktin (Ser473) ja NF-κB:n fosforylaatiota, mikä on välttämätöntä PI3K/Akt/NF-κB-reitin aktivoinnissa. ZJW:n vaikutus lääkeresistenssin kumoamiseen ja Aktin (Ser473) ja NF-κB:n fosforylaation tukahduttamiseen heikkeni sen jälkeen, kun HCT116/L-OHP-soluja oli käsitelty PI3K/Akt-aktivaattorilla.

**Tulos**

Kumoaako zuo Jin Wan P-gp-välitteisen lääkeresistenssin estämällä PI3K/Akt/NF-κB-reitin aktivoitumista?

**Esimerkki 9.1225**

Määrittää, onko potilailla, joilla on patologinen, lääketieteellinen munuaistauti, joka määritellään todisteina munuaisvaurioon viittaavista patologisista poikkeavuuksista ei-neoplastisissa osittaisnefrektomianäytteissä, huonompi toiminnallinen lopputulos robottiavusteisen osittaisen nefrektomian jälkeen.", "Kuusikymmentä potilasta, joilla oli ja 101 potilasta, joilla ei-neoplastisissa munuaisnäytteissä ei ollut todettu patologista munuaistautia, arvioitiin sen selvittämiseksi, onko robottiavusteisen osittaisen nefrektomian jälkeisessä postoperatiivisessa lopputuloksessa eroja.". Moninkertaisella lineaarisella regressiomallinnuksella arvioitiin munuaistoiminnan varhaiseen ja myöhäiseen heikkenemiseen vaikuttavia tekijöitä.', 'Nämä kaksi ryhmää olivat samanlaisia kaikkien preoperatiivisten parametrien suhteen. Sekä potilailla, joilla oli patologinen munuaistauti että potilailla, joilla ei ollut patologista munuaistautia, sairaalahoidon pituus, verensiirtojen määrä ja komplikaatioiden määrä oli samanlainen. Glomerulussuodatusnopeuden prosentuaalinen muutos oli samanlainen potilailla, joilla oli patologinen munuaistauti, ja potilailla, joilla ei ollut patologista munuaistautia (-8,8 % vs. -12,2 %, p=0,194). Potilailla, joilla oli patologinen munuaissairaus, oli vähemmän kroonisen munuaissairauden nousua kuin potilailla, joilla ei ollut munuaissairautta (18,3 % vs. 39,6 %, p=0,006). Lisääntyvä ikä (p=0,030) ja korkeampi preoperatiivinen glomerulussuodatusluku (p=0,044) ennustivat munuaistoiminnan huonompaa myöhäistä prosentuaalista heikkenemistä, kun taas pidempi lämmin iskemia-aika ennusti myöhäistä kroonisen munuaissairauden nousua (p=0,043).

**Tulos**

Onko potilailla, joilla on patologisesti osoitettu munuaistauti, samanlainen munuaisten toiminnan heikkeneminen robottiavusteisen osittaisen nefrektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.1226**

Teimme diffuusiotensorikuvantamis- (DTI) ja magneettiresonanssispektroskopiatutkimuksia (MRS) ryhmälle potilaita, joilla oli subakuutti sklerosoiva panencefaliitti (SSPE), arvioidaksemme patologista prosessia, joka on fenotyyppisen vaihtelun taustalla.", "SSPE:tä sairastavat potilaat, joille tehtiin magneettiresonanssikuvaus, johon sisältyi DTI- ja MRS-tutkimuksia, arvioitiin SSPE:n pisteytysjärjestelmällä määritetyn kliinisen tilan sekä iän ja kehitystason mukaisilla testeillä määritellyn psyykkisen iän mukaan. Fraktionaalisen anisotropian (FA) ja näennäisen diffuusiokertoimen (ADC) arvoja ja metaboliittien suhdelukuja verrattiin molempien aivopuoliskojen frontaalisen periventrikulaarisen valkean aineen, parieto-okzipitaalisen periventrikulaarisen valkean aineen ja globus palliduksen välillä kontrolli- ja SSPE-ryhmien välillä sekä SSPE-alaryhmien välillä.', 'Kontrolli- (n = 18) ja SSPE-ryhmät (n = 39) erosivat toisistaan kaikissa DTI- ja MRS-parametreissa lukuun ottamatta FA:ta, koliinia (Cho) ja Cho/kreatiinia (Cr). SSPE-tapauksissa ADC oli korkeampi ja N-asetylaaspartaatti (NAA), NAA/Cho ja NAA/Cr alhaisempi kaikilla kiinnostuksen kohteena olevilla alueilla, mikä viittaa solukatoon. Taudin etenemisnopeus ja neurologinen vaje näyttivät olevan yhteydessä ADC:n kohoamisen ja NAA:n vähenemisen asteeseen: ryhmässä, jossa oli vakava kokonaisvaltainen heikkeneminen, oli alhaisin NAA (230,75 ± 197,97 pihtimäisessä minorissa), ja nopeaan etenemiseen liittyi akuutti NAA:n väheneminen.

**Tulos**

Onko hermosolujen menetys subakuutin sklerosoivan panencefaliitin varhainen osa?

**Esimerkki 9.1227**

Sepelvaltimoiden kalkkeutuminen (CAC) on ateroskleroosin merkittävä piirre, ja se liittyy sydän- ja verisuonitapahtumiin. In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että osteoprotegeriineillä (OPG) ja osteokalsiinilla (OC) on kalkkiutumista estävä vaikutus verisuonen seinämässä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia CAC:n ja seerumin luubiomarkkereiden yhteyttä tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä.", "Tutkimme 50 henkilöä, joilla oli tyypin 2 diabetes. CAC-kuvantaminen suoritettiin monitietokonetomografialla. CAC-pisteet ≥10 Agatston-yksiköissä ilmaistuna katsottiin epänormaaleiksi. OC-, alikarboksyloituneen OC:n (ucOC) ja OPG:n pitoisuudet määritettiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä.", "Epänormaaleja CAC-pistemääriä todettiin 64 prosentilla tutkimuskohortista. OPG-pitoisuudet olivat merkitsevästi koholla (5,5 ± 2,0 pmol/l vs. 4,2 ± 1,7 pmol/l; P = .026) niillä, joilla oli epänormaali CAC-pistemäärä. OC:n tai ucOC:n osalta ei havaittu yksimuuttujaisia eroja. Logistiset regressioanalyysit osoittivat, että seerumin OPG-pitoisuuden nousu liittyi merkitsevästi CAC-pistemäärän nousuun (kertoimen suhde 3,324; 95 %:n luottamusväli 1,321-8,359; P = .011). Diabeteksen pidempi kesto oli merkitsevä kovariaatti (P = .026), kun taas lopullisessa mallissa merkitsemättömiä kovariaatteja olivat ikä, sukupuoli, systolinen verenpaine, painoindeksi, insuliiniresistenssi, joka määritettiin insuliiniresistenssin homeostaasimallin arvioinnilla, leptiini, adiponektiini ja glykeeminen kontrolli. Mallin Nagelkerke R2 oli 0,66. Kumpikaan OC tai ucOC ei ollut merkittävästi yhteydessä kohonneisiin CAC-pisteisiin.

**Tulos**

Onko osteoprotegerin parempi seerumin biomarkkeri sepelvaltimoiden kalkkeutumiselle kuin osteokalsiinin käyttö tyypin 2 diabeteksessa?

**Esimerkki 9.1228**

Oletimme, että vuosittainen vaihtelu siinä, kuinka paljon luukarttaa täytettiin selkärangan kiinnostuksen kohteena olevan alueen (ROI) alaosassa, vaikuttaa merkittävästi selkärangan luun mineraalitiheyden (BMD) mittauksen vaihteluun.", "Yhteensä 110 selkärangan BMD-arvoa, joiden luukartoituksessa oli puutteita alaosassa, analysoitiin uudelleen, ja ainoa muutos oli suoran viivan piirtäminen manuaalisesti ROI:n alaosan poikki ja luukartan täyttäminen.', 'Pinta-alan, luun mineraalipitoisuuden ja BMD:n keskimääräinen (SD) muutos koko selkärangan osalta, kun luukartan pohja täytettiin, oli 0,919 (0,411) cm2, 0,201 (0,121) g ja -0,0098 (0,0043) g/cm2, ja kaikki muutokset olivat merkitseviä (P<.0001). Suurin yksittäinen muutos selkärangan kokonais-BMD:ssä uudelleenanalyysin yhteydessä oli 0,0238 g/cm2, joka oli lähellä keskuksemme vähiten merkittävää muutosta (LSC) 0,026 g/cm2. Tämän analyysin muutoksesta johtuvan vaihtelun kvantifioimiseksi laskimme LSC(fill):n, jossa skannausparit koostuivat samasta skannauksesta ennen ja jälkeen selkärangan luukartan pohjan täyttämisen ilman muita muutoksia. Pelkästään selkärangan alaosan puuttuvan luukartan uudelleenanalyysistä johtuva LSC(fill) oli 0,021 g/cm2 , mikä viittaa huomattavaan vaihteluun, joka johtuu selkärangan alaosan kartoituksen vaihtelusta.

**Tulos**

Vaikuttaako epäjohdonmukaisuus selkärangan luukartan alaosan täyttämisessä raportoituun selkärangan luun mineraalitiheyteen?

**Esimerkki 9.1229**

Krooninen ajoittainen hypobaarinen hypoksia (CIHH) suojaa sydäntä iskemian/reperfuusion (I/R) vaurioilta. Tässä tutkimuksessa tutkittiin kalsiumhomeostaasin mekanismia ja Na(+)/Ca(2+)-vaihtimen (NCX) roolia CIHH:n sydäntä suojaavassa vaikutuksessa kehittyvillä rotilla.", "Vastasyntyneille urosrotille annettiin CIHH-käsittelyä tai ei käsittelyä (kontrolli) hypobaarisessa kammiossa, joka simuloi 3000 metrin korkeutta 42 päivän ajan. Eristettyjen sydänten vasemman kammion toimintaa arvioitiin 30 minuutin iskemian ja 60 minuutin reperfuusion jälkeen. Sydäninfarktin koko, solunsisäinen Ca(2+)-pitoisuus ([Ca(2+)]i), Na(+)-Ca(2+)-vaihtimen virrat (I(Na/Ca)) kammiomyosyyteissä ja NCX1-proteiinitaso sarkolemalikalvolla määritettiin.", "Sydämen toiminnan palautuminen I/R:n jälkeen parani ja sydäninfarktin koko pieneni CIHH-rotilla kontrollirottiin verrattuna (p<0,05). Näitä vaikutuksia heikensivät Bay K8644, L-tyypin Ca(2+)-kanavan agonisti, tai ryanodiini, sarkoplasmisen retikulumin Ca(2+)-kanavan reseptorin aktivaattori. Lisäksi [Ca(2+)]i:n lisääntyminen I/R:n aikana vaimennettiin CIHH-rotilla, mutta tämä vaikutus kumottiin Bay K8644:llä tai proteiinikinaasi C:n (PKC) estäjällä kelertriinillä. I(Na/Ca) pieneni ja INa/Ca:n käänteispotentiaali siirtyi kohti negatiivista potentiaalia simuloidun iskemian aikana kontrollikardiomyosyyteissä (p<0,05). NCX1-proteiinin ilmentymisen esto I/R:n aikana oli pienempi CIHH-rotilla kuin kontrollirotilla (p<0,05).

**Tulos**

Parantaako krooninen ajoittainen hypobaarinen hypoksia iskemian/reperfuusion aiheuttamaa kalsiumylikuormitusta sydämessä Na/Ca2+-vaihtimen kautta kehittyvillä rotilla?

**Esimerkki 9.1230**

Diffuusiopainotteista magneettikuvausta (DWI) on käytetty neurokirurgisessa käytännössä pääasiassa aivometastaasien erottamiseen abskessista ja glioomasta. Muista kiinteän elimen syövistä ja etäpesäkkeistä on saatu näyttöä siitä, että DWI:tä voidaan käyttää ennusteen ja hoitovasteen biomarkkerina. Siksi tutkimme aivometastaasien ja niiden peritumoraalisen alueen DWI-ominaisuuksia, jotka on kirjattu preoperatiivisesti, ja suhteutimme ne potilaiden hoitotuloksiin.", "Retrospektiivinen analyysi 76 tapauksesta, jotka oli leikattu yhdessä laitoksessa ja joissa DWI oli tehty preoperatiivisesti 1,5T:llä. Näennäisen diffuusiokertoimen (ADC) kartat tuotettiin standardiprotokollia käyttäen. Lukemat otettiin kasvaimesta, peritumoraaliselta alueelta ja aivojen ja kasvaimen rajapinnasta. Potilaiden tulokset olivat kokonaiselossaoloaika ja aika paikalliseen uusiutumiseen.", "Vähimmäis-ADC yli 919,4 × 10(-6) mm(2)/s etäpesäkkeen sisällä ennusti pidempää kokonaiselossaoloaikaa riippumatta liitännäishoidoista. Tämä ei johtunut pelkästään primaarisyöpätyyppien välisistä eroista, koska vaikutus havaittiin jopa 36 potilaan alaryhmässä, jolla oli sama primaari, ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Diffuusion muutosta kasvaimen rajan yli ja peritumoraalisiin aivoihin mitattiin "ADC-siirtymäkertoimella" eli ATC:llä, ja se ennusti voimakkaammin kuin pelkät ADC-lukemat. Metastaaseilla, joiden diffuusion muutos oli jyrkkä rajan yli (ATC > 0,279), oli lyhyempi kokonaiselossaoloaika kuin niillä, joiden reuna oli diffuusimpi. ATC oli ainoa kuvantamismittaus, joka ennusti itsenäisesti kokonaiselossaoloaikaa monimuuttuja-analyysissä (riskisuhde 0,54, 95 % CI 0,3-0,97, p = 0,04).

**Tulos**

Ennustavatko aivometastaasin diffuusiopainotteisen magneettikuvauksen ominaisuudet aivojen rajapinnassa potilaiden tuloksia?

**Esimerkki 9.1231**

Proteasomaalisen toiminnan heikkeneminen on patogeeninen tekijä useissa sydämen proteiinisairauksissa, ja se voi lopulta johtaa sydämen vajaatoimintaan. Proteasomaalisen toiminnan menetys johtaa usein suurten proteiiniaggregaattien kertymiseen. Ubikitiiniproteasomijärjestelmä (UPS) on ensisijaisesti vastuussa soluproteiinien hajoamisesta, ja vaikka ubikitinaation roolia tässä prosessissa on tutkittu hyvin, ylimääräisen translaation jälkeisen modifikaation, SUMOylaation, toimintaa proteiinien laadunvalvonnassa ei täysin tunneta.', 'Määritettiin ubikitiinikonjugaatioentsyymi 9:n (UBC9), pienen ubikitiinin kaltaisen modifioijaa konjugoivan entsyymin, merkitys sydänlihassolujen proteiinien laadunvalvonnassa.', 'UBC9:n merkityksen määrittämiseksi käytettiin Gain- ja Loss-of-function-menetelmiä. UBC9:n yliekspressio paransi UPS:n toimintaa kardiomyosyyteissä, kun taas UBC9:n tyrehdyttäminen pienellä häiritsevällä RNA:lla aiheutti merkittäviä aggregoituneen proteiinin kertymiä. UPS:n toimintaa ja suhteellista aktiivisuutta analysoitiin käyttämällä UPS-reporttiproteiinia, joka koostuu lyhyestä degronista, CL1, joka on fuusioitu vihreän fluoresoivan proteiinin (GFPu) COOH-terminaaliin. Tämän jälkeen UBC9:n vaikutuksia UPS:n toimintaan testattiin proteotoksisessa desmiiniin liittyvän kardiomyopatian mallissa, jonka aiheutti kardiomyosyytti-spesifinen mutaatiomutaation αB-kristallin CryAB(R120G) ilmentyminen. CryAB(R120G)-ekspressio johtaa aggregaattien muodostumiseen ja heikentyneeseen proteasomaaliseen toimintaan. UBC9-adenoviruksen ja CryAB(R120G)-viruksen yhteisinfektio vähensi proteotoksisia seurauksia ja pienensi aggregaattien kokonaispitoisuuksia. Sitä vastoin UBC9:n tyrmäys vähensi merkittävästi UPS:n toimintaa mallissa ja johti aggregaattipitoisuuksien kasvuun.

**Tulos**

Tarvitaanko sumo E2 -entsyymi UBC9:ää tehokkaaseen proteiinien laadunvalvontaan kardiomyosyyteissä?

**Esimerkki 9.1232**

Multippeliskleroosissa (MS-tauti) patologisissa tutkimuksissa on todettu huomattavaa demyelinaatiota ja hermosolujen häviämistä selkäytimen harmaassa aineessa (GM). Selkäytimen GM:n poikkeavuuksia ja niiden mahdollisia toiminnallisia vaikutuksia on kuitenkin tutkittu vain vähän in vivo -tutkimuksella, jossa käytetään magneettikuvausta yhdistettynä kliiniseen arviointiin.", "Tutkimukseen osallistui terveitä kontrolleja (HC) ja henkilöitä, joilla oli kliinisesti eristetty oireyhtymä (CIS), relapsoiva remissio (RR) ja sekundaarisesti etenevä MS-tauti (SP). Kaikille koehenkilöille tehtiin 3 T:n selkäydinmagneettinen magneettikuvaus, jossa mitattiin selkäytimen poikkipinta-ala ja diffuusiotensorikuvantamisen mittarit GM:ssä sekä posteriorisissa ja lateraalisissa pylvään valkean aineen radoissa käyttäen kiinnostuksen kohteena olevien alueiden analyysia. Fyysinen vammaisuus arvioitiin käyttämällä laajennettua vammaisuuden asteikkoa (EDSS) ja MS-taudin toiminnallisen yhdistelmäasteikon motorisia komponentteja. Laskimme MS- ja HC-tautien väliset erot ANOVA:lla ja yhteydet vammaisuuteen lineaarisella regressiolla.", "Tähän tutkimukseen osallistui 113 henkilöä.", "113 henkilöä: 30 kontrollihenkilöä, 21 CIS-tautia, 33 RR-tautia ja 29 SPMS-tautia. Selkäytimen radiaalinen diffusiviteetti (RD), fraktionaalinen anisotropia ja keskimääräinen diffusiviteetti GM:ssä ja takimmaisissa pylväissä olivat merkittävästi poikkeavampia SPMS:ssä kuin RRMS:ssä. Selkäytimen GM RD (β=0,33, p<0,01) ja selkäytimen pinta-ala (β=-0,45, p<0,01) olivat riippumattomasti yhteydessä EDSS:ään (R(2)=0,77); selkäytimen GM RD oli myös riippumattomasti yhteydessä 9-reikäiseen tappitestiin (β=-0,33, p<0,01) ja ajastettuun kävelyyn (β=-0,20, p=0,04).

**Tulos**

Liittyvätkö selkäytimen harmaan aineen poikkeavuudet multippeliskleroosin sekundaariseen etenemiseen ja fyysiseen invaliditeettiin?

**Esimerkki 9.1233**

Kolmasosa ei-pienisoluisesta keuhkosyövästä (NSCLC) sairastaa iäkkäitä potilaita paikallisesti pitkälle edenneessä (LA) vaiheessa. Induktiohoidosta, jota seuraa kuratiivinen lähestymistapa, on tulossa LA-NSCLC:n hoitostandardi.", "Vertailimme induktiosytostaattihoidon tai solunsalpaajasädehoidon tehoa ja sietokykyä, jota seuraa leikkaus tai lopullinen sädehoito nuoremmilla (N=64) ja vanhemmilla (N=44) yli 70-vuotiailla LA-NSCLC-potilailla.", "Iäkkäillä potilailla oli yleensä huonompi suorituskyvyn lähtötilanne, ja heillä esiintyi enemmän IIIB-luokan kasvaimia ja levyepiteelikasvaimia. Ikäryhmien välillä ei kuitenkaan havaittu merkittäviä eroja vasteessa, leikkauskelpoisuudessa tai taudittomassa ja kokonaiselossaolossa koko sarjassa eikä resektoitujen potilaiden alaryhmässä. Asteen 3-4 toksisuus oli yleensä vähäisempää iäkkäillä potilailla.

**Tulos**

Heikentääkö ikä yhdistettyjen induktiohoitojen tehoa tai sietokykyä paikallisesti edenneessä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä?

**Esimerkki 9.1234**

Onnistuneet syöpähoidot edellyttävät yhä useampien yhdisteiden eristämistä luonnollisista lähteistä. Niinpä olemme tutkineet jäkälälajien Parmelia sulcata Taylor ja Usnea filipendula Stirt metanolisten uutteiden antiproliferatiivisia/apoptoottisia vaikutuksia ihmisen keuhkosyöpäsoluihin (A549, PC3), maksasyöpäsoluihin (Hep3B) ja rotan glioomasoluihin (C6).", "Antiproliferatiivisia vaikutuksia seurattiin MTT- ja adenosiinitrifosfaatti-elinkestävyysmäärityksillä, kun taas geenitoksista aktiivisuutta tutkittiin komet-määrityksellä. Lisäksi suoritettiin solukuolematila- ja apoptoosimäärityksiä (fluoresenssivärjäys, kaspaasin pilkkoma sytokeratiini 18, kaspaasi-3-aktiivisuus ja PARP-hajautuminen).", "Otteet tuottivat populaatiokasvua estäviä vaikutuksia annosriippuvaisesti (1,56-100 μg/ml) indusoimalla apoptoosin kaltaista solukuolemaa. Tämä johti siihen, että linjoissa esiintyi pyknoottisia solunytimiä. Lisäksi solulinjoissa havaittiin merkittävää geneettisten vaurioiden lisääntymistä, mikä osoittaa, että DNA-vaurio saattoi olla vastuussa apoptoottisesta solukuolemasta.

**Tulos**

Aiheuttavatko parmelia sulcata Taylor ja Usnea filipendula Stirt apoptoosin kaltaista solukuolemaa ja DNA-vaurioita syöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.1235**

LV-hypertrofia (LVH) on yleistä aorttaläpän vaihdon jälkeen, ja siihen liittyy usein liitännäissairauksia, kuten verenpainetauti, liikalihavuus, munuaisten vajaatoiminta ja proteesin ja potilaan välinen epäsuhta (PPM). Vielä ei kuitenkaan tiedetä, voivatko muut biologiset mekanismit vaikuttaa LVH:n syntyyn AVR:n jälkeen. Lisäkilpirauhashormonilla (PTH) voi olla merkitystä LVH:ssa. Tällä hetkellä ei kuitenkaan tiedetä, liittyykö PTH LVH:hon AVR:n läpikäyneillä potilailla.", "Tässä poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin 195 potilasta keskimäärin 8 ± 3,5 vuotta AVR:n jälkeen. LV:n toimintaa ja massaa arvioitiin Doppler-kaikukardiografialla. PTH:n, 25-hydroksivitamiini D:n (25-OHD), kalsiumin ja fosfaatin pitoisuudet plasmassa mitattiin.", "AVR:n jälkeen LVH:ta oli 102 potilaalla (52 %). Yksimuuttuja-analyyseissä PTH-veritaso oli yhteydessä LV-massaan (LVMi) ja LVH:hon. Kun muut riskitekijät oli korjattu, kohonnut PTH oli edelleen yhteydessä LVMi:hen (p=0,003) ja LVH:han (p=0,02). Veren 25-OHD-pitoisuudet ja munuaisten toiminta (GFR) olivat puolestaan itsenäisesti ja käänteisesti yhteydessä PTH:n veripitoisuuteen.

**Tulos**

Onko lisäkilpirauhashormoni yhteydessä LV-massaan aorttaläpän vaihdon jälkeen?

**Esimerkki 9.1236**

Epäsymmetrinen solunjakautuminen (ACD) on keskeinen prosessi, joka mahdollistaa erilaisten solutyyppien syntymisen tarkkaan määritellyin aikoina ja paikoissa. Drosofiassa hermoston esiasteiden solut tukeutuvat voimakkaasti ACD:hen hermoston eri solutyyppien synnyttämiseksi. Drosofiassa on tunnistettu konservoitunut proteiinikoneisto, joka säätelee ACD:tä, mutta sitä, miten tämä koneisto toimii mahdollistaakseen erilaisten solupatojen muodostumisen, ei täysin ymmärretä.", "Tunnistaaksemme muita ACD:hen tarvittavia proteiineja, olemme suorittaneet in\xa0vivo live imaging RNAi-seulan, jolla etsittiin geenejä, jotka vaikuttavat Numbin epäsymmetriseen jakautumiseen Drosofilan aistielinten esiasteiden soluissa. Tunnistimme Banderuolan (Bnd), joka on olennainen solupolarisaation, karan suuntautumisen ja proteiinien epäsymmetrisen lokalisoitumisen säätelijä Drosophilan hermosolujen esiasteiden soluissa. Geneettiset ja biokemialliset kokeet osoittavat, että Bnd toimii yhdessä kalvoassosioituneen kasvainsuppressorin Discs-large (Dlg) kanssa luodakseen antagonistisia kortikaalisia alueita ACD:n aikana. Bnd:n estäminen vahvistaa voimakkaasti dlg-fenotyyppiä ja aiheuttaa massiivisia aivokasvaimia molempien geenien knockdownin yhteydessä. Koska myös nisäkkäiden Bnd:n ja Dlg:n homologit ovat vuorovaikutuksessa keskenään, Bnd:n toiminta saattaa olla konservoitunut selkärankaisilla, ja se saattaa myös säädellä solupolariteettia korkeammissa organismeissa.

**Tulos**

Sääteleekö konservoitunut levyjen suurten sidekumppani Banderuola epäsymmetristä solunjakautumista Drosophilassa?

**Esimerkki 9.1237**

PINK1-Parkin-reitillä tiedetään olevan tärkeä rooli mitokondrioiden dynamiikan, liikkuvuuden ja laadunvalvonnan säätelyssä. Tämän reitin aktivoitumisen voivat käynnistää erilaiset solun stressisignaalit, jotka aiheuttavat mitokondrioiden vaurioita. Sitä, miten tämä reitti havaitsee mitokondriovaurion eri tasot ja välittää sen mukaisesti solun kohtaloa koskevia päätöksiä, ei tunneta täysin.", "Tässä esitämme todisteita siitä, että PINK1-Parkinilla on sekä sytoprotektiivisia että proapoptoottisia tehtäviä. PINK1-Parkin toimii molekyylikytkimenä, joka sanelee solun kohtaloa koskevia päätöksiä vasteena erilaisille solun stressitekijöille. Solut, jotka altistuvat vakaville ja korjaamattomille mitokondrioita vaurioittaville aineille, kuten valinomysiinille, voivat kokea PINK1-Parkin-riippuvaisen apoptoosin. Valinomysiinin aikaansaama proapoptoottinen vaste liittyy Mcl-1:n hajoamiseen. PINK1 fosforyloi Parkinin suoraan sen Ubl-domeenin Ser65:ssä ja käynnistää sen E3-ligaasiaktiivisuuden aktivoitumisen autokatalyyttisen mekanismin kautta, joka vahvistaa sen E3-ligaasiaktiivisuutta Mcl-1:tä kohtaan.

**Tulos**

Käynnistääkö pINK1 Parkinin autokatalyyttisen aktivaation solun kohtaloa koskevien päätösten määrittämiseksi?

**Esimerkki 9.1238**

Solu-matriisiadheesioiden arkkitehtuurin ja toiminnan taustalla on monimutkainen verkosto oletettuja molekyylivuorovaikutuksia. Useimmat näistä vuorovaikutuksista on todettu yhteisimmunoprecipitaatiotutkimuksissa, joissa on käytetty ekspressoituja komponentteja, mutta vain harvat niistä on osoitettu tai karakterisoitu toiminnallisesti elävissä soluissa.", "Esittelemme fluoresenssivaihtelumenetelmiä, joilla voidaan määrittää korkealla alueellisella ja ajallisella resoluutiolla, "milloin" ja "missä" molekyylikompleksit muodostuvat ja niiden stoikiometria syntymässä olevissa adheesioissa (NA). Keskitymme integriiniin assosioituneisiin molekyyleihin, jotka ovat osallisina integriinin aktivoitumisessa ja integriini-aktiini-kytkennässä NA:ssa, ja osoitamme, että nämä molekyylit muodostavat integriinin sisältäviä komplekseja hierarkkisesti itse adheesion sisällä. Integriini ja kindliini muodostavat molekyylikompleksin heti, kun adheesiot ovat näkyvissä; taliini, vaikka se on myös läsnä jo varhain, liittyy integriini-kindliini-kompleksiin vasta sen jälkeen, kun NA:t ovat muodostuneet ja vastauksena myosiini II:n aktiivisuuteen. Lisäksi taliinin ja vinkuliinin assosiaatio edeltää integriini-kindliniinikompleksin muodostumista. Lopuksi α-aktiniini tulee NA:iin ajoittain ja klustereina, jotka assosioituvat ohimenevästi integriinien kanssa. Näiden molekyylien absoluuttinen määrä ja stoikiometria vaihtelee tutkittujen molekyylien välillä ja muuttuu adheesioiden kypsyessä.

**Tulos**

Muodostuvatko integriiniin liittyvät kompleksit hierarkkisesti ja vaihtelevalla stoikiometrialla syntymässä olevissa adheesioissa?

**Esimerkki 9.1239**

Ihmisillä glukokortikoidien aiheuttama osteoporoosi on yleisin lääkkeiden aiheuttaman osteoporoosin syy. Viimeaikaiset kliiniset tiedot viittaavat siihen, että glukokortikoidihoito lisää nikamamurtumien riskiä lyhyen hoitojakson aikana. Tämän vuoksi tässä tutkimuksessa pyrittiin tutkimaan nikamaluuta glukokortikoidien aiheuttaman postmenopausaalisen osteoporoosin rottien mallissa.", "Viisikymmentä Sprague-Dawley-rottaa jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään: 1) käsittelemättömät kontrolliryhmät, 2) sham-operoitu ryhmä ja 3) munasarjojen poiston jälkeen hoidetut rotat, joita hoidettiin glukokortikoidilla (deksametasonilla) kolmen kuukauden ajan (3M) toipumisen jälkeen molemminpuolisesta munasarjojen poistosta. Osteoporoottinen luustotila määritettiin kultaisen standardin mukaisen kaksoisenergia-röntgenabsorptiometrian (DEXA) avulla. Selkärangat tutkittiin µCT:llä, histologisella analyysillä, mRNA-ekspressioanalyysillä ja biomekaanisella puristustestillä. Muita systeemisiä vaikutuksia tutkittiin biokemiallisesti seerumin merkkiaineanalyysin avulla.", "Deksametasonihoito osoitti 3M:ssä merkittävästi alhaisempaa luun mineraalitiheyttä munasarjojen poistetuilla rotilla verrattuna sham-operoituun kontrolliin (p < 0,0001) in vivo DEXA:lla analysoituna. Lisäksi Z-pisteet saavuttivat -5,7-tason selkärangassa, mikä osoittaa vakavaa osteoporoottista luustotilaa. Puristusvakauden biomekaaninen testaus osoitti alhaisempaa toiminnallista pätevyyttä (p < 0,0001) hoidettujen rottien selkärangassa. µCT-analyysi osoitti luun tilavuuden tiheyden merkittävää vähenemistä (BV/TV%; p < 0,0001), merkittävästi lisääntynyttä trabekulaarista välimatkaa (Tb.Sp; p < 0,0001), trabekulaaristen lukumäärän vähenemistä (Tb.N; p < 0,001) ja trabekulaaristen rakenteiden täydellistä häviämistä glukokortikoidilla hoidetuilla munasarjojen poistoleikkausrotilla. Histologinen analyysi osteoblastien ja osteoklastien aktiivisuudesta osoitti korkeampaa luukataboliaa, joka näkyi osteoklastien lukumääränä TRAP:n avulla (p < 0,019), ja matalampaa luukataboliaa, joka näkyi ALP-värjäytyneenä alueena (p < 0,035). 3M:n seerumianalyysi osoitti merkittävää nousua osteokalsiinin (p < 0,0001), osteopontinin (p < 0,01) ja insuliinin (p < 0,001) määrässä. Molekyylimarkkereiden ilmentymisanalyysi nikamavartalossa osoitti alhaisemman ilmentymisen tenaskiini C:ssä OVX-steroidi-eläimillä 3M:ssä.

**Tulos**

Aiheuttaako lyhytaikainen glukokortikoidihoito selkärangan osteoporoosia munasarjojen poistetuilla rotilla?

**Esimerkki 9.1240**

Aikuisten hankitulle lattajalan epämuodostumalle on ominaista keskijalan abduktio ja mediaalisen pitkittäiskaaren romahtaminen. Lateraalipylvään pidentävät osteotomiat korjaavat ensisijaisesti abduktiovirheitä, mutta siirteen muodon vaikutus muodonmuutokseen ja etujalkaterän kuormitukseen on epäselvä. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa siirteen muodon ja kapenevuuden vaikutus epämuodostuman korjaukseen ja etujalkaterän kuormitusmekaniikkaan kuolleen ruumiin litteäjalkaisessa mallissa.", "Litteäjalkaista epämuodostumaa simuloitiin 18 ruumiista otetulla näytteellä. Kullekin näytteelle tehtiin lateraalisen pylvään pidentävä osteotomia kolmion, puolisuunnikkaan ja suorakulmaisen siirteen avulla. Kunkin testausolosuhteen aikana mitattiin talonavikulaarinivelen kulmat ja etujalkaterän plantaarinen paine.", "Kukin siirteen muoto korjasi talonavikulaarinivelen abduktio- ja dorsifleksiovirheitä. Siirteen muoto vaikutti koronaalisen tason korjaukseen, ja vähemmän kapenevat trapetsimaiset ja suorakulmaiset siirteet ylikuormittivat etujalkaterän lateraalipuolta verrattuna ehjään tilaan. Kapenevampi kolmionmuotoinen siirre ei aiheuttanut lateraalista siirtymää etujalkaterän paineissa. Etujalkaterän plantaariset paineet korreloivat vahvasti talonavicular abduktiokorjauksen kanssa (R (2) = .473, P < .001).

**Tulos**

Vaikuttaako siirteen muoto keskijalan korjaukseen ja etujalkaterän kuormitusmekaniikkaan lateraalisen pylvään pidennysosteotomioissa?

**Esimerkki 9.1241**

Jäätynyt olkapää -oireyhtymä on olkanivelen kapselin fibroosi, joka liittyy kliinisesti Dupuytrenin tautiin, joka on kämmenkalvon fibroosi. Näiden sidekudosfibroosien patofysiologiassa on vain vähän yhteisiä piirteitä. Geeniekspressiota aktivoiva proteiini β-kateniini ja insuliinin kaltaista kasvutekijää II koodaavan IGF2-mRNA:n tasot ovat koholla Dupuytrenin taudissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, ilmenevätkö korreloivat muutokset β-kateniinin tasoissa ja IGF2:n ilmentymisessä jäätyneen olkapään oireyhtymässä.", "Kudosta saatiin olkapään artroskopian yhteydessä potilailta, joilla oli jäätyneen olkapään oireyhtymä ja rotaattoriholvin repeämä. Kudosnäytteistä valmistettiin kokonaisproteiiniuutteet ja β-kateniinin immunoreaktiivisuus arvioitiin Western-immunoblottauksella. Samanaikaisesti näistä kudoksista johdettiin primaarisia fibroblasteja, joiden IGF2-ekspressiota arvioitiin kvantitatiivisella PCR:llä.", "β-kateniinipitoisuudet olivat merkittävästi koholla jäätyneen olkapään oireyhtymässä verrattuna kiertäjäkalvosimen repeämään, kun niitä arvioitiin Western-immunoblottausanalyyseillä. IGF2:n mRNA-tasot olivat merkitsevästi lisääntyneet jäätyneen olkapään oireyhtymän kudoksista peräisin olevissa primaarisissa fibroblasteissa suhteessa rotaattorimansetin kudoksista peräisin oleviin fibroblasteihin.

**Tulos**

Ovatko iGF2-ekspressio ja β-kateniinitasot lisääntyneet jäätyneen olkapään oireyhtymässä?

**Esimerkki 9.1242**

Vibrio cholerae on maailmanlaajuisesti levinnyt taudinaiheuttaja, joka on kehittynyt ihmisten mukana vuosisatojen ajan, mutta johon kuuluu myös muita kuin patogeenisiä ympäristökantoja. Tässä tutkimuksessa yksilöidään genomista vaihtelua, joka on tämän huomattavan pysyvyyden taustalla kolmessa tärkeässä markkinarakojen ulottuvuudessa, jotka ovat tila, aika ja elinympäristö.", "Innovatiivisen lähestymistavan, mikrobien genomeihin sovellettavan genominlaajuisen assosioinnin (GWAS-M), avulla luokittelemme 274 täydellistä V. cholerae -genomia markkinarakojen mukaan, mukaan luettuna 39 äskettäin tätä tutkimusta varten sekvensoitua genomia, jotka on sekvensoitu Ion Torrent -DNA-sequensointialustalla. Jokaisesta kannasta kerättiin markkinarako metatiedot ja niitä analysoitiin yhdessä geneettisten ja genomisten ominaisuuksien kattavien annotaatioiden kanssa, mukaan lukien pistemutaatiot (yksittäisnukleotidipolymorfismit, SNP:t), proteiiniperheet, funktiot ja profagit.

**Tulos**

Paljastuuko 274 Vibrio cholerae -genomin vertaileva genomiikka kolmea niche-ulottuvuutta jäsentävistä liikkuvista toiminnoista?

**Esimerkki 9.1243**

Tutkimuksessa selvitettiin maltodekstriinin (CHO) lisäyksen vaikutusta yksinään tai yhdistettynä kofeiiniin liikunnan aikana T2DM-henkilöillä.", "Pilottitutkimus, jossa kahdeksan T2DM-henkilöä, jotka olivat iältään 55 ± 10-vuotiaita, saivat CHO:ta (1 g/kg) tai kofeiinia (1,5 mg/kg) yksinään tai yhdistettynä ennen liikuntaprotokollaa. Harjoitus suoritettiin 40 %:n sykereservillä (HR) 40 minuutin ajan ja 10 minuutin palautumisajalla. Verenpaine (BP) ja koettu rasitusasteikko (Borg) tarkistettiin 2 minuutin välein. Verensokeri (BG) tarkistettiin 10 minuutin välein. Tilastollisessa analyysissä käytettiin ANOVA-testiä, ja arvoa pidettiin tilastollisesti merkitsevänä, jos p <0,05.", "Tulokset osoittivat, että verenpaine ja sydämen syketaajuus eivät muuttuneet merkittävästi kaikissa käsittelyissä. Kofeiini edisti BG:n merkittävää vähenemistä 75 mg/dl (65 %, p <0,05) 40 minuutin harjoitusprotokollan aikana verrattuna kaikkiin ryhmiin.

**Tulos**

Muuttaako kofeiini verensokerin saatavuutta pitkäaikaisen matala-intensiteettisen liikunnan aikana tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.1244**

Tutkia objektiivisesti arvioidun unen ja kognitiivisen toimintakyvyn muutosten välistä suhdetta sairaalahoidon jälkeisestä kuntoutuksesta 6 kuukauden seurantaan.", "Kahden prospektiivisen pitkittäistutkimuksen sekundaarianalyysi.", "Veteraanien sairaanhoitokeskuksen kuntoutusyksiköt.", "Iäkkäät aikuiset (keski-ikä 73,8 ± 9.4), jotka olivat laitoskuntoutuksessa (n = 192).", "Kaikki osallistujat suorittivat 7 yötä ja päivää ambulatorista unen seurantaa ranneaktigrafialla (joka antoi arvion yöheräilystä ja päiväunesta) ja Mini-Mental State Examination (MMSE) -testin (MMSE) akuutin laitoskuntoutuksen jälkeisen kuntoutusjakson aikana ja 6 kuukautta kotiutumisen jälkeen. Viisiosainen geriatrinen masennusasteikko, geriatrinen kipumittari ja geriatrian kumulatiivinen sairausluokitusasteikko täytettiin laitoskuntoutuksen aikana.", "Kasvukäyrämallinnus (joka kontrolloi lähtötilanteen ikää, koulutusta, sukupuolta, painoindeksiä, masennusta, kipua ja liitännäissairauksia) osoitti, että henkilöillä, joiden päiväunien määrä väheni laitoshoitojakson jälkeisen kuntoutuksen ja kuuden kuukauden seurannan välisenä aikana, oli myös parannuksia MMSE-arvoissa (β = -0,01, t(80 = -3,22, P = .002)). Yöheräilyn muutos ei ennustanut merkittävästi MMSE-pisteiden muutosta.

**Tulos**

Liittyykö päiväunien väheneminen kognition paranemiseen sairaalasta kotiutumisen jälkeen iäkkäillä aikuisilla?

**Esimerkki 9.1245**

Tutkimukset ovat osoittaneet metformiinin (MTF ) tehokkuuden insuliiniresistenssin vähentämisessä ja N-asetyylikysteiinin (NAC) tehokkuuden oksidatiivisen stressin estämisessä, jotka ovat mukana munasarjojen monirakkulatauti-oireyhtymän (PCOS) patogeneesissä. Tarkoituksenamme oli vertailla MTF:n ja NAC:n yhdistelmän vaikutuksia seerumin metaboliittisiin ja hormonaalisiin tasoihin ovulaation induktion aikana PCOS-yksilöillä, jotka ovat ehdolla intrasytoplasmiselle spermainjektiolle (ICSI).', 'Tässä prospektiivisessa satunnaistetussa kliinisessä kokeessa, plasebokontrolloidussa pilottitutkimuksessa 80 potilasta, joilla oli polykystinen munasarjasyndrooma ja jotka olivat 25-35-vuotiaita, jaettiin neljään ryhmään (n=20): i. NAC=hoito N-asetyylikysteiinillä (600 mg kolme kertaa päivässä), ii. MTF=hoito metformiinilla (500 mg kolme kertaa päivässä), iii. MTF+NAC=hoito N-asetyylikysteiinillä ja metformiinilla (tarjotut annokset) ja iv. plasebo (PLA). Yhteensä 20 potilasta (6 MTF-ryhmästä, 4 NAC-ryhmästä, 6 MTF+NAC-ryhmästä ja 4 PLA-ryhmästä) putosi pois tutkimuksesta. Lääkkeitä annettiin edellisen syklin kuukautisten kolmannesta päivästä alkaen munasolun poimintaan asti.", "Seerumin luteinisoivan hormonin (LH), testosteronin kokonais-, kolesteroli- ja triglyseridi-, insuliini- ja leptiinipitoisuudet pienenivät merkitsevästi MTF- ja NAC-ryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna (p<0,01). Mutta LH-, kokonaistestosteroni-, kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet eivät vähentyneet merkitsevästi MTF+NAC-ryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna. Seerumin malonylidialdehydin (MDA), insuliinin ja leptiinin pitoisuudet pienenivät merkitsevästi hoidon jälkeen MTF+NAC-ryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna (p<0,05).

**Tulos**

Metformiinin ja N-asetyylikysteiinin samanaikainen antaminen ei paranna kliinisiä ilmenemismuotoja PCOS-yksilössä, joka on menossa ICSI: hen?

**Esimerkki 9.1246**

Leptiini muuttaa jyrsijöiden luu- ja mineraaliaineenvaihduntaa, mutta tätä ei ole varmistettu ihmisillä. POTILAILLA, joilla on synnynnäinen yleistynyt lipodystrofia (CGL), on matala leptiinipitoisuus, joka johtuu puutteellisesta rasvamassasta, ja ne toimivat leptiinin puutteen ja korvaamisen malleina.", "Tutkitaan ihmisen rekombinantti-metionyylileptiinin (metreleptiini) vaikutuksia luun mineraalipitoisuuteen (BMC) ja mineraaliaineenvaihduntaan.', 'Avoin, ei-satunnaistettu tutkimus National Institutes of Healthissä.', '31 CGL-potilasta (iät 4,3-46,7 vuotta).', 'Metreleptiini (0,06-0,24 mg/kg/d) 6 kuukaudesta 11 vuoteen.', 'BMC arvioitiin kaksois-energiaröntgenabsorptiometrialla'. BMC:n SD-pisteet (SDS) laskettiin pituuden, rodun, sukupuolen ja iän perusteella käyttäen väestön normatiivisia tietoja. Kalsium, fosfori, PTH, 25-hydroksivitamiini D ja 1,25-dihydroksivitamiini D mitattiin lähtötilanteessa ja seurannassa.", "Lähtötilanteessa potilaiden BMC-arvo oli merkittävästi suurempi koko kehosta vähennettynä pään BMC:llä (keskimääräinen SDS 1,8 ± 0,7), pituudella (keskimääräinen SDS 1,3 ± 1,3) ja rasvattoman massan indeksillä, joka on määritelty rasvattomana massana pituuden neliötä kohti (keskimääräinen SDS 1,5 ± 0,83), verrattuna väestön normitietoihin. Metreleptiini ei muuttanut koko kehon BMC:tä vähemmän pään BMC:tä. Laihuusindeksi laski metreleptiiniä käytettäessä. Seerumin kalsium laski metreleptiiniä käytettäessä, mutta pysyi normaalin rajoissa. Fosforissa, PTH:ssa tai D-vitamiinissa ei havaittu muutoksia.

**Tulos**

Vaikuttaako metreleptiiniä korvaava hoito luun mineraalipitoisuuteen potilailla, joilla on synnynnäinen yleistynyt lipodystrofia?

**Esimerkki 9.1247**

p16 (INK4a) Yliekspressoituu lähes kaikissa kohdunkaulan prekanseroomisissa ja karsinoomisissa leesioissa, mikä on seurausta korkean riskin ihmisen papilloomavirusten (hr-HPV) ja retinoblastoomageenituotteen välisestä häiriöstä. Myös p16(INK4a)n yliekspressiota on havaittu potilailla, joilla on korkea-asteisia uroteelimuutoksia sekä sytologisesti että histologisesti. HPV:n etiologista merkitystä ei kuitenkaan ole dokumentoitu, paitsi käänteispapilloomissa, matala-asteisissa virtsarakon kasvaimissa ja nuoremmilla potilailla. Siksi yritimme tarkistaa, onko HPV-DNA:ta havaittavissa p16(INK4a)-positiivisissa uroteelikasvaimissa.", "Yhteensä 90 virtsan sytologisesta näytteestä (33 negatiivista/matala-asteista tapausta ja 57 korkea-asteista proliferaatiota) analysoitiin p16(INK4a)- ja HPV-DNA:ta. HPV-genotyypin määritys suoritettiin polymeraasiketjureaktiolla käyttäen matalan tiheyden DNA-mikrosirua, joka mahdollisti 35 HPV:n havaitsemisen. Virtsan HPV-potilailla käytettiin perusteltua lähestymistapaa, jossa yhdistettiin kudosgenotyypitys ja in situ -hybridisaatio (ISH) hr-HPV:n osalta.", "Matalan riskin HPV (HPV-84) ja hr-HPV:t (HPV-16, -31 ja -70) havaittiin. hr-HPV:iden esiintyvyys virtsassa oli alhainen: 5 potilasta 82:sta (6,1 %) ja vain 4 potilasta 50:stä (8,0 %), joilla oli korkea-asteinen uroteelin pahanlaatuinen kasvain. 49:ssä korkea-asteisessa näytteessä (85,9 %) todettiin p16(INK4a)-yliekspressiota. Potilailla, joilla oli p16(INK4a)-positiivisia kasvainsoluja ja virtsassa hr-HPV:tä, HPV-genotyypin määritys ja hr-HPV:n ISH olivat negatiivisia vastaavissa kudosleikkeissä.

**Tulos**

Liittyykö p16 ( INK4a ) yliekspressio onkogeenisiin ihmisen papilloomaviruksiin potilailla, joilla on korkea-asteisia uroteelisyöpäsoluja?

**Esimerkki 9.1248**

Vammaisuuden arvioimiseksi tehokkaammin ja potilaan kannalta vähemmällä rasituksella National Institutes of Health on kehittänyt PROMIS-järjestelmän (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) fyysistä toimintakykyä mittaavan mittarin, joka perustuu vastausteoriaan ja jossa käytetään tietokoneavusteista testausta (CAT). Alun perin ylä- ja alaraajojen vammoja ei erotettu toisistaan, ja olimme uteliaita, voisiko PROMIS Physical Function CAT -mittarilla mitata yläraajojen vammoja ja Quick Disability of Arm, Shoulder and Hand (QuickDASH) -kyselylomaketta.", "Tavoitteenamme oli löytää PROMIS Physical Function -mittarin ja QuickDASH-kyselylomakkeiden välinen korrelaatio yläraajojen sairauspotilailla. Toissijaisesti selvitimme, korreloivatko PROMIS Physical Function ja QuickDASH PROMIS Depression CAT- ja PROMIS Pain Interference CAT -mittareiden kanssa. Lopuksi arvioimme QuickDASH- ja PROMIS Physical Function -kyselylomakkeisiin liittyviä tekijöitä monimuuttuja-analyysissä.", "93:n yläraajasairaudesta kärsivän avohoitopotilaan kohortti täytti QuickDASH-kyselylomakkeen ja kolme PROMIS CAT -kyselylomaketta: Fyysinen toimintakyky, kivun häiritsevyys ja masennus. Kivun voimakkuutta mitattiin 11-pisteisellä ordinaalimittarilla (0-10 numeerinen arviointiasteikko). PROMIS Physical Function -mittarin ja QuickDASH-kyselyn välinen korrelaatio arvioitiin. Tekijät, jotka korreloivat PROMIS Physical Function- ja QuickDASH-kyselylomakkeiden kanssa, arvioitiin monimuuttujaisessa regressioanalyysissä alkuperäisen bivariate-analyysin jälkeen.", "PROMIS Physical Function- ja QuickDASH-kyselylomakkeiden välillä oli kohtalainen korrelaatio (r=-0,55, p<0,001). PROMIS- ja QuickDASH-kyselyllä mitattu suurempi toimintakyvyttömyys korreloi voimakkaimmin PROMIS Depression (r=-0,35, p<0,001 ja r=0,34, p<0,001) ja Kivun häiritsevyyden (r=-0,51, p<0,001 ja r=0,74, p<0,001) kanssa. PROMIS-pisteiden vaihtelua selittävät tekijät ovat vertailukelpoisia QuickDASH-pisteiden vastaavien tekijöiden kanssa, paitsi että muut kiputilat vaikuttavat PROMISin fyysiseen toimintakykyyn, kun taas QuickDASH ei vaikuta.

**Tulos**

Korreloiko PROMIS-fyysinen toimintakyky QuickDASH-mittarin kanssa potilailla, joilla on yläraajojen sairaus?

**Esimerkki 9.1249**

Tässä tutkimuksessa määritettiin monialaisen hoidon (MDC) vaikutus amputoimattomaan eloonjäämiseen (AFS) ja haavan paranemiseen kroonisen kriittisen raajaiskemian (CLI) potilaiden keskuudessa.", "Teimme retrospektiivisen, yhden keskuksen kohorttitutkimuksen peräkkäisistä CLI-potilaista, jotka tulivat verisuonikirurgian yksikköön. Potilaita, jotka saivat haavan ensi- ja jatkohoitoa MDC:ltä, verrattiin potilaisiin, jotka saivat tavanomaista haavanhoitoa (SWC). MDC-tiimi koostui verisuonikirurgeista, plastiikkakirurgeista ja jalkakirurgeista, jotka yhdessä hoitivat haavanhoitoa ja ohjasivat muita konsultaatioita tai palveluja tarpeen mukaan. SWC koostui epäjohdonmukaisesta yhdistelmästä palveluntarjoajia, joilla ei ollut määriteltyä johtajaa, mukaan lukien sairaanhoitajat, haavanhoidon keskitason palveluntarjoajat, yleiskirurgit, sisätautilääkärit tai potilaat itse. Lähettävä lääkäri päätti potilaiden jakamisesta. Ensisijainen tulosmuuttuja oli AFS, ja toissijainen arvio oli haavan paraneminen. Lähtötilanteen demografisten tietojen, liitännäissairauksien, laboratorioarvojen, iskeemisen vaurion vaikeusasteen ja sijainnin, Rutherfordin luokituksen ja MDC:hen osallistumisen vaikutuksia arvioitiin. Merkitsevät AFS:n yksipuoliset ennustetekijät (P < 0,10) sisällytettiin monimuuttujaiseen Cox-regressiomalliin ja arvioitiin α = 0,05.", "Elokuun 2010 ja kesäkuun 2012 välisenä aikana 146 CLI-potilasta (91 miespuolista [63 %]) arvioitiin verisuonikirurgian yksikössä, ja heitä seurattiin keskimäärin 539 päivän ajan (interkvartiliväli 314-679 päivää). Iskeeminen kudosvaurio oli 85 potilaalla (38 Rutherfordin luokassa 5 ja 47 Rutherfordin luokassa 6). Tässä kohortissa 51:llä (60 %) oli MDC ja 34:llä (40 %) SWC. 58 potilaalle (68 %) tehtiin revaskularisaatio (avoin 17 potilaalle, endovaskulaarinen 35 potilaalle ja hybridi 6 potilaalle), 14 potilaalle (8 %) tehtiin ensisijainen suuri amputaatio ja 13 (15 %) kieltäytyi revaskularisaatiosta. AFS oli parempi potilailla MDC-haarassa kuin SWC-haarassa (593,3 ± 53,5 päivää vs. 281,0 ± 38,2 päivää; log-rank, P = 0,02). Haavan paranemisajat suosivat MDC-haaraa SWC-haaraan verrattuna (444,5 ± 33,2 päivää vs. 625,2 ± 126,5 päivää), vaikka tämä ei ollutkaan tilastollisesti merkitsevää (log-rank, P = .74). Monimuuttujamallinnus osoitti, että suurten amputaatioiden tai kuoleman tai molempien riippumattomat ennusmerkit olivat potilaat, joita ei ollut revaskularisoitu (riskisuhde [HR], 3,76; 95 %:n luottamusväli [CI], 1.78-8,02; χ(2), P < ,01), SWC-hoito (HR, 2,664; 95 % CI, 1,23-5,77; χ(2), P = ,012) ja lähtötilanteen kävelykyvyttömyys (HR, 1,89; 95 % CI, 1,17-2,85; χ(2), P < ,01).

**Tulos**

Parantaako moniammatillinen hoito kroonista kriittistä raajaiskemiaa sairastavien potilaiden amputaatiovapaata eloonjäämistä?

**Esimerkki 9.1250**

Selvittää, onko nuorilla, joilla on yksipuolinen kuulonalenema (UHL), huonommat kielelliset taidot kuin heidän sisaruksillaan, joilla on normaali kuulo (NH).", "Tapaus-verrokkitutkimus 12-17-vuotiaista nuorista, joilla on UHL (20 tapausta), verrattuna sisaruskontrolleihin, joilla on NH (13 kontrollia).", "Ensisijaisena tulosmittarina olivat pistemäärät suullisen osuuden suullisesta osuudesta Oral and Written Language Scales -asteikossa (OWLS) ja Clinical Evaluation of Language Fundamentals -testissä (CELF). Tulosmittarina käytettiin myös Wechslerin lyhennetyn älykkyysosamäärän (WASI) pisteitä.", "Nuorilla, joilla oli UHL, oli huonommat kokonais- ja ekspressiivisen kielen pisteet kuin kontrolleilla (98 vs. 114, P=0,001; 100 vs. 114, P=0,006), ja heillä oli merkittävästi alhaisemmat koko asteikon (98 vs. 112, P=0,017), verbaalisen (101 vs. 113, P=0,032) ja suorituskyvyn älykkyysosamäärät (95 vs. 107, P=0,037).

**Tulos**

Onko yksipuolisella kuulonalenemalla kielteinen vaikutus nuorten kielellisiin tuloksiin?

**Esimerkki 9.1251**

Kriittisen sairauden akuuttivaiheelle on ominaista korkea katabolianopeus. Suuntaviivoissa suositellaan varhaista ravitsemuksellista tukea aiemmasta ravitsemustilasta riippumatta.", "Tarkoituksenamme oli arvioida, vaikuttaako potilaiden ravitsemustila, joka määriteltiin painoindeksin (BMI) perusteella teho-osastolle otettaessa, ravitsemuksellisen tuen aloittamisajankohtaan.", "Teimme kohorttitutkimuksen, jossa raportoitiin monikeskuksisen teho-osastotietokannan (OUTCOMEREA) retrospektiivinen analyysi käyttämällä tammikuusta 1997 lokakuuhun 2012 prospektiivisesti syötettyjä tietoja. Mukaan otettiin potilaat, jotka tarvitsivat orotrakeaalista intubaatiota ensimmäisten 72 tunnin aikana ja >3 d.", "Analysoitiin tiedot 3257 tehohoitojaksolta. Viive ennen syöttämistä oli erilainen BMI-ryhmien mukaan (P = 0,035). Viive oli pidempi lihavilla potilailla [BMI (kg/m²) ≥30; n = 663] kuin muilla potilailla, jotka olivat joko pienipainoisia (BMI <20; n = 501), normaalipainoisia (BMI ≥20 ja <25; n = 1135) tai ylipainoisia (BMI ≥25 ja <30; n = 958). Ravitsemustilan ja ravitsemuksen aloittamisen viivästymisen välinen yhteys oli riippumaton mahdollisista sekoittavista tekijöistä, kuten iästä, sukupuolesta ja diabeteksesta tai muista kroonisista sairauksista. Normaalipainoisiin verrattuna ravitsemuksen aloittamisen viivästymiseen liittyvä mukautettu RR (95 % CI) oli 0,92 (0,86, 0,98) pienipainoisilla potilailla, 1,00 (0,94, 1,05) ylipainoisilla potilailla ja 1,06 (1,00, 1,12) lihavilla potilailla (P = 0,004).

**Tulos**

Viivästyykö ravitsemustuen aloittaminen kriittisesti sairailla lihavilla potilailla : monikeskuksinen kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.1252**

Tutkitaan gambogeenihapon (GNA) vaikutuksia ihmisen mahasyöpäsolulinjan MGC-803 kasvuun ja sen taustalla oleviin mekanismeihin.", "Solujen elinkelpoisuuden mittaamiseen käytettiin MTT-testiä. Apoptoosi, mitokondrioiden kalvopotentiaali (MMP), reaktiiviset happilajit (ROS) havaittiin virtaussytometriamenetelmällä. Apoptoosin analysoinnissa käytettiin Annexin V-FITC/PI kaksoisvärjäystä, MMP:n analysoinnissa Rh123:ta ja ROS:n muodostumisen analysoinnissa H2DCFDA:ta. P53:n ilmentyminen vahvistettiin Western blot -menetelmällä.", "4,0 mikromoolia/l GNA esti MGC-803-solujen kasvua ajasta riippuvaisella tavalla 24-48 h. Pitoisuusalueella 1,0-12,0 mikromoolia/l estävä vaikutus oli pitoisuusriippuvainen. Kun soluja oli käsitelty 4,0 mikromol/l GNA:lla 48 tunnin ajan, apoptoosia havaittiin selvästi Annexin V-FITC/PI-värjäyksellä. Tärkeää on, että MMP väheni ja ROS:n muodostuminen lisääntyi GNA-hoidon jälkeen. Lisäksi P53:n ilmentyminen säätyi 4,0 mikromol/l GNA-hoidon jälkeen ajasta riippuvaisesti.

**Tulos**

Aiheuttaako [ Gambogeenihappo mitokondrioista riippuvaisen apoptoosin ihmisen mahasyöpäsolulinjassa ]?

**Esimerkki 9.1253**

Tupakointi korreloi muiden kihdin riskitekijöiden, kuten lihavuuden ja alkoholin käytön, kanssa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia tupakoinnin ja kihdin riskin välisen yhteyden suuntaa ja suuruutta.", "Analysoimme 54 vuoden seurantatietoja (1948-2002) 2279 miehestä ja 2785 naisesta, jotka eivät olleet kihtiä sairastavia ensimmäisellä tutkimuskerralla osana Framingham Heart Study -tutkimusta. Arvioimme Coxin suhteellisten vaarojen mallien avulla savukkeiden tupakoinnin ja kihdin esiintymisen välistä yhteyttä erikseen miehillä ja naisilla sen jälkeen, kun iän, BMI:n, alkoholin käytön, verenpainetaudin, munuaissairauden ja diabeteksen vaikutukset oli korjattu.", "Kihtipotilaita oli 399 (249 miestä ja 150 naista) 151 058 henkilötyövuoden seuranta-aikana. Kihdin ilmaantuvuus 1000 henkilötyövuotta kohti oli tupakoitsijoilla 2,13 (95 % CI 1,79-2,53) ja tupakoimattomilla 3,04 (95 % CI 2,70-3,42). Monimuuttujaisissa Cox-malleissa tupakointi oli yhteydessä kihtiin vaarasuhteella 0,76 (95 % CI 0,59, 0,98) yleisesti, 0,68 (95 % CI 0,49, 0,93) miehillä ja 0,92 (95 % CI 0,60, 1,41) naisilla. Tupakoitsijoiden pienempi riski oli ilmeinen kaikissa lihavuusluokissa, mutta ei naisilla. Herkkyysanalyysi osoitti, että todellisen kertoimen suuruus saattaa olla laskelmiamme pienempi.

**Tulos**

Liittyykö tupakointi kihdin riskin pienenemiseen : tuloksia Framingham Heart Studyn alkuperäisestä kohortista?

**Esimerkki 9.1254**

Lapsuusiän mielenterveysoireiden samanaikaisuus on yleistä kliinisissä ja yhteisöllisissä näytteissä, ja se olisi otettava huomioon etiologiaa tutkittaessa. Tämän vuoksi pyrimme paljastamaan keskilapsuuden mielenterveysoireiden piileviä luokkia yhteisöllisessä näytteessä ja määrittämään näihin luokkiin vaikuttavia piileviä geneettisiä ja ympäristöön liittyviä vaikutuksia.", "Otos koostui edustavista kaksoskohorteista. Latenttien luokkien analyyseissä käytettiin kyselylomakkeisiin perustuvaa mielenterveysoireiden arviointia. Analysoitiin tiedot 3223 kaksosesta (1578 poikaa ja 1645 tyttöä), joiden keski-ikä oli 7,5 vuotta. Otos oli pääasiassa ei-hispanialaista valkoihoista (92,1 %).", "Latenttiluokkamallit erottelivat lapsiryhmiä oireprofiilien mukaan - ei välttämättä kliinisiä ryhmiä, vaan väestöä edustavia ryhmiä, joista useimmat olivat normatiivisella alueella. Parhaiten sopivat mallit ehdottivat 9 luokkaa sekä tytöille että pojille. Kahdeksan luokkaa oli hyvin samankaltaisia eri sukupuolilla; nämä luokat vaihtelivat "vähäoireisesta" luokasta "kohtalaisesti sisäistävän ja vakavasti ulkoistavan" luokkaan. Lisäksi tytöillä tunnistettiin luokka "kohtalaisen ahdistunut", mutta ei pojilla, ja pojilla tunnistettiin luokka "erittäin impulsiivinen ja tarkkaamaton", mutta ei tytöillä. Sukupuolen yhdistetyt analyysit osoittivat, että kaikilla luokilla oli kohtalainen geneettinen vaikutus. Yhteiset ympäristövaikutukset olivat kohtalaisia luokkien "Vähäiset oireet" ja "Kohtalaisesti sisäistävä ja vakavasti ulkoistava" osalta ja vähäisiä tai olemattomia muiden luokkien osalta.

**Tulos**

Riippuuko perimän ja jaetun ympäristön suhteellinen vaikutus lasten mielenterveysoireisiin samanaikaissairastavuudesta?

**Esimerkki 9.1255**

Raskausdiabetes mellitus (GDM) voi olla varhaisen metabolisen oireyhtymän ilmaus. Ei tiedetä, ennustetaanko GDM-raskauden aikana arvioiduilla paino- ja/tai glukoosiparametreilla metabolisen oireyhtymän riskiä synnytyksen jälkeisenä varhaisvaiheena.", "GDM-raskauden jälkeen arvioitiin 3-11 kuukauden kuluttua synnytyksestä ryhmä naisia, joilla oli GDM (N=1512). Tapauskohtaiset diabetestapaukset jätettiin pois. GDM:n vaikeusasteen raskaudenaikaiset mittaukset, kolmannen raskauskolmanneksen keskimääräiset glykoituneen hemoglobiinin tasot, raskautta edeltävä painoindeksi (BMI) ja lisääntynyt raskaudenaikainen painonnousu otettiin huomioon. Näiden tekijöiden ennustuskykyä synnytyksen jälkeisen metabolisen oireyhtymän suhteen arvioitiin.", "Synnytyksen jälkeisen metabolisen oireyhtymän esiintyvyys oli 10,9 %. Metabolisen oireyhtymän kolme yleisintä piirrettä olivat alhaiset suuren tiheyden lipoproteiinikolesteroliarvot (31,2 %), korkeat paastoglukoosiarvot (23,5 %) ja korkea vyötärönympärys (22,8 %). Tärkeimmät metabolisen oireyhtymän ennustetekijät olivat ylipaino tai lihavuus ennen raskautta ja korkea raskaudenaikainen paastoglukemia. Analyysi oikaistiin suvussa esiintyvän diabeteksen, aikaisemman GDM:n, ennen raskautta esiintyneen dyslipidemian, kroonisen valtimoverenpainetaudin, iän ja tupakoinnin suhteen. Mallialueen 95 prosentin luottamusväli vastaanottimen käyttöominaiskäyrän alla oli 0,87 (0,84-0,90) metabolisen oireyhtymän esiintymiselle. Metabolisen oireyhtymän riski kasvoi asteittain, kun riskitekijöitä lisättiin (P<0,001 trendin osalta). Kun lihavuus ja korkea paastoglukemia yhdistettiin, syntyi moninkertainen vaikutus.

**Tulos**

Ovatko raskautta edeltävä painoindeksi ja synnytystä edeltävä paastoglukoosi tehokkaita synnytyksen jälkeisen metabolisen oireyhtymän ennusteita espanjalaisilla raskausdiabetesta sairastavilla äideillä?

**Esimerkki 9.1256**

Osa ihmisen hepatosellulaarisista karsinoomista (HCC) on mutaatioita β-kateniinigeeni CTNNB1:ssä ja yliekspressoi glutamiinisyntetaasia (GS). CTNNB1-mutaatioita sisältävä HCC-solulinja HepG2 on herkkä glutamiinin nälänhädälle, joka aiheutetaan in vitro antileukemialääkkeellä Crisantaspase ja GS:n estäjällä metioniini-L-sulfoksimiinilla (MSO).", "Immunopuutteisille hiirille, joilla oli ihonalaisia ksenotransplantaatteja CTNNB1-mutaatioita sisältävistä HCC-solulinjoista HepG2 ja HC-AFW1, annettiin Crisantaspasea ja/tai MSO:a, ja kasvainten kasvua seurattiin. Hoidon lopussa arvioitiin kasvaimen paino ja histologia. Seerumin ja kudoksen aminohapot määritettiin HPLC:llä. Geenien ja proteiinien ilmentymistä arvioitiin RT-PCR:llä ja western blotilla ja GS-aktiivisuutta kolorimetrisellä menetelmällä. mTOR-aktiivisuutta arvioitiin p70S6K1:n fosforylaatiosta.", "Crisantaspase ja MSO tyhjensivät seerumin glutamiinia, alensivat glutamiinin määrää maksassa ja kasvainkudoksessa ja estivät maksan GS-aktiivisuutta. HepG2-kasvaimen kasvu väheni merkittävästi joko Crisantaspase- tai MSO-hoidolla, ja yhdistelmähoito tukahdutti sen kokonaan. Yhdistelmähoito tehosi myös HC-AFW1-solulinjan, joka on in vitro Crisantaspase-resistentti, ksenografteihin.

**Tulos**

Estääkö glutamiinin poistaminen krisantaspaasilla ihmisen hepatosellulaarisen karsinooman ksenotransplantaattien kasvua?

**Esimerkki 9.1257**

GRAF on tunnustettu kasvainsuppressorigeeni, jonka havaittiin olevan inaktivoitunut AML:ssä. GRAF-transkriptin prognostista roolia ei kuitenkaan ole tutkittu AML-potilailla.", "Tässä tutkimuksessa selvitimme GRAF-transkriptin ilmentymistä reaaliaikaisella kvantitatiivisella PCR:llä 60 AML-potilaalla ja 30 iältään ja sukupuoleltaan terveellä kontrolliryhmällä.", "GRAF:n ilmentyminen oli merkitsevästi vähäisempää AML-potilailla verrattuna kontrolliryhmään (P=0,008). Kliinisissä piirteissä, FAB-alatyypeissä ja sytogeneettisissä riskialaryhmissä ei ollut merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli korkea ja matala GRAF-ekspressiotaso. Kaplan-Meierin analyysi osoitti, että potilailla, joilla oli korkea GRAF-ekspressio, oli pidempi kokonaiselossaoloaika (OS). Monimuuttuja-analyysi osoitti, että GRAF-ekspressio oli WBC:n määrän lisäksi myös riippumaton AML:n ennustetekijä.

**Tulos**

Onko fokaaliseen adheesiokinaasiin liittyvän GTPaasiregulaattorin ( GRAF ) korkea ilmentyminen suotuisa ennustetekijä akuutissa myelooisessa leukemiassa?

**Esimerkki 9.1258**

Primaarisesti etenevää multippeliskleroosia (PPMS) koskevien kliinisten tutkimusten suunnittelu edellyttää, että nykyaikaisissa potilaskohorteissa ymmärretään työkyvyttömyyden eteneminen.", "Tämän asiakirjan tavoitteena on luonnehtia PPMS:n demografisia ja kliinisiä ominaisuuksia ja arvioida työkyvyttömyyden etenemisnopeutta.", "Tutkimme PPMS- (n = 73) ja ROMS-potilaita (n = 1541), jotka osallistuivat CLIMB-ohjelmaan, joka on pitkittäistutkimus MS-potilaiden joukossa, joka on toteutettu Brighamin ja naisten sairaalassa Brighamin ja naisten sairaalassa Bostonissa, MA. Kummankin ryhmän invaliditeetin etenemistä verrattiin käyttämällä intervallisensuroitua eloonjäämisanalyysiä ja aikaa kuuden kuukauden kestävään etenemiseen.", "PP-ryhmässä miesten ja naisten välinen suhde oli 1,09:1, kun RO-ryhmässä se oli 1:2,89, ja keskimääräinen sairastumisikä oli suurempi (PP: 44,4±9,6; RO: 32,7±9,9; p < 0,0001). Motoriset oireet puhkeamishetkellä ja ensimmäiset selkäytimeen paikallistetut oireet olivat kumpikin vahvasti yhteydessä PPMS:ään (p < 0,001). Mediaaniaika oireiden alkamisesta EDSS 6,0:aan oli PPMS:ssä nopeampi (p < 0,001). PPMS-potilaat etenivät nopeammin EDSS 3:een (p < 0,001) ja EDSS 3:sta 6:een (p < 0,001). Mediaaniaika pysyvään etenemiseen PP-ryhmässä oli 4,85 vuotta (95 % CI 2,83-8,35), mikä oli merkittävästi nopeampi kuin RO-ryhmässä (p < 0,001).

**Tulos**

Perustuuko PPMS:n etenemisnopeus ja otoskokoarvio CLIMB-tutkimuspopulaatioon?

**Esimerkki 9.1259**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, voiko mikroelektroninen kulumisajan dokumentointi edistää yksilöllistä ortodonttista hoitoa.", "281 irrotettavilla laitteilla ortodonttisessa hoidossa olevan potilaan kulumisajat ja -käyttäytyminen mitattiin ja analysoitiin TheraMon-mikroelektronisella järjestelmällä (myyntitoimisto Gschladt, Hargelsberg, Itävalta) kuuden kuukauden hoitojakson aikana.", "281 tutkimukseen osallistunutta käytti irrotettavia laitteitaan keskimäärin 9,0 tuntia vuorokaudessa, verrattuna määrättyyn 12-15 tuntiin vuorokaudessa. Potilaat, joilla oli lähes identtinen mediaani, käyttökäyttäytyivät vaihtelevasti ja heterogeenisesti, ja heillä havaittiin vaihtelevia ja lukuisia nollakäyttöjaksoja.

**Tulos**

Havaitaanko irrotettavien ortodonttisten laitteiden mikroelektronisella kulumisajan dokumentoinnilla heterogeeninen kulumiskäyttäytyminen ja yksilöidäänkö hoidon suunnittelu?

**Esimerkki 9.1260**

Urokinaasi (uPA) moduloi solujen ja solunulkoisen matriksin vasteita verisuonen seinämän mikroympäristössä, ja sen on osoitettu aktivoivan epidermisen kasvutekijän reseptoria (EGFR). Tässä tutkimuksessa tutkitaan uPA:n proteaasidomeenin roolia EGFR:n aktivaation aikana ihmisen verisuonten sileissä lihassoluissa (VSMC).", "Human coronary VSMC was cultured in\xa0vitro. Solujen proliferaation ja EGFR:n fosforylaation määrityksiä tutkittiin vasteena uPA:n karboksiterminaalifragmentille (CTF) plasmiinin, metalloproteaasin ja disintegriini- ja metalloproteinaasin (ADAM) estäjien, hepariiniin sitoutuneen epidermisen kasvutekijän (HB-EGF) ja EGFR:n estäjien läsnäollessa ja poissaollessa sekä EGFR:n ja ADAM:ien pienen häiritsevän RNA:n vaikutuksesta.', 'CTF aiheutti annosriippuvaisen DNA-synteesin ja solujen lisääntymisen lisääntymisen ihmisen VSMC:ssä, mikä estettiin annosriippuvaisesti sekä plasminin estäjillä että EGFR:n estäjällä AG1478. CTF indusoi ajasta riippuvaista EGFR:n fosforylaatiota, jonka estivät plasmiini- ja metalloproteinaasiaktiivisuuden estäjät. Urokinaasiplasminogeeniaktivaattorireseptorin läsnäoloa ei vaadittu. ADAM-10:n ja -12:n sekä HB-EGF:n esto esti EGFR:n aktivoitumisen vastauksena CTF:ään. CTF:n välittämä EGFR:n aktivaatio välittyi Gβγ:n, src:n ja NAD(P)H-oksidaasin kautta.

**Tulos**

Edellyttääkö proteaasivälitteinen ihmisen sileiden lihassolujen proliferaatio urokinaasin vaikutuksesta epidermisen kasvutekijän reseptorin transaktivaatiota kolmoiskalvon signaloinnin kautta?

**Esimerkki 9.1261**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida ja verrata mikroaaltodesinfiointia ja kemiallista desinfiointia hammaskipsimalleissa.", "Yhteensä 120 mallia valmistettiin silikonimuotista käyttäen tyypin III hammaskiveä. Näistä 120:stä kipsistä 60 kipsistä kontaminoitui 1 ml:n Staphylococcus aureus -suspensiolla ja 60 kipsistä 1 ml:n Pseudomonas aeruginosa -suspensiolla. Tämän jälkeen kipsit desinfioitiin mikroaaltosäteilytyksellä ja kemiallisella desinfektiolla mikroaaltouunin ja 0,5-prosenttisen natriumhypokloriitin avulla. Bakteriologiset tutkimukset suoritettiin; cfu/ml jokaisesta kipsistä laskettiin painotettuna keskiarvona. Tulokset analysoitiin Kruskal-Wallisin testillä ja Mann-Whitneyn testillä.", "Käsittelemättömissä valukappaleissa Brain heart infusion broth -määrät olivat 106 log cfu/ml verrattuna säteilytettyihin ja kemiallisesti desinfioituihin valukappaleisiin, joissa havaittiin 105 log cfu/ml:n vähennys. Nämä tulokset täyttivät hammaslaboratorion nykyisten infektioiden torjuntaa koskevien ohjeiden vaatimukset. Kemiallisesta desinfektiosta saadut tulokset vastasivat mikroaaltodesinfektiota.

**Tulos**

Arvioidaanko ja verrataanko korkean tason mikroaaltouunidesinfektiota ja hammaslääketieteellisen kipsivalun kemiallista desinfektiota?

**Esimerkki 9.1262**

Neuraaliharjun kantasolut, jotka ovat peräisin rajakorkista (bNCSC), edistävät selvästi insuliinia tuottavien β-solujen eloonjäämistä, lisääntymistä ja toimintaa in vitro ja in vivo haiman saarekkeiden kanssa tehdyn kokoviljelyn/siirron jälkeen [ 1, 2 ]. Olemme hiljattain osoittaneet, että β-soluihin kohdistuvat suotuisat vaikutukset edellyttävät bNCSC:iden ja β-solujen välisiä kadheriinikontakteja [ 3, 4 ]. Tässä tutkimuksessa selvitimme, onko hiusfollikkelin (HF) NCSC:llä, joka on mahdollinen lähde ihmisen allogeenisille siirroille, samanlaisia myönteisiä vaikutuksia β-soluihin.', 'Perustimme tehostettua vihreää fluoresoivaa proteiinia ilmentävistä hiiristä peräisin olevien HF-NCSC:iden tai bNCSC:iden kokultuureja yhdessä DxRediä ilmentävistä hiiristä tai NMRI-hiiristä peräisin olevien haiman saarekkeiden kanssa ja vertasimme niiden migraatiota kohti saarekesoluja ja vaikutusta β-solujen proliferaatioon sekä NCSC:iden ja saarekkeiden välisiä intrasellulaarisia suhteita qRT-PCR-analyysiä ja immunohistokemiaa käyttäen.', 'Vaikka molemmat NCSC-tyypit vaelsivat laajasti saarekkeiden läsnä ollessa, vain bNCSC:t osoittivat suuntautunutta vaellusta kohti saarekkeita, indusoivat β-solujen proliferaatiota ja lisäsivät kadheriinin esiintymistä bNCSC:iden ja β-solujen välisissä liitoskohdissa. Jopa β-solujen ja HF-NCSC-solujen välisessä suorassa kontaktissa ei havaittu kadheriinin ilmentymistä.

**Tulos**

Onko hiusfollikkelista ja rajapinnalta peräisin olevilla hermoruston kantasoluilla erilaiset vaikutukset haiman saarekkeisiin in vitro?

**Esimerkki 9.1263**

Tutkia imetystavan ja kasvun välistä yhteyttä ensimmäisen elinvuoden aikana.", "Poikkileikkaustutkimus tehtiin 349 äidille, joilla oli alle 12 kuukauden ikäisiä vauvoja Mangochin piirikunnassa Mangochissa, Malawissa sijaitsevassa maaseutu- ja puolikaupunkiyhteisössä. Tutkimuksessa kerättiin tietoja sosiodemografisista ominaisuuksista, imeväisen painosta, pituudesta ja ruokailutottumuksista syntymästä lähtien. Monimuuttujainen lineaarinen regressio suoritettiin ruokintatapojen ja imeväisen antropometrisen tilan välisen yhteyden testaamiseksi.", "Yksinomaista imetystä (EBF) 6 kuukauteen asti harjoitti 13,1 % puolikaupunkien ja 1,3 % maaseudun äideistä. Yhtään lasta ei imetetty yksinomaan yli 6 kuukauden ajan. Imetystä jatkoivat kaikki imeväiset, jotka olivat lopettaneet täysimetyksen. 6-12 kuukauden ikäisten imeväisten kohdalla EBF-imetyksen kesto ensimmäisen kuuden kuukauden aikana oli positiivisessa yhteydessä pituuden ja iän mukaiseen Z-pisteytykseen (LAZ) (regressiokerroin = 0,19, 95 prosentin luottamusväli: 0,06-0,31) sosiodemografisilla tekijöillä oikaistussa mallissa. Kaupunkiasuminen ja naissukupuoli osoittivat positiivisia yhteyksiä samassa mallissa. Malli selitti 27 prosenttia LAZ:n vaihtelusta. Alle 6 kuukauden ikäisten vauvojen kohdalla lapsen varhaisimetyksen kesto ei ollut merkittävästi yhteydessä LAZ:iin, mutta naiseus ja kaupunkiasuminen toivat positiivisia yhteyksiä. Imetysmallit eivät olleet yhteydessä painoa ikään suhteutettuun Z-arvoon (WAZ) tai painoa pituuteen suhteutettuun Z-arvoon (WLZ) 0-6 kuukauden tai 6-12 kuukauden ryhmässä. Terveyslaitoksen ulkopuolella tapahtuva syntymä oli negatiivisesti yhteydessä WAZ- ja WLZ-arvoihin vanhemmassa ryhmässä.

**Tulos**

Onko yksinomaisen imetyksen kesto ensimmäisten kuuden kuukauden aikana positiivisesti yhteydessä 6-12 kuukauden ikäisten vauvojen pituuteen Mangochin alueella Malawissa?

**Esimerkki 9.1264**

Apinan 20α-hydroksisteroididehydrogenaasi (20α-HSD) on katabolinen entsyymi, joka vastaa progesteronin muuntamisesta biologisesti inaktiiviseksi 20α-hydroksiprogesteroniksi, mikä on avainasemassa estroosikierrossa tai raskaudessa ja mahdollistaa ovulaation ja synnytyksen useimmissa nisäkkäissä. Apinan 20α-HSD:tä esiintyi runsaasti munasarja- ja istukkakudoksissa ovulaatiota ja synnytystä edeltävän vaiheen aikana, ja se paikallistui pääasiassa istukan syncytiotrophoblastiin. Tässä tutkimuksessa keskityimme apinan 20α-HSD:n promoottorialueen molekyylitason karakterisointiin tekemällä reportteritestejä kiinalaisen hamsterin munasarjan (CHO) K1-soluissa.", "Reportteritesti, jossa käytettiin eri pituisia 5'-flanking-alueen konstruktioita (-890-Luc, -513-Luc, -306-Luc, -273-Luc ja -70-Luc), osoitti, että aktivaattoriproteiini 1:tä (Ap-1) vastaava alue, joka sijaitsee -281 ja -274 bp:n välissä, oli välttämätön transkriptioaktiivisuuden kannalta. Ap-1-kohdan puuttuminen -273-Lucista laski transkriptiotasot dramaattisesti kontrollitasolle. Kun reportterikonstruktiot transfektoitiin yhdessä Ap-1- (Jun) ja spesifisyysproteiinigeenien (Sp-1) kanssa, konstruktioiden transkription aktiivisuus lisääntyi lukuun ottamatta -273- ja -70-geenejä, kun taas kaksoiskonstruktioiden transkription aktiivisuus väheni verrattuna pelkän Ap-1:n aktiivisuuteen. Lisäksi mutaatioanalyysi osoitti, että oletetulla Ap-1-kohdalla oli tärkeä rooli reportterigeenin ilmentymisessä. Nämä havainnot vahvistettiin EMSA:lla, jolla tutkittiin Ap-1-proteiinin vuorovaikutuksia CHO-K1-solujen ydinuutteessa ja Ap-1-transkriptiotekijän ilmentymistasoja synnytystä edeltävässä istukassa ja CHO-K1-soluissa. Vaikka Ap-1:n mut-1 ja mut-2 sitoutuivat CHO-K1-solujen ydinuutteisiin, mut-3:n transkriptioaktiivisuus tukahdutettiin lähes kokonaan.

**Tulos**

Sääteleekö transkriptiotekijä Ap-1 apinan 20α-hydroksisteroididehydrogenaasin promoottoriaktiivisuutta CHO-soluissa?

**Esimerkki 9.1265**

Ahdistuneisuushäiriöt lisäävät tulevan sydän- ja verisuonitaudin ja kuolleisuuden riskiä, jopa sen jälkeen, kun sekoittavat tekijät, kuten tupakointi, elintavat ja sosioekonominen asema, on kontrolloitu, ja riippumatta siitä, onko potilaalla aiemmin ollut lääketieteellisiä häiriöitä. Vaikka heikentynyt emättimen toiminta, joka näkyy sykevaihtelun (HRV) vähenemisenä, voi olla yksi mekanismi, joka yhdistää ahdistuneisuushäiriöt ja sydän- ja verisuonisairaudet, aiemmissa tutkimuksissa on raportoitu epäjohdonmukaisia tuloksia, mikä korostaa meta-analyysin tarvetta.", "Meta-analyysissä tarkasteltiin tutkimuksia, joissa verrattiin levossa olevan tilan HRV-mittauksia potilailla, joilla oli ensisijaisena diagnoosina ahdistuneisuushäiriö, ja terveillä kontrolliryhmillä.", "Meta-analyysit perustuivat 36 artikkeliin, joihin kuului 2086 ahdistuneisuushäiriöpotilasta ja 2294 kontrolliryhmää. Kaiken kaikkiaan ahdistuneisuushäiriöille oli ominaista alhaisempi HRV [high frequency (HF): Hedgesin g\u2009=\u2009-0.29. 95 % CI: -0,41-0,17, p\u2009<\u20090,001; aika-alue: 0,45, 95 % CI: -0,57 -0,33, p\u2009<\u20090,001] kuin kontrollit. Paniikkihäiriö (n\u2009=\u2009447), posttraumaattinen stressihäiriö (n\u2009=\u2009192), yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (n\u2009=\u200968) ja sosiaalinen ahdistuneisuushäiriö (n\u2009=\u200990), mutta ei pakko-oireinen häiriö (n\u2009=\u200940), osoittivat HF-HRV:n vähenemistä kontrolleihin nähden (kaikki ps\u2009<\u2009<\u20090.001).

**Tulos**

Liittyvätkö ahdistuneisuushäiriöt vähentyneeseen sykevaihteluun : Meta-analyysi?

**Esimerkki 9.1266**

Pyörivän saranan (RH) polven totaaliproteesin (TKA) käyttöaiheisiin kuuluvat primaari- ja revisiotapaukset, joiden tulokset ovat ristiriitaisia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli raportoida uuden modulaarisen pyörivän saranan TKA:n (EnduRo) varhaisia tuloksia. Tätä implanttia varten on kehitetty useita uusia muotoiluominaisuuksia ja uusi laakerimateriaali (hiilikuituvahvisteinen polyeetteri-ketoni). Lisäksi yritimme luoda uuden luokituksen vikaantumistavoille revision TKA:ta varten.", "152\u2009EnduRo-pyörivän saranan proteesit istutettiin kahdessa keskuksessa. 90 potilaalle tehtiin ensisijainen istutus ja 62 potilasta oli revisioleikkauksia. Knee Society Score (KSS), Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), Oxford Knee Score (OKS) ja Range of motion (ROM) arvioitiin ennen leikkausta, 3 kuukautta postoperatiivisesti, 12 kuukautta postoperatiivisesti ja sen jälkeen vuosittain. Määritimme 3 komplikaatiotyyppiä: KSS, WOMAC, OKS ja ROM osoittivat merkittäviä parannuksia leikkausta edeltävien ja seurantatutkimusten välillä.", "KSS, WOMAC, OKS ja ROM paranivat merkittävästi leikkausta edeltävien ja seurantatutkimusten välillä. Uusintaleikkaukseen johtaneita komplikaatioita oli 14 (9,2 %), pääasiassa tyypin 2 komplikaatioita.

**Tulos**

Onko uuden pyörivän saranan polvi-implantin varhaisia tuloksia?

**Esimerkki 9.1267**

Tutkia Artemisia lavandulaefolian eteerisen öljyn vaikutuksia HeLa-solujen apoptoosiin ja nekroosiin.", "Solujen elinkelpoisuus määritettiin MTT-menetelmällä". HeLa-solujen morfologiset ja rakenteelliset muutokset havaittiin mikroskoopilla. Lisäksi solujen apoptoosia mitattiin DNA Ladderin ja virtaussytometrian avulla. DNA-vaurioita mitattiin comet-määrityksellä ja proteiiniekspressiota tutkittiin Western blot -analyysillä.", "MTT-määritys osoitti, että Artemisia lavandulaefolian eteerinen öljy pystyi estämään HeLa-solujen proliferaatiota annosriippuvaisesti. Kun Artemisia lavadulaefolian eteerisellä öljyllä oli käsitelty 24 tuntia, 100 ja 200 mikrogramman/ml:n koeryhmissä HeLa-soluissa ilmeni tyypillisiä morfologisia muutoksia, jotka ovat tyypillisiä apoptoosin läpikäymiselle, kuten solujen kutistuminen ja ytimen kromatiinin tiivistyminen. Kuitenkin 400 mikrog/ml:n koeryhmän solut osoittivat nekroottisia morfologisia muutoksia, kuten sytomembraanin repeytymistä ja sytoplasman valumista. Lisäksi DNA-elektroforeesilla voitiin osoittaa DNA-johtavuus kussakin koeryhmässä. Apoptoosipiikki näkyi myös virtaussytometriassa kussakin koeryhmässä. Kun HeLa-soluja oli käsitelty 6 tunnin ajan Artemisia lavadulaefolian eteerisellä öljyllä, komeetan pyrstö havaittiin komeetan määrityksellä. Lisäksi western blotting -analyysi osoitti, että kaspaasi-3 aktivoitui ja PARP:n pilkkoutuminen inaktivoitui.

**Tulos**

Aiheuttaako [ Artemisia lavandulaefolian eteerinen öljy HeLa-solujen apoptoosia ja nekroosia ]?

**Esimerkki 9.1268**

Tutkitaan kohdennetun osteosarkooman vastaisen metotreksaatti-bisfosfonaatti-konjugaatin vaikutusta kasvun estoon ja apoptoosiin ihmisen osteosarkooma MG-63-soluissa.', 'MG-63-soluja käsiteltiin eri pitoisuuksilla metotreksaatti-bisfosfonaattikonjugaattia, ja apoptoosia seurattiin MTT-määrityksellä, solumorfologialla, TUNEL-määrityksellä ja virtaussytometria-analyysillä.', '24-96 tuntia 2000 mg/ml tai enemmän metotreksaatti-bisfosfonaattikonjugaatilla käsiteltyjen MG-63-solujen eloonjäämisnopeus laski merkittävästi. Konjugaatilla käsitellyissä soluissa näkyi tyypillisiä apoptoottisia piirteitä käänteisen faasikontrastimikroskopian ja fluoresenssivärjäyksen avulla, ja suurin osa soluista osoitti positiivista tulosta TUNEL-määrityksessä. Elektronimikroskopiassa havaittiin konjugaattikäsitellyissä soluissa karyopyknoosia ja kromatiinin puolikasta aggregaatiota. Metotreksaatti-bisfosfonaattikonjugaatilla käsiteltyjen MG-63-solujen virtaussytometria osoitti apoptoosin lisääntyneen ajasta ja annoksesta riippuen (p < 0,05).

**Tulos**

Aiheuttaako osteosarkoomaa vastaan suunnattu metotreksaatti-bisfosfonaattikonjugaatti osteosarkoomasolujen apoptoosin in vitro?

**Esimerkki 9.1269**

Osoitetaan, että DNA-vauriot, solunsisäisten reaktiivisten happilajien (ROS) muodostuminen ja mitokondrioiden kalvopotentiaalin (MMP) menetys vaikuttavat osaltaan siihen, että doksorubisiinin (DOX) anto yhdistettynä mikrokuplien avulla toteutettuun matalan tason terapeuttiseen ultraäänitutkimukseen (US) estää solujen proliferaation K562-soluissa.', '3-(4, 5-dimetyylitiatsol-2-yyli)-2, 5-difenyylitetratsoliumbromidimääritys otettiin käyttöön eri käsittelyjen sytotoksisuuden tutkimiseksi. Apoptoosin ja nekroosin, DNA:n pirstoutumisen, solunsisäisten reaktiivisten happilajien tuotannon, mitokondrioiden kalvopotentiaalin, solukalvojen läpäisevyyden ja DOX:n imeytymisen muutokset analysoitiin virtaussytometrialla. Ydinmorfologian muutoksia havainnoitiin fluoresenssimikroskoopilla. Ultraäänikavitaatio mitattiin spektrofluorimetrialla.", "Optimaalisissa olosuhteissa MB-US pahensi merkittävästi DOX:n aiheuttamaa K562-solukuolemaa, erityisesti nekroosia, verrattuna kumpaankin monoterapiaan. Havaittiin synergististä tehostumista DNA-vaurioiden, ROS:n muodostumisen ja MMP-kadon suhteen. Ultraäänikavitaatiovaikutukset, plasmakalvon permeabilisaatio ja DOX:n imeytyminen paranivat huomattavasti MB-US-altistuksen jälkeen.

**Tulos**

Tehostaako mikrokuplien aktivointi matalan terapeuttisen ultraäänen avulla doksorubisiinin kasvainvastaista vaikutusta?

**Esimerkki 9.1270**

Pinta-aktiivinen aine (surfaktantti), joka koostuu surfaktanttiin assosioituneista proteiineista (SP) ja lipideistä, on välttämätön hengitykselle ja estää keuhkorakkuloita romahtamasta. CD26, transmembraaninen glykoproteiini, jolla on dipeptidyylipeptidaasiaktiivisuus (DPP4) ja joka ilmentyy voimakkaasti keuhkoparenkyymissä, osallistuu tulehdusprosesseihin. DPP4:n farmakologinen esto vaikutti paitsi tulehdukseen myös kohotti SP:tä. Näin ollen DPP4:n estäjät voivat olla uusi lääke surfaktantin puutosta aiheuttavien sairauksien hoitoon. Siksi testasimme ensin hypoteesia, jonka mukaan DPP4:n estäjät lisäävät SP:n ilmentymistä terveillä rotilla.", "SP:n mRNA:n ja proteiinin ilmentyminen määritettiin eri aikoina aerosolisoitujen DPP4:n estäjien [L-isoleusiinitiatsolididi (L-Ile-Thia), L-valiinipyrrolididi (L-Val-Pyrr)], budesonidin, suolaliuoksen tai stereoisomeereiden sumuttamisen jälkeen.', 'Negatiivisiin kontrolleihin verrattuna (1) L-Ile-Thia sekä budesonidi johtivat merkitsevästi korkeampaan SP-A mRNA:n ilmentymiseen 6 tuntia sumutuksen jälkeen ja L-Val-Pyrr:llä oli taipumus merkitsevästi korkeampaan SP-A mRNA:n ilmentymiseen, (2) SP-D mRNA:n ilmentyminen lisääntyi merkitsevästi 6 tuntia L-Ile-Thia-sumutuksen jälkeen ja 3 ja 6 tuntia Val-Pyrr-sumutuksen jälkeen, (3) SP-B:n mRNA-tasot osoittivat merkitsevästi korkeampia arvoja 3 ja 6 tuntia L-Val-Pyrr-sumutuksen jälkeen, (4) SP-A:n, SP-B:n ja SP-C:n proteiinitasot olivat merkitsevästi koholla 6 tuntia L-Val-Pyrr-sumutuksen sekä budesonidin sumutuksen jälkeen, ja (5) myös fosfolipidit lisääntyivät vasteena DPP4:n estolle; minimaalinen pintajännitys oli vertailukelpoinen.

**Tulos**

Lisäävätkö dPP4:n estäjät eri tavoin pinta-aktiivisten proteiinien ilmentymistä Fischer 344 -rotilla?

**Esimerkki 9.1271**

Aavikkopölylle altistumisen haitalliset terveysvaikutukset ovat viime aikoina herättäneet kasvavaa huolta. Pölyn ja iskeemisten sydänsairauksien esiintyvyyden välistä yhteyttä ei kuitenkaan tunneta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, liittyykö aasialainen pöly (AD), tuulen puhaltama hiekkapöly, joka on peräisin Kiinan ja Mongolian kivennäismaasta, akuutin sydäninfarktin (AMI) esiintyvyyteen.", "Tutkimme AMI:n vuoksi tapahtuvaa sairaalahoitoa koskevat tiedot 3068 peräkkäisen potilaan joukosta, jotka olivat peräisin neljästä AMI-keskuksesta Fukuokassa, Japanissa, ja AD:n tiedot huhtikuusta 2003 joulukuuhun 2010. Sovelsimme ajallisesti jaoteltua tapauskohtaista ristiintaulukointia (case-crossover design) tutkiaksemme AD:n ja AMI:n ilmaantuvuuden välistä yhteyttä. Ehdollisen logistisen regressioanalyysin avulla arvioimme AD:hen liittyvän AMI:n kertoimia sen jälkeen, kun ympäristön lämpötila ja suhteellinen kosteus oli kontrolloitu. AD-tapahtumien esiintyminen 0-4 päivää ennen sairaalaan ottamista oli merkittävästi yhteydessä AMI:n esiintyvyyteen. Erityisesti AD-tapahtumien esiintyminen 4 päivää ennen sisäänpääsyä oli merkittävästi yhteydessä AMI:n puhkeamiseen.

**Tulos**

Onko aavikkopöly riskitekijä akuutin sydäninfarktin esiintyvyydelle Länsi-Japanissa?

**Esimerkki 9.1272**

Fotodynaaminen hoito aminolevuliinihapolla (ALA-PDT) on tehokas hoito akne vulgaris -akneen, mutta suhteellisen voimakkaat sivuvaikutukset rajoittavat sen laajaa käyttöä. Olemme aiemmin osoittaneet, että ALA:n aiheuttama protoporfyriini IX:n jakautuminen ALA:n pienemmillä pitoisuuksilla ja lyhyemmällä kontaktiajalla johti keskitettyihin vaurioihin talirauhasissa in vivo. Olemme laatineet ALA-PDT-protokollan, jossa käytetään 5-prosenttista ALA:ta ja 2 tunnin kontaktiaikaa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää uuden protokollan tehokkuus ja sivuvaikutusprofiili ihmisillä.", "Yksitoista japanilaista potilasta (Fitzpatrickin ihotyyppi III - IV, keski-ikä 23,7±7,2), joilla oli akne kasvoissa, sai paikallisesti 5 % ALA:ta 2 tunnin ajan, minkä jälkeen heitä valaistiin laajakaistaisella valolla (600-1100 nm, 15J/cm(2), 60 mW/cm(2)). Sokea ihotautilääkäri arvioi koehenkilöt ennen toimenpidettä, 1 kuukausi ja 3 kuukautta hoidon jälkeen käyttäen maailmanlaajuista aknen luokitusjärjestelmää (GAGS). Haittavaikutuksia seurattiin koko hoitojakson ajan.", "Keskimääräinen GAGS-pistemäärä laski 22,1 ± 3,8:sta lähtötilanteessa 19,4:ään 1 kuukauden ja 16,3:een 3 kuukauden kuluttua PDT:n jälkeen (P<0,05). Kymmenellä yhdestätoista potilaasta ilmeni paikallisia sivuvaikutuksia, kuten eryteemaa, jotka olivat vähäisiä tai lieviä. Useimmat haittavaikutukset olivat kuitenkin vähäisiä tai lieviä, ja kaikki niistä hävisivät muutamassa päivässä ilman tulehduksen jälkeistä hyperpigmentaatiota.

**Tulos**

Onko fotodynaaminen hoito 5 % δ-aminolevuliinihapolla turvallinen ja tehokas akne vulgariksen hoito japanilaisilla potilailla?

**Esimerkki 9.1273**

Tutkia kiinnikkeiden riskiä laparoskooppisen myomektomian (LM) jälkeen. Selvittää kiinnikkeiden prosenttiosuus, niiden laatu, tilanne ja laajuus.", "Kesäkuusta 2011 marraskuuhun 2013 yhteensä 81 potilasta leikattiin LM:llä. Tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaat, joilla oli yli 5 sm:n kokoisia intramuraalisia leymyoomia. Tänä ajanjaksona 14 potilaalle tehtiin toinen leikkaus, koska he tarvitsivat toisen leikkauksen - LM tai keisarinleikkauksen. 22 myoomaleikkausta tarkastettiin. Potilasta kohti todettiin 35,7 % adheesiota. LM:n jälkeen 14,2 %:lla oli adnexia.

**Tulos**

Onko [ `` Second look '' laparoskooppisen myomektomian jälkeen - se on postoperatiivisten kiinnikkeiden ehkäisemistä ]?

**Esimerkki 9.1274**

Regeneratiivisen endodontian tavoitteena on palauttaa toimiva pulpa-hampaan ja hammasluun kompleksi. Ensin juurikanavajärjestelmä desinfioidaan ensisijaisesti huuhteluaineilla ja lääkkeillä. Yleisesti käytetyn intrakanavaalisen lääkkeen, kolminkertaisen antibioottipastan (TAP), on osoitettu olevan suoraan toksinen kantasoluille yli 0,1 g/ml:n pitoisuuksissa. Näin ollen sen täydellinen poistaminen on ratkaisevan tärkeä vaihe regeneratiivisissa endodontiamenetelmissä. Oletimme, että nykyisin käytetyt huuhtelutekniikat eivät poista TAP:tä kokonaan juurikanavajärjestelmästä.", "TAP:tä radiomerkittiin sisällyttämällä siihen I(125) ja kalsiumhydroksidia (Ultracal; Ultradent, South Jordan, UT) radiomerkittiin Ca(45):llä. Kanavasisäiset lääkkeet asetettiin standardoituihin ihmisen juurisegmentteihin ja inkuboitiin 28 päivän ajan 37 °C:ssa. Tämän jälkeen kanavat huuhteltiin EndoActivatorilla (Dentsply, Tulsa, OK), passiivisella ultraäänihuuhtelulla, EndoVacilla (SybronEndo, Coppell, TX) tai ruiskulla/Max-i-Probe-neulalla (Dentsply Rinn, Elgin, IL) käyttäen standardoitua huuhteluprotokollaa suljetussa järjestelmässä. Radioaktiivisuustasot (laskenta minuutissa -arvot) mitattiin jokaisesta hampaasta ennen ja jälkeen kasteluprotokollien. Lisäksi kanavia laajennettiin peräkkäin ja dentiininäytteet kerättiin ja arvioitiin radioaktiivisuuden osalta. Tiedot analysoitiin varianssianalyysillä ja Bonferronin post hoc -testauksella (P < .05).", "Noin 88 % TAP:sta säilyi juurikanavajärjestelmässä riippumatta käytetystä kastelutekniikasta (ei eroa ryhmien välillä). Lisäksi noin 50 % radiomerkitystä TAP:stä oli läsnä dentiinissä kehän suuntaisesti 350 μm:iin asti. Sitä vastoin jopa 98 % radiomerkitystä intrakanalisesta kalsiumhydroksidista poistui, ja suurin osa lääkkeen jäännöksistä oli 50 μm:n päässä dentiinistä.

**Tulos**

Arvioidaanko kolminkertaisen antibioottitahnan poistoa eri kastelumenetelmillä?

**Esimerkki 9.1275**

Euroopassa Equisetum arvense (hevoshevonen) -uutteilla on pitkät perinteet tulehdussairauksien hoidossa. Ymmärtääksemme sen käytön molekulaarista perustaa tutkimme kaupallisesti saatavilla olevan vakioidun hevoshevosenkärsämön uutteen immunomodulatiivista kykyä ihmisen primaaristen lymfosyyttien toimintaan in vitro.", "Equisetum arvense -kasvin vakioitu uute luonnehdittiin fytokemiallisesti. Vaikutuksia mitogeeniaktivoitujen ihmisen lymfosyyttien proliferaatioon, elinkelpoisuuteen ja aktiivisuuteen arvioitiin verrattuna siklosporiini A:han käyttäen annexin V/propidiumjodidivärjäysmäärityksiä ja virtaussytometriaan perustuvaa pintareseptorien karakterisointia. Efektorimolekyylien (IL-2, IFN-γ ja TNF-α) solunsisäiset tasot analysoitiin sytokiinimäärityksillä.", "Equisetum-uute esti annosriippuvaisesti T-solujen proliferaatiota indusoimatta apoptoosia tai nekroosia. Tämä vaikutus välittyi lymfosyyttien aktivaation estämisen kautta, erityisesti vähentämällä CD69- ja IL-2-pintareseptorien ilmentymistä ja solunsisäistä IL-2-tuotantoa. Lisäksi Equisetum arvense -hoito esti efektoritoimintoja, mikä näkyi IFN-γ:n ja TNF-α:n vähentyneenä tuotantona.

**Tulos**

Muokkaako equisetum arvense ( hevoshevonen ) tulehduksellisten immunokompetenttien solujen toimintaa?

**Esimerkki 9.1276**

Tutkitaan iskeemisen postkonditionoinnin (RIP) suojaavia vaikutuksia raajojen iskemia-reperfuusion (IR) aiheuttamaa mahalaukun limakalvovauriota vastaan.", "Urospuolisille Wistar-rotille luotiin mahalaukun IR asettamalla kimmoinen kuminauha 290-310 mmHg:n paineella molempien alaraajojen proksimaaliseen osaan 3 tunniksi, minkä jälkeen tehtiin reperfuusio 0, 1, 3, 6, 12 tai 24 tunnin ajan. RIP suoritettiin kolmella syklillä, joissa reperfuusio kesti 30 sekuntia ja reisivaltimoiden aortan 30 sekuntia välittömästi IR:n jälkeen ja ennen reperfuusiota enintään 24 tunnin ajan. Rotat määrättiin satunnaisesti saamaan IR (n = 36), IR, jota seurasi RIP (n = 36), tai näennäishoito (n = 36). Mahalaukun kudosnäytteet kerättiin kuudelta eläimeltä kustakin ryhmästä kullakin ajanhetkellä ja ne käsiteltiin malondialdehydin (MDA), superoksididismutaasin (SOD), ksantiinioksidaasin (XOD) ja myeloperoksidaasin (MPO) tasojen määrittämiseksi. Muita näytteitä käsiteltiin histologista analyysia varten hematoksyliini- ja eosiinivärjäyksellä. Verinäytteet kerättiin samalla tavoin laktaattidehydrogenaasin (LDH), kreatiinikinaasin (CK), tuumorinekroositekijän (TNF)-α ja interleukiinin (IL)-10 seerumipitoisuuksien määrittämiseksi.", "IR:n aiheuttamia patologisia muutoksia mahalaukun kudoksessa havainnoitiin valomikroskopialla. RIP:n antaminen vähensi dramaattisesti mahalaukun vaurioarvoja 6 tunnin reperfuusion jälkeen (5,85 ± 0,22 vs. 7,72 ± 0,43; P < 0,01). Lisäksi RIP-hoito vähensi LDH:n (3,31 ± 0,32 vs. 6,46 ± 0,03; P < 0,01), CK:n (1,94 ± 0,20 vs. 4,54 ± 0,19; P < 0.01) ja TNF-α:n pitoisuutta (53,82 ± 0,85 vs. 88,50 ± 3,08; P < 0,01) ja nosti IL-10:n pitoisuutta (101,46 ± 5,08 vs. 99,77 ± 4,32; P < 0.01), jonka IR aiheutti 6 h:ssa. Lisäksi RIP-hoito esti MDA-pitoisuuden (3,79 ± 0,29 vs. 6,39 ± 0,81), XOD- (7,81 ± 0,75 vs. 10,37 ± 2,47) ja MPO- (0,47 ± 0,05 vs. 0,82 ± 0,03) aktiivisuuksien merkittävän nousun ja SOD-aktiivisuuden (4,95 ± 0,32 vs. 3,41 ± 0,38; P < 0,01) laskun mahakudoksessa 6 h:ssa mitattuna.

**Tulos**

Suojaako etäiskeeminen jälkihoito mahalaukun limakalvovaurioilta rotilla?

**Esimerkki 9.1277**

HIV:n ja keuhkolaajentuman välinen yhteys on edelleen puutteellisesti ymmärretty. Pyrimme selvittämään, onko HIV riippumaton riskitekijä keuhkoahtaumataudin vaikeusasteelle ja ovatko HIV:n vaikeusasteen merkkiaineet ja systeemiset tulehduksen (IL-6), muuttuneen hyytymisen (D-dimeeri) ja immuunijärjestelmän aktivoitumisen (liukoinen CD14) biomarkkerit yhteydessä keuhkoahtaumatautiin.", "Teimme poikkileikkausanalyysin 114:stä osallistujasta, joilla oli HIV-infektio, ja 89:stä osallistujasta, joilla ei ollut HIV-infektiota, EXHALE-tutkimuksessa (Examinations of HIV-Associated Lung Emphysema, Examinations of HIV-Associated Lung Emphysema, EXHALE). Osallistujille tehtiin rintakehän tietokonetomografiakuvaus, jossa tehtiin sokkoutettu puolikvantitatiivinen tulkinta emfyseeman vakavuudesta, jakautumisesta ja tyypistä. Loimme monimuuttujaiset logistiset regressiomallit määrittääksemme HIV:n riskin radiografiselle keuhkoemfyseemalle, joka oli määritelty > 10 %:n keuhko-osuutena. Samanlaisissa analyyseissä tutkittiin plasman biomarkkereiden, HIV-RNA:n ja viimeisimmän ja nollakohdan CD4-solujen määrän yhteyttä HIV-infektiota sairastavien osallistujien emfyseemaan.", "HIV-infektiota sairastavilla osallistujilla oli suurempi radiografinen emfyseeman vaikeusaste, johon liittyi enemmän alempaa keuhkovyöhykettä ja diffuusia osallistumista. HIV:hen liittyi merkitsevästi lisääntynyt riski saada > 10 %:n empyseema analyyseissä, jotka oli oikaistu savukkeiden tupakointipakettivuosien perusteella (OR, 2,24; 95 % CI, 1,12-4,48). Monimuuttuja-analyyseissä, jotka rajattiin koskemaan osallistujia, joilla oli HIV-infektio, CD4:n nollapitoisuus < 200 solua/μl (OR, 2,98; 95 % CI, 1,14-7,81) ja korkea liukoinen CD14-taso (ylempi 25. persentiili) (OR, 2,55; 95 % CI, 1,04-6,22) liittyivät suurentuneeseen riskiin sairastua > 10 %:n keuhkoahtaumaan. IL-6:lla ja D-dimeerillä ei ollut yhteyttä HIV:n aiheuttamaan keuhkolaajentumaan.

**Tulos**

Liittyykö lisääntynyt radiografisen keuhkolaajentuman riski HIV:ssä kohonneeseen liukoiseen CD14:ään ja nadiiri-CD4:ään?

**Esimerkki 9.1278**

Tietoa tukihoidon tarpeista ihoperäistä invasiivista melanoomaa sairastavilla potilailla on niukasti. Tutkimme leikkauksella hoidettujen melanoomapotilaiden tyydyttämättömiä tarpeita ja näihin tarpeisiin liittyviä tekijöitä auttaaksemme terveydenhuollon ammattilaisia tunnistamaan kliinistä huomiota vaativat alueet.", "Cross-sectional multisite survey of UK patients ascertained 3 months to 5 years after complete resection of stage I-III cutaneous melanoma. Osallistujat täyttivät seuraavat validoidut kyselylomakkeet: Supportive Care Needs Survey (SCNS-SF34, jossa on melanoomamoduuli), Hospital Anxiety and Depression Scale (sairaalassa esiintyvän ahdistuksen ja masennuksen asteikko) ja 51-kohtainen Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma -elämänlaadun arviointiasteikko.", "Rekrytoitiin yhteensä 472 osallistujaa [319 (67 %) kliinisen vaiheen I-II potilaita). Keski-ikä oli 60 vuotta (keskihajonta = 14) ja 255 (54 %) oli naisia. Sata kaksikymmentäkolme (27 %) osallistujaa ilmoitti vähintään yhden tyydyttämättömän tarpeen (enimmäkseen "matala" taso). Yleisimmin tyydyttämättömiä tarpeita olivat pelko syövän uusiutumisesta (n = 138, 29 %), epävarmuus tulevaisuudesta (n = 119, 25 %), tiedon puute uusiutumisriskistä (n = 112, 24 %) ja mahdollisista seurauksista, jos melanooma leviää (n = 91, 20 %). Sata kolmekymmentäkahdeksan (29 %) osallistujaa ilmoitti ahdistuneisuudesta ja 51 (11 %) masennuksesta kliinisellä tai subkliinisellä tasolla. Potilailla, joilla oli solmukeskeinen tauti, oli merkittävästi enemmän tyydyttämättömiä tukihoidon tarpeita (P < 0,001), samoin kuin potilailla, joilla oli ahdistusta tai masennusta (P < 0,001). SCNS-SF34-kokonaispistemäärän keskeiset korrelaatiot tyydyttämättömien tukihoidon tarpeiden kanssa olivat nuorempi ikä (odds ratio, OR = 2,23, P < 0,001) ja koulunkäynnin ennenaikainen lopettaminen (OR = 4,85, P < 0,001), kun taas parempi emotionaalinen hyvinvointi (OR = 0,89, P < 0,001) ja sosiaalinen hyvinvointi (OR = 0,91, P < 0,001) olivat yhteydessä vähäisempiin tyydyttämättömiin tarpeisiin. Potilaiden sukupuoli tai kasvaimen paksuus eivät olleet yhteydessä tyydyttämättömiin tarpeisiin.

**Tulos**

Onko tyydyttämättömien tukihoidon tarpeiden esiintyvyys ja korrelaatio potilailla, joilla on leikattu invasiivinen ihon melanooma?

**Esimerkki 9.1279**

Tämän poikkileikkaustutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia rintakipua pitkällä aikavälillä potilailla, joille on tehty rintaa säästävä leikkaus ja sädehoito (BCT), ja tunnistaa tämän kivun ennustetekijät.", "Löysimme 355 kelpoisuusehdot täyttävää potilasta, joilla oli Tis-T2N0M0-rintasyöpä ja joille oli tehty BCT vuosina 2007-2011 ja joilla ei ollut uusiutunutta tautia. Heille lähetettiin LENT-työryhmän (Late Effects Normal Tissue Task Force) subjektiivisen, objektiivisen, hallinnollisen ja analyyttisen (SOMA) asteikon mukainen kyselylomake, joka sisälsi 7 kohtaa, joissa selvitettiin yksityiskohtaisesti ipsilateraalisen rintakivun vakavuutta, esiintymistiheyttä, kestoa ja vaikutusta edellisen kahden viikon aikana. Logistisella regressiomallilla tunnistettiin rintakivun ennustetekijät, jotka perustuivat kyselylomakkeen vastauksiin sekä potilaan, sairauden ja hoidon ominaisuuksiin.", "Kyselylomakkeen vastausprosentti oli 80 % (n=285). Sata kolmekymmentäviisi potilasta (47 %) ilmoitti kivusta hoidetussa rinnassa, ja 19:llä (14 %) kipu oli jatkuvaa tai vähintään päivittäistä; 15:llä (11 %) kipu oli voimakasta. Kipu haittasi päivittäisiä toimintoja 11 potilaalla (8 %). Kuusi potilasta (4 %) käytti kipulääkkeitä rintakipuun. Neljätoista potilasta (10 %) oli sitä mieltä, että kipu vaikutti heidän elämänlaatuunsa. Yksimuuttuja-analyysissä rintakudoksen tilavuus, jota hoidettiin ≥105 % määrätystä annoksesta (odds ratio [OR] 1,001 per cc, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,000-1,002; P=.045), tilavuus, jota hoidettiin ≥110 % (OR 1.009 per cc, 95 % CI 1,002-1,016; P=,012), hormonihoidon käyttö (OR 1,95, 95 % CI 1,12-3,39; P=,02) ja muut kipupaikat (OR 1,79, 95 % CI 1,05-3,07; P=,03) ennustivat pitkäaikaista rintakipua. Monimuuttuja-analyysissä tilavuus ≥110 % (OR 1,01 per cc, 95 % CI 1,003-1,017; P=.007), lyhyempi aika hoidosta (OR 0,98 per kuukausi, 95 % CI 0,96-0,998; P=.03) ja hormonihoito (OR 1,84, 95 % CI 1,05-3,25; P=.03) olivat riippumattomia kivun ennustajia.

**Tulos**

Ennustaako dosimetrinen inhomogeenisuus rintakipua pitkällä aikavälillä rintaa säästävän hoidon jälkeen?

**Esimerkki 9.1280**

Laskimotukos on tunnettu riskitekijä laskimotromboembolian kehittymiselle. On todennäköistä, että staasi lisää tromboosiriskiä aiheuttamalla hyperkoaguloituvuutta endoteeli- ja mononukleaaristen solujen hypoksisen prokoagulatiivisen aktivaation ja aktivoituneiden hyytymistekijöiden kertymisen kautta. Trombiinin lisääntynyttä muodostumista ei kuitenkaan ole osoitettu vasteena laskimotukokselle in vivo.", "Tässä tutkimuksessa käytimme laskimotukostestiä (VO) selvittääksemme, aiheuttaako tukos trombiinin muodostumista terveillä henkilöillä (n=25) ja potilailla, joilla on muita tromboottisia riskitekijöitä, kuten perinnöllinen trombofilia (n=19) ja oireinen ateroskleroosi (n=15). Trombiinin muodostumista seurattiin mittaamalla plasman vapaan trombiinin pitoisuuksia erittäin herkällä oligonukleotidientsyymin talteenottomäärityksellä (OECA) sekä plasman protrombiinifragmenttien 1+2 (F1+2) ja trombiini-antitrombiinikompleksien (TAT) pitoisuuksia. Lisäksi mitattiin plasman aktivoidun proteiini C:n (APC) pitoisuudet APC-OECA:lla.", "VO aiheutti merkittävän (p<0,05) nousun kudostyypin plasminogeeniaktivaattorin ja plasmin-α2-antiplasmiinikompleksien pitoisuuksissa. Kaikissa kolmessa kohortissa suurimmassa osassa VO:n aikana otetuista näytteistä ei ollut mitattavissa olevia trombiini- tai APC-pitoisuuksia. Näiden tulosten mukaisesti F1+2 ja TAT eivät muuttuneet.

**Tulos**

Aiheuttaako lyhytaikainen laskimotukos fibrinolyyttisen aktivaation mutta ei trombiinin muodostumista?

**Esimerkki 9.1281**

Väestötutkimukset ovat osoittaneet lihavuuden ja diabeteksen olevan ateroskleroosin riskitekijöitä. Arvioimme muutoksia yhteisissä kaulavaltimoissa rottien lihavuus- ja diabetesmalleissa ilman verenpainetautia.", "Kokeissa käytettiin 20 30 viikon ikäistä urospuolista spontaanisti diabeetikkoa ja lihavaa Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) -mallia ja 20 kontrolloivaa Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) -rottaa. Eläimiä pidettiin diabeetikkoina, jos plasman glukoosipitoisuus oli korkeimmillaan >300 mg/dl ja pysyi >200 mg/dl:ssä 120 minuutin ajan. Verikaasujen fysiologisia parametreja seurattiin jatkuvasti nukutuksessa, ja kaulavaltimon virtaus arvioitiin ultraäänitutkimuksella. Kaikki eläimet uhrattiin yliannostetulla nukutuksella kokeen lopussa. Sisäisen kaulavaltimon keskiosasta leikattiin leikkeitä, jotka värjättiin hematoksyliinillä ja eosiinilla yleisen morfologian arvioimiseksi.", "Kaikki OLETF-rotat olivat diabeetikkoja, ja kaikki LETO-rotat olivat ei-diabeetikkoja. Fysiologiset parametrit eivät eronneet merkittävästi kontrolli- ja mallirottien välillä, mutta kaulavaltimon seinämän paksuus (19,3 ± 3,2 vs. 6,1 ± 4,5 μm) erosi merkittävästi näiden kahden ryhmän välillä. Ultraäänitutkimuksella ja väridoppler-sonografialla määritetty verenvirtausnopeus yhteisessä kaulavaltimossa kasvoi merkittävästi systolen aikana mallirotilla verrattuna kontrollirotilla havaittuun nopeuteen (203 ± 20,3 vs. 55,3 ± 21,4 cm/s).

**Tulos**

Onko kaulavaltimon ahtauma pahentunut spontaanisti lihavilla rotilla, joilla on diabetes?

**Esimerkki 9.1282**

Keskusydäntauti on synnynnäinen myopatia, jolle on ominaista, että lihassyissä on keskusydintä muistuttavia alueita. Potilailla on lievää tai keskivaikeaa heikkoutta, hypotoniaa ja motorisen kehityksen viivästymistä. Tauti johtuu mutaatioista ihmisen ryanodiinireseptorigeenissä (RYR1), joka koodaa kalsiumin vapautumiskanavaa. Koska RYR1-geeni on valtava ja sisältää 106 eksonia, mutaatioiden seulonta on rajoitettu kolmeen "kuumaan kohtaan", ja erityistä huomiota on kiinnitetty C-terminaaliseen alueeseen. Viimeaikaisilla seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmillä tunnistetaan nyt potilaista moninkertainen määrä variantteja, joiden tulkinta ja fenotyypin ennakointi on vaikeaa.", "Brasilialaisessa valkoihoisessa perheessä kliininen, histopatologinen ja molekyylianalyysi tunnistivat uuden tapauksen, jossa 48-vuotias nainen sairasti keskusytimen tautia. RYR1-geenin C-terminaalisen alueen Sanger-sekvensoinnilla tunnistettiin kaksi erilaista missense-mutaatiota: c.14256 A >\u2009C-polymorfismi eksonissa 98 ja c.14693 T >\u2009C eksonissa 102, jotka on jo kuvattu patogeenisiksi. Näiden kahden mutaation transpositio vahvistettiin, koska potilaan tyttärellä, äidillä ja siskolla oli vain eksonin 98 mutaatio, synonyyminen variantti, jonka alleelien frekvenssi oli myöhemmin 013-0,05. Potilaan koko RYR1-geenin seuraavan sukupolven sekvensointitutkimus paljasti lisäksi 5 yhteistä hiljaista polymorfismia homotsygoosissa ja 8 polymorfismia heterotsygoosissa.

**Tulos**

Muokkaavatko RYR1-geenin hiljaiset polymorfismit p.4898 I > T patogeenisen mutaation fenotyyppiä keskusytimen taudissa : tapausselostus?

**Esimerkki 9.1283**

Flavonoideilla, joita on löydetty useista eri kasveista, on osoitettu olevan suotuisia vaikutuksia muistiin. Eräissä tutkimuksissa on raportoitu, että Erythrina-kasveista saadut flavonoidit voivat vaikuttaa myönteisesti muistiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa Erythrina falcata -kasvin (CE) varren kuoren raa'an uutteen sisältämät flavonoidit ja suorittaa bioaktiivisuuteen perustuva tutkimus ehdollistetun pelon muistista.", "CE:n sekundaariset aineenvaihduntatuotteet tunnistettiin korkean suorituskyvyn nestekromatografialla yhdistettynä diodiryhmäilmaisimeen, sähkösuihku-ionisaatio-tandem-massaspektrometriaan (HPLC-DAD-ESI/MSn) ja ydinmagneettiseen resonanssiin (NMR). Butanolifraktio (BuF) saatiin jakamalla. BuF:n alajakeet (BuF1 - BuF6) ja flavonoidifraktio (FfA ja FfB) saatiin flash-kromatografialla. BuF3- ja BuF4-fraktioita käytettiin flavonoidien eristämiseen, joka suoritettiin HPLC-PAD:llä. Eristetyt aineet kvantifioitiin HPLC-DAD:llä ja niiden rakenne vahvistettiin ydinmagneettisella resonanssilla (NMR). CE:n ja alafraktioiden toimintaa seurattiin yhden kokeen asteittaisella estävällä välttämistehtävällä (IA), jotta voitiin tunnistaa näiden aineiden vaikutukset ehdollistetun pelon hankkimiseen ja sammuttamiseen rotilla.", "CE:stä tunnistettiin ensimmäistä kertaa kuusi flavonoidien alaluokkaa. Käyttäytymistietojemme mukaan CE:n, BuF:n, BuF3:n ja BuF4:n flavonoidifraktiot, viteeksiini, isoviteeksiini ja 6-C-glykosididi-diosmetiini paransivat pelkomuistin hankkimista. BuF:llä, BuF3:lla ja BuF4:llä hoidetut rotat olivat erityisen vastustuskykyisiä sukupuuttoon kuolemista vastaan. FfA:lla ja FfB:llä, vitseksiinillä, isoviteksiinillä ja 6-C-glykosididi-diosmetiinillä hoidetuilla rotilla havaittiin kuitenkin ehdollistetun pelkoreaktion asteittaista vähenemistä sukupuuttoon sammumisen uusintakokeen aikana, joka mitattiin 48-480 tuntia ehdollistumisen jälkeen.

**Tulos**

Ovatko Erythrina falcatasta peräisin olevat flavonit pelkomuistin modulaattoreita?

**Esimerkki 9.1284**

Wee1:n kaltainen kinaasi (Wee1) on tyrosiinikinaasi, joka säätelee negatiivisesti mitoosiin pääsyä G2-vaiheen ja M-vaiheen välisessä siirtymässä, ja sillä on rooli S-vaiheessa tapahtuvan suunnittelemattoman DNA:n replikaation estämisessä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin Wee1:n kliinistä merkitystä pitkälle edenneessä (FIGO III-IV) munasarjojen seroosisessa karsinoomassa.", "Wee1-proteiinin ilmentymistä analysoitiin 287 effuusiossa immunohistokemian avulla. Ekspressiota analysoitiin sen suhteen kliinispatologisiin parametreihin, mukaan lukien eloonjääminen. Neljäkymmentäviisi effuusiota tutkittiin lisäksi Western blotting -menetelmällä. Lisäksi Wee1:tä vaiennettiin SKOV3- ja OVCAR8-soluissa siRNA:lla ja arvioitiin proliferaatiota.", "Wee1:n ydinvoimaista ilmentymistä kasvainsoluissa havaittiin 265/287:ssä (92 %) ja 45/45:ssä (100 %) effuusiossa immunohistokemian ja Western blottingin avulla. Wee1:n ilmentyminen immunohistokemiallisesti oli merkittävästi suurempaa kemoterapian jälkeisessä taudin uusiutumisessa verrattuna diagnoosin yhteydessä saatuihin, ennen kemoterapiaa saatuihin effuusioihin (p=0,002). Wee1:n vaimentaminen SKOV3- ja OVCAR8-soluissa vähensi proliferaatiota. Koko kohortin yksimuuttujaisessa eloonjäämisanalyysissä havaittiin suuntaus korkean (> 25 % soluista) Wee1-ekspression ja huonon kokonaiseloonjäämisen välillä (p=0,083). Kemiallisen hoidon jälkeistä effuusiota sairastavien 109 potilaan eloonjäämisanalyysissä havaittiin Wee1-ekspression ja huonon kokonaiseloonjäämisajan välillä merkittävä yhteys (p=0,004), ja tämä havainto säilytti itsenäisen ennusteellisen merkityksensä Coxin monimuuttuja-analyysissä (p=0,003).

**Tulos**

Onko wee1 uusi itsenäinen huonon selviytymisen ennusteellinen merkkiaine kemoterapian jälkeisissä munasarjakarsinooman effuusioissa?

**Esimerkki 9.1285**

Maksan iskemia-reperfuusiovaurio (I/R) on yleinen patofysiologinen prosessi monissa kliinisissä tilanteissa. Eteerisissä öljyissä yleisesti käytetty elintarvikelisäaine karvaakroli on osoittanut mikrobilääkkeitä, kasvainvastaista ja masennuslääkkeen kaltaista toimintaa. Tässä tutkimuksessa selvitimme karvacrolin suojaavia vaikutuksia I/R-vaurioon Wistar-rottien maksassa ja in vitro-hypoksia/palauttaminen (H/R) -mallissa.", "Wistar-rottien hepatoporttilaskimo, maksan valtimo ja maksakanava eristettiin ja suljettiin 30 minuutiksi, minkä jälkeen tehtiin 2 tunnin reperfuusio. Buffalo rotan maksan (BRL) soluja inkuboitiin hypoksiassa 4 tuntia, minkä jälkeen niitä inkuboitiin normoksisissa olosuhteissa 10 tuntia H/R-mallin luomiseksi in vitro. Maksavaurio arvioitiin mittaamalla seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALT) ja aspaattiaminotransferaasin (AST) pitoisuudet ja maksan superoksididismutaasin (SOD), katalaasin (CAT), glutationin (GSH) ja malondiadehydin (MDA) pitoisuudet sekä maksan histologia ja TUNEL-värjäys. MTT-määritystä, virtaussytometristä analyysia ja Hoechst 33258 -värjäystä käytettiin BRL-solujen proliferaation ja apoptoosin arviointiin in vitro. Proteiinien ilmentymistä tutkittiin Western Blot -analyysillä.", "Karvacrol suojasi I/R:n aiheuttamilta maksavaurioilta, mikä ilmeni vähentämällä merkittävästi seerumin ALT- ja AST-pitoisuuksia, histologisia muutoksia ja maksasolujen apoptoosia I/R-rotilla. Karvaakrolilla oli antioksidatiivista aktiivisuutta I/R-rotilla, mikä ilmeni vähentämällä merkittävästi SOD:n aktiivisuutta ja MDA-pitoisuutta sekä palauttamalla CAT:n aktiivisuutta ja GSH-pitoisuutta I/R-rotilla. In vitro -määrityksissä karvacrol palautti BRL-solujen elinkelpoisuuden ja esti niiden solujen apoptoosia, joille oli tehty hypoksian aiheuttama jäljittelevä I/R-vamma. Molekyylimekanismeja koskevassa tutkimuksessa karvacrol alensi Baxin ilmentymistä ja lisäsi Bcl-2:n ilmentymistä, mikä esti kaspaasi-3:n aktivoitumista. Karvacrolin osoitettiin myös lisäävän Aktin fosforylaatiota.

**Tulos**

Lievittääkö karvacrol iskemian reperfuusiovammoja säätelemällä PI3K-Akt-reittiä rotilla?

**Esimerkki 9.1286**

Chikungunya-virus aiheuttaa kroonisen infektion, jossa ilmenee nivelkipua. Ihmisen synoviaaliset fibroblastit saavat tartunnan CHIKV:ltä ja voivat johtaa pro-inflammatorisiin reaktioihin. MikroRNA:illa on mahdollisuuksia säädellä erilaisten virusta vastaan ja tulehdusta ehkäisevien geenien geeniekspressiota. Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia miR-146a:n roolia ihmisen synoviaalisten fibroblastien tulehdusvasteiden moduloinnissa Chikungunya-viruksen vaikutuksesta.", "Tutkiaksemme miR-146a:n roolia CHIKV:n patogeneesissä ihmisen synoviaalisoluissa ja sen taustalla olevissa tulehduksellisissa ilmenemismuodoissa suoritimme CHIKV-infektion primaarisissa ihmisen synoviaalisissa fibroblasteissa. Western blotting, reaaliaikainen PCR, luciferaasireportterimääritys, solujen miR-146a-strategioiden yliekspressio ja knockdown on käytetty validoimaan miR-146a:n rooli pro-inflammatorisen NF-κB-reitin säätelyssä.", "CHIKV-infektio indusoi solujen miR-146a:n ilmentymistä, mikä johti TRAF6:n, IRAK1:n, IRAK2:n alasäätelyyn ja CHIKV:n lisääntyneeseen replikaatioon ihmisen synoviaalisissa fibroblasteissa. MiR-146a:n eksogeeninen ilmentyminen ihmisen synoviaalisissa fibroblasteissa johti TRAF6:n, IRAK1:n, IRAK2:n vähentyneeseen ilmentymiseen ja CHIKV:n vähentyneeseen replikaatioon. Solun miR-146a:n estäminen anti-miR-146a:lla palautti TRAF6:n, IRAK1:n ja IRAK2:n ilmentymistasot. TRAF6:n, IRAK1:n ja IRAK2:n alaregulaatio johti negatiivisen takaisinkytkennän kautta alavirtaan vähentyneeseen NF-κB-aktivoitumiseen.

**Tulos**

Hyödyntääkö chikungunya-virus miR-146a:ta säätelemään NF-κB-reittiä ihmisen synoviaalisissa fibroblasteissa?

**Esimerkki 9.1287**

Mitokondrioiden permeabiliteettitransitiohuokosten (mPTP) avautuminen on lopputapahtuma, joka johtaa mitokondrioiden toimintahäiriöihin ja solukuolemaan oksidatiivisen stressin (OS) olosuhteissa. Syklosporiini A:lla (CsA) toteutettu mPTP:n esto on kuitenkin osoittanut vaihtelevaa tehoa iskemian jälkeisen toimintahäiriön ja rytmihäiriöiden rajoittamisessa. Oletimme, että voimakas takaisinkytkentä energiaa hajottavien (mPTP) ja sydäntä suojaavien (mKATP) kanavien välillä määrittää haavoittuvuuden OS: lle.", "Marsun sydämet (N = 61) haastettiin H2O2: lla (200 μM) mitokondrioiden kalvopotentiaalin (ΔΨm) depolarisaation aikaansaamiseksi. Korkean resoluution optista kartoitusta käytettiin ΔΨm:n tai toimintapotentiaalien (AP) mittaamiseen koko ehjässä sydämessä. Sydämiä käsiteltiin CsA:lla (0,1 μM) olosuhteissa, jotka muuttivat mKATP-kanavien aktiivisuutta joko suoraan tai epäsuorasti sen proteiinikinaasi C:n säätelyn kautta. mPTP:n esto CsA:lla tylsytti selvästi (P < 0,01) OS:n aiheuttamaa ΔΨm-depolarisaatiota ja viivästytti LV-paineen (LVP) menetystä, mutta ei vaikuttanut rytmihäiriöalttiuteen. Yllättäen mKATP-aktivoitumisen estäminen kemiallisella fosfataasi BDM:llä kumosi CsA:n suojaavan vaikutuksen, paradoksaalisesti pahentaen OS:n aiheuttamaa ΔΨm-depolarisaatiota ja nopeuttaen rytmihäiriöiden puhkeamista CsA:lla hoidetuissa sydämissä verrattuna käsittelemättömiin sydämiin (P < 0,05). Oletettujen molekyylimekanismien selvittämiseksi CsA:n mPTP:n estoa testattiin selektiivisen PKC:n eston tai suoran mKATP-kanavan aktivoinnin tai eston aikana. Samoin kuin BDM, spesifinen PKC:n estäjä CHE (10 μM) ei muuttanut suoraan OS:n aiheuttamaa ΔΨm-depolarisaatiota. Se kuitenkin kumosi kokonaan CsA-välitteisen suojan OS:ää vastaan. PKC-signaloinnin mitokondriaalisen kohteen, mKATP:n, suora farmakologinen esto poisti yhtä lailla CsA:n suojavaikutuksen ΔΨm-depolarisaatioon, kun taas kanavan aktivointi 30 μM diatsoksidilla suojasi ΔΨm-depolarisaatiolta (P < 0,0001). Olosuhteet, jotka estivät mKATP-aktivaation joko suoraan tai epäsuorasti PKC:n eston kautta, johtivat kiihtyneeseen ΔΨm-depolarisaatioon ja VF:n varhaiseen alkamiseen vasteena OS:lle. Elektrofysiologisen substraatin tutkiminen paljasti kiihtyneen APD-lyhenemisen vasteena OS:lle rytmihäiriöalttiissa sydämissä.

**Tulos**

Määrittävätkö mitokondrioiden PTP- ja KATP-kanavien väliset toiminnalliset ristikkäisvaikutukset rytmihäiriöherkkyyden hapetusstressille?

**Esimerkki 9.1288**

Ihmisen rasvakudoksesta peräisin olevien kantasolujen (ASC) in vitro -laajentamisen vaikutus kantasolujen ominaisuuksiin on kiistanalainen. Tutkittiin, miten sarjaperäinen subkultivointi ja laajentaminen vaikuttavat ASC:iden kykyyn kasvaa ja erilaistua osteoblastisiksi linjoiksi.", "Virtaussytometrinen analyysi, kasvukinetiikka, solupopulaatioiden kaksinkertaistumisaika, valomikroskopia ja konfokaali-analyysi sekä osteogeneesin induktio suoritettiin subkultivoitujen ASC:iden kasvun ja osteogeneettisen potentiaalin arvioimiseksi soluvaiheissa 2 (P2), P4 ja P6.', 'Virtaussytometrinen analyysi osoitti, että ASC:t P2:ssa ilmentävät klassisia mesenkeemisten kantasolujen merkkiaineita, kuten CD44, CD73 ja CD105, mutta eivät CD14, CD19, CD34, CD45 tai HLA-DR. Kalsiumin laskeuma ja emäksisen fosfataasin aktiivisuus olivat suurimmillaan P2:ssa, mutta ne hävisivät kokonaan P4:ssä. Lisääntynyt läpivientiluku heikensi solujen kasvua; P2-viljelmillä oli eksponentiaalinen kasvu, kun taas P4- ja P6-viljelmillä solujen kasvu oli lähes lineaarista, ja solupopulaation kaksinkertaistumisajat kasvoivat 3,2:sta P2:ssa 4,8:aan \xa0d:een P6:ssa. Morfologisesti solut eri osaviljelyvaiheissa osoittivat litteää muotoa matalassa tiheydessä, mutta karamaisia rakenteita konfluenssissa, kuten falloidiinivärjäyksellä arvioitiin.

**Tulos**

Ovatko ihmisen rasvakudoksesta peräisin olevien mesenkymaalisten kantasolujen ( ASCs ) proliferaatio ja erilaistuminen osteoblastiseksi linjaksi riippuvaisia kulkuväylistä?

**Esimerkki 9.1289**

Suolistotulehdus liittyy usein serotoniinin (5-HT) lisääntyneeseen määrään, joka on tärkeä ruoansulatuskanavan signaalimolekyyli, joka osallistuu suoliston homeostaasiin stimuloimalla erityisiä reseptoreita. Tässä tutkimuksessa selvitimme 5-HT7-reseptorin (5-HT7R) roolia suolistotulehduksen induktiossa ja kehityksessä käyttämällä akuutin ja kroonisen paksusuolitulehduksen hiirimallia ja Crohnin tautia (CD) sairastavia ihmispotilaita.", "Akuutti paksusuolitulehdus indusoitiin antamalla dekstraaninatriumsulfaattia villityyppisille, 5-HT7R-puutteellisille hiirille ja hematopoieettisille luuytimen kimeroille. Krooninen koliitti indusoitiin interleukiini 10 -puutteisilla hiirillä. 5-HT7R:n roolia suolistotulehduksessa arvioitiin agonisti-/antagonistihoidon avulla. Tutkimme 5-HT7R:n ilmentymistä ja jakautumista, suolistotulehduksen laajuutta magneettikuvauksella ja histologisella analyysillä, eloonjäämisastetta ja taudin aktiivisuusindeksiä. Lopuksi analysoitiin CD-potilaiden paksusuolen koepaloja.", "Perusolosuhteissa 5-HT7R ilmentyy sekä suolistoneuroneissa että paksusuolen CD11c-soluissa. 5-HT7R:n ilmentyminen lisääntyi merkittävästi koliitin indusoimisen jälkeen hiirissä ja CD-potilaiden tulehtuneilla suolialueilla CD11c/CD86-kaksoispositiivisissa soluissa. 5-HT7R:n farmakologinen esto tai geneettinen ablaatio johti sekä akuutin että kroonisen dekstraninatriumsulfaatin aiheuttaman koliitin vakavuuden lisääntymiseen, kun taas reseptorin stimulaatio osoitti anti-inflammatorista vaikutusta. Luuydinkimera-analyysi osoitti hematopoieettisten solujen ilmentämän 5-HT7R:n merkityksen suolistotulehduksessa.

**Tulos**

Onko serotoniinin 5-HT7-reseptori kriittisesti mukana ruoansulatuskanavan akuutissa ja kroonisessa tulehduksessa?

**Esimerkki 9.1290**

Verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijä-BB:n (PDGF-BB) on todettu olevan osallisena sileiden lihassolujen proliferaatiossa, migraatiossa ja synteettisissä toiminnoissa, jotka ovat tyypillisiä fysiologiselle ja patologiselle kudoksen uudelleenmuodostukselle onttoissa elimissä. PDGFR:n säätelemien signaaliverkkojen molekyyliperustaa ei kuitenkaan ole täysin selvitetty eikä sitä, missä määrin näiden verkkojen tiettyjä komponentteja voitaisiin hyödyntää terapeuttisen hyödyn saamiseksi.", "PDGF:llä käsiteltyjen ihmisen primaaristen rakon sileiden lihassolujen ekspressioprofilointi ja kvantitatiivinen proteomiikka-analyysi tunnistivat 1695 geeniä ja 241 proteiinia, jotka ekspressoituvat eri tavoin kuin käsittelemättömät solut. Geeniekspressiotietojen analyysi paljasti MYC:n, JUN:n, EGR1:n, MYB:n ja RUNX1:n olevan transkriptiotekijät, jotka verkostoituvat merkittävimmin ylössäätyneiden geenien kanssa. Neljäkymmentä kohdetta muuttui merkittävästi sekä mRNA- että proteiinitasolla. Proliferaatio, migraatio ja angiogeneesi olivat biologisia prosesseja, jotka liittyivät merkitsevimmin tähän allekirjoitukseen, ja MYC oli eniten verkostoitunut pääsäätäjä. Pääsäätäjien ja geenikohteiden muutokset validoitiin PDGF:n stimuloimissa sileissä lihassoluissa in vitro ja virtsarakon vamman mallissa in vivo. MYC:n ja JUN:n farmakologinen esto vahvisti niiden roolin SMC:n proliferaatiossa ja migraatiossa. Verkostoanalyysi tunnisti diaphanous-related formin 3:n uudeksi PDGF-kohteeksi, jota MYC ja JUN säätelevät ja joka oli välttämätön PDGF-stimuloidulle lamellipodiumin muodostumiselle.

**Tulos**

Tunnistetaanko proteomi- ja transkriptomiprofiilien integroinnilla uusi PDGF-MYC-verkosto ihmisen sileissä lihassoluissa?

**Esimerkki 9.1291**

Maitotuotteet auttavat saavuttamaan välttämättömien ravintoaineiden riittävyyden. Tämä rooli voi olla ristiriitainen silloin, kun niin sanotut krooniset sairaudet ovat vallitsevia. Olemme tutkineet maidon saannin ja kuolleisuuden välisiä yhteyksiä siellä, missä maitotuotteiden käyttö ei ole ollut perinteistä.", "Taiwanin ravitsemus- ja terveystutkimuksesta (NAHSIT, 1993-1996) saatu edustava 3810 henkilön, 19-64-vuotiaiden henkilöiden taiwanilainen kohortti yhdistettiin kuoleman rekisteröintiin (1993-2008). Osallistujat luokiteltiin 4 maitotuotteiden viikoittaisen saantitiheyden mukaan 0:sta >7 kertaan. Kuolleisuuden vaarasuhteet (HR) ja 95 prosentin luottamusvälit (CI) laskettiin Coxin suhteellisten vaarojen malleilla.", "Maitotuotteita käyttämättömiin kuului 30,7 prosenttia miehistä ja 22,1 prosenttia naisista. Epäsuotuisat sosiodemografiset ja henkilökohtaiset käyttäytymismallit olivat yleensä merkittävästi yhteydessä maitotuotteiden vähäisempään kulutukseen. Kun muuttujat oli korjattu yhdessä painoindeksin (BMI) ja lisäravinteiden käytön kanssa, 3-7 kertaa viikossa maitotuotteita nauttivien henkilöiden kokonaiskuolleisuuden HR (95 % CI) oli 0,61 (0,39-0,96), ja annos-vastesuuntaus oli merkitsevä (p = 0,043). Vastaavasti sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden HR oli 0,14 (0,02-0,97) maitotuotteiden viikoittaisella saantitiheydellä > 7 kertaa ja sillä oli merkitsevä lineaarinen suuntaus (p = 0,007). Aivohalvauksen osalta vastaava HR (95 % CI) oli 0,03 (0,00-0,28), johon liittyi lineaarinen suuntaus. Iän mukaan ja kun ruokavalion laatu, elintarvikkeet ja kalsiumin tai D-vitamiinin saanti mukautettiin, merkitsevyys ja annos-vastesuhde säilyivät. Maidon saanti ja syöpäkuolleisuus eivät olleet yhteydessä toisiinsa.

**Tulos**

Onko optimaalinen maitotuotteiden saanti ennustettavissa kokonais- , sydän- ja verisuonitautien ja aivohalvausten kuolleisuuteen taiwanilaisessa kohortissa?

**Esimerkki 9.1292**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida prospektiivisesti vapaakätisen yhden fotoniemissiotietokonetomografian (fhSPECT) toteutettavuutta ja mahdollisia etuja verrattuna tavanomaisiin intraoperatiivisiin paikannustekniikoihin vartijaimusolmukebiopsiassa (SLNB) suusyövässä.", "Marraskuun 2012 ja helmikuun 2014 välisenä aikana rekrytoitiin 23 peräkkäistä potilasta, joilla oli kliininen T1/T2 suusyövän levyepiteelisolusyöpä ja joiden kaulan kaulan kaulan kaularangan arvo oli cN0. Kaikille potilaille tehtiin SLNB, jota seurasi elektiivinen kaulan dissektio (END). Kaikki potilaat saivat preoperatiivisen lymfoskooppitutkimuksen. SLN:ien havaitsemiseksi intraoperatiivisesti käytettiin fhSPECT-kuvausta, jossa yhdistettiin perinteinen akustinen SLN-lokalisaatio ja kolmiulotteinen visuaalinen navigointi.", "Yhtä lukuun ottamatta kaikki preoperatiivisella kuvantamisella havaitut SLN:t kartoitettiin onnistuneesti intraoperatiivisesti fhSPECT-kuvauksella (havaitsemisprosentti 98 %), mukaan luettuna kuuden potilaan SLN:t, joilla oli kasvain suunpohjassa. Histopatologinen analyysi osoitti positiivisia SLN:iä 22 prosentilla potilaista. END:n aikana resektoiduista LN:istä ei löydetty muita etäpesäkkeitä. SLNB ennusti lopullisen LN-vaiheen oikein kaikilla potilailla (tarkkuus 100 %). Kolmella potilaalla havaittiin ylimääräisiä radioaktiivisia LN:iä, joita ei ollut preoperatiivisessa lymfoskoosigrafiassa.

**Tulos**

Parantaako intraoperatiivinen kolmiulotteinen kuvantaminen suusyövän vartijaimusolmukkeen biopsiaa?

**Esimerkki 9.1293**

Tutkimuksen päätavoitteena oli verrata robottikävelyharjoittelua ja tasapainoharjoittelua Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden asennon epävakauden vähentämiseksi. Toissijaisena tavoitteena oli vertailla niiden vaikutuksia luottamuksen tasoon tasapainoa vaativissa päivittäisissä elintoiminnoissa, toiminnalliseen liikkuvuuteen ja sairauden vaikeusasteeseen.", "Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus.", "Yliopistosairaala.", "Yhteensä 66 potilasta, joilla oli Parkinsonin tauti Hoehnin ja Yahrin vaiheessa 3.", "Tasapainoisen satunnaistamisen jälkeen kaikki potilaat saivat 12, 45 minuutin pituista hoitojaksoa kolmena päivänä viikossa neljän peräkkäisen viikon ajan. Ryhmälle tehtiin robottiavusteista kävelyharjoittelua, jossa asteittain kävelynopeus kasvoi ja kehonpainon tuki väheni. Toinen ryhmä sai tasapainoharjoittelua, jonka tarkoituksena oli parantaa ryhtireaktioita (itse ja ulkoisesti aiheutettu epävakaus, koordinaatio, liikunnalliset taitoharjoitukset).", "Potilaat arvioitiin ennen hoitoa, sen jälkeen ja kuukausi hoidon jälkeen.", "Bergin tasapainoasteikko.", "Toimintakohtainen tasapainon luottamusasteikko; ajoitettu ylös- ja alasajotesti; yhtenäinen Parkinsonin taudin arviointiasteikko.", "Toimintakohtainen tasapainon luottamusasteikko; ajoitettu ylös- ja alasajotesti; yhtenäinen Parkinsonin taudin arviointiasteikko.", "Ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja Bergin tasapainoasteikon osalta joko välittömästi toimenpiteen jälkeen (robottiharjoitteluryhmän keskiarvo 51,58 ±3,94; tasapainoharjoitteluryhmän keskiarvo 51,15 ±3,46) tai kuukauden seurannassa (robottiharjoitteluryhmän keskiarvo 51,03 ±4,63; tasapainoharjoitteluryhmän keskiarvo 50,97 ±4,28). Kaikissa toissijaisissa lopputuloksissa havaittiin samankaltaisia tuloksia.

**Tulos**

Onko robottiavusteinen kävelyharjoittelu parempi kuin tasapainoharjoittelu lievää tai keskivaikeaa Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden asennon epävakauden parantamisessa : satunnaistettu yksisokkotutkimus?

**Esimerkki 9.1294**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida kaksoistehtävän vaikutuksia Alzheimerin tautia sairastavien ja terveiden ikääntyneiden henkilöiden esteiden ylittämiseen kävelyn aikana.", "Tutkimukseen osallistui 34 ikääntynyttä henkilöä (16 tervettä ja 18 Alzheimerin tautia sairastavaa).", "Tutkimukseen osallistui 34 ikääntynyttä henkilöä (16 tervettä ja 18 Alzheimerin tautia sairastavaa). Kolme AD-henkilöä ja yksi kontrollihenkilö suljettiin pois tutkimuksesta poissulkukriteerien vuoksi. Osallistujia ohjeistettiin kävelemään paljain jaloin omaa vauhtiaan pitkin 8 metrin pituista polkua. Kukin osallistuja suoritti viisi koetta kussakin tilassa (esteetön kävely, esteetön kävely kaksoistehtävän kanssa ja esteiden ylittäminen kävelyn aikana kaksoistehtävän kanssa). Kokeet satunnaistettiin täysin kunkin osallistujan osalta. Esteettömän kävelyn kokeissa mitattiin polun puolivälin askel ja esteen väistämisen aikana tapahtunut askel mitattiin kokeissa, joihin sisältyi esteen ylitys.

**Tulos**

Onko esteiden ylittäminen kaksoistehtävillä vaaraksi Alzheimerin tautia sairastaville henkilöille ja terveille ikääntyneille ihmisille?

**Esimerkki 9.1295**

Digitaalisten kuvantamismenetelmien kehittyminen on johtanut telesytologian käyttöön hienoneulanäytteiden välittömässä arvioinnissa. Vertailimme retrospektiivisesti haiman leesioiden endoskooppisen ultraääniohjatun (EUS) FNA:n ei-diagnostista osuutta kahdessa ryhmässä: toisessa ryhmässä arvioitiin paikan päällä tele-sytopatologian avulla näytteen riittävyys ja toisessa ryhmässä ei arvioitu paikan päällä näytteen riittävyyttä.", "Mukaan otettiin kaikki potilaat, joille tehtiin haiman leesioiden EUS-FNA kahden vuoden aikana. Suorat preparaatit kiinnitettiin välittömästi märkä- tai ilmakuivattuina, ja mahdollinen jäännösmateriaali huuhdeltiin suolaliuoksella solublokin tai sytospiinin valmistusta varten. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään: Ryhmässä 1 sytopatologi arvioi paikan päällä telesytopatologian riittävyyden, ja ryhmässä 2 ei arvioitu paikan päällä riittävyyttä. Sytologiset diagnoosit tarkistettiin, ja ei-diagnostiset osuudet laskettiin kummassakin ryhmässä. Ikää, sukupuolta ja haiman leesioiden ominaisuuksia (kiinteät vs. kystiset) verrattiin näiden kahden ryhmän välillä.", "Mukaan otettiin yhteensä 217 potilasta. Paikan päällä tapahtuva telesytopatologinen arviointi tehtiin 95 (43,8 %) tapauksessa. Ryhmien välillä ei ollut eroa iän ja sukupuolen suhteen. Haimavauriot olivat pääasiassa kiinteitä ryhmässä, jossa tehtiin telesytopatologinen arviointi paikan päällä (p<0,005). Solidien leesioiden ei-diagnostiset osuudet ryhmässä 1 olivat 3,7 % ja ryhmässä 2 25,6 % (p<0,0001). Vaikka kystisten leesioiden ei-diagnostinen osuus oli suurempi ryhmässä 2, se ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (16,5 % verrattuna 7,1 %:iin; p=0,249). Kun sukupuolen ja leesion ominaisuuksien (kiinteä vs. kystinen leesio) vaikutukset oli korjattu monimuuttujaisella logistisella regressiolla, ei-diagnostisen näytteen saamisen todennäköisyys oli ryhmässä 2 6,9 kertaa suurempi kuin ryhmässä 1, ja tulos oli tilastollisesti merkitsevä (p=0,0013).

**Tulos**

Vähentääkö tele-sytopatologia paikan päällä tapahtuvaa riittävyyden arviointia varten ei-diagnostista osuutta haiman leesioiden endoskooppisessa ultraääniohjatussa ohutneula-aspiraatiossa?

**Esimerkki 9.1296**

Seerumin KL-6 on hyödyllinen biomarkkeri interstitiaalisten keuhkosairauksien (ILD) diagnosoinnissa. KL-6:ta ei kuitenkaan ole käytetty erityyppisten ILD:iden erottamiseen. Seerumin KL-6-pitoisuudet voivat vaihdella antigeenialtistustasojen mukaan yliherkkyyspneumoniittipotilailla (HP); kausittaisia muutoksia seerumin KL-6-pitoisuuksissa ILD:ssä ei kuitenkaan ole määritetty. Oletimme, että seerumin KL-6:n kausivaihtelu on suurempaa HP:ssa kuin muissa ILD:issä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää seerumin KL-6-pitoisuuksien kausivaihtelu eri ILD:ssä.', 'Seerumin KL-6-pitoisuudet kesäkaudella 1. kesäkuuta-30. syyskuuta ja talvikaudella 1. marraskuuta-28. helmikuuta analysoitiin takautuvasti potilailla, joilla oli idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF, n=16), epäspesifistä interstitiaalista keuhkokuumetta (NSIP, n=16), kollageenin verisuonitautiin liittyvää interstitiaalista keuhkokuumetta (CVD-IP, n=33), taloon liittyvää HP:tä (House-HP, n=9), lintuihin liittyvää HP:tä (Bird-HP, n=9) ja yhdistettyä keuhkofibroosia ja keuhkoveritulppaa (CPFE, n=13).', 'Lintu-HP:n ja House-HP:n seerumin KL-6:n kausivaihtelu oli suurempaa kuin muiden ILD:iden. Bird-HP:n seerumin KL-6-pitoisuudet olivat merkittävästi koholla talvella ja House-HP:n KL-6-pitoisuudet olivat merkittävästi koholla kesällä. Seerumin KL-6:n vaihtelu oli merkitsevästi suurempaa akuutissa HP:ssä kuin kroonisessa HP:ssä. Vastaanottajan käyttöominaiskäyrän analyysi osoitti, että seerumin KL-6-pitoisuuksien suurempi vuodenaikaisvaihtelu on diagnostista Bird-HP:lle.

**Tulos**

Onko seerumin KL-6-pitoisuuksien kausivaihtelu suurempaa yliherkkyyspneumoniittipotilailla?

**Esimerkki 9.1297**

EEG ja somatosensoriset herätepotentiaalit ennustavat hyvin huonoa lopputulosta sydänpysähdyksen jälkeen; niiden tarkkuus hyvän toipumisen suhteen on kuitenkin alhainen. Arvioimme, parantaako automatisoidun epäsuhdenegatiivisuuteen perustuvan auditiivisen diskriminaatioparadigman (ADP) lisääminen EEG:hen ja somatosensorisesti herätettyyn potentiaaliin heräämisen ennustamista.", "EEG ja ADP rekisteröitiin prospektiivisesti 30 aikuiselta terapeuttisen hypotermian aikana ja normotermiassa. Tutkimme auditiivisen diskriminaation etenemistä yksittäisten kokeiden monimuuttuja-analyyseissä terapeuttisesta hypotermiasta normotermiaan ja sen korrelaatiota lopputulokseen 3 kuukauden kohdalla, jota arvioitiin aivojen suorituskykyluokilla.", "3 kuukauden kohdalla 30 potilaasta 18 (60 %) oli elossa; 5:llä oli vaikea neurologinen vajaatoiminta (aivojen suorituskykyluokat = 3) ja 13:lla oli hyvä toipuminen (aivojen suorituskykyluokat = 1-2). Kaikki 10 koehenkilöä, joilla kuulonvarainen erottelukyky parani terapeuttisesta hypotermiasta normotermiaan, palasivat tajuihinsa: ADP ennusti heräämistä 100-prosenttisesti. ADP:n lisääminen paransi merkittävästi kuolleisuuden ennustetta (käyrän alle jäävä pinta-ala 0,77 vakiomallilla, johon sisältyivät kliininen tutkimus, EEG ja somatosensorinen herätepotentiaali, verrattuna 0,86:een ADP:n lisäämisen jälkeen, P = 0,02).

**Tulos**

Parantaako automatisoitu auditiivinen mismatch-negatiivisuusparadigma kooman ennustetarkkuutta sydänpysähdyksen ja terapeuttisen hypotermian jälkeen?

**Esimerkki 9.1298**

Unen manuaalinen pisteytys perustuu tiettyjen ominaisuuksien tunnistamiseen polysomnografian (PSG) signaaleista. Nämä ominaisuudet ovat kuitenkin häiriintyneet potilailla, joilla on hermoston rappeutumissairauksia.", "Tässä tutkimuksessa arvioidaan unta käyttämällä aiheen mallintamista ja valvomatonta oppimista koskevaa lähestymistapaa unen aiheiden tunnistamiseksi suoraan elektroenkefalografiasta (EEG) ja elektrookulografiasta (EOG). Kontrollihenkilöiden PSG-tietoja käytettiin EOG- ja EEG-aiheiden mallin kehittämiseen. Malleja sovellettiin 23 kontrollihenkilön PSG-tietoihin, 25 potilaan, joilla oli jaksottaisia jalkojen liikkeitä (PLM), 31 potilaan, joilla oli idiopaattinen REM-unikäyttäytymishäiriö (iRBD), ja 36 potilaan, joilla oli Parkinsonin tauti (PD). Tiedot jaettiin koulutus- ja validointitietoaineistoihin ja laskettiin piirteet, jotka heijastavat EEG- ja EOG-ominaisuuksia aiheiden perusteella. Erotuskykyisin piirteiden osajoukko iRBD/PD:n ja PLM/ohjauksen erottamiseksi arvioitiin Lasso-regularisoidun regressiomallin avulla.", "Piirteet, joilla oli suurin erotuskyky, olivat REM- ja N3-jaksoihin liittyvien EEG-aiheiden määrä ja vakaus. Mallin validointi osoitti 91,4 prosentin herkkyyttä ja 68,8 prosentin spesifisyyttä iRBD/PD-potilaiden luokittelussa.

**Tulos**

Paljastuuko unen EEG:n ja EOG:n tietoon perustuvasta mallintamisesta ominaisuuksia, jotka viittaavat Parkinsonin tautia edeltävään vaiheeseen ja Parkinsonin tautiin?

**Esimerkki 9.1299**

Tavoitteena oli löytää pysyvän eturauhasimplantin (PPI) esisuunnitelmaa edeltävät dosimetriset parametrit, jotka ennustavat implantin jälkeistä D90-arvoa ≥ 140 Gy.", "Esisuunnitelmat arvioitiin 504 potilaalle, joille oli tehty PPI (125)I-siemenillä pienen tai keskisuuren eturauhassyövän riskin vuoksi. Potilaan ja taudin perustekijät, siementen lukumäärä, siementen lukumäärän suhde käytettävissä oleviin paikkoihin (miehitysosuus) ja 100 %:n isodoosilinjan ja eturauhasen reunan (marginaali) väliset etäisyydet suunniteltiin koko eturauhasen (WP), yläpuolisen (S), inferior (I), anteriorinen (A) ja posteriorinen (P) puolikas, SA-, SP-, IA- ja IP-neljännekset sekä superior (ST), inferior (IT) ja keskimmäinen (MT) kolmannes sekä anteriorinen (AT) ja posteriorinen (PT) keskimmäinen kuudesosa analysoitiin istutuksen jälkeisen D90-osaerän mukaan (≥ 140 Gy vs. < 140 Gy).", "20 prosentilla oli implantin jälkeinen D90 < 140 Gy (keskiarvo: 128,0 Gy, vaihteluväli: 97,5-139,2) vs. ≥ 140 Gy (keskiarvo: 154,4 Gy, vaihteluväli: 140,0-193,5).". D90 ≥ 140 Gy:n alaryhmällä oli suurempi AT- ja IA-segmentin keskimääräinen siemenmäärä (p = 0,01, 0,046), suurempi WP-, S-, A-, SA-, ST-, AT- ja MT-segmentin keskimääräinen marginaali (p = 0,01, 0,01, 0,001, 0,0001, 0,03, 0,005, 0,02) ja pienempi PT-segmentin miehitysosuus (p = 0,004). Monimuuttuja-analyysissä riippumattomia ennusteita istutuksen jälkeiselle D90-arvolle ≥ 140 Gy olivat suurempi SA-keskimarginaali, ei 5-α-reduktaasin estäjää ennen istutusta, suurempi D90-arvo ennen istutusta, alhaisempi P-segmentin miehitysosuus, ei hormonihoitoa ennen istutusta ja alhaisempi SP-keskimarginaali.

**Tulos**

Ennustavatko suunnitelman mukaiset parametrit istutuksen jälkeistä D90-arvoa ≥ 140 Gy pysyvien eturauhasimplanttien ( 125 ) I osalta?

**Esimerkki 9.1300**

Parkinsonin tauti on toiseksi yleisin neurodegeneratiivinen liikehäiriö, joka johtuu dopaminergisten hermosolujen ensisijaisesta kuolemasta substantia nigrassa, ja tähän prosessiin vaikuttaa myös oksidatiivinen stressi. L-3,4-dihydroksifenyylialaniini (L-DOPA) on tärkein hoitokeino Parkinsonin tautiin liittyvien motoristen oireiden hoitoon, mutta sen tarkka vaikutustapa on edelleen epäselvä. Ristiriitaisten tietojen mukaan L-DOPA saattaa vahingoittaa dopaminergisiä hermosoluja hapetusstressin vuoksi, kun taas toiset tiedot viittaavat siihen, että L-DOPA itsessään voi aiheuttaa vähäistä hapetusstressiä, joka puolestaan stimuloi endogeenisia antioksidanttimekanismeja ja neuroprotektiota.", "Tässä tutkimuksessa suoritimme kaksiulotteiseen geelielektroforeesiin (2DE) perustuvan proteomitutkimuksen saadaksemme lisätietoa mekanismista, jolla L-DOPA voi vaikuttaa H2O2:n toksisiin vaikutuksiin hermosoluissa. Havaitsimme, että oksidatiivinen stressi vaikuttaa aineenvaihduntareitteihin sekä sytoskeletonin eheyteen ja että neuronisolut reagoivat oksidatiivisiin olosuhteisiin tehostamalla lukuisia selviytymisreittejä. Tutkimuksemme korostaa L-DOPA:n monimutkaista luonnetta Parkinsonin taudissa ja valottaa hapetusstressin ja L-DOPA:n välistä vuorovaikutusta.

**Tulos**

Paljastuuko proteomianalyysissä L-DOPA:n rooli vastauksena hapetusstressiin neuroneissa?

**Esimerkki 9.1301**

Leikkauksen optimaalista ajoitusta monivammapotilaille, joilla on operatiivisia selkärankavammoja, ei vielä tiedetä. Varhaisen toimenpiteen väitettyjä hyötyjä on punnittava vamman jälkeisen varhaisen leikkauksen aiheuttamaa sairastavuutta vastaan. Selkärankakirurgian suorittaminen Afganistanin sotatoimialueella mahdollistaa sotilasuhrien varhaisen leikkauksen aiheuttaman sairastuvuuden analysoinnin. Tavoitteena on verrata varhaisen selkärankaleikkauksen kirurgista sairastuvuutta monivammapotilailla ja vakaassa tilassa olevilla potilailla.", "Potilaat luokiteltiin taannehtivasti vakaiksi tai rajallisesti epävakaiksi sen mukaan, oliko heillä vähintään yksi seuraavista oireista: ISS >40, ISS >20 ja rintakehävamma, eksploratiivinen laparotomia tai thorakotomia, laktaatti >2,5 mEq/L, verihiutaleet <110 000/mm(3) tai >10 U PRBC:tä, jotka on siirretty ennen leikkausta. Kirurgista sairastuvuutta, komplikaatioita ja neurologista paranemista näiden kahden ryhmän välillä verrattiin retrospektiivisesti.", "30 loukkaantuneelle tehtiin 31 selkärankaleikkausta 12 kuukauden aikana. Potilaista 16 täytti 30:stä kriteerit, jotka osoittivat, että potilas oli rajallisesti epävakaa. Vaikka vakaiden ja epävakaiden potilaiden välillä ei ollut merkittäviä eroja kirurgisen invasiivisuuden indeksillä mitattuna (7,5 vs. 6,9, p = 0,8), epävakaiden potilaiden leikkausaika oli huomattavasti pidempi (4,5 vs. 6,9, p = 0,8).3 vs. 3,0 h, p = 0,01), verenhukka (1 372 vs. 366 ml, p = 0,001), leikkauksen aikana siirretyt PRBC:t (3,88 vs. 0,14 U, p < 0,001) ja leikkaussalissa siirretyt PRBC:t yhteensä (10,18 vs. 0,31 U, p < 0,001).

**Tulos**

Onko varhaisen selkärankaleikkauksen sairastuvuus monivammapotilaalla?

**Esimerkki 9.1302**

Lipopolysakkaridia (LPS) pidetään merkittävänä patogeenisena tekijänä tulehduksellisissa luusairauksissa. LPS-haaste edistää reaktiivisten happilajien (ROS) tuotantoa erilaisissa tulehdussairauksissa. Sen mekanismi on kuitenkin vielä selvittämättä luussa. Näin ollen tutkimme ROS:n kriittistä mekanismia LPS:n aiheuttamassa osteoklastogeneesissä ja luukatossa.", "Antioksidantti esti LPS:n aiheuttamaa osteoklastien muodostumista estämällä aktivoitujen T-solujen ydintekijän, sytoplasman 1 (NFATc1) ja c-Fos:n ilmentymistä preosteoklasteissa. Lisäksi LPS:n aiheuttamaa osteoklastien muodostumista ROS:n kautta vaimensi hoito c-Jun N-terminaalisen proteiinikinaasin (JNK) estäjällä. Mielenkiintoista on, että LPS aktivoi myös transkription signaalinmuuntajan ja aktivaattorin 3 (STAT3), jota antioksidantit estävät. Havaitsimme, että STAT3:n knockdown tai STAT3:n estäjän käyttö johti interleukiini-1-beeta (IL-1β), interleukiini-6 (IL-6) ja typpioksidin (NO) tuotannon merkittävään vähenemiseen, minkä jälkeen LPS vähensi osteoklastien muodostumista. Peroksiredoksiini II (PrxII) kuuluu antioksidanttientsyymien perheeseen, ja sillä on suojaava rooli ROS:ien aiheuttamia hapettumisvaurioita vastaan. Tutkimuksessamme LPS:n aiheuttama ROS-tuotanto ja osteoklastien muodostuminen lisääntyivät merkittävästi PrxII(-/-) -soluissa. Lisäksi JNK-välitteinen c-Fos- ja NFATc1-ekspressio edistyi PrxII(-/-) soluissa. Lisäksi STAT3-aktivaatio ja siihen liittyvä IL-1β:n, IL-6:n ja NO:n tuotanto lisääntyivät PrxII(-/-) soluissa. Johdonmukaisesti in vitro -tuloksen kanssa PrxII-puutteisilla hiirillä havaittiin lisääntynyttä osteoklastien muodostumista ja luukatoa LPS-haasteen seurauksena verrattuna villityyppisiin hiiriin.", "Ensimmäistä kertaa osoitimme, että LPS:n aiheuttama ROS-signalointi on riippuvainen JNK:n ja STAT3:n koordinoidusta mekanismista osteoklastogeneesin aikana, jota PrxII säätelee negatiivisesti.".

**Tulos**

Sääteleekö peroksiredoksiini II negatiivisesti lipopolysakkaridin aiheuttamaa osteoklastien muodostumista ja luukatoa JNK:n ja STAT3:n kautta?

**Esimerkki 9.1303**

Synoviaalisarkooma (SS) on aggressiivinen pehmytkudoskasvain. Vaikka sitä pidetäänkin kemosensitiivisenä tautina, perioperatiivisen kemoterapian todellinen vaikutus metastaasivapaaseen eloonjäämiseen on kiistanalainen. Olemme osoittaneet, että SS:n metastaattinen uusiutuminen liittyy vahvasti genomiseen monimutkaisuuteen. Genomisen monimutkaisuuden ja kemoterapia-vasteen välisestä mahdollisesta korrelaatiosta ei ole tietoja.", "Tutkimusjoukkoon kuului 65 SS-potilasta, jotka oli diagnosoitu vuosina 1991-2013 ja joilla oli saatavilla kudosmateriaalia. Genominen profilointi suoritettiin array-CGH:n avulla. Neljäkymmentäviisi SS-potilasta 65:stä hoidettiin neoadjuvanttiantrasykliini/ifosfamidipohjaisella kemoterapialla. Radiologinen vaste arvioitiin RECIST-kriteerien mukaisesti. Histologinen vaste määriteltiin tunnistettavien kasvainsolujen prosentuaalisen osuuden perusteella leikkausnäytteessä.", "Genominen monimutkaisuus oli merkittävästi yhteydessä MFS:ään. Radiologisen tai histologisen vasteen ja genomisen monimutkaisuuden välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

**Tulos**

Liittyykö vaste kemoterapiaan kromosomi-instabiliteettiin synoviaalisessa sarkoomassa?

**Esimerkki 9.1304**

Työmarkkina-aseman ja alkoholinkäytön muutosten merkitystä keski-iässä käsitteleviä tutkimuksia on vähän, ja niiden tulokset eivät ole yksiselitteisiä, mikä johtuu pääasiassa siitä, että niissä ei ole määritelty kattavia ja erillisiä työmarkkinaryhmiä, ja siitä, että tutkittavat ajanjaksot ovat lyhyitä. Tässä tutkimuksessa käytimme miesten ja naisten eri toimintaluokkia tutkiaksemme alkoholinkäytön kehityskulkuja keski-iässä 17 \u2005vuoden ajanjakson aikana.", "Käyttämällä National Child Development Study -tutkimuksen neljästä, 33-50-vuotiaat kattavasta pyyhkäisystä saatuja tietoja (N=9960) tutkimme monitasoisten kasvumallien avulla työmarkkinaluokkien ja viikoittaisten alkoholinkulutusyksikköjen pitkittäisten muutosten välistä yhteyttä.', "Kokoaikatyötä tekevien miesten vertailuryhmässä alkoholin kulutus väheni seurantajakson aikana (β=-0,14; 95 prosentin CI -0,18-0,11), kun taas työssäkäyvien naisten vertailuryhmässä se kasvoi (β=0,06; 95 prosentin CI 0,04-0,08). Pääasiassa sairaiden miesten ja naisten alkoholinkulutuksen lasku oli huomattavasti jyrkempi. Naisilla, jotka työllistyivät oltuaan kotiäitejä, alkoholinkäyttö lisääntyi jyrkimmin (β=0,05; 95 prosentin CI 0,01-0,09).

**Tulos**

Onko työmarkkinaluokkien ja alkoholin käytön kehityskulkujen välinen suhde keski-iässä?

**Esimerkki 9.1305**

Endoteelisolujen ei-neuronaalinen asetyylikoliinijärjestelmä (NNAS) osallistuu endoteelin toiminnan, verisuonten sävyn, angiogeneesin ja tulehduksen säätelyyn, ja sillä on siten kriittinen rooli sydän- ja verisuonisairauksissa. Tässä tutkimuksessa käytimme proteomista lähestymistapaa tutkiaksemme NNAS:n mahdollisia reseptorivaikuttajia, jotka olivat mukana säätelemässä solujen toimintaa endoteelisoluissa.", "Ihmisen napanuoran laskimoiden endoteelisoluja inkuboitiin asetyylikoliinin, oksotremoriinin, pilokarpiinin tai nikotiinin läsnä ollessa pitoisuuksina 10 μmol/l 12 tunnin ajan, ja soluissa ilmentyneet proteiinit erotettiin ja tunnistettiin kaksiulotteisella elektroforeesilla (2-DE) ja LC-MS:llä. Proteiinipisteet, joissa muutokset olivat suurimmat, tunnistettiin LC-MS:llä. Peptidimassan sormenjälkien tietokantahakuun käytettiin Biowork-ohjelmistoa.", "Yli 1200 polypeptidiä havaittiin toistettavasti 2-DE:ssä pH-alueella 3-10.", "Yli 1200 polypeptidiä havaittiin toistettavasti 2-DE:ssä. Asetyylikoliini-, oksotremoriini-, pilokarpiini- ja nikotiinikäsittely aiheuttivat vastaavasti 16, 9, 8 ja 9 proteiinipistettä, jotka ilmentyivät eri tavoin. Neljä proteiinipistettä tunnistettiin destriiniksi, FK506:een sitoutuvaksi proteiiniksi 1A (FKBP1A), makrofagien migraatiota estäväksi tekijäksi (MIF) ja profiliini-1:ksi. Western blotting -analyysit osoittivat, että solujen käsittely kolinergisillä agonisteilla vähensi merkittävästi destriinin, FKBP1A:n ja MIF:n ilmentymistä ja lisäsi profiliini-1:n ilmentymistä.

**Tulos**

Paljastuuko proteomiikan avulla potentiaalisia ei-neuronaalisia kolinergisiä reseptorivaikuttajia endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.1306**

Monista Hondurasissa esiintyvistä laiminlyötyistä trooppisista sairauksista maaperän kautta tarttuvat helmintitartunnat ovat erityisen tärkeitä. Infektioiden leviämiseen liittyvistä riskitekijöistä on kuitenkin edelleen puutteita. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia STH-infektioihin liittyviä riskitekijöitä Hondurasin maaseudulla asuvilla koululaisilla.", "Poikkileikkaustutkimus tehtiin Hondurasin maaseudulla asuvien koululaisten keskuudessa vuonna 2011. Demografiset, sosioekonomiset ja epidemiologiset tiedot saatiin standardoidulla kyselylomakkeella, ja STH-infektiot määritettiin Kato-Katzin menetelmällä. Logistisia regressiomalleja, joissa otettiin huomioon koulujen ryhmittyminen, käytettiin arvioimaan tartunnan mahdollisia riskitekijöitä.", "Tutkimukseen osallistui yhteensä 320 lasta. Kaikkien sukupuolitautien sekä Ascaris lumbricoides-, Trichuris trichiura- ja koukkumatojen esiintyvyys oli: 72,5 %, 30,3 %, 66,9 % ja 15,9 %. Yksilö-, kotitalous- ja koulutasolla tunnistettiin useita riskitekijöitä. Poikien todennäköisyys saada koukkumatotartunta oli suurempi (OR 2,33, 95 % CI\u2009=\u20091,23-4,42). Perheen korkeammalla sosioekonomisella asemalla oli suojaava vaikutus A. lumbricoides- (OR 0,80, 95 % CI\u2009=\u20090,65-0,99) ja T. trichiura -tartunnoilta (OR 0,77, 95 % CI\u2009=\u20090,63-0.Koulujen heikot hygieniaolosuhteet lisäsivät merkittävästi askarioosin (OR 14,85, 95 % CI\u2009=\u20097,29-30,24), trikuriaasin (OR 7,32, 95 % CI\u2009=\u20093,71-14,45), sekainfektioiden (OR 9.02, 95 % CI\u2009=\u20094.66-17.46) ja askariasis-infektion voimakkuus (OR 3.32, 95 % CI\u2009=\u20091.05 -10.52).Lapsilla, jotka kävivät kouluissa, jotka eivät antaneet madonpoistokäsittelyä tai jotka olivat antaneet sitä vain kerran vuodessa, oli kohonnut todennäköisyys sairastua askariasikseen (OR 10.).40, 95 % CI\u2009=\u20094.39-24.65), koukkumatojen (OR 2.92, 95 % CI\u2009=\u20091.09-7.85) ja sekainfektioiden (OR 10.57, 95 % CI\u2009=\u20094.53-24.66) riski.

**Tulos**

Ovatko kouluhygienia ja madonpoisto keskeisiä suojaavia tekijöitä, jotka vähentävät maaperän kautta tarttuvien helminttien leviämistä koululasten keskuudessa Hondurasissa?

**Esimerkki 9.1307**

Stressiin sopeutuminen on tehokas mekanismi, jonka kasvit ovat omaksuneet sopeutuakseen dynaamiseen ympäristöön. Vaikka maniokki, joka on tärkeä trooppinen viljelykasvi, on yleisesti ottaen herkkä alhaiselle lämpötilalle, se voi sietää paljon alhaisempaa lämpötilaa jäähdytysaklimaation jälkeen. Jäähdytysresistenssin parantaminen voisi olla hyödyllistä jalostuksessa. Taustalla oleva mekanismi ja jäähdytysaklimaation vaikutukset jäähdytyksen sietokykyyn ovat kuitenkin vielä suurelta osin tutkimatta.", "Ymmärtääksemme jäähdytysaklimaation mekanismia profiloimme ja analysoimme maniokin transkriptomia ja mikroRNA:ta käyttäen korkean läpimenon syväsekvensointia normaaliolosuhteissa, kohtalaisessa jäähdytysstressissä (14 °C), kovassa stressissä (4 °C) jäähdytysaklimaation jälkeen (14 °C) ja jäähdytysshokissa 24 °C:sta 4 °C:seen. Tuloksista kävi ilmi, että kohtalainen stressi ja jäähdytyssokki aiheuttivat verrattavissa olevia transkriptiohäiriöitä, ja mikä tärkeintä, noin kaksi kolmasosaa eri tavoin ilmentyneistä geeneistä käänsi ilmentymisensä noususäätelystä alasäätelyyn tai päinvastoin vasteena kovalle stressille kohtalaisen stressin jälkeen. Lisäksi mikroRNA:illa oli tärkeä rooli tämän massiivisen geneettisen virtapiirin uudelleenkytkennän prosessissa. Lisäksi toimintoanalyysi osoitti, että jäähdytysakklimaatio auttoi kasvia kehittämään immuniteettia uutta kovaa stressiä vastaan indusoimalla yksinomaan geenejä, joilla on ravinteiden varaamiseen liittyvä tehtävä ja jotka siten tarjoavat suojaa, kun taas jäähdytysshokki indusoi geenejä, joilla on virusten lisääntymiseen liittyvä tehtävä ja jotka siten aiheuttavat vahinkoa.

**Tulos**

Antaako jäähdytysaklimatisaatio immuniteettia stressiä vastaan muuttamalla säätelyverkostoja ja indusoimalla geenit, joilla on suojaavia toimintoja maniokaupassa?

**Esimerkki 9.1308**

Pitkä-QT-oireyhtymä (LQTS), sydämen rytmihäiriö, jonka fenotyyppi vaihtelee, johtaa usein tuhoisiin seurauksiin, kuten äkilliseen sydänkuolemaan. Vaihteleva ilmaantuvuus, joka on riippumaton tautia aiheuttavasta primaarimutaatiosta, voidaan osittain selittää geneettisillä modifioijilla. Tässä tutkimuksessa tutkitaan tunnetun LQTS:ää aiheuttavan geenin, AKAP9:n, variantteja mahdollisten LQTS-tyypin 1 muokkaavien vaikutusten varalta.", "Eteläafrikkalaisen LQTS-tyypin 1 perustajapopulaation jäseniä (181 ei-kantajaa ja 168 mutaation kantajaa), joilla oli identtinen KCNQ1 p.Ala341Val (A341V) -mutaatio, arvioitiin AKAP9-variantien muokkaavien vaikutusten varalta sydämen syketiheyden mukaan korjatun QT-ajan vaihteluvälin (QTc), sydäntapahtumien ja taudin vaikeusasteeseen. AKAP9:n yhden nukleotidin polymorfismit rs11772585, rs7808587, rs2282972 ja rs2961024 (järjestys, 5'-3'-positiivinen säie) genotyypitettiin. Fenotyyppisten ominaisuuksien ja alleelien, genotyyppien ja haplotyyppien väliset yhteydet arvioitiin tilastollisesti, kun sukulaisuusaste ja sekoittavat muuttujat otettiin huomioon. rs2961024 GG -genotyyppi, jota edustivat aina CGCG-haplotyypin homotsygootit, osoitti iästä riippuvan sykekorjatun QT-intervallin pidentymisen (1 % 10 vuotta kohti) riippumatta A341V-mutaation statuksesta (P=0,006). Ainoastaan TACT-haplotyypissä esiintyvä rs11772585 T-alleeli yli kaksinkertaisti (218 %) sydäntapahtumien riskin (P=0,002) A341V:n läsnä ollessa; lisäksi se lisäsi taudin vakavuutta (P=0,025). rs7808587 GG-genotyyppi liittyi 74 %:n lisäykseen sydäntapahtumien riskissä (P=0,046), kun taas rs2282972 T-alleeli, jota edustaa pääasiassa CATT-haplotyyppi, vähensi riskiä 53 % (P=0,001).

**Tulos**

Onko aKAP9 synnynnäisen pitkän QT:n oireyhtymän tyypin 1 geneettinen muunnos?

**Esimerkki 9.1309**

Parodontiitti on krooninen, polymikrobinen tulehdussairaus, joka heikentää sidekudosta ja alveoliluuta ja johtaa hampaiden menetykseen. Oksidatiivinen stressi on yhdistetty parodontiittikudoksen hajoamisen ja systeemisen tulehduksen alkamiseen, ja resorptiota ehkäisevien hoitojen menestys riippuu siitä, kuinka tehokkaasti ne pystyvät lievittämään parodontiitin aiheuttamaa oksidatiivista stressiä suun infektion aikana.", "Rotille annettiin Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola ja Tannerella forsythia -bakteereista koostuva polybakteerinen inokulaatti suun huuhteluna joka toinen viikko 12 viikon ajan. Enoksasiinia, bis-enoksasiinia, alendronaattia tai doksisykliiniä annettiin päivittäin ihonalaisina injektioina 6 viikon ajan 6 viikon polybakteeri-infektion jälkeen rotille. Seerumin oksidatiivisen stressin parametrien ja antioksidanttisten entsyymien, mukaan lukien glutationiperoksidaasi, superoksididismutaasi ja katalaasi, tasot arvioitiin jokaisella infektoituneella, hoidetulla ja näennäisinfektoituneella rotalla.", "Parodontaalipatogeeneilla infektoituneilla rotilla oksidatiivisen stressin indeksi oli viisinkertainen verrattuna kontrolleihin seerumin hapettimien lisääntyneiden tasojen ja kokonaisantioksidanttitoiminnan vähenemisen seurauksena. Antioksidanttiaktiivisuuden kokonaislasku tapahtui huolimatta kolmen tärkeän antioksidanttientsyymin lisääntymisestä, mikä viittaa epätasapainoon antioksidanttien makromolekyylien/pienimolekyylien tuotannon ja antioksidanttientsyymien tasojen välillä. Yllättäen luustoon kohdistetut resorptiolääkkeet bis-enoksasiini ja alendronaatti estivät parodontiitin aiheuttaman oksidatiivisen stressin lisääntymistä. Bis-enoksasiini, jolla on sekä antiresorptio- että antibioottivaikutus, oli tehokkaampi kuin alendronaatti, joka toimii ainoastaan antiresorptiolääkkeenä.

**Tulos**

Aiheuttaako rottien parodontiitti systeemistä oksidatiivista stressiä, jota luuhun kohdistetut resorptiolääkkeet hallitsevat?

**Esimerkki 9.1310**

Sagittaalinen fibulaarinen akseli toimii intraoperatiivisena kiintopisteenä perinteisen polven totaalisen tekonivelleikkauksen (TKA) aikana; sen käytöstä ekstramedullaarisena ohjaimena on kuitenkin julkaistu vain muutama relevantti anatominen tutkimus. Lisäksi koronaalisen fibulaarisen ja sääriluun mekaanisen akselin välinen korrelaatio nivelrikkoisissa polvissa on raportoitu vain kerran. Tämän tutkimuksen hypoteesina on, että fibula voi olla luotettava intraoperatiivinen kiintopiste sagittaali- ja koronaalitasossa nivelrikkopotilailla, joille on tehty TKA.", "TKA:n jälkeen nivelrikkopotilaiden polvet (n = 62) arvioitiin kolmiulotteisen kuvantamisohjelmiston avulla. Sääriluun mekaanisen akselin ja reisiluun akselin väliset kulmat mitattiin sagittaali- ja koronaalitasossa. Lisäksi arvioitiin kulmien ja potilaskohtaisten tekijöiden välisiä korrelaatioita.", "Sääriluun mekaanisen akselin ja fibulaarisen akselin välinen keskimääräinen kulma oli 2,6° ± 2,3° posteriorisen kallistuksen osalta sagittaalitasossa ja 0,9° ± 2,0° varuskallistuksen osalta koronaalitasossa. Niiden koehenkilöiden prosenttiosuus, joiden sääriakselin akseli oli enintään 2°:n päässä sääriluun mekaanisesta akselista, oli 17,7 % sagittaalitasossa ja 69,3 % koronaalitasossa. Mitkään potilaskohtaiset tekijät eivät korreloineet sääriluun mekaanisen akselin ja sääriluun akselin välisen kulman kanssa.

**Tulos**

Ovatko fibulaariset akselit luotettava maamerkki sääriluun mekaanisille akseleille polven totaaliproteesin läpikäyneissä nivelrikkoisissa polvissa?

**Esimerkki 9.1311**

Glioblastooma multiformea (GBM) sairastavien potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani on 15 kuukautta. Tämä katastrofaalinen eloonjäämisaste on seurausta järjestelmällisistä uusiutumisista, jotka voivat johtua leikkauksen jälkeen jäljelle jääneistä glioblastooman kantasoluista (GSC). Osoitimme aiemmin, että GSC-solut pystyvät siirtämisen jälkeen pakenemaan kasvainmassasta ja kolonisoimaan erityisesti aikuisten subventrikulaariset vyöhykkeet (SVZ). Tämä spesifinen lokalisoituminen pois alkuperäisestä injektiokohdasta edustaa näin ollen korkealaatuista mallia kliinisestä hoidon esteestä ja relapseista, koska GSC:t säilyttävät erityisesti kyvyn muodostaa sekundaarisia kasvaimia.", "Tässä työssä kyseenalaistimme CXCL12/CXCR4-signaloinnin roolin GSC-spesifisessä invaasiossa SVZ:iin.", "Osoitimme, että sekä reseptori että ligandi ekspressoituvat vastaavasti erilaisissa GBM:n solupopulaatioissa ja SVZ:ssa itsessään.". In vitro -migraatiobiomääritykset osoittivat, että ihmisen U87MG GSC:t, jotka on eristetty SVZ:stä (U87MG-SVZ), osoittavat voimakkaampia migraatiokykyjä vasteena rekombinantti-CXCL12:lle ja/tai SVZ-konditoidulle väliaineelle (SVZ-CM) verrattuna syöpäsoluihin, jotka on eristetty kasvainmassasta (U87MG-TM). Lisäksi CXCR4-signaloinnin in vitro -inhibitio vähensi merkittävästi U87MG-SVZ-solujen migraatiota vasteena SVZ-CM:lle. Erittäin mielenkiintoista on, että U87MG-xenograft-hiirten hoitaminen päivittäisillä AMD3100-annoksilla, spesifisellä CXCR4-antagonistilla, esti spesifisen invaasion SVZ:hen. Toinen in vivo -koe, jossa käytettiin CXCR4-invalidoituja GBM-soluja, osoitti samanlaisia tuloksia.

**Tulos**

Stimuloivatko aikuisten hiirten subventrikulaariset vyöhykkeet glioblastooman kantasolujen spesifistä invaasiota CXCL12/CXCR4-signaloinnin kautta?

**Esimerkki 9.1312**

Liikuntaharjoittelun vaikutukset verenpaineen (BP) yölliseen laskuun ovat edelleen epäselviä. Afroamerikkalaisilla on suurin esiintyvyys muihin rotuihin/etnisiin väestöihin verrattuna. Tässä kuuden kuukauden tutkimuksessa testasimme hypoteesia, jonka mukaan pitkäaikainen aerobinen liikuntaharjoittelu lisäisi yöllisen verenpaineen laskun tasoa afroamerikkalaisilla, jotka eivät laskeneet verenpainetta.", "Tutkimukseen osallistui afroamerikkalaisia, jotka eivät olleet diabeetikkoja, tupakoimattomia ja joilla ei ollut sydän- ja verisuonitauteja eikä munuaissairauksia. Tähän analyysiin valittiin vain afroamerikkalaiset, joilla oli nondipping-profiili, joka määriteltiin siten, että systolinen tai diastolinen verenpaine ei laskenut yöllä (< 10 % päiväarvoista), mikä määritettiin ambulatorisen verenpaineen seurannan avulla. Käytettiin pre-post-menetelmää, jossa lähtötilanne- ja loppuarviointiin sisältyi verenpaineen mittaus toimistolla, 24 tunnin ambulatorinen verenpaineen seuranta, paastoverinäytteenotto ja asteittainen liikuntatesti. Osallistujat osallistuivat 6 kuukauden valvottuun aerobiseen liikuntaharjoitteluun (AEXT). AEXT-intervention jälkeen systolinen verenpaineen lasku (lähtötaso: 5,8 ± 3,9 % vs. lopputaso: 9,4 ± 6,1 %, P=0,0055) ja pulssipaineen lasku (lähtötaso: -3,1 ± 6,6 % vs. lopputaso: 5,0 ± 12,8 %, P=0,0109) kasvoivat merkittävästi. Niistä 18:sta osallistujasta, joilla oli lähtötilanteessa nondippausprofiili, kahdeksan ei luokiteltu nondippaajiksi AEXT-intervention jälkeen. Toimiston systolisen verenpaineen/diastolisen verenpaineen arvoissa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia AEXT-toimenpiteen jälkeen.

**Tulos**

Parantaako krooninen aerobinen harjoittelu verenpaineen alenemistilannetta afroamerikkalaisilla, jotka eivät ole alentuneita?

**Esimerkki 9.1313**

Aorttaläpän transkatetrinen implantointi (TAVI) ilman esilaajennusta sisältää vähemmän toimenpidevaiheita ja siten mahdollisesti vähemmän komplikaatioita. Tämä on osoitettu antegradisen transapikaalisen pääsyn osalta, mutta ei tiedetä, voidaanko TAVI suorittaa turvallisesti ilman esilaajennusta retrogradista transfemoraalista reittiä käyttäen.", "Oletimme, että TAVI on toteutettavissa pallolaajennettavalla laitteella ilman esilaajennusta retrogradista transfemoraalista reittiä käyttäen.Tähän retrospektiiviseen tutkimukseen otettiin 26 peräkkäistä potilasta, joilla oli natiivin aorttaläpän ahtauma ja joille tehtiin transfemoraalinen TAVI Edwards SAPIEN XT -proteesilla ilman predilataatiota, ja niitä verrattiin 30 potilaaseen, joille oli aiemmin tehty predilataatio.", "Toimenpide onnistui kaikilla 26 potilaalla riippumatta AV-alueesta ja AV-kalsifikaation laajuudesta. Lähtötilanteessa keskimääräinen AV-alue, keskimääräinen AV-gradientti ja vasemman kammion ejektiofraktion mediaani olivat 0,7 ± 0,2 cm(2) , 36,0 ± 17,3 mmHg ja 55,0 % (interkvartilialue [IQR], 35.0-60,0]; ennen kotiutusta nämä arvot olivat vastaavasti 1,7 ± 0,3 (P < 0,001), 9,8 ± 6,1 mm Hg (P < 0,001) ja 57,5 % (IQR, 38,7-60,0) (P = ei merkitsevä). Jälkitilausta tarvittiin kolmella potilaalla aortan regurgitaation > 2° vuoksi; tämä väheni toimenpiteen avulla < 2°:een kaikissa tapauksissa. Säteilyannos ja kontrastivärin määrä pienenivät merkittävästi verrattuna esilaajennusryhmään. Toimenpiteen aikana ei ilmennyt yhtään neurologista haittatapahtumaa. Kuolleisuus 30 päivän kuluttua oli 0 %.

**Tulos**

Onko Edwards SAPIEN XT -aorttaläpän transfemoraalinen implantointi mahdollista ilman predilataatiota?

**Esimerkki 9.1314**

Ihmisen papilloomavirukset (HPV) näyttävät olevan yhteydessä etämetastaasiin (DM) pitkälle edenneissä suuontelon levyepiteelisyöpäpotilailla (OSCC).", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, voiko korkean riskin HPV-viruskuorma ennustaa DM:ää OSCC-potilaiden keskuudessa ja kerrostaa potilaat riskiin sopeutettua hoitoa varten.', 'HPV 16/18:n E7-onkogeenien viruskuormat mitattiin kvantitatiivisilla PCR-testeillä 312 OSCC:n parafiiniin sulautetuista leesionäytteistä, joiden HPV-genotyypit oli määritetty aiemmin. Monimuuttujaista Cox-regressioanalyysia käytettiin 5 vuoden DM:n riippumattomien ennustetekijöiden tunnistamiseksi, ja lisäksi laskettiin C-tilastot.", "Monimuuttujaisen analyysin mukaan korkea HPV 16 E7-viruskuorma (≥15,0 kopiota/genomi), korkea HPV 18 E7-viruskuorma (≥15,0 kopiota/genomi), patologinen N2-status (pN2), kasvaimen syvyys ≥11 mm, ekstrakapsulaarinen levinneisyys (ekstrakapselinen levinneisyys, ekstrakapselinen levinneisyys) ja tasojen IV/V etäpesäkkeet (level IV/V metastaasit) olivat riippumattomia DM:n riskitekijöitä. Lisäksi tunnistimme kolme ennustetta antavaa ryhmää. Korkean riskin ryhmässä (tason IV/V metastaasit tai korkea HPV 16/18 E7 -viruskuorma sekä pN2, kasvaimen syvyys ≥11 mm tai ECS) viiden vuoden etäetäpesäkkeiden osuus oli 74 %. Keskiriskiryhmässä (korkea HPV 16/18 E7 -viruskuorma, pN2, kasvaimen syvyys ≥11 mm tai ECS) 5 vuoden etäpesäkkeiden osuus oli 17 %. Matalan riskin ryhmässä (ei riskitekijöitä) viiden vuoden DM-aste oli 1 %. C-tilastojen arvo oli 0,78.

**Tulos**

Ennustavatko ihmisen papilloomaviruksen 16/18 E7-viruskuormat etäetäpesäkkeitä suuontelon levyepiteelisolusyövässä?

**Esimerkki 9.1315**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli käyttää vakiintunutta ateroskleroosin apinamallia sen selvittämiseksi, miten elämänvaihe ja jo olemassa oleva ateroskleroosi vaikuttavat runsaasti isoflavoneja sisältävän soijaruokavalion tehokkuuteen ateroskleroosin etenemisen estämisessä.', 'Premenopausaalisille apinoille syötettiin 34 kuukauden ajan aterogeenistä ruokavaliota, jossa proteiini oli peräisin pääasiassa joko eläinperäisistä lähteistä (kaseiini-laktalbumiini [CL], n = 37) tai runsaasti isoflavonia sisältävistä soijapavuista (soija, n = 34). Eläimiltä poistettiin munasarjat ja ne satunnaistettiin ryhmiin, joita ruokittiin samalla ruokavaliolla (CL-CL, n = 20; Soija-Soija, n = 17) tai vaihtoehtoisella ruokavaliolla (CL-Soija, n = 17; Soija-CL, n = 17) vielä 34 kuukauden ajan. Munasarjojen poiston yhteydessä vasemmanpuoleinen yhteinen suoliliekkavaltimo poistettiin, jotta voitiin määrittää premenopausaalisen ateroskleroosin määrä. Ruumiinavauksen yhteydessä otettiin talteen oikea yhteinen suoliliekkavaltimo ja sepelvaltimot, ja ateroskleroosin laajuus määriteltiin. CL-CL-tilaa pidettiin "kontrollina".", "Aasiassa pysyviä aasialaisia naisia mallintamalla sekä premenopausaalisesti että postmenopausaalisesti soijaproteiinilla ruokituilla apinoilla sepelvaltimoiden ateroskleroosin laajuus väheni selvästi suhteessa CL-kontrolliin (P = 0,008). Eläinten alaryhmässä, joka mallinnti länsimaahan muuttavia aasialaisia naisia (jotka söivät soijaa premenopausaalisesti ja CL:ää postmenopausaalisesti), oli lisääntynyt postmenopausaalisen iliaaksen valtimoiden ateroskleroosin eteneminen (P = 0,003), eikä se ollut suojattu sepelvaltimoiden ateroskleroosin kehittymiseltä suhteessa kontrolleihin. Mitä tulee soijaruokavalion antamiseen postmenopausaalisille länsimaalaisille naisille, CL-ruokavaliota premenopausaalisesti saaneilla ja soijaruokavalioon postmenopausaalisesti siirtyneillä apinoilla oli ateroprotektiivisia etuja vain, jos ne aloittivat postmenopausaalisen hoitojakson suhteellisen pienillä (mediaania pienemmillä) plakeilla. Kontrolliryhmään verrattuna tällä ryhmällä (jolla oli pieniä plakkeja ovariektomian aikaan) oli vähemmän etenevää iliaakiaalista ateroskleroosia (P = 0,038) ja pienempiä sepelvaltimoiden plakkeja (P = 0,0001), jotka olivat vähemmän monimutkaisia (P = 0,05) kontrolleihin verrattuna.

**Tulos**

Riippuvatko soijalisän suotuisat vaikutukset postmenopausaaliseen ateroskleroosiin plakin etenemisen etenemisvaiheesta?

**Esimerkki 9.1316**

Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan munuaisten toiminnan vaihtelun mahdollisia vaikutuksia verisuonten rakenteeseen ennen verenpainetaudin kehittymistä.", "Tähän pilottitutkimukseen osallistui 141 postmenopausaalista naista, joilla ei ollut näyttöä munuaisten toimintahäiriöstä tai verenpainetaudista. Munuaistoiminnan merkkiaineet ja glomerulussuodatusnopeuden (GFR) tasot - käyttäen tavanomaisia laskutapoja (kreatiniinipitoisuuksiin perustuva GFR [GFR(epi)]) ja uudempia kreatiniini- ja/tai kystatiinipitoisuuksiin perustuvia laskutapoja (kreatiniini- ja kystatiinipitoisuuksiin perustuva GFR [GFR(cr-kystatiini)] ja kystatiinipitoisuuksiin perustuva GFR [GFR(kystatiini)]).-olivat yhteydessä hemodynaamisiin parametreihin ja verisuonten rakenteen merkkiaineisiin (intima-media paksuus [IMT] ja ateromatoottisten plakkien esiintyminen kaulavaltimoissa ja reisivaltimoissa).', 'GFR(epi)-, GFR(crystatin)- ja GFR(cystatin)-tasoilla oli merkitsevä negatiivinen korrelaatio reisivaltimon IMT:n kanssa, kun taas GFR(epi)-tasot korreloivat merkitsevästi kaulavaltimon (CB) keskimääräisen IMT:n kanssa. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että CB-IMT:tä ennustivat GFR(epi)-tasot ja ikä (β-kerroin = -0,212, P = 0,020), kun taas reisivaltimon IMT:tä ennustivat GFR(epi)-tasot (β-kerroin = -0,293, P = 0,001). GFR(epi)-tasot, jotka olivat alempia kuin 25. persentiili, liittyivät korkeampaan CB-IMT:hen (P = 0,009), reisivaltimon IMT:hen (P = 0,001) ja yhdistettyyn IMT:hen (P = 0,035) verrattuna korkeampiin GFR(epi)-tasoihin. Lisäksi 25. prosenttipistettä suuremmat GFR(epi)-tasot liittyivät pienempiin kertoimiin ateroskleroottisten plakkien esiintymiselle CB- ja kaulavaltimoissa yhdessä (CB: kertoimen suhde 0,146; P = 0,006; yhdistetty: kertoimen suhde 0,249; P = 0,043) verrattuna pienempiin GFR(epi)-tasoihin.

**Tulos**

Ovatko glomerulussuodatusnopeuden vaihtelut yhteydessä subkliiniseen ateroskleroosiin terveillä postmenopausaalisilla naisilla?

**Esimerkki 9.1317**

Kokeellisesti mitattuja stenttisiirteiden vetovoimia käytetään kliinisissä keskusteluissa sekä vertailuarvoina bench-tutkimuksissa ja tietokonesimulaatioissa. Näiden voimien aiemmat arvot ovat peräisin tutkimuksista, joissa SG vedettiin ulos suorassa kaudaalisessa suunnassa. Kliiniset ja numeeriset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että SG:hen vaikuttavat siirtymävoimat suuntautuvat enemmän anterioriseen suuntaan. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli mitata ulosvetovoimia kulman funktiona ja testata hypoteesia, jonka mukaan ulosvetovoimat pienenevät kulman kasvaessa.", "Kuusi erilaista SG:tä (Bolton Treovance, Cook Zenith Flex, Cook Zenith LP, Medtronic Endurant, Medtronic Talent ja Vascutek Anaconda) asetettiin tuoreisiin naudan aorttoihin, minkä jälkeen ne vedettiin ulos elektronisella moottorilla nopeudella 1 mm/s, kun vetovoimaa mitattiin jatkuvasti digitaalisella kuormitusanturilla. SG:n akselin ulkopuolista kulmaa muutettiin 0-90 asteen välillä 10 asteen askelin. Testijärjestelmä upotettiin 37 °C:n lämpötilassa olevaan, räätälöityyn lämpötilavalvottuun suolaliuoskylpyyn. Kullekin laitteelle tehtiin vähintään kolme testiä kullakin kulmalla (lukuun ottamatta Cook Zenith Flex -laitetta, jonka piikit muuttuivat plastisesti yhden testin jälkeen laitetta kohti). Kutakin aortanäytettä käytettiin vain kerran ja sen jälkeen se hävitettiin. Käsin ommellut siirteen anastomoosit testattiin myös 0 asteen kulmassa vertailuarvon saamiseksi.", "SG:lle ja anastomoosille tehtiin yhteensä 374 vetotestiä. Kuusikymmentäneljä testiä ei otettu huomioon, koska aortassa tai laitteessa oli vikaa ennen laitteen ulosvetoa. Jäljelle jääneissä 310 testissä vetovoimat laskivat kaikkien kuuden laitteen keskimääräistä vetovoimaa 0-90 asteen välillä (Bolton Treovance 39,3 N:stä 23,9 N:iin; Cook Zenith Flex 59,8 N:stä 48,9 N:iin; Cook Zenith LP 50,3 N:stä 41,8 N:iin; Medtronic Endurant 29,9 N:stä 25,8 N:iin; Medtronic Talent 6,0 N:stä 5,5 N:iin ja Vascutek Anaconda 37,0 N:stä 30,3 N:iin). Vertailun vuoksi mainittakoon, että käsin ommeltujen anastomoosien keskimääräinen vetovoima oli 63 N.

**Tulos**

Vähentääkö kulman kasvattaminen mitattuja aortan stenttigraftin vetovoimia?

**Esimerkki 9.1318**

Sylkirauhasen adenoidikystinen karsinooma (ACC) on yksi yleisimmistä pahanlaatuisista kasvaimista suun ja leukojen alueella, ja sillä on suuri aggressiivinen potentiaali. Kasvaimen ja strooman vuorovaikutukset ovat ratkaisevassa asemassa pahanlaatuisen kasvaimen biologisten ominaisuuksien määrittelyssä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia myofibroblastien esiintymistä ja niiden roolia ACC:n invasiivisissa ominaisuuksissa.", "Immunohistokemiaa käytettiin vimentiinin (VIM), α-sileän lihaksen aktiinin (α-SMA), matriksin metalloproteinaasi 2:n (MMP2) ja CD34:n ilmentymisen havaitsemiseen ACC:ssä ja normaaleissa sylkirauhaskontrolleissa. α-SMA:n ilmentymisessä havaittiin merkittävä ero normaalien kontrollien ja ACC:n välillä, mikä viittaa myofibroblastien esiintymiseen ACC:ssa. Immunohistokemiallinen värjäys osoitti myös korkeampaa MMP2-ekspressiota ACC:n stroomassa kuin kontrolleissa (P < 0,001). Yhdestä ACC:stä peräisin olevien myofibroblastien primaariviljely osoitti suurta invasiivista aktiivisuutta, ja MMP2:n ja C-X-C-motiivin kemokiini 12:n (CXCL12) ekspressio oli korkea käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktioanalyysin (RT-PCR) mukaan.

**Tulos**

Edistävätkö sylkirauhasen adenoidikystisten karsinoomien myofibroblastit syövän invaasiota ilmentämällä MMP2:ta ja CXCL12:ta?

**Esimerkki 9.1319**

Liikalihavuuteen liittyy aineenvaihdunnan häiriöitä ja ei-alkoholista rasvamaksasairautta (NAFLD). Makrofagit osallistuvat maksan tulehdukseen ja fibroosiin, ja liukoinen (s)CD163 on makrofagien aktivoitumisen merkkiaine.", "Yhdistää sCD163 lasten lihavuuden ja NAFLD:n parametreihin sekä näiden parametrien muutoksiin elintapaintervention aikana.", "Tutkimme 117 lihavaa lasta 10 viikon elintapaintervention aikana; 71 osallistui 12 kuukauden seurantaan. Kirjasimme kliiniset ja biokemialliset tiedot ja teimme maksan ultraäänitutkimuksen.", "Lähtötilanteessa sCD163 oli korkeampi lapsilla, joilla oli kohonnut alaniinitransaminaasi (ALT) (2,3\u2009±\u20090,7 vs. 2,0\u2009±\u20090,6\u2009mg\u2009L(-1), P\u2009=\u20090.03), steatoosi (2.3\u2009±\u20090.7 vs. 2.0\u2009±\u20090.6\u2009mg\u2009L(-1), P\u2009=\u20090.01) ja korkea lasten NAFLD-fibroosiindeksi (2,3\u2009±\u20090.7 vs. 1,9\u2009±\u20090.6\u2009mg\u2009L(-1) , P\u2009=\u20090.03). Lähtötilanteen sCD163 oli itsenäisesti yhteydessä ALT:hen, kolesteroliin ja korkean herkkyyden C-reaktiiviseen proteiiniin (hs-CRP). Elämäntapaintervention aikana tapahtuva sCD163:n muutos oli yhteydessä ALT:n, homeostaattisen insuliiniresistenssin arviointimallin (HOMA-IR), hs-CRP:n ja kolesterolin muutoksiin ja käänteisesti yhteydessä suuren tiheyden lipoproteiinikolesterolin muutokseen.

**Tulos**

Liittyykö makrofagien aktivaatiomarkkeri sCD163 NAFLD:n ja metabolisen profiilin muutoksiin liikalihavien lasten elämäntapaintervention aikana?

**Esimerkki 9.1320**

Naisilla, joilla on fosfolipidivastainen oireyhtymä (APS), on suurentunut toistuvan raskaudenkeskeytyksen (RPL) ja pre-eklampsian riski. Fosfolipidivasta-aineet (aPL) muuttavat suoraan trofoblastien toimintaa. Hoito pienimolekyylisellä hepariinilla (LMWH) vähentää RPL:n riskiä mutta ei preeklampsian riskiä. Lisäksi LMWH stimuloi trofoblastien sFlt-1:n vapautumista, joka on antiangiogeeninen tekijä, joka liittyy preeklampsiaan. Koska D-vitamiinin puute liittyy APS:ään ja pre-eklampsiaan, tässä tutkimuksessa pyrittiin määrittämään D-vitamiinin vaikutus trofoblastien toimintaan aPL:n ja LMWH:n yhteydessä.", "Ihmisen ensimmäisen raskauskolmanneksen trofoblastisolulinjaa (HTR8) ja primaarisia trofoblastiviljelmiä käsiteltiin aPL:llä tai ilman aPL:ää D-vitamiinin, LMWH:n tai molempien läsnäollessa tai puuttuessa. Trofoblastien tulehdussytokiinien ja angiogeenisten tekijöiden eritystä mitattiin ELISA-menetelmällä.", "D-vitamiini yksinään tai yhdessä LMWH:n kanssa heikensi aPL:n aiheuttamaa trofoblastien tulehdusreaktiota HTR8-soluissa ja primaariviljelmissä. Vaikka D-vitamiinilla ei ollut vaikutusta angiogeenisten tekijöiden aPL-välitteiseen modulaatioon primaarissa trofoblastissa, se esti merkittävästi LMWH:n aiheuttamaa sFlt-1:n vapautumista.

**Tulos**

Kumoaako D-vitamiini aPL:n aiheuttaman tulehduksen ja LMWH:n aiheuttaman sFlt-1:n vapautumisen ihmisen trofoblastista?

**Esimerkki 9.1321**

Wnt-signalointi on nivelten homeostaasin tärkein säätelijä, mutta sen rooli nivelrikossa (OA) on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin Wnt/β-kateniinin aktivoitumista OA:ta sairastavien hiirten polvinivelissä ja arvioitiin, miten tämän polun estäminen luussa voisi vaikuttaa rustoon.", "OA:ta aiheutettiin osittaisella meniskektomialla Topgal-hiirissä ja transgeenisissä hiirissä, jotka yliekspressoivat Dkk-1:tä 2,3 kilobitin Col1a1-promoottorin ohjaamana (Col1a1-Dkk-1-Tg-hiiret). Wnt/β-kateniinin aktivaatiota arvioitiin X-Gal-värjäyksellä lähtötilanteessa ja viikoilla 4, 6 ja 9. Col1a1-Dkk-1-Tg-hiirillä, joilla oli OA, analysoitiin rusto- ja luuvauriot viikolla 6. Primaarisia kondrosyyttejä ja ruston läpivalaisuja käytettiin Dkk-1:n vaikutuksen arvioimiseksi ruston kataboliaan.", "Meniskektomoitujen Topgal-hiirten Wnt aktivoitui pääasiassa subkondraalisen luun osteosyyteissä viikolla 6 OA:n induktion jälkeen sekä osteofyyteissä ja nivelkalvossa viikolla 4.", "Dkk-1-tg-hiirillä Wnt aktivoitui pääasiassa osteosyyteissä subkondraalisesta luusta viikolla 6 OA:n induktion jälkeen. Vaurioituneiden vyöhykkeiden kondrosyytit ekspressoivat X-Galia viikosta 4 alkaen. Dkk-1-ekspressio oli korkea kontrollihiirten polvien kondrosyyteissä (keskiarvo ± SEM 84,2 ± 3,1 %), mutta väheni huomattavasti meniskektomoitujen hiirten polvissa viikosta 4 alkaen (keskiarvo ± SEM 14,4 ± 3,8 %). OA-pistemäärä oli alhaisempi meniskektomioiduilla Col1a1-Dkk-1-Tg-hiirillä viikolla 6 verrattuna villityypin hiiriin (5,1 ± 0,6 vs. 8,4 ± 0,6; P = 0,002). Subkondraalisen luun fraktio ja osteofyyttien määrä pienenivät. Col1a1-Dkk-1-Tg-hiirten rustoeritteissä oli kuitenkin proteoglykaanikatoa ja lisääntynyt NITEGE-ekspressio. Vaskulaarisen endoteelin kasvutekijän (VEGF) ilmentyminen väheni Col1a1-Dkk-1-Tg-hiirten osteoblasteissa, mikä vähensi matriksin metalloproteinaasien lähetti- RNA:n ilmentymistä kondrosyyteissä.

**Tulos**

Parantaako dkk-1-välitteinen Wnt-signaloinnin esto luussa hiirten nivelrikkoa?

**Esimerkki 9.1322**

Kirurgisen potilaan nestetasapaino on osoittautunut erittäin tärkeäksi leikkauksen jälkeisen lopputuloksen ja komplikaatioiden kehittymisen kannalta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ensimmäistä kertaa nykyaikana sairaanhoitajapohjaisen nestekartoituksen (kumulatiivinen nestetasapaino) ja yleiskirurgisten potilaiden ruumiinpainon muutoksen välistä yhteyttä.", "Tämä oli kuvaileva tutkimus, jossa käytettiin prospektiivisesti kerättyjä tietoja kahdesta kliinisestä satunnaistetusta monikeskustutkimuksesta. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 113 American Society of Anesthesiology -ryhmään I-III kuuluvaa potilasta, joille tehtiin elektiivinen kolorektaalileikkaus. Kumulatiivinen nestetasapaino ja kehon painon muutos kartoitettiin preoperatiivisesti ja päivittäin samaan aikaan 6 päivän postoperatiivisen jakson aikana. Erot laskettiin vähentämällä kumuloitunut nestetasapaino ruumiinpainon muutoksesta (1 g = 1 ml), ja yhdenmukaisuutta arvioitiin tekemällä Bland-Altmanin diagrammit sekä Pearsonin korrelaatiot.", "Päivistä 1-4 kumuloituneen nestetasapainon ja ruumiinpainon muutoksen välinen keskimääräinen ero oli alle 0,4 kg/l. Päivänä 5 ja 6 erot kasvoivat, ja keskimääräiset erot olivat vastaavasti 1,2 kg/l (p < 0,002\*) ja 2 kg/l (p < 0,0001\*). Bland-Altman-kuvaajat osoittivat yhä huonompaa yhdenmukaisuutta kaikkien postoperatiivisten päivien osalta, ja yhdenmukaisuuden rajat vaihtelivat yli 6 kg/l:stä lähes 10 kg/l:iin. Pearsonin korrelaatiot olivat kohtalaisia tai voimakkaita kaikkina ajankohtina ja vaihtelivat 0,437:stä (päivä 1) 0,758:aan (päivä 4).

**Tulos**

Onko kliininen nestetasapainon arviointi epätäydellinen kolorektaalikirurgisilla potilailla?

**Esimerkki 9.1323**

Selkäkipu on yksi yleisimmistä kroonista työkyvyttömyyttä aiheuttavista kiputiloista aikuisilla, ja unettomuus on yleinen liitännäissairaus. On kuitenkin edelleen epäselvää, edeltääkö unettomuus selkäkipua vai päinvastoin. Tässä tutkimuksessa testattiin unettomuuden ja selkäkivun välistä ajallista yhteyttä.", "Pitkittäisasetelmalla tutkittiin, ennustavatko unettomuuden muutokset ajan myötä selkäkivun puhkeamista ja päinvastoin. Tutkimus tehtiin aktiivisten terveiden työssäkäyvien aikuisten kohortille (N = 2 131, 34 % naisia) kolmena ajankohtana (T1, T2 ja T3) 3,7 vuoden (vaihteluväli = 2,2-5,12) aikana. Logistisella regressioanalyysillä testattiin, ennustiko unettomuusoireiden lisääntyminen T1:stä T2:een uuden selkäkivun puhkeamista. Tavanomaisen pienimmän neliösumman regressioanalyysin avulla testattiin, ennustiko selkäkivun esiintyminen T2:ssa unettomuuden lisääntymistä T2:sta T3:een.", "Tulokset osoittivat, että sosioekonomisten muuttujien, itse raportoidun terveydentilan, elintapojen ja antropometristen ominaisuuksien kontrolloinnin jälkeen T1-T2-oireiden lisääntyminen unettomuudessa liittyi 1,40-kertaisesti lisääntyneeseen selkäkivun riskiin T3:ssa (OR = 1,40; 95 %:n CI = 1,10-1,71). Käänteiselle syy-yhteydelle ei löytynyt tukea; toisin sanoen, että selkäkipu ennustaa myöhempää unettomuuden lisääntymistä.

**Tulos**

Ennustavatko lisääntyneet unettomuusoireet selkäkivun puhkeamista työssäkäyvillä aikuisilla?

**Esimerkki 9.1324**

Testata diffuusiopainotteisen magneettikuvauksen (DW-MRI) käyttöä akuutin haimatulehduksen (AP) eri vaikeusasteiden erottamiseksi toisistaan.", "36 potilasta, joille tehtiin DW-MRI-kuvaus ja magneettiresonanssikolangiopankreatografia, jaettiin potilaisiin, joilla oli lievä AP (mAP, n = 15), potilaisiin, joilla oli nekrotisoiva AP (nAP, n = 8), ja potilaisiin, joilla oli normaali haima (nP, n = 15; kontrolli). Haima jaettiin päähän, vartaloon ja häntään, ja kukin segmentti luokiteltiin kuvan piirteiden mukaan: kuvio 1, normaali; kuvio 2, lievä tulehdus; ja kuvio 3, nekroosi. Näennäinen diffuusiokerroin (ADC) mitattiin jokaisesta segmentistä ja korreloitiin kliinisten diagnoosien kanssa.", "Arvioitiin yhteensä 108 segmenttiä (kolme segmenttiä per potilas). Kuvioon 1 luokitelluilla segmenteillä nP- ja mAP-ryhmissä oli samanlaiset ADC-arvot (P = 0,29). Eri kuvakuvioiden (1-3) mukaan ryhmitellyille haimasegmenteille lasketut ADC-arvot erosivat merkittävästi toisistaan (P < 0,001). Vertailut osoittivat merkittäviä eroja signaalin voimakkuudessa kaikkien kolmen kuvion välillä (P < 0,05).

**Tulos**

Osoittaako diffuusiopainotteinen magneettikuvaus akuutin haimatulehduksen vaikeusasteen?

**Esimerkki 9.1325**

Tässä tutkimuksessa luonnehditaan ovariektomoitujen (OVX) osteoporoottisten murtumien paranemista keskittyen estrogeenireseptoreihin (ER). Kalluksen muodostumisella on kriittinen rooli murtumien paranemisessa, ja ER:t ovat tunnettuja mekanosensoreita osteogeenisissä reiteissä. Hypoteesina oli, että kalluksen muodostuminen liittyy ER:ien ilmentymismallien eroihin sekä normaaleissa että OVX:n aiheuttamissa osteoporoottisissa murtumissa ja että se määräytyy osittain niiden erojen perusteella.", "Tässä tutkimuksessa käytettiin SHAM- ja ovariektomoitujen rottien suljettua reisiluun murtumaa. Viikoittainen kalluksen leveys (CW) ja pinta-ala (CA), loppupisteen mekaaniset ominaisuudet, Col-1:n, BMP-2:n, ER-α:n, ER-β:n ja ER-α:ER-β-suhteiden (ER-suhteet) geeniekspressiot ja korrelaatiot arvioitiin 2, 4 ja 8 viikkoa murtuman jälkeen.", "CW- ja CA-tulokset vahvistivat, että OVX:n aiheuttama osteoporoottinen murtuma oli viivästynyt 2-4 viikkoa ja että sen loppupisteen mekaaniset ominaisuudet olivat heikentyneet. ER-α:n ja ER-β:n geeniekspressiot olivat korkeammat SHAM-ryhmässä viikolla 2 (p < 0,05) ja laskivat myöhemmin viikolla 8; kun taas OVX-ryhmässä suuntaus oli päinvastainen. ER-α:n ja BMP-2:n (0,545, p = 0,003) sekä ER-suhteen ja BMP-2:n (0,601, p = 0,001) sekä BMP-2:n ja CW:n ja CA:n (r = 0,709, p = 0,000 ja r = 0,588, p = 0,001) välillä oli kohtalainen korrelaatio. ER-α- ja ER-β-proteiinien ilmentyminen vahvistettiin immunohistokemiallisesti murtumakalluksen reparatiivisissa esiasteen soluissa sekä osteoblastien ja osteoklastien kaltaisissa soluissa.

**Tulos**

Liittyykö kalluksen muodostuminen estrogeenireseptoreiden alfa- ja beetareseptorien ilmentymissuhteisiin munasarjojen poiston aiheuttamassa osteoporoottisen murtuman paranemisessa?

**Esimerkki 9.1326**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, estikö angiotensiini II -tyypin 1-reseptorin salpaajan (ARB) oraalinen anto in-stent neointimaalista hyperplasiaa hyperkolesterolemisten kanien kaulavaltimoissa.", "Yksitoista urospuolista uusiseelantilaista valkoista kania altistettiin oikean yhteisen kaulavaltimon endoteelivaurioille ilmapallokatetrin avulla, minkä jälkeen niille annettiin ruokaa, joka sisälsi 1 %:n kolesterolipitoisuutta, 6 viikon ajan. Tämän jälkeen valtimoiden vammakohtiin asetettiin pallolaajennettava ruostumattomasta teräksestä valmistettu stentti. Stentin asettamisen jälkeen viittä kania hoidettiin satunnaisesti suun kautta annettavalla ARB:llä, kandesartaanisileksetiilillä (5 mg/kg päivässä suun kautta), kun taas loput kuusi kania toimivat hoitamattomina kontrolleina. Neljä viikkoa istutuksen jälkeen kanit lopetettiin, minkä jälkeen valtimot ja stentit otettiin talteen. Stenttien varovaisen poistamisen jälkeen kudosleikkeet valmistettiin ja analysoitiin morfometrisin ja immunohistokemiallisin menetelmin.", "Neointiman keskimääräinen paksuus oli 53,6 ± 17,0 μm ARB-käsitellyssä ryhmässä, mikä oli merkittävästi pienempi kuin 95,9 ± 16,7 μm kontrolliryhmässä (P = 0,0012). Immunohistokemia osoitti, että makrofagien kertyminen ja tenaskiini-C:n ilmentyminen valtimon seinämässä väheni ARB-käsitellyillä eläimillä.

**Tulos**

Estävätkö angiotensiini II:n tyypin 1 reseptorin salpaajat neointimaalista hyperplasiaa stenttiimplantaation jälkeen hyperkolesterolemisten kanien kaulavaltimoissa?

**Esimerkki 9.1327**

Eturauhassyöpä on yleinen pahanlaatuinen sairaus miehillä, ja väistämättä joillakin potilailla esiintyy biokemiallisia uusiutumia radikaalin eturauhasen poiston jälkeen. Toistaiseksi ei ole olemassa luotettavia ennusteita eturauhassyövän uusiutumisesta, ja uusia ennusteita tarvitaan kiireellisesti. PCDH10 (protokadheriini-10) on uusi kasvainsuppressorigeeni, jota promoottorin metylaatio alentaa eturauhassyövässä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, voidaanko PCDH10:n metylaation avulla ennustaa eturauhassyövän biokemiallista uusiutumista (BCR) radikaalin eturauhasen poiston jälkeen.", "Tuoreita kudosnäytteitä saatiin 151 potilaalta, joilla oli primaarinen eturauhassyöpä, ja 34 potilaalta, joilla oli hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu (BPH) kontrollina. PCDH10:n metylaatiotilanne eturauhassyöpäkudoksissa ja kontrolleissa tutkittiin metylaatiospesifisellä PCR:llä (MSP), ja sitten se yhdistettiin eturauhassyöpäpotilaiden kliinispatologisiin piirteisiin ja BCR-vapaaseen eloonjäämiseen.", "PCDH10:n metylaatiota havaittiin 79 (52,3 %) eturauhassyöpäpotilaalla, mutta kontrolleissa ei havaittu metylaatiota (P<0,0001). Lisäksi PCDH10-metylaatio liittyi merkitsevästi korkeampaan preoperatiiviseen eturauhaspesifisen antigeenin (PSA) tasoon (P <0,0001), korkeampaan Gleasonin pistemäärään (P <0,0001), pitkälle edenneeseen kliiniseen vaiheeseen (P = 0,0002), imusolmukemetastaasiin (P = 0,0389), angiolyymphaattiseen invaasioon (P = 0,0303) ja biokemialliseen uusiutumiseen (P = 0,0068). Lisäksi PCDH10-metylaatio liittyi huonoon BCR-vapaaseen eloonjäämiseen (P<0,0001), ja sitä voidaan käyttää BCR-vapaan eloonjäämisen riippumattomana ennustajana (P=0,0046).

**Tulos**

Ennustaako PCDH10:n poikkeava metylaatio huonompaa biokemiallista uusiutumatonta eloonjäämistä eturauhassyöpäpotilailla radikaalin eturauhasen poiston jälkeen?

**Esimerkki 9.1328**

Aiemmat raporttimme osoittivat, että μ-opioidireseptorin geneettisellä poistolla ei ole vaikutusta typpioksidin (N2O) anestesia- ja antinokseptiviin vaikutuksiin hiirissä ja että κ-opioidireseptorille selektiivinen antagonisti (KOP), mutta ei δ-opioidireseptorille selektiivinen, vaimentaa N2O:n antinokseptivaa vaikutusta. Ei kuitenkaan tiedetä, vaikuttaako KOP:n geneettinen poisto N2O:n vaikutuksiin.", "Mittasimme haihtuvien anestesia-aineiden alveolaarisen vähimmäispitoisuuden (MAC) ilman N2O:ta ja sen läsnä ollessa. N2O:n antinociceptivinen vaikutus testattiin etikkahappo-puristustestillä ja kuumalevytestillä. Lannerangan selkäytimestä otettujen leikkeiden c-Fos-immunopositiivisten solujen määrä laskettiin, jotta voitiin testata, osallistuuko laskeva inhibitorinen järjestelmä N2O:n farmakologiseen vaikutukseen. N2O:n hypnoottista vaikutusta arvioitiin mittaamalla N2O:n aiheuttama sevofluraanin oikealle kääntymisrefleksin menetyksen EC50-arvon (EC50-LORR) väheneminen.", "N2O ei vähentänyt merkittävästi sevofluraanin MAC-arvoa, ja sen antinociceptiivinen vaikutus hävisi lähes kokonaan KOP-knockout (KO) -hiirillä. N2O:n aiheuttama c-Fos-immunopositiivisten solujen lisääntyminen lannerangan selkäytimen laminaaleissa III-IV oli merkittävää villityypin (WT), mutta ei KOP-KO-hiirillä. Sitä vastoin sevofluraanin EC50-LORR-arvo pieneni samalla tavalla N2O:n vaikutuksesta WT- ja KOP-KO-hiirillä.

**Tulos**

Välittääkö κ-Opioidireseptori typpioksidin antinociceptivista vaikutusta hiirillä?

**Esimerkki 9.1329**

Munasarjasyöpä (ovCa) on Yhdysvalloissa kuolemaan johtava gynekologinen pahanlaatuinen sairaus, koska se on vastustuskykyinen uusiutuvalle taudille. Tavoitteenamme oli tutkia Notch-reitin estämisen tehokkuutta γ-sekretaasin estäjällä (GSI) OvCa-potilaista peräisin olevassa ksenotransplantaattimallissa yksittäisenä hoitona ja yhdessä tavanomaisen kemoterapian kanssa.', 'Immunokompromisoituneita hiiriä, joilla oli kliinisesti platinaherkistä ihmisen munasarjojen serooseista karsinoomista peräisin olevia ksenografteja, hoidettiin lääkkeellä, pelkällä GSI:llä (MRK-003), pelkällä paklitakselilla ja karboplatiinilla (P/C) tai GSI:n ja P/C:n yhdistelmällä. Hiirille, joilla oli platinaresistenttejä ksenografeja, annettiin GSI:tä paklitakselin kanssa tai ilman paklitakselia. Notch-reitin kohteen Hes1 geenin transkriptiotasot analysoitiin RT-PCR:llä. Notch1- ja Notch3-proteiinitasot arvioitiin. Eri hoitoryhmien välisen merkitsevyyden arviointiin käytettiin Wilcoxonin rank-summatestiä.", "Notch1:n ja 3:n ilmentyminen oli vaihtelevaa.", "Notch1:n ja 3:n ilmentyminen oli vaihtelevaa. Pelkkä GSI vähensi kasvaimen kasvua kahdessa kolmesta platinaherkästä munasarjakasvaimesta (p\u2009<\u20090,05) sekä yhdessä kolmesta platinaherkästä kasvaimesta (p\u2009=\u20090,04). GSI:n ja paklitakselin yhdistelmä oli merkittävästi tehokkaampi kuin pelkkä GSI ja pelkkä paklitakseli kaikissa platinaresistenteissä munasarjakasvaimissa (kaikki p\u2009<\u20090.05). GSI:n lisääminen ei muuttanut P/C:n vaikutusta platinaherkissä kasvaimissa. Mielenkiintoista on, että vaikka kunkin kasvaimen vaste krooniselle GSI-altistukselle ei korreloinut sen endogeenisen Notch-ekspressiotason kanssa, GSI vaikutti negatiivisesti Notch-signalointiin akuutissa tilanteessa.

**Tulos**

Vähentääkö notch-signaloinnin estäminen yhdessä paklitakselin kanssa platinaresistentin munasarjakasvaimen kasvua?

**Esimerkki 9.1330**

Kantasolut/progenitorisolut ovat tutkimuksen kohteena tulevaisuuden hoitovaihtoehtona, jolla voidaan edistää sairaan munuaisparenkyymin uudistumista. Nykyiset tiedot osoittavat kuitenkin, että implantoitujen kantasolujen/progeenisolujen onnistuneen kylvämisen estävät haitallinen interstitiaalinen neste ja muuttunut solunulkoinen matriisi. Tässä tutkimuksessa selvitettiin solujen sopeutumisen mahdollisia parametreja.", "Munuaisten kantasolut/progeenisolut asennettiin keinotekoiseen interstitiumiin perfuusioviljelyä varten. Altistumista kemiallisesti määritellylle, mutta CO2-riippumattomalle kasvatusmedialle testattiin 13 \xa0 päivän aikana. Solujen biologisia ominaisuuksia analysoitiin histokemiallisesti ja rakenteellisia yksityiskohtia tutkittiin läpäisyelektronimikroskopialla näytteiden perinteisen ja parannetun fiksaation jälkeen.", "Munuaisten kantasolujen/progenitorisolujen viljely Leibovitzin L-15-mediassa CO2-riippumattomana mediumina osoittaa fluoresenssimikroskopiassa lukuisten tubulusten spatiaalista kehitystä. Molempien väliaineiden näytteet, jotka on kiinnitetty tavanomaisella glutaraldehydillä, osoittavat elektronimikroskopiassa homogeenista solupopulaatiota kehittyneissä tubuluksissa. Sitä vastoin glutaraldehydillä, johon sisältyy tanniinihappoa, tapahtuva kiinnitys osoittaa, että niissä on hajallaan tummia merkattuja soluja, joiden funktio on tuntematon. Seulonta osoittaa lisäksi, että tumma solutyyppi ei vastaa soluja, joita esiintyy alkion, kypsymisvaiheen tai kypsyneen munuaisparenkyymin soluissa.

**Tulos**

Osoittaako tanniinihappomerkintä epänormaalia solujen kehitystä samaan aikaan munuaistubulusten uudistumisen kanssa?

**Esimerkki 9.1331**

Endoplasmisen retikulumin (ER) stressi indusoituu monissa kroonisen maksasairauden muodoissa ja saattaa edistää hepatosellulaarisen karsinooman kehittymistä. Aktivaattoriproteiini 1 (AP-1) -kompleksi on transkriptiotekijä, joka edistää maksan karsinogeneesiä vastauksena solustressiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää ER-stressin merkitys maksan AP-1-kompleksin säätelyssä.", "Ihmisen hepatosellulaarista karsinoomaa (HepG2) aiheuttaville soluille ja C57BL/6J-hiirille altistettiin farmakologinen ER-stressi ja AP-1:een liittyvien geenien ja proteiinien ilmentymistä arvioitiin. MAPK-signalisaation roolin määrittämiseksi ER-stressin aiheuttamassa AP-1-aktivaatiossa ER-stressi indusoitiin JNK- ja ERK-estäjillä estetyissä HepG2-soluissa.", "ER-stressin indusoiminen edisti sekä Jun- että Fos-sukupuoliin liittyvien geenien ja AP-1-kompleksin proteiinien aktivaatiota HepG2-soluissa ja hiirten maksassa. ERK:n fosforylaation estäminen HepG2-soluissa esti kokonaan ER-stressin aiheuttaman AP-1:n Fosiin liittyvien komponenttien aktivoitumisen, kun taas Juniin liittyvien komponenttien aktivoituminen heikkeni vain osittain. Sitä vastoin JNK-fosforylaation estäminen HepG2-soluissa vähensi ER-stressin aiheuttamaa Juniin liittyvien komponenttien aktivoitumista, mutta ei estänyt fosiin liittyvien komponenttien aktivoitumista.

**Tulos**

Aktivoiko endoplasmisen retikulumin stressi maksan aktivaattoriproteiini 1 -kompleksin mitogeeniaktivoituneesta proteiinikinaasista riippuvaisten signaalireittien kautta?

**Esimerkki 9.1332**

Ytimen uudelleenohjelmointi synnyttää pluripotenttia kykyä, jonka avulla kudosten de novo -erilaistuminen mahdollistuu. Ektooppisten uudelleenohjelmointitekijöiden käyttöönotto voi kuitenkin desynkronoida luonnolliset kehitysaikataulut. Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan siirtogeenikuorman vaikutusta indusoitujen pluripotenttien kantasolujen (iPS-solujen) kardiogeeniseen kyvykkyyteen.", "Uudelleenohjelmoinnin siirtogeenien (c-MYC, KLF4, OCT4 ja SOX2) kohdennettu sisällyttäminen ja poissulkeminen saavutettiin käyttämällä lääkkeellä indusoitavaa ja poistettavaa kasettia piggyBac-transposoni/transposaasi-järjestelmän mukaisesti. Pulssitettu transgeenin yliekspressio ennen iPS-solujen erilaistumista esti kardiogeeniset tulokset. Myöhästynyt transgeenin poisto vastineissa, joissa integroidut transgeenit säilytettiin, mahdollisti iPS-solujen tehokkaan erilaistumisen toiminnalliseksi sydänkudokseksi. Siirtogeenittömät iPS-solut tuottivat toistettavissa olevaa lyöntitoimintaa, jossa sydämen α-aktiniini, konneksiini 43, myosiinin kevytketju 2a, α/β-myosiinin raskas ketju ja troponiini I ilmentyivät voimakkaasti. Vaikka toiminnallinen heräte-kontraktiokytkentä oli osoitettavissa siirtogeenien läsnäollessa tai puuttuessa, tekijöistä vapaat johdannaiset osoittivat nopeutettua kypsymisfenotyyppiä, jolla oli kanoninen reagointikyky adrenergiseen stimulointiin.

**Tulos**

Estääkö iPS-soluista peräisin oleva kardiogeenisuus uudelleenohjelmoinnin siirtogeenien jatkuvaa integroitumista?

**Esimerkki 9.1333**

Heme-oksygenaasi katalysoi hemin muuntumista raudaksi, hiilimonoksidiksi ja biliverdiniksi käyttämällä happea ja pelkistäviä ekvivalentteja. Tämä entsyymi on välttämätön hemiraudan hyödyntämiselle ja vaikuttaa Leptospira interrogansin virulenssiin.", "Fylogeneettinen analyysi tehtiin käyttämällä hemioksygenaasien sekvenssejä eri organismeista, mukaan lukien saprofyyttiset ja patogeeniset Leptospira-lajeista. L. interrogansin hemioksygenaasi (LepHO) kloonattiin, yliekspressoitiin ja puhdistettiin. LepHO:n rakenteellisia ja entsymaattisia ominaisuuksia analysoitiin UV-vis-spektrofotometrialla ja (1)H NMR:llä. Hemeä hajottavaa aktiivisuutta, rautarauta vapautumista ja biliverdinin tuotantoa tutkittiin eri redox-kumppaneiden kanssa.", "Plastidityyppinen, erittäin tehokas ferredoksiini-NADP(+)-reduktaasi (LepFNR) tuottaa elektroneja hemioksygenaasin hemin liikevaihtoa varten L. interrogansissa. Tämä katalyyttinen reaktio ei vaadi ferredoksiinia. Lisäksi LepFNR ajaa hemin hajoamisen loppuun, jolloin lopputuotteina syntyy vapaata rautaa ja α-biliverdinia. Saprofyyttisten ja patogeenisten lajien hemioksygenaasien fylogeneettinen eroavuus tukee tämän entsyymin toiminnallista merkitystä L. interrogansin patogeneesissä.

**Tulos**

Vaatiiko Leptospira interrogans hemiraudan hyödyntäminen hemioksygenaasia ja plastidityyppistä ferredoksiini-NADP ( + ) -reduktaasia?

**Esimerkki 9.1334**

Asteatoottiselle ekseemalle (AE) on ominaista kutiava, kuiva, karkea ja hilseilevä iho. AE:n hoidot ovat pääasiassa pehmentäviä aineita, jotka sisältävät yleensä ureaa, maitohappoa tai laktaattisuolaa. N-palmitoyletanoliamiini (PEA) ja N-asetyylietanoliamiini (AEA) ovat molemmat endogeenisiä lipidejä, joita käytetään uusina terapeuttisina välineinä monien ihosairauksien hoidossa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli verrata PEA/AEA-pehmennysainetta ja perinteistä pehmennysainetta AE:n hoidossa.", "60 AE-potilaalla suoritettiin yksiosainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja vertaileva tutkimus, jossa arvioitiin ja verrattiin näiden kahden pehmennysaineen tehoa. Tutkittavien ihon kuivuuden taso vaihteli lievästä keskivaikeaan. Koehenkilöiden ihoesteen toimintaa ja virran havaitsemiskynnystä testattiin 28 päivän ajan kliinisellä pisteytyksellä ja bioteknisellä tekniikalla.", "Tulokset osoittivat, että vaikka jotkin näkökohdat paranivat molemmissa ryhmissä, ryhmässä, joka käytti PEA/AEA:ta sisältävää emollienttia, ihon pinnan kapasitanssimuutos oli parempi. Vaikuttavin havainto oli kuitenkin PEA/AEA-pehmittimen kyky nostaa 5 Hz:n virran havaitsemiskynnys normaalille tasolle 7 päivän kuluttua, ja ero lähtötilanteen ja 14 päivän kuluttua saatujen arvojen välillä oli merkittävä. 5 Hz:n virran havaitsemiskynnys korreloi positiivisesti ja merkitsevästi ihon pintakosteuden kanssa ja negatiivisesti transsepidermisen vesihäviön kanssa PEA/AEA-emollient-ryhmässä.

**Tulos**

Ovatko n-palmitoyletanoliamiini ja N-asetyylietanoliamiini tehokkaita asteatoottisessa ekseemassa : satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, kontrolloidun tutkimuksen tulokset 60 potilaalla?

**Esimerkki 9.1335**

Kokeellinen autoimmuuni enkefalomyeliitti (EAE) on eläinmalli autoimmuunin tulehduksellisesta demyelinaatiosta, jota välittävät Th1- ja Th17-solut. Transkriptiotekijä interferonin säätelytekijä 3 (IRF3) aktivoituu taudinaiheuttajan tunnistamisreseptoreilla ja indusoi interferoni-β:n tuotantoa.", "Määrittääksemme IRF3:n roolin autoimmuunitulehduksessa immunisoimme villityyppisiä (WT) ja irf3(-/-) -hiiriä EAE:n aiheuttamiseksi. WT- ja irf3(-/-)-hiirten pernasoluja aktivoitiin myös in vitro Th17-polarisoivissa olosuhteissa.", "Taudin kliiniset oireet olivat huomattavasti vähäisemmät hiirillä, joilta puuttui IRF3, ja keskushermostossa oli vähemmän Th1- ja Th17-soluja. Myös perifeeriset T-soluvasteet olivat heikentyneet, mukaan luettuna heikentynyt proliferaatio ja Th17-solujen kehittyminen irf3(-/-)-hiirissä. Myeliinille reagoivat CD4+-solut, joista puuttui IRF3, eivät täysin onnistuneet siirtämään EAE:tä Th17-polarisoituneissa malleissa, kuten irf3(-/-)-vastaanottajiin siirretyt WT-solut. Lisäksi IRF3:n puute muissa kuin CD4+-soluissa heikentää Th17-kehitystä antigeeni-aktivoiduissa viljelmissä.

**Tulos**

Onko interferonin säätelytekijä ( IRF ) 3 kriittinen tekijä kokeellisen autoimmuunisen enkefalomyeliitin kehittymiselle?

**Esimerkki 9.1336**

Pehmytkudossarkoomat (STS) ovat pahanlaatuisia, mesenkymaalista alkuperää olevia kasvaimia. Merkittävässä osassa näistä kasvaimista on monimutkainen karyotyyppi, eikä niissä ole tyypillisiä kromosomipoikkeavuuksia. Tällaisten ominaisuuksien vuoksi näiden kasvainten histopatologinen ja molekulaarinen luokittelu on ollut merkittävä haaste. Tässä tutkimuksessa tutkitaan suuren määrän ihmisen STS-kasvainten proteiiniekspressiota, mukaan lukien alatyypin heterogeenisuus, käyttämällä kaksiulotteista geeliproteomiikkaa. Lisäksi pleomorfisten STS-näytteiden osajoukon yksityiskohtaiset proteomiprofiilit, joissa käytettiin syvällistä massaspektrometristä lähestymistapaa, tunnistivat leiomyosarkoomien sisällä alaryhmiä, joilla on erilaiset proteiinien ilmentymismallit. Polkuanalyysi osoittaa, että keskeiset biologiset solmukohdat, kuten apoptoosi, sytoskeletin uudelleenmuodostus ja telomeerien säätely, ovat eri tavoin säädeltyjä näiden alaryhmien välillä. Lopuksi leiomyosarkoomien ja erilaistumattomien pleomorfisten sarkoomien (UPS) proteiiniekspression yhtäläisyyksien tutkiminen paljasti näiden kasvainten samanlaiset proteiiniekspressioprofiilit verrattuna pleomorfisiin leiomyosarkoomiin.

**Tulos**

Tunnistetaanko löydöksiin perustuvalla proteiiniekspressioprofiloinnilla erillisiä alaryhmiä ja reittejä leiomyosarkoomissa?

**Esimerkki 9.1337**

MiRNA:iden on todettu osallistuvan keskeisten metabolisten, tulehduksellisten ja pahanlaatuisten reittien säätelyyn; näin ollen niitä voidaan pitää sekä syövän kehittymisen ennustajina että toimijoina.", "Käyttämällä ORDET-prospektiiviseen kohorttitutkimukseen sisältyvää tapaus-verrokkitutkimusasetelmaa tarkastelimme mahdollisuutta, että tietyt mRNA:t voivat toimia rintasyövän ilmaantuvuuden varhaisennusteina postmenopausaalisilla naisilla. Vertailimme 133 postmenopausaalisen rintasyövän tapauksen leukosyyttien miRNA-profiileja ja 133 naisen, jotka pysyivät terveinä 20 vuoden seuranta-aikana, profiileja.", "Analyysissä tunnistettiin 20 eri tavoin ilmentyvää miRNA:ta, joista 15 oli alasreguloituja.", "Analyysissä tunnistettiin 20 eri tavoin ilmentyvää miRNA:ta, joista 15 oli alasreguloituneita. Näistä 20 miRNA:sta miR145-5p ja miR145-3p, jotka kumpikin ovat peräisin vastaavan pre-miRNA:n toisesta haarasta, olivat johdonmukaisesti ja merkittävästi alasreguloituja kaikissa tutkimissamme tietokannoissa. Esimerkiksi yli 1 500 potilaan (UK Metabric -kohortti) analyysi osoitti, että miR145-3p:n ja miR145-5p:n suuri runsaus oli yhteydessä pidempään ja miR145-3p:n osalta myös tilastollisesti merkitsevästi pidempään eloonjäämiseen. Kokeelliset tiedot osoittivat tunnistetuille miRNA:ille erilaisia rooleja: Vaikka 5p-isoformi liittyi invasiivisuuteen ja metastaasiin, toinen isoformi näyttää liittyvän solujen proliferaatioon.

**Tulos**

Onko mikroRNA:iden 145-3p ja 145-5p alaregulaatio postmenopausaalisen rintasyövän riskin pitkän aikavälin ennustaja : ORDET-prospektiivinen tutkimus?

**Esimerkki 9.1338**

KIR-geenit, jotka koodaavat luonnollisten tappajasolujen immunoglobuliinin kaltaisia reseptoreita, KIR, vaikuttavat NK-solujen sekä joidenkin T-lymfosyyttien alaryhmien (esim. CD4+CD28-KIR+) teho- ja säätelytoimintoihin ligandien (erityisesti HLA-C-molekyylien) läsnäolosta riippuen. KIR-KIR-ligandien vuorovaikutus voi johtaa autoimmuunisairauksien, kuten nivelreuman (RA), kehittymiseen. Niiden merkitystä RA-potilaiden vasteessa metotreksaattihoidolle ei kuitenkaan tunneta.", "KIR-geenien ja KIR-ligandien (HLA-C C1/C2-allomorfit) genotyypitys tehtiin PCR-SSP-menetelmällä 312 RA-potilaalle (joista 179 luokiteltiin DAS28-kriteereillä hyviksi ja 133 huonoiksi vasteiksi). Näin arvioimme KIR-geenien ja HLA-C-allomorfien yhteyttä vasteeseen metotreksaattihoitoon (MTX).", "Havaitsimme, että potilailla, joilla oli täyspitkä KIR2DS4-geeni (KIR2DS4f), oli pienempi mahdollisuus saada vaste verrattuna KIR2DS4f-negatiivisiin tapauksiin. Tämä ilmiö havaittiin sekä eroosiopositiivisilla (ED) ja reumatekijä (RF) -positiivisilla että ED- ja RF-negatiivisilla potilailla. Mielenkiintoista oli, että KIR2DS4f-geenin havaittu vaikutus oli voimakkain henkilöillä, joilla punasolujen laskeutumisnopeus (ESR) oli keskinkertainen (20-33 mm/h). Potilailla, joilla oli korkeat ESR-arvot, oli pieni todennäköisyys ja sitä vastoin potilailla, joilla oli matala ESR, oli suuri todennäköisyys saada MTX-vaste, eikä KIR2DS4f-geenin esiintyminen vaikuttanut heidän lopputulokseensa. Lisäksi osoitamme, että KIR2DS4f:n vaikutus ei riippunut C1- tai C2-allomorfien esiintymisestä.

**Tulos**

Vähentääkö täyspitkän KIR2DS4-geenin esiintyminen nivelreumapotilaiden mahdollisuutta vastata metotreksaattihoitoon?

**Esimerkki 9.1339**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että lapsuuden traumat ovat yhteydessä aikuisiän mielenterveyshäiriöihin, erityisesti masennukseen. Myös epäsuotuisien lapsuudenkokemusten katsotaan lisäävän luulosairauden riskiä, mutta aiempien tutkimusten tulokset eivät ole olleet vakuuttavia tämän yhteyden voimakkuuden ja spesifisyyden osalta. Siksi vertailimme lapsuuden haitallisten kokemusten yhteyttä sekä luulosairauteen että masennukseen.", "58 luulosairauspotilasta, 52 masennuspotilasta ja 52 tervettä kontrollihenkilöä täytti lapsuuden traumakyselylomakkeen (CTQ), jossa arvioidaan viittä erilaista hyväksikäyttöä ja laiminlyöntiä. DSM-IV-diagnoosien määrittämiseksi käytettiin kliinistä haastattelua (SCID-I). Lapsuuden kaltoinkohtelun, luulosairauden ja masennuksen välisiä yhteyksiä arvioitiin varianssianalyysien ja moninkertaisten lineaaristen regressioanalyysien avulla.", "Verrattuna luulosairaisiin ja terveisiin osallistujiin, potilaat, joilla oli nykyinen masennushäiriö, ilmoittivat enemmän emotionaalista kaltoinkohtelua sekä enemmän emotionaalista ja fyysistä laiminlyöntiä lapsuudessa. Hypokondriapotilaat raportoivat enemmän emotionaalista laiminlyöntiä kuin terveet henkilöt. Kun CTQ-traumatyyppejä ennustettiin diagnoosiluokittain sukupuolen ja samanaikaisten DSM-IV-diagnoosien mukaan säätämällä, emotionaalinen hyväksikäyttö, emotionaalinen laiminlyönti, fyysinen hyväksikäyttö, fyysinen laiminlyönti sekä CTQ-kokonaispistemäärä liittyivät kuitenkin merkitsevästi masennukseen, mutta mikään CTQ-pistemäärä ei liittynyt merkitsevästi hypokondriaatioon.

**Tulos**

Onko lapsuuden pahoinpitely yhteydessä masennukseen mutta ei luulosairauteen myöhemmässä elämässä?

**Esimerkki 9.1340**

Uskontoon osallistuminen voi auttaa kroonisesta sairaudesta kärsiviä henkilöitä selviytymään paremmin fyysisestä vammautumisesta ja muista elämänmuutoksista. Tutkimme uskonnollisuuden, masennusoireiden ja positiivisten tunteiden välisiä suhteita henkilöillä, joilla on vakava masennus ja krooninen sairaus.", "129 henkilöä, jotka olivat ainakin jossain määrin uskonnollisia/henkisiä, rekrytoitiin kliiniseen tutkimukseen, jossa arvioitiin uskonnollisen vs. maallisen kognitiivisen käyttäytymisterapian tehokkuutta. Tässä raportoidaan uskonnollisen osallistumisen ja masennusoireiden, elämän tarkoituksen, optimismin, anteliaisuuden ja kiitollisuuden väliset suhteet lähtötilanteessa standardimittareiden avulla.", "Vaikka uskonnollisuus ei liittynyt masennusoireisiin (F=0,96, p=0,43) eikä puskuroinut vammaisuuden ja masennuksen välistä suhdetta (B=-1,56, SE 2,90, p=0,59), uskonnollisten indikaattoreiden ja suuremman tarkoituksenmukaisuuden, optimismin, anteliaisuuden ja kiitollisuuden välillä havaittiin vahvoja suhteita (F=7,08, p<0,0001).

**Tulos**

Liittyykö uskonnollinen osallistuminen suurempaan tavoitteellisuuteen , optimismiin , anteliaisuuteen ja kiitollisuuteen henkilöillä, joilla on vakava masennus ja krooninen sairaus?

**Esimerkki 9.1341**

Kompleksinen alueellinen kipuoireyhtymä (CRPS) on kivulias sairaus, johon liittyy vuosittain noin 50 000 uutta tapausta Yhdysvalloissa. Se on merkittävä syy työkyvyttömyyteen, krooniseen kipuun raajamurtumien jälkeen ja pysyvään kipuun raajaleikkauksen jälkeen. Lisäksi CRPS-potilailla esiintyy usein kognitiivisia muutoksia, ahdistusta ja masennusta. Supraspinaaliset mekanismit, jotka liittyvät näihin CRPS:ään liittyviin liitännäissairauksiin, tunnetaan edelleen huonosti.", "Kirjoittajat käyttivät aiemmin luonnehdittua hiirimallia sääriluun murtumasta / kipsin immobilisaatiosta, jossa näkyivät ihmisillä havaitut CRPS:n pääasialliset leimautumat (n = 8-20 ryhmää kohti). Keskeinen hypoteesi oli, että murtuma/valettu-hiiret osoittavat muutoksia thigmotaksian (ahdistusta osoittava) ja työmuistin mittauksissa, jotka heijastuvat neuroplastisiin muutoksiin amygdalassa, perirhinaalisessa aivokuoressa ja hippokampuksessa.", "Kirjoittajat osoittavat, että näiden hiirten nokiseptiseen herkistymiseen liittyy muuttunutta thigmotaktista käyttäytymistä nollalabyrintissä, mutta ei avoimen kentän kokeessa, ja työmuistin toimintahäiriöitä uudenlaisten esineiden tunnistamisessa ja sosiaalisessa muistissa, mutta ei uudenlaisen sijainnin tunnistamisessa. Lisäksi kirjoittajat löysivät todisteita rakenteellisista muutoksista ja synaptisesta plastisuudesta, mukaan lukien muutokset dendriittiarkkitehtuurissa ja vähentyneet synaptofysiinin ja aivoista peräisin olevan neurotrofisen tekijän tasot tietyillä aivoalueilla.

**Tulos**

Liittyvätkö aivojen neuroplastiset muutokset ahdistuneisuuden ja muistin puutoksiin monimutkaisen alueellisen kipuoireyhtymän mallissa?

**Esimerkki 9.1342**

Määrittää äidin jo olemassa olevan lihavuuden ja raskausdiabeteksen (GDM) vaikutus insuliinia kasvutekijää sitovan proteiinin (IGFBP) pitoisuuksiin napanuoran ja äidin plasmassa.', 'IGFBP-1-7-pitoisuudet mitattiin äidin ja napanuoran plasmasta naisilta, joilla oli normaali glukoosin sietokyky (NGT) (30 ei-lihavaa ja 36 lihavaa) ja GDM (44 ei-lihavaa ja 26 lihavaa) määräaikaisen keisarinleikkauksen yhteydessä.', 'Äidin plasman IGFBP-1-, IGFBP-6- ja IGFBP-rP1-pitoisuudet olivat merkitsevästi alhaisemmat NGT-lihavilla naisilla verrattuna NGT-lihaviin ei-lihaviin naisiin ja ei-lihavilla GDM-äideillä verrattuna NGT-lihaviin ei-lihaviin NGT-äiteihin. Napanuoriplasmassa IGFBP-1-3- ja IGFBP-rP1-pitoisuudet olivat merkittävästi pienempiä NGT-lihavilla naisilla verrattuna NGT-ei-lihaviin naisiin ja ei-lihavilla GDM-naisilla verrattuna ei-lihaviin NGT-naisiin. Äidin ja napanuoran plasman IGFBP-1- ja IGFBP-rP1-pitoisuuksien ja äidin insuliiniresistenssin välillä havaittiin merkitseviä positiivisia korrelaatioita. Napanuoraplasmassa havaittiin merkittäviä positiivisia korrelaatioita IGFBP-1-3- ja IGFBP-rP1-tasojen ja sikiön insuliiniresistenssin välillä. Sikiön syntymäpaino korreloi käänteisesti äidin plasman IGFBP-1-tasojen ja napanuoran plasman IGFBP-1- ja IGFBP-2-tasojen kanssa. Kun äidin painoindeksi korjattiin, ainoa merkitsevä yhteys, joka oli edelleen olemassa, oli napanuoran plasman IGFBP-1-pitoisuuksien ja sikiön syntymäpainon välillä.

**Tulos**

Ovatko insuliinin kaltaista kasvutekijää sitovan proteiinin 1 ja 7 pitoisuudet pienempiä lihavilla raskaana olevilla naisilla , raskausdiabetesta sairastavilla naisilla ja heidän sikiöillään?

**Esimerkki 9.1343**

Tutkia prostatasinin mahdollista roolia invaasion suppressorina trofoblastien invaasioprosessissa pre-eklampsiassa.", "Tähän tapaus-verrokkitutkimukseen osallistui 19 varhain alkavaa vaikeaa pre-eklampsiaa (⩽ 34 viikkoa), 20 myöhään alkavaa vaikeaa pre-eklampsiaa (>34 viikkoa) ja 20 normaalia raskautta. Immunohistokemiallisesti selvitettiin prostasiinin sekä matriksin metalloproteinaasi 2:n (MMP2) ja MMP9:n solulokalisoituminen istukkakudoksissa. Entsyymisidonnainen immunosorbenttimääritys suoritettiin näiden kolmen proteiinin ilmentymisen analysoimiseksi istukan homogenaatissa. Prostatasiinin vaikutus trofoblastisolujen invasiiviseen ja migraatiokykyyn havaittiin transwell-määrityksillä. Tutkittiin myös prostasiini-vasta-aineen säätelyä HTR-8/SVneo-solujen MMP2- ja MMP9-erityksessä estämällä prostasiinin aktiivisuutta.", "Tämä tutkimus osoitti, että prostasiini, MMP2 ja MMP9 ilmentyivät kaikki istukan syncytiotrofoblasteissa. Prostatasiinin lisääntynyttä ilmentymistä havaittiin tapauksissa, joilla oli varhain alkanut vaikea pre-eklampsia, verrattuna myöhään alkaneeseen ja kontrolliryhmään (P < 0,05), kun taas MMP2:n ja MMP9:n ilmentymismallit istukan homogenaateissa olivat päinvastaiset kuin prostatasiinin (P < 0,05). Rekombinantti prostasiini esti trofoblastisolujen invaasiota ja migraatiota, kun taas prostasiinivasta-aine lisäsi MMP2:n ja MMP9:n eritystä annoksesta ja ajasta riippuvaisella tavalla.

**Tulos**

Vaikuttaako lisääntynyt prostasiinin ilmentyminen varhain alkavaan vaikeaan pre-eklampsiaan estämällä trofoblastien invaasiota?

**Esimerkki 9.1344**

Useissa tutkimuksissa on arvioitu kasvainnaekroositekijä α:n (anti-TNFα) tehoa verrattuna tavanomaiseen hoitoon (eli immunomodulaattoreihin, mesalamiiniin tai lumelääkkeeseen) leikkauksen jälkeisen Crohnin taudin (CD) uusiutumisen ehkäisyssä. Näiden tutkimusten tulokset ovat olleet vaihtelevia, eikä ole vielä täysin selvitetty, missä määrin anti-TNFα-hoito muuttaa CD:n luonnollista kulkua leikkauksen jälkeisessä tilanteessa.", "Tehtiin kattava haku PubMed/MEDLINE-, Scopus-, CINAHL- ja Cochrane-tietokannoista (toukokuu 2014). Mukaan otettiin kaikki aikuisia CD-potilaita koskevat tutkimukset, joissa verrattiin anti-TNFα-hoitoa tavanomaiseen hoitoon tai lumelääkkeeseen CD:n uusiutumisen estämiseksi. Meta-analyysi tehtiin käyttäen Mantel-Haenszel-mallia (kiinteät vaikutukset) ja kertoimia (OR) kliinisen remissioon arvioimiseksi.", "Yhdistetyssä analyysissä anti-TNFα-hoitoa saaneilla potilailla oli tavanomaiseen hoitoon verrattuna useammin kliininen remissio yli vuoden kuluttua leikkausajankohdasta kuin tavanomaisella hoidolla hoidetuilla potilailla [OR 6,41; 95 %:n luottamusväli 2,88-14,27]. Myös endoskooppisen (OR 26,44; 95 % CI 10,48-66,68) ja histologisen (OR 9,80; 95 % CI 2,54-37,81) remissiotuloksen saavuttaminen oli huomattavasti yleisempää anti-TNFα-hoitoa saaneiden ryhmässä kuin perinteistä hoitoa saaneiden ryhmässä.

**Tulos**

Onko kasvainnaekroositekijä α tehokkaampi kuin tavanomainen lääkehoito Crohnin taudin postoperatiivisen uusiutumisen ehkäisyssä : meta-analyysi?

**Esimerkki 9.1345**

Akuutin suonikohjuverenvuodon (AVB) yhteydessä on raportoitu kriittiseen sairauteen liittyvää kortikosteroidipuutosta. Kirroosissa seerumin vapaata kortisolia (FC) pidetään optimaalisena lisämunuaisen toiminnan arvioimiseksi. Syljen kortisolia (SC) pidetään FC:n korvikkeena. Arvioimme seerumin kokonaiskortisolia, SC:tä, kortisolia sitovaa globuliinia ja FC:tä (Coolensin kaava) AVB:ssä (n=38) ja stabiilissa kirroosissa (CC) (n=31). Coxin proportional hazards -mallilla arvioitiin 6 viikon eloonjäämistä.", "AVB:ssä FC:n ja SC:n mediaanipitoisuudet olivat korkeammat huonomman maksan toimintahäiriön myötä [Child-Pugh (CP) A/B/C: 1,59/2,62/3,26\u2009μg/dl, P=0,019; CPA/B/C: 0,48/0,897/1,81\u2009μg/ml, P<0,001, vastaavasti]. AVB:ssä verrattuna CC:hen seerumin kokonaiskortisolin mediaani: 24,3 vs. 11,6\u2009μg/dl (P<0,001), SC: 0,86 vs. 0,407\u2009μg/ml (P<0,001); FC 2,4 vs. 0,57\u2009μg/dl (P<0,001). AVB:ssä 5 päivän uudelleenvuoto oli 10,5 % ja 6 viikon kuolleisuus oli 21,1 % ja kokonaiskuolleisuus 23,7 %. AVB:n 6 viikon kuolleisuuteen liittyivät itsenäisesti FC vähintään 3,2\u2009μg/dl (P<0,001), hepatosellulaarinen karsinooma (P<0,001), CPC (P<0,001) ja varhainen verenvuodon uusiutuminen (P<0,001). Potilailla, joilla kortisolia sitova globuliini (n=14) ja albumiini (n=31) olivat normaalit, tekijät olivat hepatosellulaarinen karsinooma (P=0,003), CP (P=0,003) ja FC (P=0,036). SC:n todettiin olevan myös itsenäinen 6 viikon kuolleisuuden ennustaja (P<0,001). FC:n pinta-ala 6 viikon kuolleisuuden ennustamisessa oli 0,79.

**Tulos**

Liittyykö korkeampi vapaa seerumin kortisolipitoisuus huonompaan eloonjäämiseen kirroosin aiheuttamissa akuuteissa suonikohjuverenvuodoissa : prospektiivinen tutkimus?

**Esimerkki 9.1346**

Kasvun hidastuminen on yleinen lasten tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) komplikaatio. Vain muutamissa tutkimuksissa raportoidaan näiden potilaiden lopullisesta pituudesta, ja tulokset ovat ristiriitaisia. Vertailimme lasten IBD:tä sairastavien potilaiden aikuispituutta aikuisiän tautia sairastavien potilaiden pituuteen.', 'Sveitsin IBD-kohorttitutkimusrekisteriin sisällyttämisen yhteydessä saadut 675 19-44-vuotiaan naisen ja 454 23-44-vuotiaan miehen pituustiedot ryhmiteltiin diagnoosin toteamisiän mukaan: a) esipuberteetti-ikäiset (miehet≤13, naiset≤11 vuotta), b) puberteetti-ikäiset (miehet 13-22, naiset 11-18 vuotta) ja c) aikuiset (miehet>22, naiset>18 vuotta), ja niitä verrattiin toisiinsa ja terveisiin kontrolleihin.', "Miespotilailla, joilla Crohnin tauti (CD) puhkesi ennen puberteettia, oli merkittävästi pienempi lopullinen pituus (keskiarvo 172±6\u2009cm, vaihteluväli 161-182) verrattuna miehiin, joilla oli puberteetti-ikä (179±6\u2009cm, 161-192) tai aikuisiän (178±7\u2009cm, 162-200) puhkeamisikä, ja yleiseen väestöön (178±7\u2009cm, 142-204). Normaaliväestön pituuteen verrattuna vakioidut pituuden z-pisteet olivat merkitsevästi pienemmät kaikilla potilailla, joilla oli diagnosoitu CD ennen puberteettia (-0,8±0,9), verrattuna muihin potilasryhmiin (-0,1±0,8, P<0,001). CD:n prepubertaalinen puhkeaminen osoittautui riskitekijäksi, joka pienentää lopullista pituutta potilailla, joilla on prepubertaalinen CD. Lopullisessa pituudessa ei havaittu eroa niiden potilaiden välillä, joilla oli haavainen tai luokittelematon IBD, joka oli diagnosoitu prepuberteetti-, puberteetti- tai aikuisiällä.

**Tulos**

Onko varhain alkanut Crohnin tauti pienemmän lopullisen pituuden riskitekijä?

**Esimerkki 9.1347**

Uveaalinen melanooma (UM) on yleisin primaarinen silmänsisäinen kasvain aikuisilla, ja infiltroivien leukosyyttien esiintyminen liittyy huonoon ennusteeseen. Vain vähän tiedetään, miten tunkeutuvat leukosyytit vaikuttavat kasvainsoluihin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia aktivoituneiden T-solujen vaikutusta UM-solujen kemotaktisten sytokiinien ilmentymiseen. Lisäksi tutkittiin stimuloitujen UM-solujen kykyä houkutella monosyyttejä.", "Käytimme in vitro -kokoviljelyjärjestelmää, jossa UM-solulinjoja ja T-soluja viljeltiin yhdessä, mutta kalvolla erotettuna. Uveaalisen melanooman geeniekspressio kvantifioitiin mikrosirun avulla. Proteiiniekspressio supernatantissa kvantifioitiin ELISA:lla tai sytometrisellä bead array -menetelmällä. Monosyyttien migraatiomäärityksessä käytettiin transwell-levyä.", "UM-solulinjojen geeniekspressioanalyysi osoitti, että aktivoitujen T-solujen kanssa tapahtuva kokoviljely johti kemokiinien, kuten CXCL8:n, CXCL9:n, CXCL10:n, CXCL11:n, CCL2:n, CCL5:n, VEGF:n, solunsisäisen adheesiomolekyylin 1:n (ICAM1) ja granulosyytti-macrofaagien koloniallista siirtymää stimuloivan tekijän (GM-CSF:n), säätelyyn ylös. Näiden molekyylien lisääntyminen vahvistettiin proteiinitasolla. Tämä kemokiinien lisääntyminen tapahtui samanaikaisesti supernatantin lisääntyneen kemotaktisen kapasiteetin kanssa monosyyttejä kohtaan.

**Tulos**

Stimuloiko tulehduksen aiheuttama kemokiinien ilmentyminen uveaalimelanoomasolulinjoissa monosyyttien kemotaksista?

**Esimerkki 9.1348**

Hirschsprungin taudille on ominaista hermoratasolujen migraation pysähtyminen kehityksessä, mikä aiheuttaa distaalisen aganglionoosin. Neuraalihaarakkeesta peräisin olevat siirretyt solut voivat tässä tilassa uudistaa suoliston ganglioita. Tutkimme ihosta peräisin olevien esiasteiden (SKP-solujen) potentiaalia siirtyä ja erilaistua enteroganglioiksi aganglionisessa rotan suolistossa in vivo.", "Aikuisten Lewisrottien jejunal-segmentit irrotettiin suolen jatkuvuudesta ja käsiteltiin bentsalkoniumkloridilla aganglionoosin indusoimiseksi. Ganglioita tunnistettiin immunohistokemiallisilla värjäyksillä S100:lle ja β-III-tubuliinille (TUJ1). SKP:t hankittiin vastasyntyneiltä Lewisin rotilta, jotka ilmentävät tehostettua vihreää fluoresoivaa proteiinia (GFP), ja niitä kasvatettiin neurogliaselektiivisessä väliaineessa. SKP-solulinjan laajeneminen kvantifioitiin ja immunofenotyypit arvioitiin immunosytokemiallisesti. Aganglionisiin segmentteihin tehtiin SKP-siirto 21-79 päivää bentsalkoniumkloridikäsittelyn jälkeen. GFP+-solujen, kypsien neuronien ja kypsien glioiden esiintyminen arvioitiin siirtoa seuraavina päivinä 1, 6 ja 9.", "Bentsalkoniumkloridin aiheuttama aganglionoosi jatkui vähintään 85 päivää. Ennen erilaistumista SKP:t ekspressoivat S100:a, joka ilmaisee hermoratajuurta, ja nestiniä, joka on hermosolujen esiasteiden merkkiaine. Erilaistuneet SKP:t in vitro ekspressoivat GFAP:tä, joka on glian erilaistumisen merkkiaine, sekä TUJ1:tä ja useita suolistoperäisiä välittäjäaineita. Siirron jälkeen ganglioita muistuttavia GFP+-rakenteita havaittiin pitkittäisten ja pyöreiden sileiden lihaskerrosten välissä.

**Tulos**

Muodostavatko siirrettävät ihosta peräisin olevat esiasteiden kantasolut in vivo suoliston ganglionien kaltaisia rakenteita?

**Esimerkki 9.1349**

Päänsärky on yleinen syy päivystyskäynteihin. Päänsäryn lievittämiseen käytettyjä lääkkeitä ovat opioidit ja niiden agonistit ja antagonistit, torajyväalkaloidit ja ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID). Sopivien lääkkeiden puute tai saatavilla olevien lääkkeiden vakavat sivuvaikutukset motivoivat meitä tekemään tutkimuksen, jossa arvioitiin intranasaalisen lidokaiinin tehoa erityyppisiin päänsärkyihin.", "Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu kliininen tutkimus (RCT) tehtiin 90 aikuispotilaan keskuudessa, joilla oli akuutti päänsärky Iranin Yazdin kaupungin Shahid Rahnemoonin hätäkeskuksessa (45 potilasta lidokaiiniryhmässä ja 45 potilasta lumelääkeryhmässä). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin ollut epilepsia, allergia lidokaiinille, kallonpohjan murtuman merkkejä, Glasgow'n kooma-asteikko (GCS) < 15, alle 14-vuotiaat potilaat ja potilaat, jotka olivat saaneet lääkitystä edeltävien 2 tunnin aikana. Kun elintoiminnot oli tarkistettu ja demografiset tiedot oli otettu, kumpaankin sieraimeen ruiskutettiin yksi puhallus 10-prosenttista lidokaiinia tai normaalia suolaliuosta (lumelääke). Potilaiden päänsäryn voimakkuus mitattiin visuaalisella analogisella asteikolla (VAS) ennen lääkkeen antoa ja 1, 5, 15 ja 30 minuutin kuluttua toimenpiteestä. Tiedot analysoitiin SPSS-ohjelman (Statistical Package for Social Sciences) versiolla 17 ja tehtiin tilastollisia testejä, kuten t-testi, toistettujen mittausten varianssianalyysi (ANOVA), Fisherin tarkka testi ja Mann-Whitneyn testi. Kuvailevat muuttujat ilmaistiin keskiarvona ± keskihajonta (SD) ja kvantitatiiviset muuttujat frekvenssinä ja prosentteina. P-arvoja, jotka olivat alle 0,05, pidettiin merkitsevinä.", "57,8 % potilaista oli naisia. Potilaiden keski-ikä oli 35,32 vuotta. Sukupuolen ja iän mukaan ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa (P-arvot olivat 0,83 ja 0,21; vastaavasti). Keskimääräinen peruskipupistemäärä oli 6,97 lidokaiiniryhmässä ja 6,42 lumelääkeryhmässä, mikä ei eronnut merkitsevästi (P-arvo = 0,198). Toimenpiteen jälkeen lidokaiiniryhmässä keskiarvopisteet olivat merkitsevästi alhaisemmat kuin lumelääkeryhmässä kaikilla mainituilla kerroilla (P-arvo < 0,001). Ensisijaisten ja toissijaisten päänsärkyjen kivunlievityksen keskiarvopisteissä ei ollut merkittävää eroa lidokaiiniryhmässä (P = 0,602).

**Tulos**

Arvioidaanko nenänsisäisen lidokaiinin tehoa päänsäryn lievittämiseksi päivystysosastolle lähetetyillä potilailla?

**Esimerkki 9.1350**

Arvioidaan, vaikuttaako sydämen pituus biopsian tarkkuuteen ja Gleasonin pistemäärän aliarviointiin verrattuna radikaalin eturauhasen poiston (RP) näytteisiin.", "Vuosina 2010-2011 tehtiin 8 928 transrektaalista ydintutkimusta, jotka otettiin 744 peräkkäiseltä potilaalta (178 RP, 24 %), joista 557 kokeneen suorittajan toimesta (> 250/vuosi) ja 187 (25 %) harjoittelussa olevien urologian erikoislääkärien toimesta. Prospektiivisesti analysoituja muuttujia olivat ytimen pituus, ikä, eturauhasen tilavuus, vapaa ja kokonaisproteiinispesifinen antigeeni (PSA), PSA-tiheys ja vapaan ja kokonais-PSA:n suhde.", "Keskimääräinen ytimen pituus Gleason-luokituksen osalta RP:ssä (42,7 %, n = 76) oli 11,61 (±2,5, mediaani 11,40) verrattuna 13,52 (±3,2, mediaani 13,70), p < 0,001 täydellisen biopsia-RP-Gleason-yhteensopivuuden osalta (57,3 %, n = 102). Monimuuttuja-analyysissä jokaisen millimetrin mittaisen ydinkappaleen pituuskasvun yksikköä kohden Gleasonin päivitysriski pieneni 89,9 %, p = 0,049 [odds ratio (OR) 0,10, 95 %:n luottamusväli (CI) 0,01-0,99]. Kokeneiden (35,5 %) ja kouluttautuneiden (30,1 %) esiintyjien välillä ei ollut merkitsevää eroa biopsian positiivisuudessa (p = 0,20), ja potilaiden keski-ikä (65,1 vs. 64,1), eturauhasen tilavuus (52,3 vs. 50,7) ja PSA:n mediaani (5,2 vs. 5,1) olivat vertailukelpoisia. Koulutuksessa olevat suorittajat saivat merkittävästi suurempia ydinsydämiä positiivisten biopsioiden osalta (11,33 ± 3,42 vs. 10,83 ± 3,68), p = 0,043, verrattuna kokeneisiin suorittajiin (11,39 ± 3,36 vs. 11,37 ± 3,64), p = 0,30. Näin ollen ydinsydämen pituus vaihteli enemmän. Monimuuttuja-analyysissä PSA-tiheys (OR 1,14, 95 % CI 1,02-1,28) ja ikä (OR 1,04, 95 % CI 1,01-1,07) liittyivät merkitsevästi biopsian positiivisuuteen, p = 0,021 ja p = 0,011.

**Tulos**

Ennustetaanko gleasonin aliarviointia eturauhasen biopsiaydimen pituuden perusteella?

**Esimerkki 9.1351**

Määritettiin, onko PTEN-status eturauhasen biopsiassa radikaalin eturauhasen poiston jälkeisten onkologisten väli- ja pitkäaikaistulosten ennustaja ja ennustaako PTEN-status vastetta androgeeninpoistohoitoon.", "Retrospektiivisessä analyysissä, joka koski 77:ää radikaalilla eturauhasen poistolla hoidettua miestä, joille oli tehty diagnostinen biopsia vuosina 1992-2006, näytteistä tutkittiin PTEN-ekspressiota PREZEON-menetelmällä, ja >10 %:n näytteistä ilmoitettiin olevan PTEN-ekspressiossa positiivisia. Coxin proportional hazards- ja log-rank-malleja käytettiin PTEN-menetyksen ja kliinisten tulosten välisen korrelaation arvioimiseksi.", "Radikaalin eturauhasen poiston jälkeisen 8,8 vuoden mediaaniseurantajakson aikana 39 miehelle (51 %) kehittyi biokemiallinen uusiutuma, neljällä (5 %) oli kastraatioresistentti eturauhassyöpä, kahdella (3 %) oli etäpesäke ja kaksi (3 %) kuoli eturauhassyöpään. PTEN-menetys ei liittynyt merkitsevästi biokemialliseen uusiutumiseen (riskisuhde 2,1, 95 %:n luottamusväli 0,9-5,1, P = 0,10), mutta ennusti merkitsevästi lisääntynyttä riskiä sairastua kastraatioresistenttiin eturauhassyöpään, metastaasiin ja eturauhassyöpäspesifiseen kuolleisuuteen (kaikki log-rank, P < 0,0001) sekä aikaa androgeeninpoistohoidosta kastraatioresistenttiin eturauhassyöpään (log-rank, P = 0,003). Yksikään potilas, jolla ei ollut PTEN-menetystä, ei saanut etäpesäkkeitä tai kuollut eturauhassyöpään.

**Tulos**

Ennustaako pTEN-menetys biopsiakudoksessa huonoja kliinisiä tuloksia eturauhassyövässä?

**Esimerkki 9.1352**

Otosuojalääkkeen lisääminen sisäkorvaistutteeseen saattaa muuttaa sen mekaanisia ominaisuuksia, mikä vaarantaa atraumaattisen asettamisen. Tässä tutkimuksessa arvioitiin, miten deksametasonin (DXM) sisällyttäminen sisäkorvaistutemassojen silikoniin vaikuttaa asettamisvoimiin.", "DXM:n paikallinen anto upotetun massan kanssa voi mahdollisesti vähentää tulehdusta ja fibroosia sisäkorvaistutteen istutuksen jälkeen, mikä parantaa kuulon säilymistä ja vähentää pitkäaikaisimpedanssia.', 'Testattiin neljää array-mallia: 0,5 mm:n distaalihalkaisijaltaan oleva array (n = 5), jota käytettiin kontrollina, lääkkeetön 0,4 mm:n distaalihalkaisijaltaan oleva array (n = 5), 0,4 mm:n distaalihalkaisijaltaan oleva array, jossa oli 1 % DXM:ää sisältävää silikonia (n = 5), ja 0,4 mm:n distaalihalkaisijaltaan oleva array, jossa oli 10 % DXM:ää sisältävää silikonia (n = 5). Kukin array on asetettu moottoroidun asetuspenkin avulla keinotekoiseen scala tympani -malliin. Voimat rekisteröitiin 6-akselisella voima-anturilla. Kutakin arraya testattiin seitsemän kertaa, eli yhteensä 140 insertointia.", "Ensimmäisen 10 mm:n insertoinnin aikana ei havaittu eroa neljän mallin välillä. 10-24 mm:n insertoinnista 0,5 mm:n distaalihalkaisijaltaan olevan matriisin insertointivoimat olivat suuremmat kuin lääkkeettömien 0,4 mm:n distaalihalkaisijaltaan olevien matriisien, DXM:n kanssa tai ilman. Lääkkeettömän 0,4 mm:n distaalihalkaisijaltaan halkaisijaltaan olevan 0,4 mm:n distaalihalkaisijaltaan olevan matriisin ja 0,4 mm:n distaalihalkaisijaltaan olevan DXM:llä huojennetun matriisin kitkavoimat olivat samanlaiset kaikilla asetuspituuksilla.

**Tulos**

Vaikuttaako sisäkorvaistutejoukkoon upotettu deksametasoni sisäkorvaistutteen asettamisvoimiin scala tympanin keinotekoisessa mallissa?

**Esimerkki 9.1353**

Sekä ruokavalion laadulla (DQ) että fyysisellä aktiivisuudella (PA) on osoitettu olevan merkitystä toimintakyvyn heikkenemisen ehkäisyssä. Koska T2D:tä sairastavilla iäkkäillä aikuisilla on suurempi riski toimintakyvyn heikkenemiseen kuin ei-diabeetikoilla, tavoitteenamme oli selvittää, liittyykö DQ yksinään tai yhdessä liikunnan kanssa toimintakyvyn heikkenemiseen T2D:tä sairastavilla T2D:tä sairastavilla iäkkäillä aikuisilla kolmen vuoden seurannassa NuAge-kohortin toissijaisessa analyysissä.', "159:llä T2D:tä sairastavalla OA:lla (keski-ikä = 75 vuotta) FC-muutos laskettiin SMAF-mittarilla (Système de Mesure de l'Autonomie Fonctionnelle) mitattujen FC-pisteiden erotuksena T1:ssä ja T4:ssä. Lähtötason DQ laskettiin kolmesta peräkkäisestä 24 tunnin ruokailumuistutuksesta, jotka kerättiin T1:ssä käyttäen validoitua kanadalaista terveellisen syömisen indeksiä (C-HEI). Liikunta-aktiivisuuden muutos laskettiin ikääntyneiden fyysisen aktiivisuuden asteikosta (PASE) T4-T1. FC:n laskun ja neljän muuttujan yhdistelmän välisiä yhteyksiä arvioitiin: C-HEI-pistemäärä < tai ≥70 ja PASE-muutos < tai > mediaani, ja ne analysoitiin GLM:llä samalla kun kontrolloitiin kovariaatteja.", "Pelkkä DQ tai DQ yhdistettynä PA-muutokseen eivät liittyneet FC:n laskuun seurannan aikana.", "DQ ei yksinään eikä DQ yhdistettynä PA-muutokseen liittynyt FC:n laskuun seurannan aikana.

**Tulos**

Vaikuttaako ruokavalion laatu yksinään tai yhdessä fyysisen aktiivisuuden kanssa toimintakyvyn heikkenemiseen yleisesti terveillä T2D:tä sairastavilla iäkkäillä aikuisilla NuAge-kohortissa?

**Esimerkki 9.1354**

Trombosytopenia on yleinen komplikaatio malariapotilailla. Malariapotilaiden epänormaalin trombosyyttiprofiilin ja kliinisen tilan välinen yhteys on epäselvä. Malariapotilaiden hematologiset profiilit ja niiden kliininen hyöty tunnetaan huonosti matalilla ja epävakailla endeemisillä alueilla, joilla vivax-malaria on vallitseva. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia Kolumbiasta, jossa Plasmodium vivax -infektio on yleinen, peräisin olevien malariapotilaiden trombogrammit ja tutkia trombogrammien ja kliinisen tilan välistä yhteyttä.", "Mukaan otettiin 862 malariapotilasta, joista 533 (61,8 %) oli saanut Plasmodium falciparum -infektion, 311 (36.1 %) Plasmodium vivax -tartunnan saaneita potilaita ja 18 (2,1 %) potilasta, joilla oli sekainfektio.", "Yleisimmin havaitut muutokset olivat matala verihiutaleiden määrä (PC) ja korkea verihiutaleiden jakauman leveys (PDW), joita havaittiin 65 prosentilla potilaista; trombosytopeniaa, jossa verihiutaleita oli <50 000/µl, todettiin 11 prosentilla potilaista. Potilailla, joilla oli komplikaatioita, PC- ja verihiutalearvot (PT) olivat alhaisemmat ja PDW-arvot korkeammat. Trombosytopenian riski oli suurempi potilailla, joilla oli vaikea anemia, neurologisia komplikaatioita, keuhkokomplikaatioita, maksan toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta ja vaikea hypoglykemia. Trombosytopenian esiintyminen (< 150 000 verihiutaletta/µl) liittyi suurempaan maksan toimintahäiriön todennäköisyyteen.

**Tulos**

Liittyykö verihiutaleprofiili kliinisiin komplikaatioihin Kolumbiassa vivax- ja falciparummalariaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1355**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, muuttuuko kilpirauhasen hienoneulanäytteiden (FNA) diagnostinen saanto residenssikoulutuksen aikana.", "Tunnistimme 5418 ultraääniohjattua kilpirauhasen kyhmyn FNA:ta, jotka tehtiin radiologian osastollamme vuosina 2004-2012. Jokaisen FNA:n osalta kirjattiin ylös, oliko FNA:n suorittanut erikoistuva lääkäri ja jos oli, niin erikoistuvan lääkärin ja valvovan radiologin nimi. Määritimme kunkin asukkaan koulutustason, joka perustui hänen valmistumisvuoteensa residenssiohjelmastamme ja FNA:n päivämäärään sekä aiempaan kirurgiseen koulutukseen ja siihen, onko hän suorittanut myöhemmin toimenpideradiologian apurahakoulutuksen. Patologiset raportit tarkistettiin, ja FNA:t luokiteltiin diagnostisiksi tai ei-diagnostisiksi (ND). Yleistettyjä sekamalleja käytettiin ND-asteen arvioimiseksi valmistumisen jälkeisten vuosien mukaan, mukaan lukien asukkaat, joilla oli tai ei ollut aiempaa kirurgista koulutusta tai jotka olivat myöhemmin suorittaneet toimenpideradiologian apurahakoulutuksen.", "5418 kilpirauhasen FNA:sta 3164 (58,4 %) suoritti radiologian erikoislääkäri hoitavan lääkärin suorassa valvonnassa. ND-osuus väheni merkittävästi, kun jatko-opiskeluvuodet lisääntyivät (P < .05). ND-osuus laski merkitsevästi jatko-opiskeluvuosien lisääntyessä niiden lääkäreiden osalta, joilla ei ollut aiempaa kirurgista koulutusta (P = 0,0007) tai jotka eivät olleet aiemmin saaneet toimenpideradiologian koulutusta (P = 0,0014); merkitsevää laskua ei kuitenkaan havaittu niiden lääkäreiden osalta, joilla oli kirurginen koulutus (P = 0,37) tai jotka olivat suorittaneet toimenpideradiologian apurahakoulutuksen (P = 0,08). Lisäksi ND-asteessa ei havaittu merkittävää eroa valmistumisvuoden 4 (PGY4) ja PGY5 välillä (P > .05).

**Tulos**

Lisääkö asukaskokemus kilpirauhasen ohutneulabiopsian diagnostista osuutta?

**Esimerkki 9.1356**

Sydäninfarktin (MI) jälkeen barorefleksitoiminta on heikentynyt ja sykkeen (HR) vaihtelu on vähentynyt. Heikentynyt barorefleksi on havaittu myös sepelvaltimotautipotilailla, joilla ei ole aiempaa sydäninfarktia, mikä johtaa hypoteesiin, että sydämen sykevaihtelu muuttuu myös näillä potilailla. Tämän työn tavoitteena oli sen vuoksi tutkia, muuttuuko ja missä määrin sydän- ja verenkiertoelimistön vaihtelevuus sepelvaltimotautipotilailla, joilla ei ole aiempaa aivoinfarktia.", "Tutkittavana oli 32 henkilöä: 11 potilasta, joilla oli sepelvaltimotauti, mutta ei aiempaa aivoinfarktia [sepelvaltimotauti], 11 potilasta, joilla oli pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio [sydämen vajaatoiminta], ja 10 iältään vastaavaa kontrollihenkilöä (CNT).', 'Yleinen sydämen sykkeen vaihtelu oli merkittävästi ja samalla tavalla vähentynyt CAD- (630\u200a±\u200a272\u200ams) ja CHF-potilailla (594\u200a±\u200a395\u200ams) verrattuna CNT-potilaisiin (1405\u200a±\u200a837\u200ams), ja tämä koski myös matala- ja korkeataajuisia spektrikomponentteja. Verenpaineen (BP) matalataajuiset värähtelyt olivat myös merkitsevästi ja samalla tavalla vähäisempiä CAD- (0,7\u200a±\u200a±\u200a0,7\u200ammHg) ja CHF-potilailla (0,7\u200a±\u200a±\u200a0,7\u200ammHg) kuin CNT-potilailla (1,8\u200a±\u200a±\u200a1,4\u200ammHg). Lisäksi sekä CAD- että CHF-potilailla barorefleksitoiminta oli merkittävästi heikentynyt ja pulssiaaltonopeus suurentunut CNT:hen verrattuna.

**Tulos**

Onko kardiovaskulaarinen vaihtelu muuttunut samalla tavalla sepelvaltimopotilailla, joilla on normaali vasemman kammion toiminta, ja sydämen vajaatoimintapotilailla?

**Esimerkki 9.1357**

Pitkälle edenneet glykoitumisen lopputuotteet (AGE) ovat osallisena diabeettisten komplikaatioiden etenemisessä. Vaikka aiemmat raporttimme osoittavat, että AGE:t lisäsivät hammasytimen kalkkeutumista, AGE:iden kertyminen liittyy myös tulehdukseen. Tässä tutkimuksessa tutkittiin AGE:n vaikutusta tulehdustekijöiden ilmentymiseen rottien hammasytimen kudoksia ja soluviljelmiä käyttäen.", "Tulehdusparametreiksi valittiin AGE:n reseptori (RAGE), S100A8, S100A9 ja interleukiini (IL)-1β.". Rotan hammasytimen soluja viljeltiin ja käsiteltiin AGE:lla, ja vaikutukset määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä. AGE-signalointireitin tutkimiseen käytettiin anti-RAGE-vasta-ainetta tai MAPK-reitin estäjiä (PD98059, SB203580 ja SP60012).", "RAGE:n, S100A8:n, S100A9:n ja IL-1β:n mRNA-tasot olivat korkeammat diabeetikon hammasvälikudoksessa. AGE lisäsi S100A8:n, S100A9:n ja IL-1β:n mRNA-ekspressiota viljellyissä hammasytimen soluissa. Anti-RAGE-vasta-aineen läsnä ollessa AGE ei lisännyt S100A8- tai S100A9-ekspressiota. AGE:n aiheuttamaa S100A8:n ja S100A9:n lisääntymistä estivät PD98059 ja SB203580.

**Tulos**

Lisäävätkö pitkälle edenneen glykaation lopputuotteet S100A8:n ja A9:n ilmentymistä RAGE-MAPK:n välityksellä rotan hammasmassasoluissa?

**Esimerkki 9.1358**

Arvioida, lisääkö tsoledronihappo (ZOL) yhdistetyn androgeenisalpauksen (CAB) vaikutusta potilailla, joilla on hormonivapaa luustometastaattinen eturauhassyöpä.", "Potilaita hoidettiin joko CAB:n (luteinisoivan hormonin vapauttavan hormonin agonisti ja bikalutamidi) ja ZOL:n yhdistelmällä (CAB-Z-ryhmä) tai CAB:lla yksinään (historialliset kontrollipotilaat, CAB-C-ryhmä). ZOL annettiin suonensisäisesti 4 mg joka neljäs viikko. Sataviisi potilasta 205:stä ilmoittautuneesta potilaasta määrättiin CAB-Z-ryhmään ja 100 potilasta CAB-C-ryhmään. CAB-Z-ryhmän potilaiden aikaa eturauhaspesifisen antigeenin (PSA) epäonnistumiseen verrattiin CAB-C-ryhmän potilaiden aikaan. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika PSA:n pettämiseen.", "PSA- ja seerumin N-telopeptidi-tyypin I kollageenipitoisuudet (NTx) tutkittiin ennen hoitoa ja 3 kuukauden välein hoidon jälkeen. PSA:n epäonnistuminen tapahtui 42 (40,0 %) potilaalla CAB-Z-ryhmässä ja 48 (48,0 %) potilaalla CAB-C-ryhmässä. Biokemiallisesti uusiutumattomien potilaiden osuus oli merkitsevästi pienempi CAB-C-ryhmän potilailla (p=0,004, log-rank-testin mukaan). Kategorinen biopsian Gleason-pistemäärä ennen hoitoa, seerumin NTx ja ZOL-hoito osoittautuivat riippumattomiksi PSA:n epäonnistumisesta vapaan elossaoloajan ennustajiksi (p=0,040, p=0,005 ja p=0,026).

**Tulos**

Parantaako tsoledronihappo kliinisiä tuloksia potilailla, joilla on luustometastaattista hormonaalista eturauhassyöpää monikeskuksisessa kliinisessä tutkimuksessa?

**Esimerkki 9.1359**

Evaluate the effect of a anterior cruciate ligament injury prevention program coaching workshop on elite-level youth soccer coaches' behavioral determinants to implement a injury prevention program and describe coaches' subsequent injury prevention program implementation compliance.", "Kuvaileva tutkimus.", "Arvioimme jalkapalloseuran valmentajien käyttäytymiseen liittyviä tekijöitä, jotka koskevat loukkaantumisten ennaltaehkäisyn ohjelman toteuttamista ennen ja jälkeen valmennustyöpajan, käyttäen kyselyitä ennen ja jälkeen työpajan.". Sen jälkeen kuvasimme seuran valmentajien myöhempää vammoja ehkäisevän ohjelmoinnin omaksumista ja täytäntöönpanon noudattamista seuraavan kauden aikana.", "Vammoja ehkäisevä työpaja lisäsi valmentajien asenteita ohjelman suorittamiseen harjoituksen alussa (p<0,05), ohjelman korvaamiseen lämmittelyllä ennen harjoitusta (p<0,05) ja pelaajien leikkaus- ja laskeutumistekniikan parantamiseen ohjelman toteuttamisen myötä (p<0,05). Vammoja ehkäisevän ohjelman työpaja lisäsi valmentajien koettua käyttäytymisen hallintaa; he tunsivat olonsa mukavammaksi kyvystään opettaa joukkueelleen ohjelmaa (p<0,05) ja olivat varmempia ohjelman johtamisesta, jos heille annettiin ohjeita (p<0,05). Loukkaantumisten ehkäisyohjelman työpaja lisäsi valmentajien aikomusta toteuttaa ohjelma seuraavalla kaudella (p<0,05), toteuttaa ohjelma 15min (p<0,05) ja 20min (p<0,05) ennen harjoitusjakson alkua. Vain 53 % seuran joukkueista toteutti loukkaantumisten ennaltaehkäisyohjelman, ja toteuttajat osoittivat suurta vaihtelua ohjelman uskollisuudessa.

**Tulos**

Tarkoittaako valmentajien suuri aikomus sisällyttää ACL-vammojen ehkäisyohjelma harjoitteluun myös sen tehokasta toteuttamista?

**Esimerkki 9.1360**

Sisäkorvaistutteen (CI) stimulaatiotasojen käyttäytymismittauksia voi olla vaikea saada henkilöiltä, joilla on vain vähän tai ei lainkaan kokemusta kuulosta. Äänekkyyden mittaaminen on erityisen haastavaa. Sen vuoksi olisi hyödyllistä saada käyttöön objektiivisten ja käyttäytymiseen liittyvien mittausten sarja CI-ärsytystasojen määrittämiseksi kuuntelijoilla, joilla on lapsikuurous. Tässä tutkimuksessa kirjoittajat luonnehtivat äänekkyyden kasvua 20 murrosikäisellä: kahdeksan normaalikuuloista ja 12 CI-osallistujaa, joilla oli esi- tai kaksikielinen kahdenvälinen sensorineuraalinen kuulonalenema. He kysyivät (1) kokevatko nuoret CI-käyttäjät, joilla on lapsuuden kuurous, samanlaista äänekkyyden kasvua kuin normaalikuuloiset ikätoverinsa? ja (2) voidaanko äänekkyyttä ennustaa objektiivisilla kuulon aktiivisuuden mittauksilla? Kirjoittajat olettivat, että äänekkyyden havaitseminen eroaa merkittävästi CI- ja normaalikuuloisten ryhmien välillä ja että se korreloi objektiivisten mittausten kanssa.", "CI-käyttäjät rekrytoitiin The Hospital for Sick Childrenin sisäkorvaistuteohjelmasta, ja kaikki olivat käyttäneet unilateraalisia Nucleus CI -laitteita vähintään kahden vuoden ajan. Kunkin osallistujan dynaaminen alue määriteltiin käyttäytymiskynnyksen ja sähköisesti herätetyn stapediusrefleksin (ESR) kynnyksen välisenä erotuksena. Äänenvoimakkuuden kasvua arvioitiin tällä alueella käyttäytymisen avulla jatkuvalla visuaalisella asteikolla ja objektiivisesti fysiologisilla mittauksilla. Kuuloaivorungon vasteet (ABR) ja ESR:t rekisteröitiin molemmissa ryhmissä, ja CI-kuuntelijoilla rekisteröitiin lisäksi kuulohermon sähköisesti herätetyt yhdistetyt toimintapotentiaalit (ECAP). Tämän jälkeen laskettiin ECAP- ja ABR-amplitudin kasvufunktioiden regressiosuoran kaltevuudet ja niitä verrattiin käyttäytymiseen perustuviin äänenvoimakkuuden kasvukaltevuuksiin dynaamisen alueen yläosassa (40-100 %) ja alaosassa (0-40 %). Sähköiset pulssiärsykkeet (CI-käyttäjillä) ja akustiset naksahdukset (normaalikuuloisilla osallistujilla) esitettiin kunkin osallistujan dynaamisen alueen sisällä.", "Keskimääräinen dynaaminen alue CI-kuuntelijoilla oli vaihtelevampi kuin normaalikuuloisilla. Tästä erosta huolimatta äänekkyys ESR-kynnyksellä ei eronnut merkittävästi CI-kuulajilla normaalikuuloisista ikätovereistaan, ja CI-käyttäjillä oli normaalin kaltainen äänekkyyden kasvu. ECAP-amplitudin kasvun ja äänenvoimakkuuden kasvun välillä oli CI-käyttäjillä merkitsevästi positiivinen korrelaatio dynaamisen alueen yläosassa, kun taas ABR-aallon V amplitudin kasvu ei ollut yhteydessä äänenvoimakkuuden kasvuun kummassakaan ryhmässä.

**Tulos**

Edistääkö yksipuolinen sisäkorvaistutteen käyttö normaalin kaltaista äänenvoimakkuuden havaitsemista nuorilla, joilla on lapsuuden kuurous?

**Esimerkki 9.1361**

Kuulon heikkeneminen on yleisesti koettu vamma monissa väestöryhmissä, kuten veteraaneilla ja vanhuksilla, ja se voi usein heikentää merkittävästi kykyä ymmärtää puhuttua kieltä. Tässä tutkimuksessa testasimme hypoteesia, jonka mukaan neuraaliset ja käyttäytymisvasteet puheeseen heikkenevät eri tavoin eläinmallissa kahden kuulonaleneman muodon jälkeen.", "Kuusitoista naaraspuolista Sprague-Dawley-rottaa altistettiin kahdelle laajakaistamelulle, joka oli joko kohtalaista tai voimakasta. Yhdeksältä näistä rotista otettiin kuuloaivokuoren tallenteet 4 viikkoa melualtistuksen jälkeen (NE). Seitsemän muuta harjoittelivat puheäänten erottelutehtävää ennen NE:tä ja testattiin samaa tehtävää kuulonmenetyksen jälkeen.", "Voimakkaan NE:n jälkeen rotilla oli vain vähän neuraalisia vasteita puheärsykkeisiin. Nämä rotat pystyivät havaitsemaan puheääniä, mutta eivät enää erottelemaan puheääniä toisistaan. Kohtalaisen NE:n jälkeen rotilla oli uudelleenorganisoituneita kortikaalisia karttoja ja muuttuneita hermovasteet puheärsykkeisiin, mutta ne pystyivät edelleen erottamaan tarkasti samanlaiset puheäänet käyttäytymistestien aikana.

**Tulos**

Kuulostaako puheen käyttäytymis- ja hermostollinen erottelu kohtalaisen tai voimakkaan melualtistuksen jälkeen rotilla?

**Esimerkki 9.1362**

1,8-sineolia, joka on monien eteeristen öljyjen tärkein monoterpeeni, on käytetty aromien ja lääkkeiden ainesosana. 1,8-sineolilla on osoitettu olevan farmakologisia ominaisuuksia, kuten antioksidatiivisia, anti-inflammatorisia ja anti-nosiseptiivisiä vaikutuksia. Tähän mennessä ei kuitenkaan ole tutkittu 1,8-sineolin mahdollisuuksia suojata aivojen iskeemistä vammaa vastaan.", "Tässä tutkimuksessa selvitimme 1,8-sineolin neuroprotektiivisia vaikutuksia hapen ja glukoosin puutteen/reoksigenaation (OGD/R) aiheuttamaa aivokuoren neuroni- ja gliasoluvammaa vastaan iskemian in vitro -mallissa.', '1,8-sineoli vaimensi merkittävästi OGD/R:n aiheuttamaa kortikaalista soluvauriota sekä vähensi n-metyyli-d-aspartaatin (NMDA) aiheuttamaa soluvauriota. Se ei kuitenkaan estänyt NMDA:n aiheuttamaa sytosolisen kalsiumin ylikuormitusta. Kuitenkin 1,8-sineoli vähensi merkittävästi OGD/R- ja NMDA-indusoimaa reaktiivisten happilajien (ROS) ylituotantoa. Nämä tulokset osoittavat, että 1,8-sineoli suojaa hermoja pikemminkin antioksidatiivisilla kuin eksitotoksisilla ominaisuuksillaan. OGD/R:n aiheuttaman solunsisäisen superoksidin väheneminen 1,8-sineolilla käsitellyissä aivokuoren soluissa liittyi superoksididismutaasiaktiivisuuden säätelyyn. Lisäksi 1,8-sineoli osoitti suoraa ROS-puhdistusaktiivisuutta happiradikaalien absorptiokapasiteetin määrityksessä.

**Tulos**

Parantaako 1,8-sineoli hapen ja glukoosin puutteen/reoksigenaation aiheuttamaa sepelvaltimovauriota vähentämällä oksidatiivista stressiä rotan aivokuoren hermosoluissa ja kalvoissa?

**Esimerkki 9.1363**

Lantion dynaaminen magneettikuvaus (DP-MRI) tarjoaa kattavan arvion lantion elinten rakenteesta sekä toiminnallista tietoa evakuoinnista. Tämän tekniikan käyttömahdollisuudet voivat olla rajalliset alueellisen saatavuuden puutteen vuoksi. Ihannetapauksessa tavanomaisen anorektaalisen testauksen tulokset voisivat ennustaa DP-MRI:n poikkeavuuksia, mikä johtaisi sen tehokkaaseen käyttöön. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää, korreloiko korkean resoluution anorektaalinen manometria (HR-ARM) DP-MRI:n löydösten kanssa.", "Tämä on retrospektiivinen tutkimus HR-ARM:stä, joka tehtiin ummetusta sairastaville potilaille, joille tehtiin myös DP-MRI. Tutkimukset käytiin läpi merkittävien löydösten osalta, mukaan lukien lantion takaosan elinprolapsi, rectocele\u2009>\u20093\u2009cm, peräsuolen intussuskeptio ja anorektaalikulma. Tilastollinen analyysi tehtiin Pearsonin korrelaatiokertoimen, Studentin t-testin ja Fisherin tarkan testin avulla.", "23 potilaalle, joille tehtiin HR-ARM (ikähaarukka 25-78), tehtiin myös DP-MRI. Kaikki olivat naisia; 76 % oli valkoihoisia. Kahdellakymmenellä oli merkittäviä rakenteellisia löydöksiä: pieni lantion prolapsi (n\u2009=\u20092), kohtalainen lantion prolapsi (n\u2009=\u200910), suuri lantion prolapsi (n\u2009=\u20099), rektiokele (n\u2009=\u20098) tai peräsuolen intussussio (n\u2009=\u20093). Ainoastaan HR-ARM-mittauksessa havaittu peräsuoleen kohdistuva paine korreloi heikosti rektiokeleen koon (r\u2009=\u20090.46; P\u2009=\u20090.03) ja lantionpohjan prolapsiasteen (r\u2009=\u20090.48; P\u2009=\u20090.02) kanssa. Muut HR-ARM-parametrit eivät korreloineet merkittävästi DP-MRI-löydösten kanssa. Potilailla, joilla oli dyssynergiaa, ei ollut todennäköisemmin rektiokeloja\u2009>\u20093\u2009cm (44,4 % vs. 35,7 %; P\u2009=\u20090,5) tai suuria prolapseja (44,4 % vs. 50 %, P\u2009=\u20091,0) kuin potilailla, joilla ei ollut dyssynergiaa, HR-ARM:n perusteella.

**Tulos**

Ovatko korkean resoluution anorektaalinen manometria ja lantion dynaaminen magneettikuvaus toisiaan täydentäviä tekniikoita?

**Esimerkki 9.1364**

Lynchin oireyhtymää (LS) sairastavien kolorektaalisyöpäpotilaiden tunnistaminen voi lisätä näiden potilaiden ja heidän lähisukulaistensa elinajanodotetta. Tämän alidiagnosoidun taudin tunnistamisen parantamiseksi asiantuntijat ehdottivat, että CRC-kasvaimen geenitestien ikärajaa nostettaisiin 50 vuodesta 70 vuoteen. Tässä tutkimuksessa arvioidaan tämän strategian tehokkuutta ja kustannusvaikuttavuutta.", "Todennäköisyys- ja kustannusvaikuttavuusanalyyseissä verrattiin 70-vuotiaana tai sitä nuorempana diagnosoidun CRC:n kasvaingeenistä testausta (kokeellinen strategia) ja 50-vuotiaana tai sitä nuorempana diagnosoitua CRC:tä (nykyinen käytäntö). Tunnistettujen LS-potilaiden osuudet ja kustannusvaikuttavuus, sukulaisten kaskadiseulonta mukaan luettuna, laskettiin tosielämän tietoihin perustuvilla päätösanalyyttisillä malleilla.", "Kokeellisella strategialla voidaan CRC-potilaiden joukosta tunnistaa neljä kertaa enemmän LS-potilaita kuin nykykäytännöllä". Sekä kustannukset yhden LS-potilaan havaitsemiseksi (9437 euroa/kantaja verrattuna 4837 euroon/kantaja) että yhden LS-potilaan havaitsemiseksi tarvittavien testien määrä (42 verrattuna 19:ään) kaksinkertaistuivat. Kun perhekaskadiseulonta otettiin mukaan, kokeellinen strategia osoittautui Alankomaiden standardien mukaan erittäin kustannustehokkaaksi, sillä kokonaiskustannussuhde oli 2703 euroa ylimääräistä elinvuotta kohden, joka saatiin lisätestatuilla potilailla.

**Tulos**

Onko Lynchin oireyhtymän havaitsemisen nelinkertaistaminen nostamalla kasvaingeenitestauksen ikärajaa 50 vuodesta 70 vuoteen kustannustehokasta?

**Esimerkki 9.1365**

Varhainen diagnoosi on tärkeää malariakuolleisuuden ehkäisemiseksi. Testattiin hypoteesia, jonka mukaan huoltajien pelko ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) peitellystä testauksesta viivästyttää malariaepäilyn saaneiden lasten esittelyä.", "Tutkimusasetelma on poikkileikkaustutkimus.", "The study design is a cross-sectional survey. Tutkimusjoukko koostui malariaepäilyn saaneiden lasten huoltajista, jotka saapuivat terveyskeskuksiin Oromian alueella Etiopiassa. Tietoja kerättiin asenteista HIV-testausta kohtaan ja lasten oireiden kestosta haastattelemalla kyselylomakkeilla.", "Noin 830 henkilöä toimitti tiedot, mikä vastaa 99 prosentin vastausprosenttia tukikelpoisista osallistujista.", "Noin 830 henkilöä toimitti tiedot, mikä vastaa 99 prosentin vastausprosenttia tukikelpoisista osallistujista.". Heistä 423 (51 %) huoltajaa koki, että HIV-testi tehtiin rutiininomaisesti malarian diagnosointia varten luovutetusta verestä, ja 353 (43 %) oli tietoinen yhteisön jäsenistä, jotka viivyttelivät lääkäriin hakeutumista näiden huolien vuoksi. Lapsilla, joiden huoltajat epäilivät, että verestä testataan salaa HIV:tä, oli pidempi mediaaniviive terveyskeskukseen arviointiin hakeutumiseen verrattuna niihin lapsiin, joiden huoltajat eivät olleet tätä mieltä (kolme päivää verrattuna kahteen päivään, p < 0,001). Lapsilla, joiden huoltajat olivat huolissaan peitellystä hiv-testauksesta, oli suurempi todennäköisyys pitkittyneeseen viivytykseen ennen terveyskeskukseen tuloa (odds ratio 1,73, 95 prosentin luottamusväli: 1,10-270, kun viivytys oli ≥ 3 päivää verrattuna niihin, jotka tultiin terveyskeskukseen ≤ 2 päivässä).

**Tulos**

Liittyvätkö huolenaiheet peitellystä HIV-testauksesta malariaepäilyn viivästymiseen etiopialaislapsilla : poikkileikkaustutkimus?

**Esimerkki 9.1366**

Fraktionaalinen CO2-laser on viime aikoina noussut lupaavaksi hoitomuodoksi, jolla voidaan parantaa palovamma-arvien rakennetta ja ulkonäköä. Monissa palovamma-arpeissa ongelmana on jatkuva eryteema, jota on perinteisesti hoidettu verisuonilaserilla. Mielenkiintoista on, että fraktioivien CO2-lasereiden on osoitettu parantavan palovamma-arvien ulkonäköä, eryteema mukaan lukien, mutta tälle muutokselle ei ole ehdotettu mekanismia. Tavoitteenamme on arvioida fraktioidulla CO2-laserilla hoidettujen palovamma-arvien verisuoniston histopatologisia muutoksia ja yrittää kuvata mekanismia, joka on hoidon jälkeisen eryteeman vähenemisen taustalla.", "Kontrolloimaton, prospektiivinen tutkimus kymmenestä potilaasta, joilla oli kypsät palovamma-arvet, kliinisestä ja histologisesta näkökulmasta. Biopsianäytteet otettiin ennen kolmea hoitokertaa ja 2 kuukautta niiden jälkeen. Anti-CD31-immunovärjäys tehtiin verisuonikuvioiden korostamiseksi biopsianäytteissä.", "Histologisessa analyysissä verisuonitiheyden, erityisesti pienikaliiberisten verisuonten, havaittiin lisääntyneen hoidon jälkeen, ja verisuonten keskimääräinen lisääntyminen oli 82,6 prosenttia (P\u2009=\u20090.028). Tämä verisuonten tiheyden lisääntyminen korreloi kliinisen eryteeman ja verisuonten pisteytyksen vähenemisen kanssa, mitattuna Vancouverin arpipisteasteikolla.

**Tulos**

Ovatko vaskulaariset mallit kypsissä hypertrofisissa palovamma-arpeissa, jotka on hoidettu fraktionaalisella CO2-laserilla?

**Esimerkki 9.1367**

Vuotuiset kausi- ja pandemiarokotteet on tuotettava hyvin tiukassa aikataulussa. Hemagglutiniini (HA) on influenssarokotteiden tärkein immunogeeninen komponentti, ja rokoteviruskandidaattien parantaminen kiinnostaa paljon.", "Muualla on osoitettu, että influenssan genomin segmenttien ei-koodaavalle alueelle tehdyt mutaatiot voivat lisätä proteiinien ilmentymistä. Tavoitteenamme oli arvioida laboratoriokantaan A/PR/8/34 (PR8) perustuvaa virusta, joka sisältää muunnetun RNA-segmentin 4 (hemagglutiniini) 3' ei-koodaavan alueen.", "NIBRG-93 tuotettiin käänteisen genetiikan avulla.", "NIBRG-93 tuotettiin käänteisen genetiikan avulla. HA-proteiinin ilmentyminen ja kasvuominaisuudet arvioitiin. Viruksen fenotyyppi viittasi siihen, että se voisi olla ehdokas käytettäväksi elävänä heikennettynä rokotteena, joten tehtiin in vivo -tutkimuksia sen soveltuvuuden arvioimiseksi.", "NIBRG-93-viruksella on tehostettu hemagglutiniinin tuotanto ja se on merkittävästi heikennetty.", "NIBRG-93-virus on heikennetty merkittävästi. Elektronimikroskooppi (EM) osoittaa, että muunnettu virus tuottaa suuren osan "viruksen kaltaisia hiukkasia", jotka koostuvat HA:n peittämästä solukalvosta, mutta joista puuttuu M1-proteiini. Viruksen osoitettiin olevan heikentynyt hiirissä ja tarjoavan täydellisen suojan tappavaa haastetta vastaan.

**Tulos**

Tuottaako influenssa A -viruksen hemagglutiniinisegmentin promoottorimutaatio tehokkaan heikennetyn elävän rokotteen ehdokkaan?

**Esimerkki 9.1368**

Liikalihavuus heikentää rokotusvastetta. Kolme HPV4-annosta voi antaa tai olla antamatta riittävää pitkäaikaista suojaa HPV 16/18:aa vastaan lihavilla naisilla. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, väheneekö HPV4-rokotusten noudattaminen turvaverkkopopulaatiossa painoindeksin (BMI) kasvaessa.", "Suunnittelimme historiallisen prospektiivisen tutkimuksen, jossa arvioitiin 1. heinäkuuta 2006 ja 1. lokakuuta 2009 välisenä aikana annettujen HPV4-rokotusten lukumäärää ja päivämääriä 10-26-vuotiaiden vastaanottajana olevien naisten demografisten ominaisuuksien mukaan. Määritellyt annosteluväliä mukautettiin kirjallisuudesta ja lihavuusluokat määriteltiin WHO:n mukaan.", "1240 naista, joiden BMI oli mitattu, sai vähintään yhden HPV4-annoksen; 38 prosenttia heistä oli lihavia (luokka I, II ja III) ja 25 prosenttia ylipainoisia. Normaalin BMI:n omaavat naiset saivat ajallaan kolmoisannoksen huomattavasti useammin kuin lihavat luokan II ja III naiset (30 % vs. 18 %, p<0,001). Lihavilla luokan II/III naisilla oli 45 % pienempi mahdollisuus saada ajallaan triplet HPV4-sarja loppuun kuin normaaleilla naisilla (OR\u200a=\u200a0,55, 95 % CI: 0,37, 0,83). Raskaushistorialla on merkittävä vaikutus BMI:hen ja HPV4-annosten noudattamiseen tässä turvaverkkopopulaatiossa, jossa 71 prosenttia oli ollut raskaana. Latinalaisamerikkalaisilla naisilla oli pienempi todennäköisyys suorittaa HPV4-annos BMI:stä riippumatta (aOR\u200a=\u200a0,39, 95 % CI: 0,16, 0,95).

**Tulos**

Heikentyykö HPV4-rokotukseen sitoutuminen turvaverkkopopulaatiossa BMI:n kasvaessa?

**Esimerkki 9.1369**

Kalvoproteiini CD46, joka on ubiikki solupinnan patogeenireseptori, voi sitoa streptokokkeja laukaistakseen solujen autofagian, joka on kriittinen vaihe infektion hallinnassa.", "Tässä tutkimuksessa löysimme uuden splice-variantin, joka on nimetty CD46 transkriptiovariantiksi (CD46-TV). Liitosmuunnokselle on ominaista, että naudan CD46-geenin intron 8:n 48 \xa0bp:n sekvenssi, joka koodaa 16 aminohapolla suurennettua oletettua proteiinia, säilytetään. CD46-TV:n mRNA:n havaittiin ilmentyvän liikaa utaretulehduksen saaneissa maitorauhaskudoksissa verrattuna terveisiin kudoksiin. Yksittäisen nukleotidin polymorfismin (c. 1033\u2009+\u20092184 C\u2009>\u2009T) eksonisen splikoinnin tehostajamotiivin (ESE) alueella osoitettiin johtavan CD46-TV:n poikkeavaan splikointivarianttiin rakentamalla vaihtoehtoisia alleeleja käyttämällä pSPL3-eksonikaappausvektoria ja transfektoimalla nämä 293\xa0T-soluihin. Alleelien esiintyvyys 56 682 yksilössä, jotka kuuluivat 112 Bos taurus-, Bos indicus-, Bos javanicus, Bos grunniens ja Bos mutus -ryhmään, viittaa siihen, että C-alleeli (80,09 %) on esi-isien alleeli. Assosiaatioanalyysissä havaittiin, että maidon somaattisten solujen pistemäärän ja kliinisen utaretulehduksen esiintymisen genomisten jalostusarvojen keskiarvot (gEBV) sekä maidon somaattisten solujen pistemäärä kiinalaisilla holsteineilla, joilla oli CT-genotyyppi, olivat alhaisemmat kuin yksilöillä, joilla oli joko CC- tai TT-genotyyppi. TT-genotyypin utareterveyden synteesin keskimääräinen gEBV oli suurempi kuin CC- tai CT-genotyyppien.

**Tulos**

Aiheuttaako CD46:n intronin 8 SNP uuden transkriptin, joka liittyy utaretulehdukseen holsteineilla?

**Esimerkki 9.1370**

Sattumanvaraisen sappirakon syövän (IGBCA) lopullisessa resektiossa jäljellä oleva tauti (RD) vaikuttaa lopputulokseen, mutta sen kliininen merkitys anatomisen sijainnin suhteen on puutteellisesti luonnehdittu.", "Tunnistettiin peräkkäiset potilaat, joilla oli IGBCA ja joille oli tehty uudelleenpoisto vuosina 1998-2009; analysoitiin ne potilaat, joille tehtiin täydellinen resektio. Demografiset tiedot sekä kasvaimeen ja hoitoon liittyvät muuttujat korreloivat RD:n ja eloonjäämisen kanssa. Syöpäspesifinen eloonjääminen stratifioitiin RD:n sijainnin mukaan (paikallinen [sappirakon vuode]; alueellinen [sappitiehyt, imusolmukkeet]; kaukainen [vierekkäinen maksa, porttipaikka, vatsakalvo]).", "135:stä potilaasta, joille suoritettiin uusintaleikkaus, RD:tä todettiin 82:lla (61 %) kaiken kaikkiaan ja 63:lla (54 %) 116:sta potilaasta, joille suoritettiin uusintaleikkaus; yleisin sijaintikohta oli alueellinen (n\xa0=\xa027, 43 %). Sappirakonäytteen T-vaihe oli ainoa riippumaton RD:n ennustaja (T1b\xa0= 35,7 %, T2\xa0= 48,3 %, T3\xa0= 70 %, p\xa0= 0,015). RD:n esiintyminen missä tahansa kohdassa lyhensi huomattavasti taudista vapaan elossaolon mediaania (DFS) (11,2 vs. 93,4 kuukautta, p < 0,0001) ja tautispesifistä elossaoloaikaa (DSS) (25,2 kuukautta vs. ei saavutettu, p < 0,0001) verrattuna siihen, että RD:tä ei esiintynyt. Tautispesifinen eloonjääminen ei eronnut RD:n sijainnin mukaan, sillä kaikki anatomiset alueet olivat yhtä huonoja (p\xa0= 0,87). Jäännöstauti missä tahansa kohdassa ennusti DFS:ää (riskisuhde [HR] 3,3, 95 % CI 1,9-5,7, p\xa0= 0,0003) ja DSS:ää (HR 2,4, 95 % CI 1,2-4,6, p\xa0= 0,01) riippumatta kaikista muista kasvaimeen liittyvistä muuttujista.

**Tulos**

Ennustaako jäännöstauti tuloksia satunnaisen sappirakon syövän lopullisen resektion jälkeen?

**Esimerkki 9.1371**

Painonpudotus on lähes yhteiskunnallinen pakkomielle, ja monissa laihdutusohjelmissa käytetään huomattavaa kalorimäärän rajoittamista, mukaan lukien paastoaminen tai lyhytaikainen nälänhätä, nopeiden vaikutusten aikaansaamiseksi. Paastoaminen on myös hyvin tunnustettu immunosuppression aiheuttaja erityisesti synnynnäisessä immuunijärjestelmässä. Tässä tutkimuksessa halusimme selvittää, alensiko 24\u2009 tunnin paasto neuroimmuunijärjestelmän IL-1-haaraa ja miten paastoaminen voisi aiheuttaa tämän vaikutuksen.", "Hiiret saivat ruokaa vapaasti tai ne pidättivät ruokaa 24\u2009 tunnin ajan. Määritettiin endogeenisten IL-1-antagonistien, IL-1-reseptori tyyppi 2:n (IL-1R2) ja IL-1-reseptoriantagonistin (IL-1RA) ilmentyminen sekä sairauskäyttäytyminen ennen ja jälkeen IL-1β:n antamisen.", "Paasto lisäsi selvästi IL-1R2:n (83-kertainen rasvakudoksessa, 9,5-kertainen maksassa) ja IL-1RA:n (68-kertainen maksassa) geeniekspressiota. Paastotetut hiiret olivat suojattuja IL-1β:n aiheuttamalta painonpudotukselta, hypoglykemiasta, liikuntakyvyn heikkenemisestä ja sosiaalisesta ahdistuksesta. Nämä suojat liittyivät paaston ja IL-1β:n suureen positiiviseen vuorovaikutukseen IL-1R2-geenin ilmentymisessä rasvakudoksessa ja maksassa (2,6- ja 1,6-kertaisesti). Paastoaminen ei ainoastaan lisännyt IL-1RA- ja IL-1R2-proteiinien 2,5- ja 3,2-kertaisuutta maksassa, vaan lisäsi myös IL-1R2:n 1,8-kertaisuutta rasvakudoksessa. Paastoaminen puolestaan aiheutti plasman vapaiden rasvahappojen (FFA) 2,4-kertaisen lisääntymisen ja plasman kortikosteronin 2,1-kertaisen lisääntymisen. Glukokortikoidien vaikutuksen estäminen mifepristonilla ei vaikuttanut paastosta riippuvaan IL-1R2- tai IL-1RA-geenien ilmentymiseen. FFA:n, palmitaatin, antaminen hiirille lisäsi maksan IL-1R2- ja IL-1RA-geenien ilmentymistä 14- ja 11-kertaisesti.

**Tulos**

Aiheuttaako paastoaminen IL-1-resistenssin ja IL-1R2:n ja IL-1RA:n IL-1R2:n ja IL-1RA:n vapaiden rasvahappojen välityksellä tapahtuvan regulaation?

**Esimerkki 9.1372**

Aurora-kinaasi A (AurkA) yli-ilmentyy melanoomassa, ja sen estämisen on havaittu rajoittavan kasvaimen kasvua, mikä viittaa mahdolliseen rooliin melanooman hoidossa.', 'Ihmisen melanoomasolulinjalle, jossa oli B-RAF (V600E) -mutaatio (A375mel), annettiin B-RAF:n estäjää (GSK2118436), MEK:n estäjää (GSK1120212) ja AurkA:n estäjää (MLN8054) yksittäisinä aineina tai erilaisina yhdistelminä (BRAF plus AurkA:n estäjä, MEK plus AurkA:n estäjä tai kolmoisyhdistelmänä BRAF plus MEK plus AurkA-estäjä). Solujen proliferaatiota arvioitiin xCELLigence-tekniikalla. Kokonaisproteiiniuutteista tutkittiin p53- ja c-Myc-proteiinien ilmentymistä Western blot -analyysillä. Lääkkeiden kasvainvastaista vaikutusta arvioitiin lisäksi käyttämällä ihmisen melanooman 3D-ihon rekonstruktiomallia, jossa kudoksia inkuboitiin seerumittomalla väliaineella, joka sisälsi kontrollia, B-RAF- ja MEK-inhibiittoria, MEK- ja AurkA- inhibiittoria tai kolmoisyhdistelmää.", "AurkA- inhibiittorilla ja B-RAF-inhibiittorilla, AurkA- inhibiittorilla ja MEK-inhibiittorilla tai kolmoisyhdistelmällä oli selvästi suurempi antiproliferatiivinen vaikutus A375 (BRAFV600E) melanoomasoluihin kuin yksittäisillä aineilla. Ihmisen 3D-ihomallissa kolmoisyhdistelmällä oli suurempi kasvainvastainen vaikutus epidermiksen ja ihon liitoskohdassa kuin kontrollilla tai jommallakummalla kaksoisyhdistelmällä. Ihokerroksessa havaittiin kuitenkin S-100- ja Ki-67-positiivisesti värjäytyneitä spindelinmuotoisia soluja, mikä viittasi elävien ja lisääntyvien melanoomasolujen läsnäoloon.

**Tulos**

Tehostavatko aurkA:n estäjät B-RAF- ja MEK-estäjien vaikutuksia melanooman hoidossa?

**Esimerkki 9.1373**

Äidin diabetes on raskauskomplikaatioiden, kuten kuolleena syntymisen ja makrosomian, riskitekijä. Lisääntyvät tiedot viittaavat siihen, että raskaudenaikaisella diabeteksella on myös pitkäaikaisia seurauksia jälkeläisille, jotka ovat vaarassa sairastua lihavuuteen ja metaboliseen oireyhtymään lapsuudessa. Koska ei-alkoholista rasvamaksasairautta tiedetään esiintyvän aikuisilla ja lapsilla, joilla on insuliiniresistenssi, oletimme, että diabeetikkoäitien sikiöiden muuttunut rasva-aineenvaihdunta voi ilmetä maksan steatoosina.', 'Teimme retrospektiivisen ruumiinavaustutkimuksen verrataksemme maksan steatoosin esiintymistä ja astetta kuolleena syntyneiden lasten välillä, jotka synnyttivät naiset, joilla oli raskausdiabetes tai raskausdiabetes mellitus (raskausikä 20-40 viikkoa; n\u200a=\u200a33), ja ikätasoon suhteutettujen kuolleena syntyneiden naisten välillä, joilla ei ollut diabetesta (n\u200a=\u200a48), ja jälkimmäisissä oli äidin liikalihavuutta, makrosomiaa ja samankaltaisia kuolinsyitä.', 'Histopatologinen maksan steatoosi oli huomattavasti yleisempi ja vaikeampi diabeetikoilla (26/33, 78,8 %) kuin kontrolleilla (8/48, 16,6 %) (P\u200a<\u200a0,001). Diabeetikkojen kohortissa steatoosin vaikeusaste oli suoraan yhteydessä raskausikään, syntymäpainoon ja maksan painoon, kun taas kontrolliryhmässä steatoosin esiintyminen tai vaikeusaste ei korreloinut äidin tai sikiön tekijöihin, kuten äidin painoindeksiin tai sikiön makrosomiaan. Vaikka makrosomiset kuolleena syntyneet olivat yleisempiä diabeetikoilla, joiden %hemoglobiini A1c oli >6 ja painoindeksi >30 kg/m, sikiön steatoosi oli kohortissamme riippumaton sokeripitoisuuden hallinnasta, äidin lihavuudesta, diabetestyypistä, etnisestä alkuperästä tai sikiön sukupuolesta.

**Tulos**

Onko maksan steatoosi yleistä kuolleena syntyneillä lapsilla, jotka ovat syntyneet diabetes mellitusta sairastaville naisille?

**Esimerkki 9.1374**

Tutkitaan eri energiatiheyksillä varustettujen lounaiden vaikutuksia sukupuolten välisiin ruokamieltymyksiin.", "Satunnaistettu ristikkäistutkimus. Osallistujille annettiin seuraavat pakatut koeateriat kerran viikossa tiettynä päivänä kuuden istunnon aikana: kontrolliateria (150 g riisiä ja paistettu naudanliha-annos, joka sisälsi 40 g raakaa naudanlihaa ja 240 g vihanneksia), runsaslihainen/ vähärasvainen riisiateria, vähäkasvisateria, keskirasvainen/ vähäkasvisateria, runsasrasvainen ateria ja runsasrasvainen/ vähäkasvisateria. Aistittavien ominaisuuksien subjektiivisia tasoja arvioitiin ajan mittaan visuaalisilla analogia-asteikoilla.", "University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japani.", "Kuusikymmentäviisi miestä ja kuusikymmentäviisi naista, jotka vastasivat toisiaan iän ja BMI:n mukaan.", "Miehet osoittivat huomattavasti voimakkaampia haluja suolaisiin ja rasvaisiin ruokiin aterioiden jälkeen (P<0.05). Naiset osoittivat merkitsevästi voimakkaampaa makean himoa 2 h:sta alkaen vähäkasvisisen aterian jälkeen, ja rasvapitoisuuden lisääminen runsaskasvisisissa olosuhteissa aiheutti merkitsevästi stimuloitua makean himoa naisilla enemmän kuin miehillä (P<0.05). Lisäksi 100 g riisiä sisältäneen runsaasti lihaa ja vähän riisiä sisältäneen aterian jälkeen makeanhimo oli voimakkaampi naisilla (P=0,024), kun taas toisen 150 g riisiä sisältäneen matalaenergisen kontrolliaterian jälkeen ei ilmennyt merkittäviä eroja sukupuolten välillä makeanhimossa.

**Tulos**

Onko runsaasti rasvaa sisältävän ruokavalion aiheuttama makeanhimon stimulointi suurempi naisilla kuin miehillä, vaikka kasvisten saanti on runsasta?

**Esimerkki 9.1375**

Vaikka allerginen herkistyminen voi syntyä erilaisia allergeeneja vastaan, ei tiedetä, miten näin moninaiset antigeenit voivat edistää TH2-välitteistä tulehdusta, joka johtaa atopiaan. Aiemmat tutkimuksemme osoittivat, että allergeenispesifiset IgG-immuunikompleksit (IC) ja kotipölypunkkiuute (HDM) indusoivat molemmat dendriittisoluja (DC) TH2-välitteisen tulehduksen aikaansaamiseksi, mutta mekanismia, jolla nämä erilaiset ärsykkeet tuottavat samanlaisia vasteita, ei tunneta.', 'Pyrimme tunnistamaan DC-signalointireitit, joita TH2-ärsykkeet käyttävät edistääkseen TH2-välitteistä tulehdusta.', 'C57BL/6-, FcγRIII(-/-), FcRγ(-/-) ja ST2(-/-) -hiiret herkistettiin ja haastettiin HDM:llä, ja tulehdusta arvioitiin virtaussytometrian ja histologian tulosten sekä sytokiinituotannon perusteella. Näistä kannoista peräisin olevia luuytimestä peräisin olevia DC:tä käytettiin signalointi- ja adoptiosiirtokokeissa.", "Tuloksemme osoittavat, että kaksi erilaista TH2-ärsykettä, IC:t ja HDM, käyttävät FcRγ:hen liittyviä FcγRIII-reseptoreita ja Dectin-2:ta edistääkseen TH2-välitteistä keuhkotulehdusta. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että sekä IC:t että HDM indusoivat DC:ssä IL-33:n ilmentymistä, joka on kriittinen välittäjä astman patogeneesissä ja TH2-solujen erilaistumisessa. IL-33:n ilmentyminen DC:ssä on riippuvainen FcRγ:stä, Tollin kaltaisesta reseptorista 4 ja fosfoinositidi-3-kinaasista. Eksogeeninen IL-33 riittää palauttamaan TH2-vasteiden kehittymisen FcRγ-puutteisissa hiirissä. Lopuksi allergeenipulssilla stimuloitujen FcRγ(+/-) luuytimestä peräisin olevien DC:iden adoptiivinen siirto palauttaa TH2-tyyppisen tulehduksen kehittymisen FcRγ-puutteisissa hiirissä, mikä osoittaa, että tämä signaalireitti on välttämätön DC:ssä allergeenin aiheuttaman tulehduksen kannalta.

**Tulos**

Ohjaako dendriittisolujen FcRγ-assosioituneiden reseptorien kautta tapahtuva signalointi IL-33-riippuvaisia TH2-tyyppisiä vasteita?

**Esimerkki 9.1376**

Alzheimerin taudille (AD) on ominaista β-amyloidipeptidin (Aβ) kerrostuminen aivoissa. Aβ syntyy, kun β- ja γ-sekretaasit pilkkovat peräkkäin amyloidiprekursoriproteiinia (APP). Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että APP:n internalisaatio solun pinnalta voi säädellä Aβ:n tuotantoa, vaikka tarkka organelli, jossa Aβ tuotetaan, on edelleen kiistanalainen. Useat viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että myös solunsisäisellä liikenteellä on merkitystä Aβ:n tuotannon säätelyssä, mutta näitä reittejä on tutkittu suhteellisen vähän. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää APP:n solunsisäistä kulkeutumista ja tutkia APP:n solunsisäisen prosessoinnin paikkaa.", "Olemme merkinneet APP:n C-terminaalisen sytoplasman hännän valo-aktivoituvalla vihreällä fluoresoivalla proteiinilla (paGFP). Valoaktivoimalla APP-paGFP:n Golgissa käyttämällä Golgin merkkiainetta Galaktosyylitranferaasi fuusioituneena syaaniseen fluoresoivaan proteiiniin (GalT-CFP) kohteena, pystymme seuraamaan syntyvien APP-molekyylien populaatiota Golgista virtaussuuntaa seuraaviin lokeroihin, jotka on tunnistettu punaisella fluoresoivalla proteiinilla merkityillä lokeromarkkereilla (mRFP tai mCherry); mukaan lukien rab5 (varhaiset endosomit), rab9 (myöhäiset endosomit) ja LAMP1 (lysosomat). Koska APP:n γ-hajautuminen vapauttaa APP:n sytoplasman hännän, mukaan lukien valo-aktivoitu GFP, mikä johtaa fluoresenssin häviämiseen, pystymme visualisoimaan APP:n hajautumisen näissä lokeroissa. Käyttämällä APP-paGFP:tä osoitamme, että APP kulkeutuu nopeasti Golgin laitteesta lysosomiin, jossa se puhdistuu nopeasti. Klorokiini ja erittäin selektiivinen γ-sekretaasi-inhibiittori L685, 458 aiheuttavat APP:n kertymisen lysosomeihin, mikä viittaa siihen, että APP:tä pilkkovat lysosomissa olevat sekretaasit. Ruotsalainen mutaatio lisää dramaattisesti lysosomaalisen APP:n prosessoinnin nopeutta, jota klorokiini ja L685, 458 myös estävät. Pystymme vähentämään tätä lysosomaalista kuljetusta tyrmäämällä siRNA:n avulla adaptoriproteiini 3:n (AP-3; heterotetrameerinen proteiinikompleksi, jota tarvitaan monien proteiinien kuljettamiseen lysosomiin). APP:n lysosomaalisen kuljetuksen estäminen vähentää Aβ:n tuotantoa yli kolmanneksella.

**Tulos**

Kuljetetaanko amyloidiprekursoriproteiini nopeasti Golgin laitteesta lysosomiin, jossa se prosessoidaan beeta-amyloidiksi?

**Esimerkki 9.1377**

Tutkimuksen tarkoituksena oli testata hypoteesia, jonka mukaan terapeuttinen hoito nisäkkään rapamysiinikompleksi 1:n estäjällä vähentää munuaissolujen proliferaatiota ja lieventää glomerulaarista ja tubulointerstitiaalista vammaa nefrotoksisen seeruminefriitin (NSN) varhaisvaiheessa rotilla.", "Urospuoliset Wistar-Kyoto-rotat saivat häntäsuoleen yhden injektion lampaan rotan glomerulaarisen tyvikalvon vastaista seerumia (0. päivä), ja niille annettiin Vehikkeli- tai sirolimuusihoitoa (0. päivä).25 mg/kg/vrk ihonalaisena injektiona) päivästä 1 päivään 14.", "Sirolimuusihoito vähensi munuaisten suurentumista 41 % (P<0,05), paransi endogeenista kreatiniinipuhdistumaa 50 % (P<0,05) ja vähensi glomerulaaristen ja tubulointerstitiaalisten solujen proliferaatiota 53 % ja 70 % (P<0,05 verrattaessa lääkkeeseen) rotilla, joilla oli NSN. Glomeruluksissa sirolimuusi vähensi segmentaalista fibrinoidi-nekroosia 69 %, autologisen rotan immunoglobuliini G:n laskeumaa, glomerulaaristen kapillaarituppien laajentumista ja periglomerulaaristen myofibroblastien (α-sileän lihaksen aktiini-positiivisten solujen) kertymistä (kaikki P<0,05), mutta ei vaikuttanut merkittävästi glomerulaarisen puolikuun muodostumiseen (P=0,15), makrofaagien kerääntymiseen (P=0,25) tai proteinurian etenemiseen. Sitä vastoin sirolimuusi säilytti tubulointerstitiaalisen rakenteen ja vaimensi kaikkia vaurion merkkiaineita (interstitiaaliset ED-1- ja α-sileälihasaktin-positiiviset solut ja tubulaarinen vimentiinin ilmentyminen; kaikki P<0,05). Immunohistokemian ja Western blot -analyysin avulla sirolimuusi vähensi fosforyloitujen (Ser 235/236) S6-ribosomaalisen proteiinin glomerulaarista ja tubulointerstitiaalista ilmentymistä (P<0,05).

**Tulos**

Onko sirolimuusin induktiomonoterapialla valikoituja suotuisia vaikutuksia glomerulaariseen ja tubulointersititialiseen vaurioon nefrotoksisessa seeruminefriitissä?

**Esimerkki 9.1378**

Serratoituneet leesiot ovat merkittävä tekijä paksusuolen syövän (CRC) synnyssä, erityisesti proksimaalisen paksusuolen alueella. Distaalisen paksusuolen löydökset ovat pitkälle edenneen proksimaalisen adenomatoottisen neoplasian merkkejä. Ei kuitenkaan tiedetä, vaikuttavatko ne pitkälle edenneiden proksimaalisten serratoituneiden leesioiden todennäköisyyteen.", "Teimme retrospektiivisen poikkileikkaustutkimuksen 1910 potilaan (59,3 ± 8,0 vuotta, 53,8 % naisia) tiedoista, joille tehtiin keskimääräisen riskin seulontakolonoskopia elokuun 2005 ja huhtikuun 2012 välisenä aikana Indianan yliopistollisessa sairaalassa ja siihen liittyvässä ambulatorisessa leikkauskeskuksessa. Kolonoskopiat suoritti endoskoopikko, joka havaitsi runsaasti adenoomia ja serratoituneita polyyppeja. Ruoansulatuskanavan patologi tarkasteli kaikkien sigmasuolen proksimaalisen puolen kudosnäytteitä (hyperplastiset, sessiilit serratoidit adenoomat/polypit [SSA/P] tai perinteiset serratoidit adenoomat) ja peräsuolessa tai sigmasuolessa sijaitsevia >5 mm:n serratoidipolyppeja ja luokitteli ne uudelleen Maailman terveysjärjestön kriteerien perusteella. Pitkälle edennyt serrated leesio (ASL) määriteltiin SSA/P:ksi, jossa oli sytologinen dysplasia, SSA/P ≥10 mm tai perinteinen serrated adenoma. Pitkälle edennyt tavanomainen adenomatoottinen neoplasia (ACN) määriteltiin putkimaiseen adenoomaan ≥10 mm, kylämaiseen histologiaan, korkea-asteiseen dysplasiaan tai syöpään. Proksimaalisen ASL:n ja ACN:n esiintyvyys laskettiin distaalisten kolorektaalilöydösten perusteella. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi suoritettiin ikään ja sukupuoleen sovitettujen todennäköisyyksien määrittämiseksi pitkälle edenneille proksimaalisille adenomatoottisille ja serrated-leesioille. Toissijaisia analyysejä tehtiin vaihtelevien ASL-määritelmien vaikutuksen tutkimiseksi.", "52 potilaalla (2,7 %) oli proksimaalinen ASL ja 99 potilaalla (5,2 %) proksimaalinen ACN. Niistä 52 potilaasta, joilla oli proksimaalinen ASL, 27:llä (52 %) ei ollut distaalisia polyyppeja. Niistä 99 potilaasta, joilla oli proksimaalinen ACN, 40:llä (40 %) ei ollut distaalisia polyyppeja. Ikä ja distaalisten adenoomien tyyppi olivat merkittävästi yhteydessä proksimaaliseen ACN:ään. Distaalisen polyypin tyypin ja proksimaalisen ASL:n välillä ei ollut merkittävää yhteyttä. Toissijaisissa analyyseissä distaaliset SSA/P:t (P\xa0= .008) mutta eivät distaaliset hyperplastiset polyypit tai tavanomaiset adenoomat liittyivät mihinkään proksimaaliseen SSA/P:hen.

**Tulos**

Liittyvätkö distaalisen paksusuolen löydökset proksimaalisiin pitkälle edenneisiin serrated-leesioihin?

**Esimerkki 9.1379**

Bradykiniini on kudosvaurion jälkeen vapautuva neuropeptidi, jolla on tärkeä rooli tulehduskivussa. Bradykiniini B1 -reseptorin lisääntynyt säätely tulehduksen seurauksena tekee siitä houkuttelevan lääkekehityksen kohteen. Tavoitteena oli tutkia, vähentääkö selektiivinen B1-reseptoriantagonisti BI113823 tulehduksen aiheuttamaa mekaanista hyperalgesiaa ja välittyykö vaikutus perifeerisen ja/tai selkäytimen B1-reseptoriantagonismin kautta.", "Perifeeristen afferenttien ja selkäydinneuronien elektrofysiologiset nauhoitukset yhdistettiin käyttäytymiskokeisiin, jotta B1-reseptoriantagonismin taustalla olevia mekanismeja ymmärrettäisiin paremmin. Kokeet suoritettiin 24 \u2009 tuntia sen jälkeen, kun Wistar-rottien käpälään oli injektoitu täydellistä Freundin adjuvanttiannosta (CFA) tai suolaliuosta. B1-reseptorin geeniekspressioanalyysi tehtiin eri kudoksissa. BI113823:a annettiin suun kautta tai intratekaalisesti CFA:n aiheuttaman hyperalgesian vaikutusten arvioimiseksi. Sapheneushermon perifeeriset afferentit sekä selkärangan laajan dynaamisen alueen (WDR) ja nociceptive-spesifiset (NS) neuronit rekisteröitiin, ja mekanosensitiivisyys mitattiin ennen BI113823:n antoa ja sen jälkeen.", "BI113823 vähensi CFA-indusoitua mekaanista hyperalgesiaa, kun sitä annettiin suun kautta tai intratekaalisesti. Lisääntynyttä B1-reseptorigeenin ilmentymistä havaittiin perifeerisessä ja selkäydinneuraalisessa kudoksessa. BI113823 vähensi merkittävästi perifeeristen afferenttien ja selkäytimen NS-neuronien mekanosensitiivisyyttä, mutta sillä ei ollut vaikutusta WDR-neuroneihin.

**Tulos**

Kumoaako bradykiniini B1-reseptorin antagonisti BI113823 tulehduksellisen hyperalgesian perifeeristen ja selkäydinneuronien desensitisaation avulla?

**Esimerkki 9.1380**

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on havaittu puutteita kaksitehtäväisessä kävelyn tasapainon hallinnassa jopa 2 kuukauden ajan nuorten aivotärähdyksen jälkeen; ei kuitenkaan tiedetä, miten vammaa edeltävien fyysisten toimintojen jatkaminen vaikuttaa toipumiseen.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia, miten toimintaan palaaminen vaikuttaa aivotärähdyksestä toipumiseen oireiden vakavuuden, kognition ja tasapainon hallinnan mittauksissa yhden ja kahden tehtävän kävelyn aikana.', 'Yhdeksäntoista nuorta, joilla oli aivotärähdys ja jotka palasivat vammaa edeltävään toimintaan kahden kuukauden kuluessa vammasta, ja 19 vammatonta, vertailukelpoista kontrollia suorittivat oirekartoitukset, tietokonepohjaisen kognitiivisen testauksen sekä yhden ja kahden tehtävän kävelyanalyysit. Aivotärähdykseen osallistujat arvioitiin viidessä vaiheessa: 72 tunnin kuluessa, 1 vko, 2 vko, 1 kuukausi ja 2 kuukautta vamman jälkeen. Kontrolliosallistujat arvioitiin samoina ajankohtina kuin heidän vastaavat aivotärähdyspotilaat. RTA-päivä dokumentoitiin vamman jälkeiseksi päiväksi, jolloin liikuntaan osallistuminen oli sallittua. Fyysiseen aktiivisuuteen palaamisen vaikutusta arvioitiin tarkastelemalla kunkin riippuvaisen muuttujan prosentuaalista muutosta ennen RTA-päivää ja välittömästi sen jälkeen. Tiedot analysoitiin kaksisuuntaisilla sekavaikutusten ANOVA-analyyseillä.", "RTA-päivän jälkeen aivotärähdykseen osallistujat lisäsivät merkittävästi massakeskipisteen mediaalista/lateraalista kokonaissiirtymää (P = 0,009, ηp = .175) ja huippunopeutta (P = 0,048, ηp = 0,104) kaksoistehtäväkävelyn aikana verrattuna RTA:ta edeltäviin tietoihin, kun taas aivotärähdysryhmässä tai ryhmien välillä ei havaittu mitään muutoksia yksitehtäväkävelyä, eteenpäin suuntautuvaa liikettä tai kognitiota koskevissa mittauksissa.

**Tulos**

Vaikuttaako aivotärähdyksen jälkeinen aktiivisuuteen palaaminen kaksoistehtävän kävelyn ja tasapainon hallinnan palautumiseen?

**Esimerkki 9.1381**

Kliinisesti tarkasteltuna varhaiselämän stressi ja ahdistuneisuushäiriöt ovat yhteydessä lisääntyneeseen alttiuteen sairastua alkoholin käyttöhäiriöihin. Urosrotilla varhaiselämän stressi, jonka aiheuttaa nuoruusiän sosiaalinen eristäytyminen, lisää pitkäkestoisesti useita alkoholismin riskitekijöitä, kuten ahdistuneisuutta muistuttavaa käyttäytymistä ja etanolin (EtOH) saantia. Useissa viimeaikaisissa tutkimuksissa on alettu käyttää tätä mallia saadakseen tietoa ahdistuneisuustoimenpiteiden, stressin, EtOH:n saannin ja näitä käyttäytymismalleja ohjaavien neurobiologisten korrelaatioiden välisistä suhteista. Koska aiemmissa tutkimuksissa on havaittu merkittäviä sukupuolieroja murrosikäisen stressin vaikutuksessa ahdistuneisuusmittauksiin ja EtOH-juomiseen, tässä tutkimuksessa selvitettiin, tuottaako tämä sama malli "riippuvuudelle alttiita" fenotyyppejä naaraspuolisilla jyrsijöillä.", "Naaraspuoliset Long Evans -rotat olivat sosiaalisesti eristettyjä (SI; 1 / häkki) tai ryhmässä majoitettuja (GH; 4 / häkki) 6 \xa0-viikon ajan murrosiässä. Tämän asumisen manipuloinnin jälkeen käyttäytymisen arviointi suoritettiin käyttäen kohotettua plus labyrinttiä, vastetta uutuuteen avoimessa kenttäympäristössä ja valo-/pimeälaatikkoa. Käyttäytymistestauksen jälkeen arvioitiin EtOH:n juomista kotihäkissä 8 viikon ajan.", "Ryhmäeroja ei havaittu missään ehdollistamattoman ahdistuneisuuden kaltaisen käyttäytymisen käyttäytymismittareissa.", "Ryhmäeroja ei havaittu missään ehdollistamattoman ahdistuneisuuden kaltaisen käyttäytymisen käyttäytymismittareissa. SI-naaraiden EtOH:n saanti ja mieltymys olivat suurempia, mutta nämä erot eivät säilyneet.

**Tulos**

Johtaako murrosikäinen sosiaalinen eristäytyminen ahdistuneisuuden kaltaisen käyttäytymisen tai etanolin saannin pysyvään lisääntymiseen naaraspuolisilla pitkävartisilla rotilla?

**Esimerkki 9.1382**

Aiemmissa tutkimuksissa on esitetty, että DNA-metylaatio vaikuttaa sepelvaltimotaudin (CAD) riskin vaihteluun. ATP-sitovan kasettikuljettajan A1 (ABCA1) geenin DNA:n hypermetyloituminen, joka on tärkeä korkean tiheyden lipoproteiinikolesterolin ja käänteisen kolesterolin kuljetuksen modulaattori, on aiemmin yhdistetty plasman lipidipitoisuuksiin, ikääntymiseen ja KHK:hon, mutta yhteyttä KHK:hon ei ole vielä toistettu.", "ABCA1 DNA:n metylaatiotasot mitattiin 88 miehen leukosyyteistä bis-pyrosekvensoinnilla. Osoitimme ensin, että DNA-metylaatio ABCA1-geenin promoottoripaikassa on yhteydessä ikääntymiseen ja CAD:n esiintymiseen miehillä (P\u2009<\u20090.05). Jälkimmäinen yhteys on voimakkaampi iäkkäillä miehillä, joilla on CAD (≥61\xa0v; n\u2009=\u200919), joilla ABCA1:n DNA-metylaatiotasot olivat vähintään 4,7 % korkeammat kuin nuoremmilla miehillä, joilla on CAD (<61\xa0v; n\u2009=\u200919) tai miehillä, joilla ei ole CAD (n\u2009=\u200950; P\u2009<\u20090.001). Korkeammat ABCA1-DNA-metylaatiotasot iäkkäillä miehillä liittyivät myös korkeampaan kokonaiskolesteroliin (r\u2009=\u20090.34, P\u2009=\u20090.03), matalan tiheyden lipoproteiinikolesteroliin (r\u2009=\u20090.32, P\u2009=\u20090.04) ja triglyseriditasoihin (r\u2009=\u20090.26, P\u2009=\u20090.09). Lisäksi osoitimme, että asetyylisalisyylihappohoito liittyy 3,6 prosenttia alhaisempiin ABCA1-DNA-metylaatiotasoihin (P\u2009=\u20090.006), riippumatta potilaiden ikääntymisestä ja CAD-statuksesta.

**Tulos**

Ovatko asetyylisalisyylihappo , ikääntyminen ja sepelvaltimotauti yhteydessä ABCA1 DNA-metylaatioon miehillä?

**Esimerkki 9.1383**

Pitkälle edenneessä syövässä, kuten glioblastoomassa, TGFβ-reitti toimii onkogeenisena tekijänä. Joissakin kasvaimissa TGFβ:n aktiivisuus on poikkeavan korkea, eikä tämän ilmiön taustalla olevia mekanismeja tunneta hyvin. Olemme havainneet, että TGFβ voi indusoida TGFβ2:ta, mikä synnyttää autokriinisen silmukan, joka johtaa poikkeavan korkeisiin TGFβ2-tasoihin. Tunnistimme cAMP-vaste-elementtiä sitovan proteiini 1:n (CREB1) kriittiseksi välittäjäksi TGFβ2:n induktiossa TGFβ:n vaikutuksesta. CREB1 sitoutuu TGFB2-geenin promoottoriin yhteistyössä SMAD3:n kanssa, ja sitä tarvitaan, jotta TGFβ aktivoi transkription. Lisäksi PI3K-AKT- ja RSK-reitit säätelevät TGFβ2:n autokriinistä silmukkaa CREB1:n kautta. CREB1:n ja aktiivisen fosforyloituneen CREB1:n tasot korreloivat TGFβ2:n kanssa glioblastoomassa. Lisäksi havaitsimme potilaista peräisin olevien in vivo -glioblastoomamallien avulla, että CREB1-tasot määräävät TGFβ2:n ilmentymisen. Tuloksemme osoittavat, että CREB1:tä voidaan pitää biomarkkerina, jonka avulla potilaat voidaan stratifioida TGFβ-vastaisten hoitojen saamiseksi, ja terapeuttisena kohteena glioblastoomassa.

**Tulos**

Edistääkö aktiivinen CREB1 pahanlaatuista TGFβ2-autokriinistä silmukkaa glioblastoomassa?

**Esimerkki 9.1384**

Ovatko submaksimaalisen ja maksimaalisen rasituksen testit luotettavia, päteviä ja hyväksyttäviä kroonista kipua, fibromyalgiaa ja väsymyshäiriöitä sairastavilla henkilöillä?", "Systematic review of studies of the psychometric properties of exercise tests.", "People older than 18 years with chronic pain, fibromyalgia and chronic fatigue disorders.", "Studies of the measurement properties of tests of physical capacity in people with chronic pain, fibromyalgia or chronic fatigue disorders were included.".', "Tutkimusten oli ilmoitettava: luotettavuuskertoimet (luokkansisäinen korrelaatiokerroin, alfa-luotettavuuskerroin, sopimusten rajat ja Bland-Altmanin kuvaajat); validiteettikertoimet (luokkansisäinen korrelaatiokerroin, Spearmanin korrelaatio, Kendalin T-kerroin, Pearsonin korrelaatio); tai keskeyttämisprosentti.", "Neljätoista tutkimusta hyväksyttiin mukaan: yhdelläkään tutkimuksella ei ollut matalaa harhapainon riskiä, 10:llä harhapainon riskiä oli epäselvää, ja neljällä harhapainon riskiä. Mukaan otetuissa tutkimuksissa arvioitiin: Åstrandin testi; modifioitu Åstrandin testi; laihaan painoindeksiin perustuva Åstrandin testi; submaksimaalinen polkupyöräergometritesti, jossa noudatetaan muuta protokollaa kuin Åstrandin testiä; 2 kilometrin kävelytesti; 5-, 6- ja 10 minuutin kävelytestit; sukkulakävelytesti; ja modifioitu oireiden rajoittama Brucen juoksumattotesti. Yhdessäkään tutkimuksessa ei arvioitu maksimaalista rasitusta. Jos niitä oli testattu, niiden luotettavuus ja validiteetti olivat yleensä korkeat. Keskeyttämisprosentti oli yleensä hyväksyttävä. 2 kilometrin kävelytestiä ei suositeltu fibromyalgian yhteydessä.

**Tulos**

Ovatko useat submaksimaalisen rasituksen testit luotettavia, päteviä ja hyväksyttäviä kroonista kipua, fibromyalgiaa tai kroonista väsymystä sairastavilla henkilöillä : järjestelmällinen katsaus?

**Esimerkki 9.1385**

Anorektaalinen manometria antaa objektiivista tietoa anorektaalisesta toiminnasta, mutta sen tulokset riippuvat tutkijan taidoista, laitetyypistä ja tutkittavan ominaisuuksista, kuten iästä tai sukupuolesta. Tässä yhden laitoksen prospektiivisessa tutkimuksessa selvitettiin sukupuolen ja iän vaikutusta anorektaalisen manometrian tuloksiin.", "Kaikki mukana olleet tutkittavat täyttivät kyselylomakkeen suolen toiminnan arvioimiseksi. Kysely sisälsi 13 validoitua kysymystä (kahdeksan ummetusta ja viisi inkontinenssia koskevaa kysymystä), ja sen avulla suljettiin pois henkilöt, joilla oli patologinen ummetus tai inkontinenssi. Tutkittaville, joilla oli normaali suolen toiminta, tehtiin anorektaalinen manometria peräaukon sulkijalihaksen pituuden (ASL), maksimaalisen lepopaineen (MRP) ja maksimaalisen puristuspaineen (MSP) mittaamiseksi, ja tuloksia verrattiin sukupuolen ja iän mukaan.", "154 osallistujan (94 miestä ja 60 naista) keski-ikä oli 59,1 vuotta. ASL oli suurempi miehillä (4,23 vs. 3,85 cm, p\u2009<\u20090.001). MRP ei eronnut merkitsevästi sukupuolen mukaan (p\u2009=\u20090.93), mutta MSP oli suurempi miehillä (190,18 vs. 116,49 mmHg, p\u2009<\u20090.001). ASL ei korreloinut iän kanssa (p\u2009=\u20090.707). MRP oli käänteisessä suhteessa ikään sekä miehillä (R (2)\u2009=\u20090.152, p\u2009<\u20090.001) että naisilla (R (2)\u2009=\u20090.282, p\u2009<\u20090.001), ja MSP vain naisilla (R (2)\u2009=\u20090.210, p\u2009<\u20090.001).

**Tulos**

Vaikuttavatko sukupuoli ja ikä anorektaalisiin manometrisiin parametreihin henkilöillä, joilla on normaali suolen toiminta?

**Esimerkki 9.1386**

Rintasyövässä mikroRNA:iden (miRNA:t) erilaiset ilmentymisprofiilit on yhdistetty molekulaarisiin alaryhmiin ja kliinispatologisiin ominaisuuksiin, mikä viittaa miRNA:iden diagnostiseen ja ennusteelliseen rooliin. Säätymättömien miRNA:iden biologisia tehtäviä kasvaimen etenemisessä ei kuitenkaan ole vielä täysin määritelty. Tässä tutkimuksessa selvitimme miR-18a:n toimintaa rintasyövän etäpesäkkeiden säätelyssä hypoksia-indusoituvan tekijä 1α:n (HIF1A) riippuvan hypoksisen vasteen kautta.", "Ortotopista metastaattisen rintasyövän ksenograft-mallia (MDA-MB-231-solut) käytettiin spontaaniin keuhkometastaasiin liittyvien miRNA:iden tunnistamiseen. Tämän jälkeen tutkittiin miR-18a:n toimintaa HIF1A:n ilmentymisen säätelyssä sekä solujen vasteita hypoksiaan ja metastaasiin in vitro ja in vivo arvioimalla ektooppista miR-18a:n ilmentymistä tai miR-18a:n estoa. MiRNA-mRNA-vuorovaikutukset (AGO2-immunoprecipitaatio ja 3' untranslated region Luciferase reporter assays), geeniekspressio (kvantitatiivinen PCR ja microarray), solujen migraatio ja invaasio sekä solujen kasvu arvioitiin normoksisissa tai hypoksisissa olosuhteissa, ja niitä täydennettiin ortotyyppisellä kasvainsolujen ksenograftilla rintarauhasen rasvatyynyyn, jotta voitaisiin tutkia miR-18a:n ilmentymisen moduloinnin vaikutusta primaarikasvaimen kasvuun ja keuhkojen metastaasiin. Lopuksi arvioitiin kliinisesti merkityksellisiä korrelaatioita miR-18a:n, HIF1A:n, hypoksiaan reagoivan geenin ilmentymisen ja etämetastaasivapaan eloonjäämisen (DMFS) välillä käyttämällä julkaistuja rintakasvainten ekspressioarray-tietoaineistoja.", "MIR17HG-geenin koodaamat miRNA:t olivat alasreguloituja keuhkometastaaseissa verrattuna primaarikasvaimiin. MIR17HG-perheen MIR17HG-geenin jäsenen miR-18a:n ekstooppinen ilmentyminen MDA-MB-231-solujen metastaattisessa muunnoksessa vähensi primaarikasvaimen kasvua ja keuhkometastaasiaa, kun taas miR-18a:n estäminen vanhemmissa soluissa edisti kasvaimen kasvua ja keuhkometastaasiaa. Tunnistimme HIF1A:n miR-18a:n suoraksi kohteeksi. MiR-18a:n ilmentymisen modulointi vaikutti merkittävästi hypoksiseen geeniekspressioon, solujen invasiivisuuteen ja herkkyyteen anoikille ja hypoksialle in vitro HIF1A-riippuvaisella tavalla. Aiemmin julkaistujen tietojen analyysi osoitti, että HIF1A:n ja hypoksisten geenien paneelin korkeampi ilmentyminen liittyy lyhyempään DMFS-väliin potilailla, joilla on basaalisia rintakasvaimia, ja että tässä alatyypissä miR-18a:n ilmentyminen korreloi käänteisesti hypoksisten geenien ilmentymisen kanssa. Yhdessä nämä tiedot tukevat miR-18a:n roolia etämetastaasin tukahduttamisessa HIF1A-riippuvaisen reitin kautta.

**Tulos**

Estääkö microRNA-18a hypoksia-indusoituvan tekijän 1α aktiivisuutta ja keuhkojen etäpesäkkeitä basaalisissa rintasyövissä?

**Esimerkki 9.1387**

Alkionsiirto kehittyneeseen kohdun limakalvoon on tärkeä ennusteellinen tekijä jäädytettyjen ja sulatettujen alkioiden siirtosyklin tuloksen kannalta. Vaginaalinen estrogeeni, kuten Vagifem-emätintabletit ja Premarin-emätinvoide, on hoito, jota käytetään potilailla, joilla on taittuva endometria.", "Tavoitteenamme oli verrata Vagifemin ja Premarinin vaikutuksia taittuvaa endometriaa sairastavien potilaiden kohdun limakalvon paksuuteen.", "Tässä satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 30 potilasta, joilla oli taittuva endometria jäädytetyissä sulatetuissa alkionsiirtosykleissä, saivat Vagifem-emätintabletteja, ja 30 naista saivat Premarin-emätinvoidetta. Endometriumin paksuus mitattiin 14. päivänä lääkkeen annostelusta.", 'Kahden ryhmän endometriumin paksuuksien vertailu osoitti, että Vagifem-ryhmän endometrium oli merkitsevästi paksumpi kuin Premarin-ryhmän endometrium (5,93±0,38 vs. 6,74±0,32; p<0,001).

**Tulos**

Onko vagifem parempi kuin emättimen Premarin endometriumin paksuuden induktiossa jäädytetyssä syklissä olevilla potilailla, joilla on refraktorinen endometria : Satunnaistettu kliininen tutkimus?

**Esimerkki 9.1388**

SUMO-spesifinen proteaasi 1 (SENP1) poistaa SUMO:ta proteiineista, ja sillä on tärkeä rooli useiden solujen signaalireittien säätelyssä. SENP1:n roolista sepelvaltimotaudissa tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä tutkimuksessa testasimme hypoteesia, jonka mukaan SENP1 suojaa sydänlihaksen iskemian/reperfuusion (I/R) aiheuttamilta vaurioilta, ja tutkimme taustalla olevia molekyylimekanismeja.", "Ensinnäkin havaitsimme, että SENP1-tasot nousivat I/R:n jälkeen ihmisen ja hiiren sydänlihaksessa in vivo ja rotan kardiomyosyyteissä in vitro. Tämän jälkeen suoritimme sepelvaltimon ligaation I/R-vamman aiheuttamiseksi villityypin (WT) ja heterotsygoottisen SENP1-knockdownin (SENP1(+/-)) hiirissä. WT-hiiriin verrattuna SENP1(+/-) -hiirillä oli normaali sydämen toiminta lähtötilanteessa mutta heikompi systolinen toiminta I/R:n jälkeen. I/R:n jälkeisen sydäninfarktin koko oli suurempi SENP1(+/-)-hiirillä. Lisäksi osoitimme, että SENP1 säätelee hypoksiaa indusoivan tekijän 1 α (HIF1α), joka on kriittinen suojaava tekijä I/R:n aikana, ilmentymistä in vivo ja in vitro. HIF1α:n yliekspressio kumosi SENP1:n knockdownin heikentävän vaikutuksen solukuolemaan.

**Tulos**

Suojaako sENP1 sydänlihaksen iskemia/reperfuusiovauriolta HIF1α-riippuvaisen reitin kautta?

**Esimerkki 9.1389**

Aiemmissa kliinisissä tutkimuksissamme granulosyytti-koloniaa stimuloivan tekijän (G-CSF) mobilisoimien perifeerisen veren mononukleaaristen solujen ((mob)PBMC-solujen) intrakoronaarinen infuusio osoittautui tehokkaaksi sydänlihaksen supistumiskyvyn parantamisessa ja infarktin tilavuuden vähentämisessä akuutissa sydäninfarktissa. Testasimme, miten (mob)PBMC-solujen pohjustaminen erytropoietiinillä (EPO) lisäisi niiden terapeuttista tehoa.", "(mob)PBMC-solut saatiin terveiltä vapaaehtoisilta kolmen päivän ihonalaisen G-CSF-injektion (10 μg/kg) jälkeen. Noin 40 % (mob)PBMC:stä oli EPO-reseptori (EPOR) (+) ja reagoi 6 tunnin EPO-viritykseen (10 IU/ml) lisäämällä vaskuliogeenisten tekijöiden (esim. IL8, IL10, bFGF, PDGF, MMP9) ja adheesiomolekyylien (esim. integriini αV, β1, β2, β8) ilmentymistä JAK2- ja Akt-reitin kautta. Näitä vasteita havaittiin myös iäkkäiden sepelvaltimotautipotilaiden PBMC:ssä. EPO:lla stimuloitujen (mob)PBMC:iden konditionoitu media sisälsi erilaisia sytokiineja, kuten IL8:a, IL10:tä, TNFα:ta ja PDGF:ää, jotka lisäsivät endoteelisolujen migraatio- ja putkenmuodostuskykyä. EPO-käynnistetyt (mob)PBMC:t osoittivat myös lisääntynyttä adheesiota endoteelisoluihin tai fibronektiiniin. EPO-käynnistettyjen (mob)PBMC-solujen lisääntynyt vaskuliogeeninen potentiaali vahvistettiin Matrigel-tulppamäärityksessä, iskeemisessä takaraajassa ja sydäninfarktimallissa atyymisillä nude-hiirillä. Vaikutusmekanismeja oli kaksi: i) soluvaikutukset, jotka vahvistettiin sisällyttämällä ihmisen (mob)PBSC-verisoluja suoraan hiiren verisuonistoon, ja ii) epäsuorat humoraaliset vaikutukset, jotka vahvistettiin EPO:lla pohjustettujen (mob)PBMC-verisolujen supernatantin terapeuttisella vaikutuksella.

**Tulos**

Parantaako erytropoietiinipriming G-CSF-mobilisoitujen ihmisen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen vaskuliogeenista potentiaalia?

**Esimerkki 9.1390**

Tutkimme, pahentavatko glukoosin vaihtelut sydämen fibroosia ja lisäävätkö ne eteisvärinän (AF) esiintymistä rotilla, joilla on diabetes mellitus (DM).", "Streptozotocin-indusoidut diabeettiset rotat jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään: kontrolloimaton DM (U-STZ) -ryhmä, kontrolloitu DM (C-STZ) -ryhmä ja DM, jossa on glukoosin vaihteluita (STZ-GF). Glukoosivaihtelut aiheutettiin paastoamalla 24 tuntia ja antamalla lisäksi säännöllisiä insuliinipistoksia (0,5 IU/kg) kolme kertaa viikossa kolmen peräkkäisen viikon ajan. C-STZ-rotille annettiin pitkävaikutteista insuliinia (20 IU/kg) kahdesti päivässä veren glukoosipitoisuuden hallitsemiseksi. Sydämen fibroosi, jota arvioitiin Masson-trikromivärjäyksellä, sekä kollageenin tyypin 1, kollageenin tyypin 3 ja α-sileän lihaksen aktiinin ilmentymät lisääntyivät U-STZ-rotilla verrattuna C-STZ-rottiin, ja ne olivat voimakkaampia STZ-GF-rotilla. AF:n indusoituvuus oli huomattavasti suurempi U-STZ-rotilla kuin C-STZ-rotilla ja suurin STZ-GF-rotilla. Sydämen fibroosin mekanismin selvittämiseksi tutkimme reaktiivisten happilajien (ROS) ja apoptoosin tasoja. ROS-tasojen indikaattorina toimivan malondialdehydin ilmentyminen oli STZ-GF-rotilla merkittävästi lisääntynyt verrattuna U-STZ-rottiin, samoin kuin tioredoksiini-interaktioproteiinin (Txnip) lisääntynyt ilmentyminen STZ-GF-rotilla. Lisäksi kaspaasi-3:n ilmentyminen ja TUNEL-positiivisten solujen määrä lisääntyivät merkittävästi STZ-GF-rotilla verrattuna U-STZ- ja C-STZ-rottiin.

**Tulos**

Lisäävätkö glukoosin vaihtelut eteisvärinän esiintyvyyttä diabeettisilla rotilla?

**Esimerkki 9.1391**

Fyysisen aktiivisuuden ja istumisen mittausvälineet on validoitava vapaa-ajan asunnoissa. Suora havainnointi (DO) voi olla sopiva kriteeri näissä tutkimuksissa. Ei kuitenkaan tiedetä, pystyvätkö koulutetut havainnoijat arvioimaan oikein vapaa-ajan toimintojen absoluuttista intensiteettiä.", "Vertailla DO:n arvioita MET-tuntien kokonaismäärästä ja aktiivisuuden intensiteettiluokissa vietetystä ajasta epäsuorasta kalorimetriasta (IC) saatuun kriteerimittaukseen.", "Viisitoista osallistujaa havainnoitiin suoraan kolmena eri päivänä kahtena tuntina joka päivä. Tänä aikana osallistujat käyttivät Oxycon Mobile epäsuoraa kalorimetriä ja suorittivat haluamaansa toimintaa langattoman aineenvaihduntalaitteen vastaanottoalueella. Osallistujille annettiin työpöytä istumatyötä (kirjoittamista, lukemista, tietokoneen käyttöä) varten, ja heillä oli mahdollisuus käyttää liikuntavälineitä (juoksumatto, polkupyörä).", "DO arvioi MET-tunnit tarkasti ja täsmällisesti [% harha (95 % CI) = -12.7 % (-16,4, -7,3), ICC = 0,98], aikaa matalan intensiteetin toiminnassa [% harha (95 % CI) = 2,1 % (1,1, 3,2), ICC = 1,00] ja aikaa kohtalaisen tai voimakkaan intensiteetin toiminnassa [% harha (95 % CI) -4,9 % (-7,4, -2,5), ICC = 1,00].

**Tulos**

Onko suora havainnointi pätevä kriteeri fyysisen aktiivisuuden ja istumisen arvioimiseksi?

**Esimerkki 9.1392**

Keuhkofibroosia sairastavilla potilailla on todettu lisääntynyttä typpioksidisyntaasin (NOS) ilmentymistä ja plasman nitriitti- ja nitraattipitoisuuden (NOx) nousua, mikä viittaa siihen, että typpioksidilla (NO) on tärkeä rooli sen kehittymisessä. Koko NO- ja NOS-järjestelmän rooli keuhkofibroosin patogeneesissä on kuitenkin vielä täysin selvittämättä. Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää NO:n ja NOS-järjestelmän roolia keuhkofibroosissa käyttämällä hiiriä, joilta puuttuu kaikki kolme NOS-isoformia.", "Villityyppisille, yhden NOS:n knockout- ja kolminkertaisen NOS:n knockout-hiirille (n/i/eNOS-/-) annettiin bleomysiiniä (BLM) vatsansisäisesti annoksella 8,0 \xa0mg/kg/vrk 10 peräkkäisen päivän ajan. Kaksi viikkoa toimenpiteen päättymisen jälkeen arvioitiin keuhkojen fibroottiset ja tulehdukselliset muutokset. Lisäksi arvioimme pitkäaikaishoidon vaikutuksia isosorbididinitraatilla, NO:n luovuttajalla, n/i/eNOS-/-hiiriin, joilla oli BLM:n aiheuttama keuhkofibroosi.", "Histopatologiset löydökset, kollageenipitoisuus ja kokonaissolujen määrä bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä olivat vakavimpia/korkeimpia n/i/eNOS-/-hiirillä. Pitkäaikaishoito ylimääräisellä NO-luovuttajalla n/i/eNOS-/-hiirillä esti merkittävästi histopatologisten löydösten etenemistä ja kollageenipitoisuuden lisääntymistä keuhkoissa.

**Tulos**

Onko typpioksidilla suojaavia vaikutuksia bleomysiinin aiheuttamaa keuhkofibroosia vastaan hiirillä?

**Esimerkki 9.1393**

Inhaloitavat kortikosteroidit ovat tulehdusta ehkäiseviä lääkkeitä, jotka voivat vähentää immunologista vastetta keuhkoahtaumatautia sairastavilla potilailla; niiden merkitystä keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheiden alkuvaiheessa ei kuitenkaan vielä tunneta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida inhaloitavien kortikosteroidien välittämää keuhkoahtaumataudin pahenemisvaihetta sairastavien potilaiden varhaista tulehdusvastetta ja kliinistä oireilua.", "Prospektiiviset tiedot kerättiin kahdessa espanjalaisessa yliopistollisessa sairaalassa 123:sta sairaalahoidossa olleesta henkilöstä, joilla oli keuhkoahtaumataudin pahenemisvaihe 30 kuukauden aikana. Kotona tapahtuneen käytön perusteella tehtiin vertailevia analyyseja niiden henkilöiden välillä, jotka eivät käyttäneet inhaloitavia kortikosteroideja (n = 58), ja niiden välillä, jotka käyttivät (n = 65). Seerumin biomarkkereiden mittaukset kirjattiin sairaalaan tullessa (päivä 1) ja kolmantena päivänä; lisäksi kirjattiin kliiniset, fysiologiset, mikrobiologiset ja vaikeusastetta koskevat tiedot sekä kuolleisuus- ja uudelleen sisäänpääsyprosentit.", "Päivinä 1 ja 3 molemmissa ryhmissä ilmeni samankaltainen tulehdusreaktio; flutikasoni tuotti alhaisemmat interleukiini-8-pitoisuudet verrattuna budesonidiin (P < .01). Kaikki tarkastellut kliiniset ominaisuudet olivat samanlaisia kahdessa ryhmässä; monimuuttuja-analyysi, joka ennusti kliinisiä komplikaatioita sairaalahoidon aikana, osoitti ilmavirtauksen tukkeutumisen vaikeusasteen olevan ainoa ennustava tekijä (odds ratio 3,13, 95 % CI 1,13-8,63, P = .02).

**Tulos**

Vaikuttavatko inhaloitavat kortikosteroidit varhaiseen tulehdusvasteeseen ja kliiniseen oireiluun sairaalahoidossa olevilla henkilöillä, joilla on keuhkoahtaumataudin pahenemisvaihe?

**Esimerkki 9.1394**

Vaurioituneet, nekroottiset tai apoptoottiset hepatosyytit vapauttavat vaurioon liittyviä molekyylimalleja, jotka käynnistävät steriilin tulehduksen, ja maksatulehdus aiheuttaa maksavaurion ja fibroosin. Tässä tutkimuksessa tunnistimme maksan ydintekijä kappa B:n (NF-κB) indusoivan kinaasin (NIK), Ser/Thr-kinaasin, uudeksi kohtalokkaan maksatulehduksen laukaisijaksi. NIK aktivoituu monenlaisilla ärsykkeillä. Se oli ylössäätynyt loukkaantuneissa maksoissa sekä hiirillä että ihmisillä. Hiiren primaarisissa hepatosyyteissä NIK:n yliekspressio stimuloi soluvauriosta ja -kuolemasta riippumatta lukuisten kemokiinien ja sytokiinien vapautumista, jotka aktivoivat luuytimestä peräisin olevia makrofageja (BMDM). BMDM:t puolestaan erittivät proapoptoottisia molekyylejä, jotka stimuloivat hepatosyyttien apoptoosia. NIK-siirtogeenin hepatosyytti-spesifinen ilmentyminen käynnisti massiivisen maksatulehduksen, oksidatiivisen stressin, hepatosyyttiapoptoosin ja maksafibroosin, mikä johti laihtumiseen, hypoglykemiaan ja kuolemaan. Kupfferin solujen/makrofagien vähentäminen kumosi NIK:n aiheuttaman maksan tuhoutumisen ja kuoleman.

**Tulos**

Aiheuttaako hiiren hepatosyyttien NF-κB:tä indusoivan kinaasin ( NIK ) yliekspressio kuolemaan johtavan makrofageista riippuvaisen maksavaurion ja fibroosin?

**Esimerkki 9.1395**

Ewingin sarkooman kasvainperheen (ESFT) jäsenet sisältävät kasvaimeen liittyviä translokaatioita, jotka synnyttävät onkogeenisiä transkriptiotekijöitä, yleisimmin EWS/FLI1:tä. EWS/FLI1:llä on hallitseva rooli kasvaimen etenemisessä moduloimalla satojen kohdegeenien ilmentymistä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin RNAi-välitteisen EWS/FLI1:n eston vaikutusta solusignaaliin käyttämällä massaspektrometriaan perustuvaa fosfoproteomiikkaa fosforylaation globaalien muutosten kvantifioimiseksi. Tällä puolueettomalla lähestymistavalla tunnistettiin satoja ainutlaatuisia fosfopeptidejä, jotka liittyvät sellaisiin prosesseihin kuin solusyklin säätely ja sytoskeletin järjestäytyminen. Fosfotyrosiiniprofilointi paljasti erityisesti STAT3-fosforylaation suuren nousun EWS/FLI1:n tyrmäyksessä. Yksisoluanalyysi osoitti kuitenkin, että tämä ei ollut EWS/FLI1:n puutteen soluautonominen vaikutus, vaan pikemminkin signaalivaikutus, joka esiintyy soluissa, joissa knockdownia ei tapahdu. Knockdown-soluista peräisin oleva ilmastoitu media riitti indusoimaan STAT3-fosforylaation kontrollisoluissa, mikä todisti sellaisen liukoisen tekijän läsnäolon, joka voi aktivoida STAT3:n. Sytokiinianalyysi ja ligandin/reseptorin estokokeet osoittivat, että tämä aktivoituminen tapahtui osittain IL6-riippuvaisen mekanismin kautta. Yhdessä nämä tiedot tukevat mallia, jossa EWS/FLI1-puutos johtaa sellaisten liukoisten tekijöiden, kuten IL6:n, erittymiseen, jotka aktivoivat STAT-signalointia sivusoluissa, jotka ylläpitävät EWS/FLI1-ekspressiota. Lisäksi näiden liukoisten tekijöiden osoitettiin suojaavan apoptoosilta.

**Tulos**

Paljastuuko fosfoproteominen profilointi IL6-välitteisestä parakriinisestä signaloinnista Ewingin sarkooman kasvainperheessä?

**Esimerkki 9.1396**

Seksuaalisen aktiivisuuden aloittaminen nuoruusiässä on yleistä Vanuatulla, mutta kattavan seksuaali- ja lisääntymisterveystiedon saanti on rajallista. Nuorten tietämyksen parantaminen seksuaali- ja lisääntymisterveydenhuollosta on välttämätöntä terveystulosten parantamiseksi, mutta Tyynenmeren alueen nuorten tiedontarpeista ja -mieltymyksistä tiedetään vain vähän, jotta niitä voitaisiin hyödyntää tämän alueen politiikassa ja ohjelmissa.", "Kuudenkymmenenkuuden kohderyhmäkeskustelun yhteydessä keskusteltiin 341:n 15-19-vuotiaan 15- ja 19-vuotiaan nuoren kanssa, jotka edustivat maaseutu- ja kaupunkiyhteisöjä kahdella Vanuatun saarella. Lisäksi tehtiin kaksitoista avainhenkilöhaastattelua poliittisten päättäjien ja terveyspalvelujen tarjoajien kanssa. Aineisto analysoitiin teemoittain induktiivista lähestymistapaa käyttäen.", "Suuri osa nuorille suunnatusta seksuaali- ja terveysalan tiedottamisesta keskittyi sukupuoliteitse tarttuviin infektioihin ja hiviin. Vaikka tätä tietoa arvostettiinkin, havaittiin merkittäviä puutteita muun muassa raskauden ehkäisyssä, kondomin käytössä, murrosiässä, seksuaalisuudessa ja ihmissuhteissa. Vertaiskouluttajat ja terveydenhoitajat olivat nuorten suosimia tietolähteitä, koska heitä pidettiin asiantuntevina ja luotettavina. Vanhemmat eivät olleet yleinen tietolähde, mutta erityisesti tytöt pitivät niitä parempina huolimatta huomattavista sosiaalis-kulttuurisista esteistä. Koulut olivat tärkeä mutta liian vähän käytetty tietolähde, samoin kuin erilaiset tiedotusvälineet.

**Tulos**

Onko `` Näistä asioista ei puhuta kotona '' : laadullinen tutkimus nuorten seksuaali- ja lisääntymisterveyteen liittyvästä tiedottamisesta Vanuatulla?

**Esimerkki 9.1397**

Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään, voiko Titinin peptidifragmentti toimia kliinisenä biomarkkerina lihasmassan muutoksille.", "Massaspektrometriaa käytettiin Titin-fragmentin tunnistamiseen virtsasta. Tätä Titin-sekvenssiä vastaan kasvatettiin vasta-aine, ja sitä käytettiin seerumissa tapahtuvaa mittausta varten tarkoitetun kilpailevan ELISA-määrityksen kehittämiseen. Sen entsymaattisen alkuperän tunnistamiseksi käytettiin rottien kudosuutteita useiden kiinnostavien proteaasien läsnäollessa tai puuttuessa. Biologisen ja kliinisen merkityksen arvioimiseksi käytettiin deksametasonin (DEX) aiheuttaman lihasatrofian rotta-mallia ja 56 päivän vuodelepotutkimusta ihmisellä tärinähoidon kanssa ja ilman tärinähoitoa.", "Kehitettiin teknisesti kestävä ELISA-analyysi, jolla mitataan Titin-fragmenttia ihmisen virtsasta tunnistettua Titin-peptidifragmenttia vastaan. Fragmentin osoitettiin syntyvän ensisijaisesti Titinin MMP-2:n pilkkomana. Rotan lihaksen DEX:n aiheuttamassa atrofian mallissa Titin-MMP2-fragmentti väheni DEX-hoidon alussa ja lisääntyi merkittävästi myöhemmin DEX:n antamisen aikana. Ihmisen vuodelepoa koskevassa tutkimuksessa Titin-MMP2-fragmentti väheni aluksi 11,9 (±3,7) prosenttia yhden vuorokauden vuodelevon jälkeen ja lisääntyi sitten vähitellen päätyen 16,4 (±4,6) prosentin lisäykseen 47. päivänä.

**Tulos**

Kuvastaako MMP-2:n hajottaman titiinifragmentin mittaaminen seerumissa atrofian aiheuttamia muutoksia lihaksen liikevaihdossa?

**Esimerkki 9.1398**

On ehdotettu, että hepatiitti B -viruksen (HBV) A1-alatyypin infektiot ovat lieviä ja että lääkeresistenssin riski on pieni niillä potilailla, joilla on ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama infektio ja jotka saavat lamivudiinia sisältävää antiretroviraalista hoitoa (ART) ilman tenofoviiria Afrikassa.', 'HBV:n alatyypin A1 koinfektion virologista ilmenemistä tutkittiin 12 kuukauden ajan HIV-positiivisilla aikuisilla, jotka aloittivat stavudiini/lamivudiini/nevirapiini -hoitoa Malawissa, käyttäen Sanger-, syvä-, klooni- ja yksittäistä täysgenomisekvensointia HBV:n resistenssiin liittyvien mutaatioiden (RAM-mutaatioiden) herkkää karakterisointia varten.', '1117 tutkittavan joukossa oli 133 henkilöä (12 %), joista 133 (12 %) oli testattu HBsAg-positiivisiksi. ART:n aloittamisen jälkeen pysyvyysprosentti oli 96/133 (72 %) 6 kuukauden kohdalla ja 54/133 (41 %) 12 kuukauden kohdalla. Viimeisen saatavilla olevan seurantatutkimuksen perusteella 92/96 (96 %) koehenkilöä saavutti HIV-1 RNA:n <40 kopiota/ml, 48/96 (50 %) HBV-DNA:n <14 IU/ml ja 24/96 (25 %) sai HBV RAM:n. Kuuden kuukauden kohdalla M204I havaittiin 8/46:llä (17 %) ja 16/17:llä (94 %) koehenkilöllä Sanger- ja syväsekvensoinnilla. Kaikilla vireemisillä potilailla oli 12 kuukauden kohdalla useita resistenssi- ja kompensoivia mutaatioita, jotka esiintyivät samanaikaisesti samassa HBV-genomissa. Verrattaessa HBeA-positiivisia (67/133, 50 %) ja HBeAg-negatiivisia tutkittavia, 64/67 (96 %) vs. 35/66 (55 %) potilailla oli lähtötilanteessa HBV-DNA > 2000 IU/ml (P = .0006), 39/47 (17 %) vs. 9/49 (82 %) potilailla HBV-DNA:n havaitseminen jatkui seurannan aikana (P < .0001) ja 23/47 (49 %) vs. 2/49 (4 %) potilailla oli HBV-RAM-mutaatioita (P < .0001). Lähtötilanteen HBV-DNA-tasot olivat mediaani 8,1 vs. 5,3 log10 IU/ml henkilöillä, joilla oli hoidosta johtuvia RAM-tapauksia, verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut hoidosta johtuvia RAM-tapauksia (P < .0001).

**Tulos**

Onko hepatiitti B -viruksen A1-subgenotyypin infektiolle ominaista korkea replikaatiotaso ja nopea lääkeresistenssin kehittyminen HIV-positiivisilla aikuisilla, jotka saavat ensilinjan antiretroviraalista hoitoa Malawissa?

**Esimerkki 9.1399**

Kun seuraavan sukupolven sekvensoinnista (NGS) tulee merkittävä sekvensointialusta kliinisissä diagnostisissa laboratorioissa, on ratkaisevan tärkeää tunnistaa artefaktit, jotka muodostavat lähtötason kohinaa ja voivat häiritä matalan tason geenimutaatioiden havaitsemista. Tämä on erityisen tärkeää sovelluksissa, jotka edellyttävät ultrasensitiivistä havaitsemista, kuten kiinteiden kasvainten molekulaarinen uusiutuminen ja syövän varhainen havaitseminen. Havaitsimme hiljattain, että C:G\xa0>\xa0T:A-mutaatioiden esiintymistiheys on ~10-kertainen taustakohinatasoon verrattuna sekä villityyppisessä perifeerisessä veressä että formaliiniin kiinnitetyissä parafiiniin sulautetuissa näytteissä. Oletimme, että nämä saattavat edustaa sytosiinin deaminaatiotapahtumia, joita on havaittu muilla alustoilla.", "Tämän hypoteesin testaamiseksi esikäsittelimme näytteet urasiili-N-glykosylaasilla (UNG). Lisäksi testataksemme, voisiko osa sytosiinin deaminaatiosta olla laboratorion artefakti, simuloimme polymeraasiketjureaktion termosyklointiin liittyvää lämpöä altistamalla näytteet termosyklointiin ilman polymeraasia. Yleisen UNG-esikäsittelyn turvallisuuden testaamiseksi testasimme tunnetusti positiivisia näytteitä, jotka oli käsitelty UNG:llä.", "UNG-esikäsittely vähensi merkittävästi näiden mutaatioiden esiintymistiheyttä, mikä on johdonmukaista sytosiinideaminaation biologisen lähteen kanssa. Simuloidut termosyklillä lämmitetyt näytteet osoittivat merkittävästi lisääntyneitä C:G\xa0>\xa0T:A-mutaatioiden taajuuksia ilman, että muut perusemäsvaihtelut olisivat vaikuttaneet. Näytteet, joissa oli tunnettuja mutaatioita, eivät heikentäneet kykyämme havaita niitä UNG-käsittelyn jälkeen.

**Tulos**

Onko sytosiinin deaminaatio merkittävä syy seuraavan sukupolven sekvensoinnissa esiintyvään peruskohinaan?

**Esimerkki 9.1400**

Ihmisen terveen ihon pH-arvo on noin 5. Ihon puhdistaminen saippualla nostaa ihon pH-arvoa, joka palaa happamalle tasolle muutaman tunnin kuluessa. Pitkään saippualla tapahtuvan ihonpuhdistuksen vaikutukset pH:n säätelyjärjestelmään ovat kuitenkin vielä epäselviä.", "Vertailimme ihon pH:ta saippuapohjaisen puhdistusaineen ja miedon happaman puhdistusaineen käyttäjien välillä ennen puhdistusta ja sen jälkeen.", "Tässä tutkimuksessa oli kaksi koehenkilöryhmää, joista toinen ryhmä oli käyttänyt saippuapohjaista puhdistusainetta yli 5 vuotta ja toinen ryhmä oli käyttänyt miedon happaman puhdistusaineen puhdistusainetta yli 5 vuoden ajan. Kunkin koehenkilön kyynärvarren sisäpuolelta mitattiin pH ennen puhdistusta ja 6 tunnin ajan sen jälkeen, kun se oli puhdistettu saippuapalalla.", "Näiden kahden ryhmän ihon pH:ssa ei ollut eroja ennen puhdistusta, välittömästi puhdistuksen jälkeen tai pH:n palautumisnopeudessa 6 tunnin ajan.

**Tulos**

Vaikuttaako saippuan pitkäaikainen käyttö ihmisen ihon pH:n ylläpitomekanismiin?

**Esimerkki 9.1401**

Tässä tutkimuksessa selvitimme aliskireenin mahdollista vaikutusta sileiden lihassolujen (SMC) migraatioon vasteena proreniinille.", "Viljeltyjä ihmisen SMC:tä inkuboitiin angiotensiinigeenillä (ANG) (1,5 × 10(-7)M) ja kasvavilla aliskireenipitoisuuksilla (10(-6)-10(-5)M). SMC:n migraatio arvioitiin 24 tunnin kuluttua Boydenin kammion kemotaktisella määrityksellä käyttäen kemotaktisena tekijänä proreniinia (10(-8)M). Aliskireenin vaikutus RhoA- ja Rac-aktiivisuuteen määritettiin myös G-LISA-määrityksellä ja lamellipodioiden muodostuminen rodamiini-falloidiinivärjäyksellä. Solujen morfologian muutokset rekisteröitiin reaaliaikaisesti iCelligence-järjestelmällä.", "Aliskireeni määritti 10(-5)M:n annoksella merkittävän eston proreniinin indusoimalle SMC:n migraatiolle (-66,4 ± 18,1 %; p < 0,05), kun taas kemotaktisena aineena käytettiin PDGF-BB:tä, merkittävää vaikutusta ei havaittu. Aliskireeni vähensi myös Rac-GTP-tasoja vasteena proreniinille (-54,2 ± 5,4 %) vaikuttamatta RhoA-GTP-tasoihin. Lopuksi, aliskireeni esti sekä lamellipodian muodostumisen että morfologiset muutokset, jotka proreniini aiheutti, ilman merkittävää vaikutusta PDGF-BB:n aktiivisuuteen.

**Tulos**

Estääkö aliskireeni ihmisen aortan sileiden lihassolujen migraatiota?

**Esimerkki 9.1402**

Tavoitteenamme oli kuvata vorikonatsolipitoisuuksien ja CYP2C19-diplotyyppien välistä yhteyttä lasten syöpäpotilailla, mukaan lukien lapset, joilla on homotsygootti CYP2C19\*17 gain-of-function -alleeli.", "Lineaarisella sekavaikutusmallilla verrattiin vorikonatsolin annoskorjattuja läpimurtopitoisuuksia (n = 142) CYP2C19-diplotyyppien välillä 33 potilaalla (iältään 1-19 vuotta). Vorikonatsolin farmakokinetiikkaa kuvattiin kahden komponentin mallilla, jossa oli Michaelis-Mentenin eliminaatio.", "Ikä (p = 0,05) ja CYP2C19-diplotyyppi (p = 0,002) olivat yhteydessä vorikonatsolipitoisuuksiin. CYP2C19\*17-homotsygootit eivät koskaan saavuttaneet terapeuttisia pitoisuuksia, ja niiden annoskorjatut vorikonatsolipitoisuudet olivat pienempiä (mediaani 0,01 μg/ml/mg/kg; p = 0,02) kuin CYP2C19\*1-homotsygoottien (mediaani 0,07 μg/ml/mg/kg). Mallinnus osoittaa, että suuremmat annokset voivat tuottaa terapeuttisia pitoisuuksia nuoremmilla lapsilla ja niillä, joilla on CYP2C19\*17/\*17-diplotyyppi.

**Tulos**

Vaihtelevatko vorikonatsolin plasmapitoisuudet immuunipuutteisilla lapsipotilailla CYP2C19-diplotyyppien mukaan?

**Esimerkki 9.1403**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, vaikuttavatko kolesterolitasot lääkeaineen kuljettajien ilmentymiseen ja toimintaan ja voivatko statiinihoidot muuttaa tätä vähentämällä plasman matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolipitoisuuksia.", "OATP1B1:n, ABCB1:n ja ABCG2:n mRNA:n ilmentymistä ja toimintaa arvioitiin terveiden henkilöiden ja familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC) ennen statiinihoitoa ja statiinihoidon jälkeen reaaliaikaisella PCR:llä ja virtaus-sytometrisellä määrityksellä. Arvioitiin statiinialtistuksen ja kolesterolin vähentämisen vaikutuksia PBMC:ssä ja solulinjoissa.", "ABCG2:n ilmentyminen ja aktiivisuus oli FH-potilaiden PBMC:ssä 2-kertainen ja 26-kertainen terveisiin verrattuna (p < 0,001 molempien osalta). Statiinihoito vähensi ABCG2:n ilmentymistä ja toimintaa FH-potilailla. Kolesterolin poistaminen ex vivo vähensi ABCG2:n ilmentymistä PBMC:ssä ja vähensi ABCG2:n aktiivisuutta maksan ja paksusuolen soluissa.

**Tulos**

Ovatko ABCG2:n , mutta ei ABCB1:n tai OATP1B1:n, ilmentyminen ja aktiivisuus yhteydessä kolesterolitasoihin: in vitro- ja in vivo -kokeiden todisteet?

**Esimerkki 9.1404**

Onko teini-ikäisillä tytöillä, joilla on ollut kuukautisten epäsäännöllisyyttä ja/tai kohonneita androgeenipitoisuuksia nuoruusiässä, lisääntynyt riski sairastua munasarjojen monirakkulatautioireyhtymään (PCOS) ja/tai hedelmättömyyteen myöhemmin aikuisiässä?

**Tulos**

Ovatko epäsäännölliset kuukautiset ja hyperandrogeenisuus nuoruusiässä yhteydessä polykystiseen munasarjaoireyhtymään ja hedelmättömyyteen myöhemmällä iällä : Pohjois-Suomen syntymäkohortti 1986 -tutkimus?

**Esimerkki 9.1405**

Glioblastooman (GBM) nykyiseen vakiohoitoon kuuluu leikkauksen, sädehoidon ja temotsolomidi-sytostaattihoidon yhdistelmä, mutta tällä hoidolla ei saavuteta pitkäaikaista kasvaimen hallintaa. Temotsolomidiresistenssi johtuu suurelta osin DNA:n korjausentsyymin MGMT:n ilmentymisestä; uudet todisteet viittaavat kuitenkin siihen, että MSH6:n ja muiden epäsovitusta korjaavien proteiinien inaktivaatiolla on tärkeä rooli temotsolomidiresistenssissä. Tässä tutkimme endogeenisia MSH6-mutaatioita GBM:ssä, anaplastisessa oligodendrogliaalisessa kasvainkudoksessa ja vastaavissa aivokasvaimen käynnistävissä solulinjoissa (BTIC).", "MSH6-sekvenssi ja MGMT-promoottorin metylaatio määritettiin ihmisen kasvainnäytteistä ja BTIC:istä. Herkkyyttä temotsolomidille arvioitiin in vitro käyttäen BTIC:iä ilman O(6)-bentsyyliguaniinia ja sen läsnä ollessa MGMT:n poistamiseksi. MGMT:n ja MSH6:n tilan vaikutusta in vivo -herkkyyteen temotsolomidille arvioitiin käyttämällä kallonsisäisiä BTIC-ksenotransplantaatteja.", "Tunnistimme 11 aiemmin raportoimatonta mutaatiota MSH6:ssa yhdeksässä eri glioomanäytteessä ja kuudessa paritetussa aikuispotilaiden BTIC-linjassa. Lisäksi MSH6-mutaatioita todettiin kolmessa oligodendroglioomissa ja kahdessa hoitoa saaneessa glioomissa, joista molemmista ei ole aiemmin raportoitu. Näiden mutaatioiden todettiin vaikuttavan BTIC-taudin herkkyyteen temotsolomidille sekä in vitro että in vivo, riippumatta MGMT-promoottorin metylaatiotilanteesta.

**Tulos**

Vaikuttavatko uudet MSH6-mutaatiot hoitoa saaneessa glioblastoomassa ja anaplastisessa oligodendroglioomassa temotsolomidiresistenssiin MGMT-promoottorin metylaatiosta riippumatta?

**Esimerkki 9.1406**

Tässä tutkimuksessa tutkitaan veriryhmän ja munasarjojen reservin välistä yhteyttä.", "Munasarjojen reservin indeksinä käytettiin naisia, joiden follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuus oli ≥10 mIU/ml varhaisessa follikkelivaiheessa, jolloin munasarjojen reservi oli alentunut. Tässä prospektiivisessa tutkimuksessa arvioitiin varhaisen follikulaarivaiheen seerumin FSH- ja estradiolipitoisuudet ja veriryhmät 500 potilaalla, jotka otettiin vastaan terveysministeriön Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospitalin lapsettomuusosastolle tammikuun 2012 ja kesäkuun 2012 välisenä aikana. Naiset, joiden seerumin FSH-taso oli <10 mIU/ml, muodostivat ryhmän I ja naiset, joiden seerumin FSH-taso oli ≥10 mIU/ml, muodostivat ryhmän II. Veriryhmien esiintyvyys kussakin ryhmässä ja niiden yhteys munasarjojen reserviin analysoitiin.", "500 potilaasta 438 naista kuului ryhmään I ja 62 naista ryhmään II.", "500 potilaasta 438 naista kuului ryhmään I ja 62 naista ryhmään II. Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa veriryhmien osuuksissa (p=0,69), tämä ei muuttunut ikäkorjauksen jälkeen (p=0,77). A-antigeenin esiintyminen (A- ja AB-veriryhmissä) (p=0,91), veriryhmä O (p=0,70) ja veriryhmä B (p=0,51) eivät olleet tilastollisesti yhteydessä munasarjojen reserviin ikäkorjauksen jälkeen. Myöskään rhesustekijän ja munasarjojen reservin välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota ikäkorjauksen jälkeen (p=0,83). Ainoa tekijä, joka vaikutti munasarjojen reserviin, oli potilaiden ikä (p=0,006).

**Tulos**

Liittyykö munasarjojen reserviin vain naisen ikä eikä veriryhmä?

**Esimerkki 9.1407**

Tyypin 1 kohdun limakalvosyöpä (EC) on tyypillisesti sukupuolihormoneille herkkä; useimmat naiset, joilla on diagnosoitu EC, ovat kuitenkin jo vaihdevuodet ohittaneet. Useissa tutkimuksissa on raportoitu, että vaihdevuosien jälkeinen munasarja on hormonaalisesti aktiivinen, ja estradiolia (E2) tuotetaan munasarjoissa jopa 10 vuotta vaihdevuosien jälkeen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, vaikuttaako munasarjojen sukupuolisteroidituotanto tyypin 1 EC:n patogeneesiin.", "Kyseessä oli prospektiivinen tutkimus, johon osallistui 53 EC:n vuoksi hoidettua naista (28 tapausta tyypin 1 tautia ja 25 tapausta tyypin 2 tautia). Seeruminäytteet kerättiin osallistujien perifeerisistä laskimoista ja munasarjojen laskimoista, joille oli tehty molemminpuolinen oophorektomia. Sukupuolisteroidihormonitasot ja hormonaalinen miljöö kohdunkaulan sytologiassa arvioitiin kypsymisarvona (MV). Lisäksi arvioitiin histologisesti munasarjan strooman hyperplasian aste.", "Vaikka perifeeristen laskimoiden E2-tasoissa ei ollut merkittäviä eroja [8,2 (5,1-12,4) vs. 7,4 (5.1-11,7) pg/ml, vastaavasti; P < 0,05], potilailla, joilla oli tyypin 1 EC, oli korkeampi E2-taso munasarjalaskimossa kuin potilailla, joilla oli tyypin 2 EC [25 (13,8-42,5) vs. 15 (10,0-23,0) pg/ml, vastaavasti; P < 0,05]. Ryhmien välillä ei myöskään ollut merkittäviä eroja munasarjojen strooman kohtalaisen tai voimakkaan hyperplasian määrässä; munasarjojen kuoren paksuus osoitti kuitenkin korrelaatiota munasarjojen E2-tason kanssa. Lisäksi MV korreloi voimakkaasti munasarjojen E2-tason kanssa, mutta ei perifeerisen E2-tason kanssa.

**Tulos**

Onko postmenopausaalisilla potilailla, joilla on tyypin 1 endometriumsyöpä, kohonnut seerumin estradiolipitoisuus munasarjassa?

**Esimerkki 9.1408**

Penehyklidiinihydrokloridi (PHC) on uusi antikolinerginen lääke, jolla on osoitettu olevan hyvä parantava vaikutus sepsikseen. Beeta-arrestiinien on osoitettu olevan tärkeässä roolissa sepsiksessä. Tässä tutkimuksessa tutkitaan PHC:n vaikutuksia keuhkojen mikrovaskulaariseen läpäisevyyteen ja beeta-arrestiinien ilmentymiin keuhkovauriossa, joka on aiheutettu CLP-menetelmällä (cecal ligation and puncture).", "Kolmekymmentä tervettä naaraspuolista hiirtä jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään (n = 10 kutakin): näennäisleikkausryhmä (kontrolliryhmä), CLP-ryhmä (CLP-ryhmä) ja PHC 0,45 mg/kg -ryhmä (PHC-ryhmä). PHC-ryhmässä hiirille annettiin vatsansisäinen injektio PHC 0,45 mg/kg 1 h ennen leikkausta. Kahden muun ryhmän hiiret saivat vatsakalvon sisäisen injektion samaa määrää normaalia suolaliuosta. Seerumi ja bronkoalveolaarinen huuhteluneste kerättiin 12 tunnin kuluttua leikkauksesta keuhkojen läpäisevyysindeksin tutkimiseksi. Keuhkokudosnäytteet kerättiin myosiinikevytketjukinaasin (MLCK), vaskulaarisen endoteelikadheriinin (VE-kadheriini), vaskulaarisen soluadheesiomolekyylin 1 (VCAM-1), myeloperoksidaasin (MPO), NF-κB:n ja beeta-arrestiinien ilmentymien tutkimiseksi.', 'Kontrolliryhmään verrattuna keuhkojen mikrovaskulaarinen läpäisevyys, MPO-aktiivisuus, NF-κB-, VCAM-1- ja MLCK-ekspressiot lisääntyivät merkitsevästi, kun taas VE-kadheriinin ja beeta-arrestiinin proteiini-ekspressiot vähenivät selvästi CLP-ryhmässä. Lisäksi CLP-ryhmään verrattuna PHC-ryhmässä keuhkojen mikroverisuonten läpäisevyys, MPO-aktiivisuus, NF-κB-, VCAM-1- ja MLCK-ekspressiot vähenivät selvästi ja VE-kadheriinin ja beeta-arrestiinien ekspressiot lisääntyivät.

**Tulos**

Vähentääkö penisyklidiinihydrokloridi keuhkojen mikrovaskulaarista läpäisevyyttä säätelemällä beeta-arrestiinejä hiiren cecal ligation and puncture -mallissa?

**Esimerkki 9.1409**

Tutkitaan antiangiogeenisen monoterapian ja valodynaamisen hoidon (PDT) vaikutusta verkkokalvon morfologiaan ja analysoidaan ennustavia biomarkkereita näkötuloksen ja uusintakäsittelyn tiheyden kannalta neovaskulaarisessa ikään liittyvässä makuladegeneraatiossa (nAMD).", "Arvioitiin 255 MONT BLANC -tutkimukseen osallistunutta potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan tarpeen mukaan ranibitsumabi-monoterapiaa tai yhdistelmähoitoa (verteporfiini PDT ja ranibitsumabi). Tulosmittareihin kuuluivat näöntarkkuus, optisella koherenssitomografialla arvioitu verkkokalvon morfologia ja uusintakäsittelyjen tiheys.", "Niiden kuvien osuus, joissa näkyi verkkokalvon sisäisiä kystia (IRC) tai subretinaalista nestettä (SRF), väheni voimakkaammin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä kuin monoterapiaa saaneessa ryhmässä. Pigmenttiepiteelin irtaumat (PED) vähenivät merkittävästi vain yhdistelmäryhmässä. Potilailla, joilla oli IRC, oli alun perin heikoin näkövamma, ja IRC:llä oli vahvin negatiivinen ennustearvo toiminnallisen paranemisen suhteen molemmissa ryhmissä. SRF:llä oli ennustearvo suuremmalle ranibitsumabi-injektioiden määrälle (yhdistelmäryhmässä +0,9, monoterapiassa +0,8) ja suuremmalle PDT-hoitojen määrälle yhdistelmäryhmässä (+0,3). PED oli yhteydessä suurempaan ranibitsumabi-injektioiden määrään vain monoterapian ryhmässä (+1,2).

**Tulos**

Ovatko verkkokalvon sisäiset kystat merkittävin ennusteellinen biomarkkeri neovaskulaarisessa ikään liittyvässä makuladegeneraatiossa hoitostrategiasta riippumatta?

**Esimerkki 9.1410**

Parkinsonin tautia sairastaville, joille kehittyy dementia, on ominaista huono elämänlaatu. PD:n lievän kognitiivisen heikentymisen (PD-MCI) ja elämänlaadun välinen suhde ei ole yhtä selvä. Tämän vuoksi tutkimme kognitiivisen heikentymisen eriasteisten ilmenemismuotojen vaikutusta elämänlaatuun kohortissa, joka koostui ei-dementoituneista potilaista, joilla on varhaisessa vaiheessa todettu Parkinson-potilaiden tauti.", "Potilaat, joilla oli äskettäin diagnosoitu Parkinson-potilaiden tauti (n = 219), ja iän ja sukupuolen suhteen sopiva terveiden kontrollihenkilöiden ryhmä (n = 99) suorittivat neuropsykologisia testejä, minkä lisäksi he suorittivat elämänlaatua arvioivia asteikoita (Parkinson-potilaiden elämänlaatua arvioiva asteikko PDQ-39), masennusta, unta ja neuropsykiatrisia oireita arvioivat asteikot sekä suorittivat kliinisen tutkimuksen. PD-MCI:n määrittelyssä ja luokittelussa käytettiin Movement Disorder Societyn kriteerejä.", "Osallistujat, joilla oli PD-MCI, olivat huomattavasti vanhempia kuin ne, joilla oli normaali kognitio, heillä oli vaikeampia motorisia oireita, he saivat enemmän pisteitä masennuksesta ja heidän elämänlaatunsa oli huonompi. Logistinen regressio osoitti, että lievä kognitiivinen heikentyminen oli muista tekijöistä riippumatta huonomman elämänlaadun indikaattori. Kun kognitiivinen suorituskyky oli 2,0 standardipoikkeamaa (SD) alle normatiivisten tietojen, PD-MCI:n määrittelyn raja-arvona käytettiin PD-MCI:tä sairastavien potilaiden ja niiden potilaiden, joilla oli normaali kognitio, välillä oli merkittävä ero elämänlaadun pistemäärissä. Potilailla, joilla oli lievempi lievä kognitiivinen heikkeneminen, ei ollut merkittäviä eroja elämänlaadussa.

**Tulos**

Vaikuttaako lievän kognitiivisen heikentymisen vaikeusaste Parkinsonin taudin alkuvaiheessa huonompaan elämänlaatuun?

**Esimerkki 9.1411**

Geeni p8 kuvattiin alun perin haimakudoksessa akuutin kokeellisen haimatulehduksen aikana, joka on sairaus, jolle on ominaista systeeminen immuunivaste. Vaikka varhaiset raportit viittasivat siihen, että p8 vaikuttaa leukosyyttien migraatioon akuutin haimatulehduksen (AP) aikana, ei ole tehty tutkimuksia, jotka paljastaisivat sen immuunijärjestelmää säätelevät vaikutukset.', 'Tutkimme soluvälitteisen immuunijärjestelmän koostumusta naiiveissa p8:n tyrmäyshiirissä (p8(-/-)) ja vertasimme sitä vastaaviin villityyppisiin hiiriin haimatulehduksen aikana.', 'Nuorilla hiirillä ei ollut merkityksellisiä eroja perifeeristen ja pernan CD3(+)-, CD3(+)CD4(+)-, CD3(+)CD8(+)-, CD11b(+)- Gr-1(-) - ja Gr-1-solujen koostumuksessa. Kypsillä p8(-/-)-hiirillä todettiin lisääntyneitä pernan CD4CD25FoxP3-soluja, pernan sideroosia ja lisääntyneitä marginaalivyöhykkeitä pernan valkoisessa massassa. AP:n aikana perifeerinen ja pernan CD3(+) ja CD3CD4 vähenivät voimakkaammin p8(-/-)-hiirissä. P8(-/-)-hiirten pernassa oli vakava valkoisen pulpan hypoplasia ja lievä punaisen pulpan hyperplasia. Tähän liittyi merkittävästi lisääntynyt apoptoosin määrä.

**Tulos**

Aiheuttaako p8-puutos sideroosia pernassa ja lymfosyyttien apoptoosia akuutissa haimatulehduksessa?

**Esimerkki 9.1412**

Neoadjuvantti kemoterapia on vakiintunut useimpien resekoitavien ruokatorven ja ruokatorven ja mahalaukun liitoksen adenokarsinoomien hoidossa. Kemoterapian downstaging-vaikutusten arviointi ja hoitovasteen ennustaminen ovat kuitenkin edelleen haastavia, ja kasvaimen vaiheen suhteellinen merkitys ennen ja jälkeen kemoterapian on kiistanalainen.", "Analysoimme peräkkäiset ruokatorven tai ruokatorven ja mahalaukun liitoksen adenokarsinoomien resektiot, jotka tehtiin kahdessa suuren määrän syöpäkeskuksessa Lontoossa vuosina 2000-2010. Standarditutkimusten ja moniammatillisen tiimin konsensuksen jälkeen kaikille potilaille määritettiin kliininen kasvaimen vaihe ennen hoitoa, jota verrattiin patologiseen vaiheeseen kirurgisen resektion jälkeen. Eloonjäämisanalyysi tehtiin Kaplan-Meierin analyysin ja Coxin regressioanalyysin avulla.", "Mukana olleista 584 potilaasta 400 potilasta (68 %) sai neoadjuvanttia kemoterapiaa. Potilaiden, joiden kasvain oli leikattu alaspäin neoadjuvantti-sytostaattihoidon jälkeen, eloonjääminen parani verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut vastetta (P < 0,001), ja tällainen alaspäin leikattu kasvain (riskisuhde 0,43; 95 % CI 0,31-0,59) oli vahvin itsenäinen eloonjäämisen ennustaja sen jälkeen, kun oli otettu huomioon potilaan ikä, kasvaimen luokka, kasvaimen kliininen vaihe, lymfovaskulaarinen invaasio, resektiomarginaalin tila ja kirurgisen resektion tyyppi. Sytostaattihoidolla hoidettujen potilaiden paikallisen uusiutumisen (6 % vs. 13 %; P = 0,030) ja systeemisen uusiutumisen (19 % vs. 29 %; P = 0,027) osuus oli alhaisempi kuin potilaiden, jotka eivät saaneet hoitovastetta, ja Mandardin kasvaimen regressiopistemäärät olivat paremmat (P = 0,001). Eloonjäämisen määritteli vahvasti neoadjuvanttisen solunsalpaajahoidon jälkeinen vaihe, ei niinkään kliininen vaihe esittelyhetkellä.

**Tulos**

Määrittääkö kasvaimen vaihe neoadjuvanttisen kemoterapian jälkeen eloonjäämisen ruokatorven ja ruokatorven ja mahalaukun liittymän adenokarsinooman leikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.1413**

Sen selvittäminen, liittyvätkö verihiutale-spesifisen kollageenireseptorin glykoproteiini VI:n (GP6) geenivariantit toistuviin keskenmenoihin (RM).", "Geneettinen assosiaatiotutkimus.", "Kolmannen asteen sairaala.", "Yhteensä 200 naista, joilla oli ollut vähintään kolme selittämätöntä spontaania keskenmenoa ennen 20 \xa0-raskausviikkoa, ja 300 tervettä parous-naista.', 'GP6-yksinukleotidipolymorfismien (SNP:t) varianttien eli rs1671153:n, rs1654410:n, rs1654419:n ja rs1613662:n määrittäminen perustui polymeraasiketjureaktio-restriktiofragmenttipituuspolymorfismiin.', 'Genotyyppien ja haplotyyppien frekvenssejä verrattiin RM-tapausten ja kontrollihenkilöiden välillä.', 'Havaittiin, että GP6:n SNP:iden harvinaisten alleelien, nimittäin rs1671153, rs1654410, rs1654419 ja rs1613662, esiintyvyys oli huomattavasti suurempi RM-tapausten keskuudessa, mikä osoittaa riskin liittyvän sikiötappioihin. Haplotyyppien yhdistelmien synergistisiä vaikutuksia arvioitiin myös, ja ne osoittivat, että neljä haplotyyppiä G-T-G-G, T-C-A-A, G-C-G-A ja G-T-A-A olivat yleisempiä RM-tapauksissa, mikä paljasti lisääntyneen riskin sikiötappioille. In silico -analyysi osoitti, että GP6 vaikuttaa biologisiin reitteihin ja vaikuttaa merkittävästi kollageenin sitoutumiseen. Geeni-geeni-vuorovaikutusverkostoanalyysi osoitti, että GP6:lla oli yhteensä 25 vuorovaikutusta 13 geenin kanssa ihmisen genomissa.

**Tulos**

Vaikuttavatko verihiutale-spesifisen kollageenireseptorin glykoproteiini VI -geenin variantit toistuviin raskaudenkeskeytyksiin?

**Esimerkki 9.1414**

Tässä tutkimuksessa verrattiin 1-prosenttisen testosteroniliuoksen kerta-annoksen farmakokinetiikkaa sen jälkeen, kun sitä oli levitetty käsivarren sisäosaan tai kainaloon transdermaalisen testosteronihoidon levityskohteina.", "Terveet, ei-raskaana olevat, premenopausaaliset 18-45-vuotiaat naiset, joiden painoindeksi oli 20-28 kg/m(2), osallistuivat yhden keskuksen avoimeen satunnaistettuun kaksisuuntaiseen ristikkäistutkimukseen. Seerumin testosteronin kokonaispitoisuus (TT), vapaan testosteronin pitoisuus (fT) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin pitoisuudet mitattiin. Seerumin TT:stä ja fT:stä määritettyihin farmakokineettisiin parametreihin kuuluivat seerumin pitoisuus-aikakäyrän alapuolella oleva pinta-ala nollasta (ennen annostelua) 72 tuntiin annostelun jälkeen (AUC0-72), Cmax ja Tmax. TT:n ja fT:n seerumipitoisuuksista tehtiin kuvailevia tilastoja kunkin paikan osalta. ANOVA tehtiin AUC0-72:lle ja Cmax:lle.", "1-prosenttisen testosteroniliuoksen kerta-annos, joka annosteltiin käsivarren sisäosaan ja kainaloon, aiheutti TT:n ja fT:n selvän nousun. TT:n ja fT:n hitaampaa ja pienempää kasvua havaittiin sisäkäden käsivarren käsittelyn jälkeen. Perusviivakorjattujen AUC-aikakäyrien perusteella 1 %:n testosteroniliuoksen biologinen hyötyosuus kasvoi 2-kertaiseksi kainalossa verrattuna sisäkäden käsivarteen.

**Tulos**

Vaikuttaako levityskohta kainaloon levitetyn paikallisen testosteronin farmakokinetiikkaan verrattuna sisäkäden käsivarteen?

**Esimerkki 9.1415**

Primaarisen hyperparatyreoosin minimaalisesti invasiivinen paratyroidektomia riippuu leikkausta edeltävästä paikannuksesta, joka tehdään yleensä ultraäänellä ja sestamibi-kuvantamisella. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, korreloivatko preoperatiiviset seerumin kalsium- ja lisäkilpirauhashormonipitoisuudet (PTH) lokalisointiherkkyyden ja positiivisen ennustearvon (PPV) kanssa.", "Tämä on retrospektiivinen analyysi prospektiivisesta tietokannasta, johon kuului 1 910 potilasta, joilla oli primaarinen hyperparatyreoosi vuosina 2002-2013 ja joille oli tehty kirurgin suorittama ultraäänitutkimus ja / tai sestamibi preoperatiivista lokalisointia varten. Ultraäänen ja sestamibin herkkyyttä ja PPV:tä analysoitiin seerumin kalsium- ja lisäkilpirauhashormonitasojen preoperatiivisen häiriöasteen mukaan.", "1 910 paratyroidektomiapotilaalla ultraääni paikallisti 1 411:llä 1 644:stä (86 %) ja sestamibi 802:lla 1 165:stä (69 %) (p < 0,01). Ultraäänen PPV oli 1 135 1 411:stä (80 %) ja sestamibin 705 802:sta (88 %) (p < 0,01). Logistisen regressioanalyysin avulla oli tilastollisesti merkitsevä positiivinen korrelaatio paikannuksen ja seerumin kalsiumin preoperatiivisen määrän välillä sekä sestamibin (odds ratio [OR] 1,21 [95 % CI 1,00-1,47; p \xa0<\xa00,05]) että ultraäänen (OR 1,29 [95 % CI 1,03-1,60; p < 0,05]) osalta. PTH:lla oli heikko, mutta tilastollisesti merkitsevä positiivinen korrelaatio sestamibin lokalisoinnin kanssa (OR 1,00 [95 % CI 1,00-1,01; p < 0,05]). PPV:n ja seerumin kalsiumin tai PTH:n välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota kummassakaan tutkimuksessa. Kun potilaat jaettiin seerumin kalsium- ja PTH-pitoisuuksien kvartiileihin ennen leikkausta, sekä ultraäänen että sestamibin lokalisointimäärät ja PPV kasvoivat korkeampien kalsium- ja PTH-pitoisuuksien myötä. Kirurgin suorittaman ultraäänitutkimuksen lokalisointiasteet olivat sestamibia korkeammat, kun kalsium- ja PTH-arvot olivat alhaisemmat. Sestamibi osoitti korkeampia PPV-arvoja kaikissa kvartiileissa.

**Tulos**

Korreloiko primaarisen hyperparatyreoosin biokemiallinen vaikeusaste sestamibin ja kirurgin suorittaman ultraäänitutkimuksen paikannustarkkuuden kanssa?

**Esimerkki 9.1416**

Viime vuosikymmenen aikana on osoitettu, että T-solureseptorin (TCR) stimulaation yhteydessä syntyy reaktiivisia happilajeja (ROS) ja että ne vaikuttavat TCR-välitteiseen signalointiin. Epäselväksi on kuitenkin jäänyt, mitä reaktiivisia lajeja tarkalleen ottaen tuotetaan, miten ROS:t syntyvät ja mikä on niiden edellytys T-solujen aktivoitumiselle, proliferaatiolle tai sytokiinituotannolle, erityisesti ihmisen primaaristen T-solujen tapauksessa. Lisäksi useat ryhmät ovat kyseenalaistaneet sen, että ROS:ia tuotetaan TCR-stimulaation yhteydessä.", "Tämän kysymyksen selvittämiseksi mittasimme erityisesti superoksidin tuotantoa TCR-ligatoinnin yhteydessä ihmisen ja hiiren primaarisissa T-lymfosyyteissä. Osoitimme, että superoksidia todellakin tuotetaan ja vapautuu solunulkoiseen tilaan. Antioksidantit, kuten superoksididismutaasi ja askorbaatti, poistivat superoksidin tuotannon, mutta yllättäen ne eivät vaikuttaneet TCR-stimuloitujen primaaristen ihmisen T-solujen aktivaatioon, proliferaatioon ja sytokiinien eritykseen. On esitetty, että T-solut tuottavat ROS:ia NADPH-oksidaasi 2:n (NOX2) kautta. Siksi tutkimme, vaikuttaako T-solujen aktivaatio NOX2-puutteisilla hiirillä (gp91phox-/-). Havaitsimme, että näiden hiirten T-soluista puuttuu kokonaan indusoituva superoksidin tuotanto, mutta niissä on normaali aktivaatiomarkkereiden ylössäätely ja proliferaatio.

**Tulos**

Tarvitaanko tCR:n käynnistämä solunulkoinen superoksidin tuotanto T-solujen aktivoitumiseen?

**Esimerkki 9.1417**

Tutkitaan LL37:n in vitro -vaikutuksia verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) ilmentymiseen ihmisen sellusoluissa ja tunnistetaan siihen liittyvä solunsisäinen signalointireitti.", "Sellusoluja, joiden läpikäynti oli 6, käsiteltiin 10 μg ml(-1) syntetisoidulla LL37:llä, ja tehtiin inhibitiomääritys MAPK- tai NF-κB-estäjillä mahdollisen signalointireitin määrittämiseksi. VEGF mRNA-, VEGF-proteiini- ja fosforyloidun ERK1/2:n tasot määritettiin vastaavasti reaaliaikaisella PCR:llä, ELISA:lla ja Western blotilla. Tiedot analysoitiin t-testien avulla.", "LL37 lisäsi merkittävästi sekä VEGF:n mRNA- että proteiinitasoja sellusoluissa (P < 0,01). Esikäsittely ERK-kinaasi-inhibiittorilla kuitenkin vaimensi nämä lisäykset. Lisäksi inhibiittori esti LL37:n aiheuttaman ERK1/2-fosforylaation.

**Tulos**

Indusoiko lL37 VEGF-ekspressiota hammasytimen soluissa ERK-signaalin välityksellä?

**Esimerkki 9.1418**

Vulvassyöpään tiedetään kaksi etiologista reittiä, ihmisen papilloomaviruksen (HPV) ja TP53:n aiheuttama reitti, mutta myös muilla geneettisillä muutoksilla voi olla merkitystä. Tutkimuksia muiden somaattisten mutaatioiden esiintymisestä vulvasyövässä kuin TP53:n osalta on tehty vain vähän. Tässä tutkimuksessa selvitimme geneettisten mutaatioiden esiintyvyyttä 107:ssä vulvan levyepiteelisolusyövässä (VSCC).', 'Yhteensä 107 parafiiniin upotettua kudosnäytettä pääasiassa kirurgisesti hoidetuista VSCC:istä testattiin HPV-infektion varalta ja seulottiin mutaatioiden varalta 14 geenissä (BRAF, CDKN2A(p16), CTNNB1, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FOXL2, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PPP2R1A, PTEN ja TP53) käyttäen Sangerin sekvensointia ja massaspektrometriaa.', 'Mutaatioita havaittiin 7 geenissä. 107 VSCC:stä 66 kasvaimessa (62 %) oli vähintään yksi mutaatio (TP53=58, CDKN2A(p16)=14, HRAS=10, PIK3CA=7, PPP2R1A=3, KRAS=1, PTEN=1). Mutaatioita esiintyi eniten HPV-negatiivisissa näytteissä. Viiden vuoden elossaolo oli merkittävästi huonompi potilailla, joilla oli mutaatio (47 % vs. 59 %, P=.035), ja HRAS-mutaatioita kantavien potilaiden vaikutus oli suuri.

**Tulos**

Ovatko cDKN2A ( p16 ) ja HRAS usein mutatoituneita vulvan levyepiteelisolusyövässä?

**Esimerkki 9.1419**

Määrittää yhteys silmän auringonvalon altistumisen, mitattuna sidekalvon ultravioletti- (UV) autofluoresenssilla, ja myooppisen taittovirheen välillä nuorilla aikuisilla.', 'Poikkileikkaustutkimus.', 'setting: Väestöpohjainen kohortti Länsi-Australiassa. study population: Yhteensä 1344 pääosin valkoihoista 19-22-vuotiasta henkilöä Länsi-Australian raskauskohortin (Raine) silmäterveystutkimuksessa (Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Eye Health Study). havainnointimenetelmät: Silmänpohjan ultraviolettikuvaus, osallistujakyselylomake. tärkeimmät tulosmittarit: Myooppisen taittovirheen esiintyvyys (sfäärinen ekvivalentti alle -0,50 dioptriaa) ja sidekalvon ultravioletti-autofluoresenssin pinta-ala millimetreinä(2).", "Myooppisen taittovirheen ja silmän aurinkoaltistuksen välillä oli käänteinen suhde, ja myopian esiintyvyys oli yli kaksinkertainen sidekalvon autofluoresenssin alimmassa kvartiilissa verrattuna ylimpään kvartiiliin (33,0 % vs. 15,6 %). Autofluoresenssin mediaanipinta-ala oli merkitsevästi pienempi likinäköisillä kuin ei-likinäköisillä (31,9 mm(2) vs. 47,9 mm(2), P < .001). Nämä erot säilyivät merkittävinä, kun ikä, sukupuoli, vanhempien myopian esiintyminen ja tutkittavan koulutustaso oli korjattu. Korjaavien linssien käyttö ei selittänyt likinäköisillä havaittua pienempää sidekalvon autofluoresenssia.

**Tulos**

Onko nuorten aikuisten likinäköisyys käänteisesti yhteydessä silmän auringolle altistumisen objektiiviseen merkkiaineeseen : Länsi-Australian Raine-kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.1420**

Akroleiini on reaktiivinen aldehydi, jota esiintyy runsaasti hiilen, puun, paperin ja tupakansavussa. Sitä syntyy myös endogeenisesti lipidiperoksidaatiossa ja aminohappojen hapettumisessa myeloperoksidaasissa. Eläimillä akroleiinialtistukseen liittyy verenkierron sukusolujen suppressio sekä tromboosin ja aterogeneesin lisääntyminen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, liittyykö akroleiinialtistus ihmisillä myös lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautiriskiin.", "Akroleiinialtistusta arvioitiin 211:llä Louisville Healthy Heart Study -tutkimuksen osallistujalla, joilla oli kohtalainen tai korkea (sydän- ja verisuonitautiriski), mittaamalla tärkeimmän akroleiinimetaboliitin, 3-hydroksipropyylimerkaptuurihapon (3-HPMA), pitoisuudet virtsassa. Akroleiinialtistumisen ja CVD-riskin parametrien välisen yhteyden arvioimiseksi käytettiin yleistettyjä lineaarisia malleja, jotka mukautettiin mahdollisten demografisten häiriötekijöiden suhteen. Virtsan 3-HPMA-pitoisuudet olivat korkeammat tupakoitsijoilla kuin tupakoimattomilla, ja ne korreloivat positiivisesti virtsan kotiniinipitoisuuksien kanssa. Virtsan 3-HPMA-pitoisuudet olivat käänteisesti yhteydessä sekä varhaisten (AC133(+)) että myöhäisten (AC133(-)) verenkierron angiogeenisten solujen pitoisuuksiin. Sekä tupakoitsijoilla että tupakoimattomilla 3-HPMA-pitoisuudet olivat positiivisessa yhteydessä sekä verihiutale- ja leukosyyttiaggregaattien lisääntyneisiin pitoisuuksiin että Framinghamin riskipisteytykseen. 3-HPMA:n ja plasman fibrinogeenin välillä ei havaittu yhteyttä. C-reaktiivisen proteiinin tasot olivat yhteydessä 3-HPMA-tasoihin vain tupakoimattomilla.

**Tulos**

Liittyykö akroleiinialtistus lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautiriskiin?

**Esimerkki 9.1421**

Ihmisen hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) heterogeenisuus edistää uusiutumista ja resistenssiä hoitoja vastaan. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on raportoitu, että HCC voi olla peräisin aikuisten hepatosyyttien ja hepatoblastien lisäksi myös maksan kantasoluista/progenitaattoreista. Tässä yhteydessä HepaRG-solut voivat olla sopiva solumalli syöpäkantasolujen/progenitorisolujen ja kasvaimesta peräisin olevien hepatosyyttien kaltaisten solujen retrodifferentioitumisen tutkimiseen. Ne erilaistuvat nimittäin hepatosyyttien ja sappisolujen kaltaisiksi soluiksi. Lisäksi kasvaimesta peräisin olevat HepaRG-hepatosyytin kaltaiset solut (HepaRG-tdHep) erilaistuvat sekä hepatosyytin että biliaryn kaltaisiksi soluiksi maksan esiasteen kautta. Tässä tutkimuksessa raportoimme mekanismeista ja molekulaarisista vaikuttajista, jotka osallistuvat HepaRG-tdHep:n retrodifferentiaatioon bipotentteiksi esiasteiksi. Geeniekspressioprofilointia käytettiin genomimuutosten tunnistamiseen HepaRG-tdHepin retrodifferentioitumisen aikana progenitaareiksi. Osoitimme, että geeniekspressiosignatuurit, jotka liittyvät HCC:n huonon ennusteen alaluokkaan, proliferatiivisiin esiasteisiin tai alkion kantasoluihin, olivat merkittävästi rikastuneet HepaRG-tdHep:stä peräisin olevissa HepaRG:n esiasteissa. HepaRG-tdHep:n retrodifferentiaatio tapahtuu transformoivan kasvutekijä beeta 1:n (TGFβ1) ja tulehduksellisten sytokiinien (esim. tuumorinekroositekijä alfa [TNFα] ja interleukiini 6:n [IL6]) välityksellä. TNFα:n, IL6:n ja TGFβ:n aktivoitumisreitteihin liittyvät merkit indusoituvat retrodifferentioitumisen ensimmäisen tunnin aikana. Lisäksi näiden signaalireittien spesifisen aktivoinnin tai estämisen avulla voitiin todeta, että TNFα ja IL6 vaikuttavat osaltaan maksaspesifisen merkkiaineilmaisun häviämiseen ja että TGFβ1 indusoi HepaRG-tdHep:n epiteeli-mesenkymaalisen siirtymän. Mielenkiintoista on, että histonideasetylaasin estäjä trikostatiini A estää retrodifferentioitumisprosessin, mikä avaa uusia terapeuttisia mahdollisuuksia.

**Tulos**

Edistävätkö tulehdussytokiinit kasvaimesta peräisin olevien hepatosyyttien kaltaisten solujen retrodifferentioitumista progenitorisoluiksi?

**Esimerkki 9.1422**

Nilkan ulkoiseen tukemiseen käytetään erilaisia tukirakenteita, kuten saranallisia ja saranattomia malleja. Saranoitujen nilkkatukien oletetaan mahdollistavan jalkaterän lähes vapaan dorsifleksion ja plantaarifleksion sagittaalitasossa. On kuitenkin epäselvää, vaikuttaako tämä ylimääräinen vapausaste tukivarren stabiloivaan vaikutukseen muissa liiketasoissa.", "Tutkitaan kolmen nilkkatuen dynaamista ja passiivista stabiloivaa vaikutusta, kaksi saranoitua mallia, jotka mahdollistavat vapaan plantaarifleksion ja dorsifleksion sagittaalitasossa, ja yksi nilkkatuki, jossa ei ole saranaa.", "Ristiintaulukointitutkimus.", "Yliopiston liikkeenanalyysilaboratorio.", "University Movement Analysis Laboratory".', 'Seitsemäntoista tervettä vapaaehtoista (5 naista, 12 miestä; ikä = 25,4 ± 4,8 vuotta; pituus = 180,3 ± 6,5 cm; paino = 75,5 ± 10,4 kg).', 'Aiheutimme dynaamisesti jalkaterän inversiota kallistettavalla alustalla ja passiivisesti jalkaterän liikkeitä kuuteen suuntaan mittatilaustyönä rakennetulla laitteella kolmessa tukivarsiolosuhteessa ja kontrollitilanteessa (ei tukivarsi).', 'Maksimi-inversio määritettiin dynaamisesti kengän sisään asennetulla elektrogoniometrillä. Passiivisesti aiheutetut maksimaaliset nivelkulmat mitattiin vääntömomentti- ja kulma-anturilla. Analysoimme eroja neljän nilkkatukiolosuhteen välillä (3 nilkkatukea, 1 kontrolli) kunkin riippuvan muuttujan osalta Friedmanin ja post hoc -testien avulla (P < .05).", "Jokainen nilkkatuki rajoitti dynaamisia jalkaterän käänteisliikkeitä kallistuvalla alustalla verrattuna kontrolliolosuhteeseen, kun taas vain kaksi saranoitua nilkkatukea poikkesivat toisistaan, ja suurempi liikerajoitus aiheutui Nilkka X -mallissa. Passiivinen jalkaterän inversio väheni kaikkien nilkkatukien avulla. Passiivinen plantaarifleksio oli suurempi saranallisissa malleissa verrattuna saranattomaan tukeen.

**Tulos**

Onko 3 nilkkatuen biomekaaninen vertailu vapaan rotaation kanssa ja ilman sagittaalitasossa?

**Esimerkki 9.1423**

Masennuksen remissio, joka on masennushäiriön hoidon ensisijainen tavoite, on merkittävien oireiden tai oireiden puuttuminen ja paluu normaaliin toimintakykyyn. Tuoreessa tutkimuksessa havaittiin, että aivoista peräisin olevan neurotrofisen tekijän (BDNF) taso nousi masennuslääkehoidon jälkeen remissiopotilailla. Tässä tutkimuksessa arvioitiin seerumin BDNF-tasoja MDD-potilailla, jotka saivat kroonista ylläpitohoitoa, ja verrattiin niitä remissio- ja ei-remissioryhmien välillä.", "Seerumin BDNF-tasot mitattiin 34 MDD-potilaalta ja 35 terveeltä kontrolliryhmältä. Masennuksen vaikeusaste mitattiin Hamiltonin masennusasteikolla (Ham-D). MDD-potilaat jaettiin remissio- ja ei-remissioryhmiin Ham-D:n kokonaispistemäärän raja-arvon mukaan, joka oli joko ≤7 tai ≤6.", "Seerumin BDNF-tasot erosivat merkitsevästi remissio-, ei-remissio- ja terveiden kontrolliryhmien välillä (P<0,05). Bonferronin post hoc -testi vahvisti, että seerumin BDNF-tasot olivat merkitsevästi alhaisemmat ei-remissioryhmässä kuin terveen kontrollin ryhmässä (P<0,05), mutta eivät eronneet merkitsevästi remissio- ja terveen kontrollin ryhmien välillä.".

**Tulos**

Liittyvätkö seerumin alhaisemmat aivoista peräisin olevan neurotrofisen tekijän pitoisuudet siihen, että masennuspotilailla, joilla on merkittävä masennus, ei saavuteta remissiota esitalopraamihoidon jälkeen?

**Esimerkki 9.1424**

Aivojen iskemia säätelee akvaporin-4:n ilmentymistä, lisää veri-aivoesteen (BBB) läpäisevyyttä ja aiheuttaa aivojen turvotusta. Mesenkymaaliset kantasolut (MSC) voivat tukahduttaa tulehdussytokiineja, ja niillä on suuri potentiaali iskeemisen aivohalvauksen hoidossa. MSC:n vaikutusta iskemian aiheuttaman BBB:n hajoamisen suojaamiseen ei kuitenkaan tunneta.", "Testataan, suojaako MSC-hoito BBB:n eheyttä ja tutkitaan akvaporin-4:n molekyylimekanismeja BBB:n eheydelle.", "Kahdelle sadalle kahdellekymmenellekahdeksalle aikuiselle CD1-uroshiirelle tehtiin 90 minuuttia kestävä ohimenevä keskimmäisen aivovaltimon okkluusio, ja ne saivat kallonsisäisen siirron 2 × 10(5) MSC:tä. Neurologinen vakavuusaste parani ja sekä iskemian aiheuttama aivoturvotus että BBB-vuoto vähenivät MSC-käsitellyillä hiirillä. MSC-hoito vähensi astrosyyttien apoptoosia ja esti iskemian aiheuttamaa akvaporin-4:n ylösregulaatiota. Lisäksi akvaporin-4:n pienen häiritsevän RNA:n tyrmäys aivojen iskemian jälkeen vähensi tehokkaasti akvaporin-4:n ilmentymistä, aivojen turvotusta, BBB-vuotoa ja astrosyyttien apoptoosia. Lipopolysakkaridilla (LPS) aktivoidusta mikrogliasta peräisin oleva ehdollinen väliaine lisäsi akvaporin-4:n ilmentymistä, p38- ja JNK-fosforylaatiota ja viljeltyjen astrosyyttien apoptoosia. MSC-hoito vähensi tulehdussytokiinien ilmentymistä LPS-aktivoidussa mikrogliassa ja vähensi sen jälkeen akvaporin-4:n ilmentymistä ja astrosyyttien apoptoosia. Akvaporin-4:n alentaminen viljellyissä astrosyyteissä vähensi myös apoptoosia. Käsittely p38- ja JNK-inhibiittoreilla osoitti, että p38, mutta ei JNK-signalointireitti, oli vastuussa akvaporin-4:n ylössäätelystä.

**Tulos**

Ylläpitävätkö mesenkymaaliset kantasolut veri-aivoesteen eheyttä estämällä akvaporin-4:n ylössäätelyä aivojen iskemian jälkeen?

**Esimerkki 9.1425**

Kaksiulotteista speckle tracking -ekokardiografiaa (2DSTE) on käytetty laajalti tutkimuksessa, mutta harvoin kliinisessä käytännössä, koska tietojen hankinta ja analysointi ovat aikaa vieviä. Kolmiulotteinen STE voi lyhentää tiedonhankinta- ja analysointiaikaa ja parantaa näin kliinistä vaikutusta. Tutkimme 3DSTE:n sydänlihaksen muodonmuutoksen toteutettavuutta ja vertasimme sitä 2DSTE:hen.", "Transthorakaalinen 3DSTE ja 2DSTE suoritettiin 230 aikuiselle (138 miestä, 51 ± 14 vuotta, 142 verenpainetautia sairastavaa, 10 sydämen vajaatoimintaa sairastavaa ja 78 normotensiivistä). LV:n muodonmuutoksia kuvaavat muuttujat analysoitiin EchoPAC-ohjelmistolla.", "LV:n 3D-pitkittäisanalyysi (LV longitudinal, LS) oli toteutettavissa 84,9 prosentilla tutkittavista, mikä oli vähemmän kuin 2D-analyysi (97,2 %). Ympärysmittaisen venymän (CS) ja säteittäisen venymän (RS) onnistumisprosentit olivat samankaltaisia 2D- ja 3D-tekniikoiden välillä. Kaikki 2DTE:llä ja 3DSTE:llä mitattujen rasitusten suuruudet korreloivat merkittävästi keskenään. 3D LS:n ja CS:n suuruus oli pienempi, mutta 3D RS on suurempi kuin 2DSTE:n (-18,5 ± 2,8 vs. -21,2 ± 3,5; 20,8 ± 4,1 vs. 21,7; ja 50,0 ± 11,2 vs. 37,7 ± 12,6). 3DSTE:llä mitatut venymät korreloivat voimakkaammin LV:n ejektiofraktioon (EF) kuin 2DSTE:llä mitatut venymät. 3D LS:n, CS:n, RS:n ja AS:n havaitsijoiden välinen ja sisäinen toistettavuus oli hyväksyttävä. LV-tilavuuden, EF:n ja venymien keskimääräinen analysointiaika oli 3DSTE:llä 116 s, mikä oli merkittävästi lyhyempi kuin 2DSTE:llä (5 min, P<0,0001).

**Tulos**

Onko kolmiulotteinen speckle-kannan kaikukardiografia tarkempi ja tehokkaampi kuin 2D-kanta vasemman kammion toiminnan arvioinnissa?

**Esimerkki 9.1426**

Vertailla kohdun yksikerroksisen ja kaksikerroksisen sulkemisen vaikutusta kohdun repeämisriskiin naisilla, jotka yrittävät synnyttää emättimellisesti yhden aikaisemman keisarileikkauksen jälkeen.', 'Cohort study.', 'Sweden.', 'Vuosina 2001-2007 keisarileikkauksella synnyttäneistä 19 \xa0604 nulliparaattisesta naisesta analysoitiin 7683 naista, jotka yrittivät synnyttää emättimellä toisessa synnytyksessä.', 'Väestöpohjaisista rekistereistä saadut tiedot yhdistettiin sairaalarekistereihin, joissa oli tietoja äitiys- ja synnytyskertomuksista. Logistista regressiota käytettiin kohdun repeämisen riskin arvioimiseksi kohdun yksi- tai kaksikerroksisen sulkemisen jälkeen. Tulokset esitetään kertoimina (OR) ja 95 prosentin luottamusväleinä (95 prosentin CI).", "Uteruksen repeämä.", "Synnytyksen aikana kohdun repeämä tapahtui 103 (1,3 %) naisella. Kohdun repeämisriski ei ollut suurentunut, kun verrattiin yksikerroksista ja kaksikerroksista kohdun sulkemista (OR\xa01,17; 95 % CI 0,78-1,76). Äidin tekijät, jotka liittyivät kohdun repeämiseen, olivat: ikä ≥35 \xa0 vuotta ja pituus ≤160 \xa0 cm. Ensimmäisen synnytyksen tekijät, jotka liittyivät kohdun repeämiseen myöhemmässä synnytyksessä, olivat: infektio ja raskausikään nähden suuren lapsen synnyttäminen. Toisen synnytyksen riskitekijöitä olivat synnytyksen käynnistäminen, epiduraalipuudutuksen käyttö ja syntymäpaino ≥4500\xa0g.

**Tulos**

Onko kohdun repeämisriski suurentunut yksikerroksisen sulkemisen yhteydessä verrattuna kaksikerroksiseen sulkemiseen : ruotsalainen kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.1427**

Mannoosiin sitoutuva lektiini (MBL) on synnynnäisen immuunijärjestelmän proteiini, joka osallistuu isännän puolustukseen ja kudosvaurio- ja korjausprosessiin tehostamalla makrofagien suorittamaa apoptoottisten solujen poistoa. Tarkoituksena on luonnehtia siirtoa edeltävien MBL-pitoisuuksien, histologisten vaurioiden ja apoptoottisten solujen määrän välistä suhdetta varhaisen seurannan munuaisallograftin biopsioissa.", "Peräkkäiset munuaissiirron saaneet potilaat rekrytoitiin ja MBL-pitoisuudet luokiteltiin tritiileihin. Ensimmäistä tertiiliä pidettiin alhaisen MBL:n ryhmänä. Seurantabiopsiat otettiin ensimmäisten 6 kuukauden aikana, ja ne arvioitiin Banffin kriteerien mukaisesti. Munuaisten tulehdusinfiltraatteja tutkittiin immunohistokemiallisin menetelmin. Apoptoosia tutkittiin morfologisin menetelmin munuaistubulussoluissa, ja se ilmaistiin apoptoottisten solujen lukumääränä/mm(2).", "MBL määritettiin 126 potilaalle, ja 41:ltä heistä saatiin seurantabiopsia, jossa oli riittävästi kudosta. Potilailla, joilla oli matalat MBL-pitoisuudet ennen siirtoa, oli korkeampi akuutti Banffin indeksi (3,14 ± 1,96 vs. 1,88 ± 1,56, p = 0,044) ja suurempi osuus tubulaarisolujen apoptoosia sisältävistä koepaloista Tubulaarisolujen apoptoosia sisältävien koepalojen osuus oli korkeampi potilailla, joilla oli matalat MBL-pitoisuudet ennen siirtoa, verrattuna potilaisiin, joilla oli korkeat MBL-pitoisuudet (4.3 ± 3,6 vs. 0,2 ± 0,9 p = 0,012) ja lisääntynyt interstitiaalinen tulehdussolujen määrä ja merkittävästi makrofagien määrä/mm(2) (109 ± 118 vs. 32 ± 46; p = 0,04).

**Tulos**

Liittyvätkö seerumin alhaiset mannoosia sitovan lektiinin pitoisuudet tulehdukseen ja apoptoosiin varhaisvalvonnan allograft-biopsioissa?

**Esimerkki 9.1428**

C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuudet ennustavat sydän- ja verisuonitautitapahtumia ja toistuvia sydän- ja verisuonitautitapahtumia, mutta CRP:n ja prekliinisen ateroskleroosin väliset yhteydet eivät ole yhtä varmoja. Koska korkeat suuren tiheyden lipoproteiinikolesterolipitoisuudet (HDL-C) ovat käänteisesti yhteydessä sydän- ja verisuonitautiriskiin, tutkimme, muuttaako HDL-C CRP-pitoisuuden ja prekliinisen ateroskleroosin mittareiden välistä yhteyttä.", "Tiedot analysoitiin korealaisesta 12 030 mieshenkilön ammatillisesta kohortista, jolle tehtiin sydämen tietokonetomografia (CT), jossa arvioitiin sepelvaltimoiden kalkkeutumisen (CAC) pistemäärä ja arvioitiin sydän- ja verisuonitautien riskitekijät. Logistista regressiota käytettiin kuvaamaan CRP:n ja prekliinisen ateroskleroosin mittareiden, kuten CAC-pisteiden > 0, välisiä yhteyksiä. Jopa 1351 (11,2 %) osallistujalla oli CAC-pistemäärä > 0. CRP ositettiin kolmeen ryhmään kliinisen luokan perusteella: <1 mg/l, 1 - <2 mg/l ja ≥ 2 mg/dl. Alimmassa CRP-ryhmässä 907/8697 (10,4 %) tutkittavalla oli CAC-pistemäärä >0, kun taas keskimmäisessä ryhmässä 242/1943 (12,5 %) ja ylimmässä CRP-ryhmässä 202/1396 (14,5 %) (p < 0,0001). Kun useat CVD-riskitekijät oli korjattu, CRP:n ja CAC-pistemäärän >0 välillä oli positiivinen yhteys (OR ylimmän ja alimman CRP-ryhmän välillä 1,41 [1,04, 1,90], p = 0,027) alimmassa HDL-C-kvartiilissa, mutta ei ylimmässä HDL-C-kvartiilissa (OR ylimmän ja alimman CRP-ryhmän välillä 0,80 [0,46, 1,39], p = 0,425).

**Tulos**

Muokkaavatko hDL-C-tasot C-reaktiivisen proteiinin ja sepelvaltimoiden kalsiumpisteiden välistä yhteyttä?

**Esimerkki 9.1429**

COMFORT-käyttäytymisasteikkoa (COMFORT-B-asteikko) käytetään laajalti lasten tehohoitoyksiköissä pienten lasten kivun ja ahdistuksen arvioimiseksi. Sitä käytetään myös hoitotoimenpiteiden vaikutusten arviointiin, mutta asteikon herkkyydestä havaita muutoksia ennen ja jälkeen mittausten välillä toimenpiteen jälkeen tiedetään vain vähän. Tässä tutkimuksessa selvitettiin COMFORT-B-asteikon herkkyyttä muutoksille.", "COMFORT-B-pisteet, jotka kerättiin alun perin ja prospektiivisesti osana tavanomaista hoitoa, haettiin digitaalisesta potilastietojen hallintajärjestelmästä. Analysoimme pistemäärät, jotka saatiin 747 parittaisessa havainnossa eli ennen ja jälkeen farmakologisen toimenpiteen 180:llä lasten tehohoitopotilaalla syyskuun 2009 ja syyskuun 2010 välisenä aikana.", "Keskimääräiset pistemäärät ennen toimenpidettä olivat 20,0 [keskihajonta (SD) 3,7] ja toimenpiteen jälkeen 14,1 (SD 4,7).", "Keskimääräiset pistemäärät ennen toimenpidettä olivat 20,0 [keskihajonta (SD) 3,7] ja toimenpiteen jälkeen 14,1 (SD 4,7). Monitasoinen regressioanalyysi osoitti, että keskiarvo laski 6 pistettä intervention jälkeen (p\u2009<\u20090.0001). Tämän laskun suuruus ei liittynyt tilastollisesti merkitsevästi interventioiden määrään ja tyyppiin tai arviointien väliseen aikaan. Lähes kolmessa neljäsosassa tapauksista (74 %) COMFORT-B-pistemäärä laski alle 17 pisteeseen farmakologisen toimenpiteen jälkeen, mikä viittaa hyvään vasteeseen.

**Tulos**

Havaitaanko COMFORT-käyttäytymisasteikolla kliinisesti merkityksellisiä analgeettisen ja sedatiivisen hoidon vaikutuksia?

**Esimerkki 9.1430**

Lasten lihavuuden lisääntyessä on yhä vaikeampaa tehdä eroa tyypin 1 ja tyypin 2 diabetes mellituksen (T1DM, T2DM) välillä pelkästään kliinisin perustein. C-peptidin käyttöä diabetes mellituksen luokittelumenetelmänä on ehdotettu. Tässä tutkimuksessa pyrittiin löytämään korrelaatio paaston C-peptidipitoisuuden ja DM-tyyppien välillä lapsilla ja nuorilla.", "Tähän tutkimukseen osallistui yhteensä 223 diabeetikkolasta, jotka oli hiljattain diagnosoitu viidessä sairaalassa tammikuun 2001 ja joulukuun 2012 välisenä aikana. Alkuperäinen DM-luokitus perustui kliinisiin ja laboratoriotietoihin, mukaan lukien paasto-C-peptidi diagnoosin yhteydessä; lopullinen luokitus perustui lisätietoihin (haiman autovasta-aineet, ihmisen leukosyyttiantigeenin tyyppi ja kliininen taudinkulku).", "223:sta diabeetikkolapsesta 140:llä diagnosoitiin T1DM (62,8 %) ja lopuilla 83:lla T2DM (37,2 %). Seerumin keskimääräinen C-peptidipitoisuus oli merkittävästi alhaisempi lapsilla, joilla oli T1DM (0,80 ng/ml) kuin lapsilla, joilla oli T2DM (3,91 ng/ml). 223 lapsesta 54:llä seerumin C-peptidipitoisuus oli < 0,6 ng/ml; heillä kaikilla diagnosoitiin T1DM. T2DM:ää sairastavien lasten osuus kasvoi C-peptidipitoisuuden mukaan. 223 lapsesta 49:llä oli C-peptidipitoisuus > 3,0 ng/ml; heistä 48:lla (97,9 %) diagnosoitiin T2DM.

**Tulos**

Onko seerumin C-peptidistä hyötyä lasten ja nuorten diabeteksen alustavassa luokittelussa?

**Esimerkki 9.1431**

BRAT1 (BRCA1-associated ATM activator 1) on vuorovaikutuksessa sekä BRCA1:n, ATM:n että DNA-PKcs:n kanssa, ja sen on todettu osallistuvan DNA-vauriovasteisiin. Aiempien tulostemme perusteella on kuitenkin osoitettu, että BRAT1 voi osallistua DNA-vauriovasteiden lisäksi myös solujen kasvuun ja apoptoosiin, mikä viittaa siihen, että BRAT1:llä on vielä löytämättömiä tehtäviä.", "Käyttämällä RNA-interferenssiä ihmisen BRAT1:tä vastaan tuotimme vakaita BRAT1:n knockdown-syöpäsolulinjoja U2OS, Hela ja MDA-MA-231. Testasimme BRAT1 knockdown -solujen solukasvuominaisuuksia ja in vitro/in vivo -kasvainpotentiaalia verrattuna kontrollisoluihin. Testataksemme, aiheuttaako BRAT1:n menetys metabolisia poikkeavuuksia, tutkimme glykolyysin nopeutta, ATP-tuotantoa ja PDH-aktiivisuutta sekä BRAT1 knockdown- että kontrollisoluissa. BRAT1:n rooli kasvun signaloinnissa määritettiin Akt/Erk:n aktivaatiolla, ja validointiin käytettiin Akt-aktivaattoria SC79.", "Hyödyntämällä BRAT1 knockdown -syöpäsolulinjoja havaitsimme, että BRAT1:n ilmentymisen menetys vähentää merkittävästi solujen proliferaatiota ja kasvainten muodostumista sekä in vitro että in vivo. Myös solujen migraatio väheni huomattavasti, kun BRAT1:tä vähennettiin. Mielenkiintoista on, että glukoosin otto ja mitokondriaalisten ROS:ien (reaktiiviset happilajit) tuotanto lisääntyvät voimakkaasti BRAT1:n tyrmäämissä HeLa-soluissa. Lisäksi sekä Akt- että Erk-kinaasien perusaktiivisuus ja indusoitu aktiivisuus vaimenivat näissä soluissa, mikä viittaa poikkeavuuteen solukasvun signaalikaskadeissa. Näin ollen BRAT1 knockdown -solujen käsittely Akt-aktivaattorilla voi parantaa niiden proliferaatiota ja vähentää mitokondrioiden ROS-pitoisuutta.

**Tulos**

Aiheuttaako bRAT1-puutos lisääntynyttä glukoosiaineenvaihduntaa ja mitokondrioiden toimintahäiriöitä?

**Esimerkki 9.1432**

Sophora alopecuroides L:stä peräisin olevan tetrasyklisen kinolizidiinialkaloidin, sofokarpiinin, on dokumentoitu, että se voi estää pro-inflammatoristen sytokiinien synteesiä lieventämällä ei-alkoholista steatohepatiittia (NASH) in vivo. Tollin kaltainen reseptori 4 (TLR4) on mallintunnistusreseptori, jonka aktivoituminen johtaa useiden pro-inflammatoristen sytokiinien tuotantoon. On raportoitu, että TLR4:n toimintaa säännellään ei-alkoholisessa rasvamaksasairaudessa, ja sillä on tärkeä rooli NASH:n patogeneesissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia TLR4:n ja sen signaalireittien muutoksia sofokarpiinin anti-inflammatorisessa prosessissa kokeellisessa NASH:ssa\u2005in vitro.", "Primäärihepatosyytit eristettiin ja öljyhapon aiheuttama steatoosimalli perustettiin. Cell Counting Kit-8 -määritystä käytettiin metabolisesti aktiivisten mitokondrioiden ja elinkelpoisten solujen määrän havaitsemiseen. Immunosytokemian analyysia sovellettiin pro-inflammatoristen sytokiinien synteesin arvioimiseksi. RNA:n ja proteiinien kokonaismäärä uutettiin reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiota ja Western blot -tunnistusta varten.", "TLR4:n lisääntynyttä ilmentymistä havaittiin öljyhapon aiheuttamissa steatoottisissa hepatosyyteissä. Sofokarpiini tukahdutti pro-inflammatoristen sytokiinien synteesiä ja vähensi TLR4:n ilmentymistä steatoottisissa hepatosyyteissä. TLR4:n ja pro-inflammatoristen sytokiinien ilmentyminen palautui, kun sofokarpiini poistettiin. Lisäksi sofokarpiini hillitsi ydintekijä-kappaB:n (NF-κB), c-Jun-N-terminaalisen kinaasin (JNK) ja ekstrasellulaarisesti säänneltyjen proteiinikinaasien (ERK) signaalireittien aktivoitumista tulehdusta ehkäisevässä prosessissa.

**Tulos**

Vaimentaako sofokarpiini tollin kaltaista reseptoria 4 steatoottisissa hepatosyyteissä tukahduttaakseen pro-inflammatoristen sytokiinien synteesiä?

**Esimerkki 9.1433**

Hypokalsemia on yleisin komplikaatio täydellisen tyreoidektomian jälkeen. Jotkut potilaat joutuvat jäämään sairaalaan hypokalsemiaoireiden ja seerumin kalsiumpitoisuuden seurantaan useiksi päiviksi. Tutkimme, kuinka tehokasta ja turvallista on käyttää varhaisia leikkauksen jälkeisiä lisäkilpirauhashormonituloksia (PTH) varhaisen kotiutumisen varmistamiseksi tyreoidektomian jälkeen.", "Retrospektiivinen kohorttitutkimus tehtiin kahdesta peräkkäisestä potilasryhmästä, joille tehtiin totaalinen tyreoidektomia tammikuun 2010 ja maaliskuun 2013 välisenä aikana. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään. Ryhmässä 1 (ennen kesäkuuta 2011) potilaat seurasivat päivittäin seerumin kalsiumtasoa ja hypokalsemiaoireita. Heidät kotiutettiin, kun kalsiumtaso oli staattinen ja oireeton. Postoperatiivista PTH:ta ei hyödynnetty kotiutussuunnitelmassa. Ryhmässä 2 (kesäkuun 2011 jälkeen) postoperatiivista PTH:ta ja kalsiumtasoa ensimmäisenä päivänä käytettiin myöhemmän hoidon ja kotiuttamissuunnitelman määrittämiseen.", "107:stä tarkastellusta potilaasta 54 (50,5 %) kuului ryhmään 1 ja 53 (49,5 %) ryhmään 2. Ryhmässä 2 oli kaksi potilasta, joista 54 (50,5 %) kuului ryhmään 1. Yhteensä 51 (47,7 %) potilaalle kehittyi hypokalsemia. Nämä kaksi ryhmää olivat vertailukelpoisia demografisten tietojen, varhaisen postoperatiivisen PTH-arvon, hypokalsemian määrän, suun kautta otettavien kalsium- ja D-vitamiinilisien tarpeen ja pysyvän hypoparatyreoosin määrän suhteen. Ryhmässä 2 harvemmilla potilailla oli hypokalsemiaoireita, p=0,005. Yksikään ryhmän 2 potilaista ei tarvinnut suonensisäistä kalsiumlisää (p=0,003). Leikkauksen jälkeisen sairaalassaoloajan mediaani oli ryhmässä 1 neljä päivää ja ryhmässä 2 yksi päivä (p<0,0001).

**Tulos**

Nopeuttaako hypokalsemian postoperatiivinen PTH-seuranta kotiutumista tyreoidektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.1434**

Yhden leikkauksen laparoskooppinen kolektomia (SILC) on yksi monista lupaavista leikkausvaihtoehdoista. Aiempi tutkimuksemme osoitti, että SILC-menetelmä, jossa käytetään itse valmistettua käsineporttijärjestelmää, sekä parantaa SILC-menetelmän toteutettavuutta että vähentää leikkauksen kustannuskustannuksia. Koska SILC:n viiltokohta voidaan tehdä joko napaan tai McBurneyn kohtaan, olemme kiinnostuneita siitä, vaikuttaako viiltokohta potilaiden tuloksiin, mikä on vähemmän tutkittu aihe. Tämän tutkimuksen tarkoituksena ei ole ainoastaan osoittaa SILC:n tuloksia itse tehdyllä hansikasporttijärjestelmällä sen toteutettavuuden tukemiseksi, vaan myös verrata lyhyen aikavälin leikkaustuloksia SILC:n välillä, kun leikkausviilto tehdään napaan ja McBurneyn kohtaan.", "Keräsimme ja kävimme läpi niiden potilaiden sairauskertomukset, jotka saivat SILC:n itse tehdyllä hansikasporttijärjestelmällä paksusuolen vasemmanpuoleisissa kasvaimissa elokuusta 2009 maaliskuuhun 2011. Kaikki leikkaukset suoritti yksi kirurgi. Demografisia ominaisuuksia, perioperatiivisia tietoja ja kliinisiä tuloksia verrattiin napa- ja McBurneyn SILC:ien välillä. Postoperatiivista kipua arvioitiin visuaalisella analogia-asteikolla ja opiaattien kysynnällä.", "Tähän retrospektiiviseen tutkimukseen osallistui yhteensä 61 potilasta. Viisi 48:sta (10,4 %) kasvaimesta umbilikaalisessa SILC-ryhmässä ja 5 13:sta (38,5 %) kasvaimesta McBurneyn SILC-ryhmässä sijaitsi vatsakalvon heijasteen alapuolella. Kasvaimen sijainti erosi merkitsevästi näiden kahden ryhmän välillä (P=.015). Navan SILC-ryhmän potilailla oli merkittävästi useammin opiaatin tarve kuin McBurneyn SILC-ryhmän potilailla (0,4±0,7 vs. 1,4±1,8; P=,002).

**Tulos**

Lieventääkö McBurneyn yhden leikkauksen laparoskooppisen kolektomian soveltaminen potilaiden reaktiota leikkauksen jälkeiseen haavakipuun?

**Esimerkki 9.1435**

Bortetsomibin aiheuttama perifeerinen neuropatia (BIPN) on merkittävä neurotoksisuus, joka edellyttää annoksen pienentämistä tai hoidon lykkäämistä. Monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 97 % valkoihoisia ja 3 % aasialaisia, BIPN:ää esiintyi harvemmin tapauksissa, joissa bortetsomibi annettiin ihon alle. Ottaen huomioon kaukasialaisten ja aasialaisten erilaisen farmakokinetiikan analysoimme BIPN:ää antoreitin mukaan erityisesti korealaisilla myeloomapotilailla.", "Kartoitimme BIPN:n hoitoon määrätyt antikonvulsiiviset lääkkeet ja analysoimme tiedot sen jälkeen, kun tulokset oli ositettu bortetsomibin kumulatiivisen annoksen mukaan. Poissulkukriteerit olivat seuraavat: hoidettu <2 bortetsomibiannoksella, antoreitin muuttaminen hoidon aikana tai kouristuslääkkeiden saaminen muista syistä ennen bortetsomibin antoa.", "Mukaan otettiin yhteensä 101 potilasta; 60:lle annettiin bortetsomibia ja deksametasonia ja 37:lle bortetsomibia, melfalania ja prednisolonia. Hoitojaksojen mediaanimäärä oli neljä kummassakin hoitomuodossa. Bortetsomibialtistuksen mediaani oli kaikilla potilailla 19 mg/m(2). Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) ja kokonaiselossaoloaika eivät eronneet tilastollisesti ryhmien välillä. Lääkehoitoa tarvitsevien potilaiden osuudessa ei ollut eroa (p = 0,388). Tulosten osituksen jälkeen BIPN kehittyi harvemmin, kun bortetsomibia annettiin ihon alle eikä suonensisäisesti, potilailla, jotka saivat yli 23,4 mg/m(2) bortetsomibia (p < 0,05).

**Tulos**

Väheneekö lääkehoitoa vaativa bortetsomibiin liittyvä perifeerinen neuropatia, kun lääkettä annetaan ihonalaisena injektiona korealaisilla multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1436**

Kroonisten, idiopaattisten keuhkosairauksien tehokkaita hoitotoimenpiteitä on edelleen vaikea löytää. T-solujen toiminnan normalisoituminen on tärkeä tekijä keuhkosarkoidoosin spontaanin paranemisen kannalta. Inhibiittorireseptorien, kuten ohjelmoitu kuolema-1 (PD-1) ja sen ligandi PD-L1, nouseva säätely ovat tärkeitä T-solujen toiminnan estäjiä.", "PD-1-reitin eston vaikutusten määrittäminen sarkoidoosin CD4(+) T-solujen proliferatiiviseen kapasiteettiin.", "Sarkoidoosin ja terveen kontrollin perifeerisen veren mononukleaaristen solujen geeniekspressioprofiilit analysoitiin lähtötilanteessa ja seurannassa. Virtaussytometriaa käytettiin mittaamaan ex vivo PD-1:n ja PD-L1:n ilmentymistä sarkoidoosia sairastavien ja kontrollihenkilöiden systeemisistä ja bronkoalveolaarihuuhtelusta peräisin olevista soluista sekä PD-1-reitin eston vaikutuksia solujen proliferaatioon T-solureseptorin stimulaation jälkeen. PD-1/PD-L1:n ilmentymisen immunohistokemiallinen analyysi tehtiin sarkoidoosista, pahanlaatuisista ja terveiden kontrollien keuhkonäytteistä.", "Microarray-analyysi osoittaa PDCD1-geenin ilmentymisen pitkittäistä lisääntymistä sarkoidoosin perifeerisen veren mononukleaarisoluissa. Immunohistokemiallinen analyysi osoitti lisääntynyttä PD-L1-ekspressiota sarkoidoosin granuloomissa ja keuhkojen pahanlaatuisissa kasvaimissa, mutta sitä ei esiintynyt terveissä keuhkoissa. Sarkoidoosin PD-1(+) CD4(+) T-solujen määrä on lisääntynyt systeemisesti verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin (P < 0,0001). Lymfosyytit, joiden proliferatiivinen kapasiteetti oli alentunut, osoittivat lisääntynyttä proliferaatiota PD-1-reitin eston yhteydessä. Sarkoidoosia sairastavien henkilöiden pitkittäisanalyysi osoitti vähentyneitä PD-1(+) CD4(+) T-soluja spontaanin kliinisen paranemisen, mutta ei taudin etenemisen yhteydessä.

**Tulos**

Palauttaako ohjelmoidun kuoleman-1-reitin esto sarkoidoosin CD4 ( + ) T-solujen proliferatiivisen kapasiteetin?

**Esimerkki 9.1437**

Vaikka sydänpysähdyksen jälkeisessä elvytyksessä on viime aikoina tapahtunut edistystä, on edelleen epäselvää, miten sydänpysähdyksen jälkeistä lopputulosta mitataan optimaalisesti. Hypoteesimme, että aivojen suorituskykyluokan pisteet voivat ennustaa pitkäaikaistulosta niiden sydänpysähdyksen jälkeen eloonjääneiden osalta, jotka saivat kohdennettua lämpötilahoitoa sydänpysähdyksen jälkeisen sairaalahoidon aikana.", "Retrospektiivinen karttatarkastelu.", "Kaksi akateemista lääketieteellistä keskusta toukokuusta 2005 joulukuuhun 2012.".', '2 417 sydänpysähdyksen jälkeisen sairaalan ulkopuolisen ja sairaalassa olevan potilaan sairauskertomukset käytiin läpi, jotta saatiin selville 140 eloonjäänyttä 582:sta, jotka saivat kohdennettua lämpötilahoitoa.', 'Ei ole.', 'Kolme riippumatonta arvioijaa määritteli aivojen suorituskykykategorian pistemäärät sairaalasta kotiutumisen yhteydessä. Näiden potilaiden 1 kuukauden, 6 kuukauden ja 12 kuukauden eloonjääminen määritettiin tarkastelemalla sairaalarekisteritietoja ja tekemällä kyselyt sosiaaliturvan kuolinluettelosta sekä seurantasoittojen avulla. Laskettiin, kuinka pitkäaikainen eloonjääminen ja mukautettu eloonjääminen liittyivät aivojen suorituskykyluokkaan. 24,1 prosenttia (582/2 417) niistä 24 417 potilaasta, joiden todettiin kokeneen sydänpysähdyksen, elvytettiin onnistuneesti, ja näistä 24,1 prosenttia (140/582) sai sydänpysähdyksen jälkeistä kohdennettua lämpötilahoitoa. Kaiken kaikkiaan 42,9 prosenttia potilaista (60/140) kotiutettiin aivojen suorituskykyluokan 1, 27,1 prosenttia (38/140) aivojen suorituskykyluokan 2, 18,6 prosenttia (26/140) aivojen suorituskykyluokan 3 ja 11,4 prosenttia (16/140) aivojen suorituskykyluokan 4 mukaisesti. Aivojen suorituskykyluokan 1 eloonjääneillä oli korkein pitkäaikainen eloonjääminen, seuraavina olivat aivojen suorituskykyluokat 2 ja 3, ja aivojen suorituskykyluokan 4 pitkäaikainen eloonjääminen oli alhaisin (p < 0,001, log-rank-testi). Havaitsimme, että aivojen suorituskykyluokka 3 (vaarasuhde = 3,62, p < 0,05) ja aivojen suorituskykyluokka 4 (vaarasuhde = 12,73, p < 0,001) olivat edelleen yhteydessä huonompaan eloonjäämiseen sen jälkeen, kun oli tehty säätö iän, sukupuolen, rodun, shokkikelpoisen rytmin, kohdennetun lämpötilanhallinnan aloittamiseen kuluneen ajan, elvytyksen kokonaiskeston, hoidon lopettamisen ja pysähdyspaikan suhteen.

**Tulos**

Ennustaako aivojen suorituskykyluokka sairaalasta kotiutumisen yhteydessä kohdennettua lämpötilahoitoa saavien sydänpysähdyksestä eloonjääneiden pitkäaikaista selviytymistä\*?

**Esimerkki 9.1438**

Määrittää eturauhasen koon vaikutus positiivisen leikkausmarginaalin (PSM) määrään robottiavusteisen radikaalin eturauhasen poistoleikkauksen (RARP) jälkeen ja PSM:ään liittyvät preoperatiiviset tekijät.", "Kaikkiaan 1229 miehelle tehtiin RARP yhden kirurgin toimesta vuodesta 2005 vuoden 2013 elokuuhun. Mukaan ei otettu potilaita, joilla oli tehty eturauhasen transuretraalinen resektio, neoadjuvanttihoito, kliinisesti pitkälle edennyt syöpä ja 200 ensimmäistä tehtyä tapausta (oppimiskäyrän vaikutuksen vähentämiseksi). Mukaan otettiin 815 potilasta, jotka jaettiin kolmeen eturauhasen kokoryhmään: <31\u2009g (ryhmä 1), 31-45\u2009g (ryhmä 2), >45\u2009g (ryhmä 3). Monimuuttuja-analyysissä määritettiin PSM:n ja biokemiallisen uusiutumisen (BCR) ennustetekijät.", "Konsoliaika ja verenhukka lisääntyivät eturauhasen koon kasvaessa. Ryhmässä 1 oli enemmän korkea-asteisia kasvaimia (ryhmä 1 vs. ryhmä 2 ja ryhmä 3, 33,9 % vs. 25,1 % ja 25,6 %, P = 0,003 ja P = 0,005). PSM-asteet olivat korkeammat eturauhasissa, joiden paino oli <45 \u2009 g ja preoperatiivinen PSA-pitoisuus >20 \u2009ng/dl, Gleasonin pisteet ≥7, T3-kasvain ja ≥3 positiivista koepalasydäntä. Ryhmässä 1 preoperatiivinen T3-vaihe [odds ratio (OR) 3,94, P = 0,020] ja ≥3 positiivista koepalasydäntä (OR 2,52, P = 0,043) ennustivat PSM:ää, kun taas PSA-taso >20\u2009ng/dl ennusti BCR:n esiintymistä (OR 5,34, P = 0,021). Mitkään leikkausta edeltävät tekijät eivät ennustaneet PSM:ää tai BCR:ää ryhmissä 2 ja 3.

**Tulos**

Onko positiivisten preoperatiivisten biopsiaydinten määrä positiivisten leikkausmarginaalien ( PSM ) ennustaja pienissä eturauhasissa robottiavusteisen radikaalin eturauhasen poiston ( RARP ) jälkeen?

**Esimerkki 9.1439**

Energiaa varastoivaan valkoiseen rasvakudokseen (WAT) kohdistaminen farmakologisin ja ravitsemuksellisin keinoin sen muuntamiseksi energiaa kuluttavaksi "brite"-solutyypiksi on lupaava liikalihavuuden vastainen lähestymistapa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia kapsaisiinin vaikutusta adipogeeniseen erilaistumiseen ja erityisesti "brite"-fenotyypin induktiota 3T3-L1-preadiposyyttien erilaistumisen aikana.", "Kapsaisiinin vaikutuksen ymmärtämiseksi eri annoksina on käytetty useita tekniikoita, kuten Ca2+-tulovirtamääritystä, Oil Red-O -värjäystä ja nutrigenomianalyysiä preadiposyyteissä ja kypsissä adiposyyteissä. In vitro -kokeiden lisäksi tehtiin in vivo -tutkimuksia runsasrasvaisella ruokavaliolla (HFD) ruokituilla rotilla, joita hoidettiin resiniferatoksiinilla (RTX) (TRPV1-agonisti), ja hiirillä, joille annettiin kapsaisiinia.", "TRPV1-kanavat ilmentyvät preadiposyyteissä mutta eivät adiposyyteissä. Preadiposyyteissä sekä kapsaisiini että RTX stimuloivat Ca2+ -tuloa annosriippuvaisesti. Tämä stimulaatio voidaan estää kapsazepiinillä, TRPV1-antagonistilla. Pienemmillä annoksilla kapsaisiini estää lipidien kertymistä ja stimuloi TRPV1-geenin ilmentymistä, kun taas suuremmilla annoksilla se lisää lipidien kertymistä ja tukahduttaa sen reseptorin ilmentymistä. Annoksilla 0,1-100 µM kapsaisiini edistää tärkeimmän pro-adipogeenisen tekijän PPARγ:n ja joidenkin sen myöhempien kohteiden ilmentymistä. Pitoisuuksissa 1 µM kapsaisiini säätelee antiadipogeenisiä geenejä. Pieni annos kapsaisiinikäsittely rasvasoluiksi erilaistuville 3T3-L1-preadiposyyteille johtaa ruskean rasvasolun merkkigeenien lisääntyneeseen ilmentymiseen. Hiirten valkoisessa rasvakudoksessa kapsaisiinin anto johtaa ruskeasoluspesifisten geenien lisääntymiseen. Globaali TRPV1-ablaatio (i.p. RTX:n antaminen) johtaa liikunta-aktiivisuuden lisääntymiseen ilman, että kehon paino muuttuu.

**Tulos**

Aiheuttaako kapsaisiini `` brite '' -fenotyypin erilaistuvissa 3T3-L1-preadiposyyteissä?

**Esimerkki 9.1440**

Sytokromi c (Cyt c) on apoptoosin käynnistävä proteiini, joka vapautuu eukaryoottisolujen sytoplasmaan ja on siksi mahdollinen syöpälääkekandidaatti. Vaikka proteiinien merkitys lääkeaineina on kasvanut, niiden kemiallinen ja fysikaalinen epävakaus tuotannon, varastoinnin ja jakelun aikana on edelleen ongelma. Kemiallinen glykosylointi on keksitty menetelmäksi, jolla voidaan lisätä proteiinien stabiilisuutta ja siten parantaa niiden pitkäaikaista biologista hyötyosuutta.", "Kolme eri molekyylipainoista glykaania (laktoosia ja kahta dekstraania, joiden molekyylit ovat 1 kD ja 10 kD) kytkettiin kemiallisesti pintakosketusalttiisiin Cyt c:n lysiinijäämiin (Lys) käyttämällä sukkinimidyylikemiaa amidisidisidosten kautta. Syntetisoitiin viisi uusglykokonjugaattia: Lac4-Cyt-c, Lac9-Cyt-c, Dex5(10kD)-Cyt-c, Dex8(10kD)-Cyt-c ja Dex3(1kD)-Cyt-c. Tämän jälkeen tutkittiin glykokonjugaatin rakennetta, aktiivisuutta ja stabiilisuutta. Sirkulaaridikroismispektrit (CD-spektrit) osoittivat, että Cyt-c:n glykosylaatio ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia sekundaarirakenteeseen, kun taas korkeat glykosylaatiotasot aiheuttivat joitakin vähäisiä tertiäärirakenteen häiriöitä. Cyt c -glykokonjugaattien toimivuus määritettiin suorittamalla soluvapaita kaspaasi 3- ja kaspaasi 9 -induktiomäärityksiä ja mittaamalla peroksidaasin kaltaisen pseudoentsyymin aktiivisuutta. Glykokonjugaateilla havaittiin ≥94 %:n jäännösentsyymiaktiivisuus ja 86 ± 3-95 ± 1 %:n suhteellinen kaspaasi 3 -aktivoituminen verrattuna modifioimattomaan Cyt c:hen. Glykokonjugaattien aiheuttama kaspaasi 9 -aktivoituminen oli 92 ± 7-96 ± 4 %:n virheen rajoissa samaa luokkaa kuin kaspaasi 3 -aktivoituminen. Cyt c:n aktiivisuudessa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia glykosyloinnin seurauksena. Dex3(1 kD)-Cyt c:n inkubointi merkaptoetanolilla aiheutti tertiäärirakenteen merkittävän häviämisen ja kaspaasi 3:n ja 9:n aktivaation laskun vain 24 ± 8 %:iin ja 26 ± 6 %:iin. Tämä osoittaa, että Cyt c:n tertiäärirakenteen eheys oli olennaista apoptoosin induktiolle. Lisäksi glykosylaatio suojasi Cyt c:tä joidenkin stressitekijöiden (esim. kohonnut lämpötila ja kosteus) haitallisilta vaikutuksilta ja proteolyyttiseltä hajoamiselta. Lisäksi modifioimaton Cyt c oli alttiimpi denaturoitumaan vesi-orgaanisen liuottimen rajapinnassa kuin sen glykokonjugaatit, mikä on tärkeää polymeereihin formuloinnin kannalta.

**Tulos**

Parantaako sytokromi c:n kemiallinen glykosylointi proteiinin fysikaalista ja kemiallista vakautta?

**Esimerkki 9.1441**

ErbB-perheen reseptorityrosiinikinaaseilla (ErbB) on tärkeä rooli solujen adheesiossa ja migraatiossa, ja niitä esiintyy usein yliekspressoituna ruokatorven levyepiteelisolusyövissä (ESCC) tai ruokatorven adenokarsinoomissa (EAC). ErbB-solujen kohdentaminen tyrosiinikinaasi-inhibiittoreilla (TKI) voi siksi rajoittaa ruokatorven syöpäsolujen migraatiota. Tässä tutkimme TKI:iden vaikutusta ErbB-dimerisaatioon, solusignalointireitteihin ja solujen migraatioon kolmessa ruokatorven solulinjassa: OE21 (ESCC), OE33 (EAC) ja Het-1A (ei-neoplastinen ruokatorven epiteeli). OE21-soluissa TKI:t erlotinibi, gefitinibi ja lapatinibi vaikuttivat hieman epidermisen kasvutekijäreseptorin EGFR/EGFR:n mutta eivät EGFR/HER2:n dimerisaatioon, mikä havaittiin in situ proximity ligation assay -testillä (in situ PLA). TKI:t estivät silti ERK1/2-, Akt-, STAT3- ja RhoA-aktiivisuutta OE21-soluissa, kuten arvioitiin Western blotilla, vasta-ainemäärityksillä ja Rho GTPase -efektorin pull-down-testeillä. Tähän liittyi OE21-solujen vähentynyt migraatio, fokaalisten adheesioiden induktio ja aktiinisytoskeletin uudelleenorganisoituminen, kuten Oris™-migraatiomääritys ja fokaalisen adheesiokinaasin (FAK)/falloidiinivärjäys osoittivat. Sitä vastoin OE33-soluissa vain lapatinibi vähensi STAT5-, Src-perheen kinaasi (SFK) ja FAK-aktiivisuutta sekä β-kateniinin ilmentymistä. Tämä vaikeutti solujen migraatiota ja aiheutti morfologisia muutoksia OE33-soluissa. Ei-neoplastisissa Het-1A-soluissa ei havaittu muutoksia. Näin ollen tunnistimme ErbB-signalointiverkoston ruokatorven syöpäsolujen aktiinisytoskeletin, fokaalisten adheesioiden ja solujen migraation säätelijäksi. ErbB-kohdennetut TKI:t rajoittavat näin ollen myös ESCC- ja EAC-solujen liikkuvuutta ja migraatiota.

**Tulos**

Tukahduttavatko erbB-kohdennuksen estäjät ruokatorven levyepiteelisolusyöpä- ja adenokarsinoomasolujen solumigraatiota erilaisten signaalireittien avulla?

**Esimerkki 9.1442**

Hyperhomokysteinemia (HHcy) liittyy munuaissairauksiin ja johtaa ateroskleroosiin ja tromboosiin. Paraoksonaasi 1 (Pon1), joka on homokysteiinin (Hcy) metaboliaan osallistuva hydrolaasi ja joka kulkeutuu verenkierrossa suuren tiheyden lipoproteiinien mukana, on myös yhdistetty munuaissairauksiin ja aterotromboosiin. Pon1-knockout-hiiret ovat alttiita ateroskleroosille ja niillä on munuaisiin liittyvä fenotyyppi, polyuria tai virtsan laimeneminen. Oletamme, että HHcy ja Pon1:n puutos ovat myrkyllisiä munuaisten toiminnalle, koska ne heikentävät munuaisten normaalin homeostaasin kannalta tärkeitä aineenvaihduntareittejä.", "Tutkimme Pon1-geenin deleetioinnin ja ruokavalion HHcy:n aiheuttamia muutoksia hiiren munuaisten proteomissa käyttämällä 2D IEF/SDS-PAGE-geelielektroforeesia ja MALDI-TOF-massaspektrometriaa. Havaitsimme, että kymmenen hiiren munuaisproteiinin ilmentyminen muuttui Pon1(-/-)-genotyypin tai HHcy:n vaikutuksesta. Lipidi- (ApoA-I), proteiini- (Hspd1), hiilihydraatti- (Pdhb, Fbp1-isomuoto2, Eno1) ja energia-aineenvaihduntaan (Ndufs8, Ldhd) osallistuvat proteiinit olivat alasreguloituneita. Proteiinit, jotka osallistuvat lipidien kuljetukseen (Pebp1), oksidatiiviseen stressivasteeseen (Prdx2) ja solujen detoksifikaatioon (Glo1), olivat ylössäätyneet. HHcy tai Pon1:n muuttamat munuaisproteiinit muuttuvat myös munuaissairauksissa.

**Tulos**

Muuttuvatko paraoksonaasi 1:n puutos ja hyperhomokysteinemia hiiren munuaisten munuaissairauksiin liittyvien proteiinien ilmentymistä?

**Esimerkki 9.1443**

Endofyyttisillä bakteereilla on useita potentiaalisia sovelluksia lääketieteessä ja muilla biotekniikan eri aloilla, kuten maataloudessa. Bakteerien endofyyttejä on tutkittava niiden mahdollisten sovellusten löytämiseksi maatalouden biotekniikassa. Yksi bakteerien endofyyttien mahdollisista sovelluksista maataloudessa on viljelykasvien kasvun tehostaminen. Näin ollen tässä tutkimuksessa tutkittiin bakteerien endofyyttien kasvien kasvua edistäviä mahdollisia sovelluksia.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia mangrovepuun (Rhizophora apiculata Blume) endofyyttisten bakteerien vaikutusta niiden tehokkuuteen riisin taimien kasvun edistämisessä.", "Mangrovepuun oksan ja lehtiruodin kudoksista eristetyt kahdeksan endofyyttistä bakteeri-isolaattia (EBI) tunnistettiin niiden 16S-ribosomalisen ribonukleiinihapon (rRNA) geenin sekvenssisekvenssin homologian perusteella. Pintasteriloituja paddy-siemeniä käsiteltiin erikseen EBI:iden soluvapaalla liemellä ja solususpensiolla. Riisin taimet analysoitiin erilaisilla biotesteillä ja tiedot kirjattiin ylös.", "Isolaattien geenisekvenssit olivat läheistä sukua kahdelle suvulle, nimittäin Bacillus ja Pantoea. R. apiculata -kasvintuhoojien inokulaatio riisin siemenillä kiihdytti juurten ja versojen kasvua ja lisäsi merkittävästi klorofyllipitoisuutta. Isolaateista Pantoea ananatis (1MSE1) ja Bacillus amyloliquefaciens (3MPE1) osoittivat hallitsevaa aktiivisuutta. Ei-isäntä tunnisti endofyytti-invaasion reaktiivisten happilajien (ROS) nopeasta kertymisestä, ja se torjuttiin vetyperoksidin (H2O2) ja lipidiperoksidin tuotannolla. Tulokset osoittivat, että mangrovepuusta peräisin olevat EBI:t voivat lisätä riisin taimien kuntoa kontrolloiduissa olosuhteissa.

**Tulos**

Parantavatko mangrovepuusta ( Rhizophora apiculata Blume ) eristetyt viljeltävät bakteeriendofyytit taimien kasvua riisissä?

**Esimerkki 9.1444**

Tässä tutkimuksessa tutkitaan mekanismeja, joiden avulla makrofageja aktivoiva lipopeptidi-2 (MALP-2) indusoi hemioksygenaasi (HO)-1:tä, sytoprotektiivista entsyymiä, joka katalysoi hemin hajoamista ihmisen monosyyteissä.", "Ihmisen monosyyttisiä THP-1-soluja viljeltiin ohimenevää transfektiota varten plasmideilla ja stimuloitiin MALP-2:lla ohjeellisten aikojen ajan. MALP-2:n kanssa inkuboinnin jälkeen solut kerättiin ja hajotettiin, ennen kuin ne testattiin promoottoriaktiivisuuden toteamiseksi käyttäen luciferaasimääritystä. Proteiinien analysoimiseksi immunoreaktiiviset kaistat havaittiin käyttämällä tehostettua kemiluminesenssia sisältävää Western blotting -järjestelmää, ja kaistojen intensiteetti mitattiin densitometrisellä analyysillä. Koimmunoprecipitaation havaitsemiseksi tehtiin SDS-PAGE ja kalvot koestettiin vastaavilla vasta-aineilla. NF-E2:een liittyvän tekijän 2 (Nrf2) solulokalisoitumisen tutkimiseksi soluille tehtiin immunofluoresenssivärjäys ja konfokaalimikroskopia, ja ne analysoitiin käyttämällä elektroforeettista liikkuvuussiirtymämääritystä.", "MALP-2-indusoidun HO-1:n ilmentyminen ja promoottoriaktiivisuus kumottiin transfektiolla TLR2:n ja TLR6:n dominoivasti negatiivisilla (DN) plasmideilla tai niiden neutraloivilla vasta-aineilla. MyD88:n esto tai transfektio DN-MyD88:lla ei kuitenkaan riittänyt HO-1-ekspression heikentämiseen. Sitä vastoin MyD88-adapterin kaltaisen (Mal) mutaatio tai hiljentäminen DN-Malilla tai siRNA:lla esti HO-1-induktion lähes kokonaan. Btk, c-Src ja PI3K osallistuivat myös MALP-2-indusoituun HO-1-ekspressioon, mikä kävi ilmi spesifisillä inhibiittoreilla LFM-A13, PP1 ja LY294002 tai transfektiolla c-Src:n siRNA:lla. MALP-2-indusoitua PI3K:n aktivaatiota vaimensi transfektio Malin DN-mutantilla ja esikäsittely LFM-A13:lla tai PP1:llä. Lisäksi MALP-2 stimuloi Nrf2:n translokaatiota sytosolista ytimeen ja Nrf2:n sitoutumista HO-1-promoottorin ARE-kohtaan, mikä voitiin myös estää esikäsittelyllä PI3K:n estäjällä, LY294002:lla.

**Tulos**

Vaatiiko makrofageja aktivoiva lipopeptidi-2 Malin ja PI3K:n hemioksygenaasi-1:n tehokkaaseen induktioon?

**Esimerkki 9.1445**

Krooninen sytomegalovirusinfektio (CMV-infektio) on yhdistetty immunosenessenssiin ja immunoaktivoitumiseen väestössä. Ihmisen immuunikatovirustyypin 1 (HIV-1) infektoituneilla ihmisillä CMV-koinfektiota on ehdotettu HIV:n jäännösreplikaation ja mikrobitranslokaation lisäksi keskeiseksi tekijäksi, joka ylläpitää immuunijärjestelmän aktivoitumista jopa henkilöillä, joiden HIV-kuormitus on hallinnassa.", "Analyysiin otettiin mukaan ICONA-tutkimuksen potilaat, joilla oli vähintään yksi CMV-immunoglobuliini G (IgG) -testi ilman aktiivista CMV-tautia. Kliinisen etenemisen päätepisteiksi otettiin AIDSin määrittelevä tapahtuma tai AIDSiin liittyvä kuolema ja vakava ei-AIDSin määrittelevä tapahtuma tai ei-AIDSiin liittyvä kuolema. CMV:n riippumattomat ennustetekijät tunnistettiin monimuuttujaisella logistisella regressiolla. Todennäköisyydet saavuttaa päätetapahtumat arvioitiin eloonjäämisanalyyseillä.", "Mukaan otettiin yhteensä 6111 tutkittavaa, joista 5119 (83,3 %) oli CMV IgG-positiivisia lähtötilanteessa. Potilailla, joilla oli CMV IgG-positiivisuus lähtötilanteessa, oli suurempi todennäköisyys sairastua vakavaan, muuhun kuin aidsiin määrittävään tapahtumaan tai muuhun kuin aidsiin liittyvään kuolemaan (korjattu riskisuhde [HR], 1,53 [95 %:n luottamusväli {CI}, 1,08-2,16]. CMV-seropositiivisuus oli erityisesti riippumaton riskitekijä sydän- ja verisuonitautien ja aivoverisuonitautien osalta (korjattu HR, 2,27 [95 % CI, .97-5,32]).

**Tulos**

Liittyykö sytomegaloviruskoinfektio vakavien muiden kuin aidsia määrittelevien tapahtumien lisääntyneeseen riskiin suuressa HIV-tartunnan saaneiden potilaiden kohortissa?

**Esimerkki 9.1446**

Diabeettinen nefropatia (DN) on yleinen komplikaatio diabeetikoilla. Viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että neutrofiili-lymfosyyttisuhde (NLR) vaikuttaa joidenkin diabeettisten komplikaatioiden kehittymiseen ja nopeutumiseen. Tutkijat ovat harvoin tutkineet DN:n ja NLR:n välistä suhdetta. Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan DN:n ja NLR:n välistä suhdetta ja arvioimaan, onko NLR luotettava varhaisvaiheen DN:n merkkiaine.", "Tutkimukseen osallistui 253 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes mellitus, joista 115:llä oli varhaisvaiheen DN.", "Tutkimukseen osallistui 253 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes mellitus. Kontrolliryhmä koostui 210 terveestä, iältään ja sukupuoleltaan vastaavasta koehenkilöstä.", "Diabetesta sairastavien potilaiden NLR-arvot olivat merkitsevästi korkeammat kuin terveiden kontrollien (P < 0-001), ja varhaisvaiheen DN:ää sairastavien potilaiden NLR-arvot olivat korkeammat kuin potilaiden, joilla ei ollut DN:tä (P < 0-001). Logistinen regressioanalyysi osoitti, että DN:n riskiä ennustavia tekijöitä ovat NLR, kreatiniini, kokonaiskolesteroli, systolinen verenpaine, HbA1c ja insuliiniresistenssi. NLR-tasot (P = 0-004, EXP(B) = 2-088, 95 % CI = 1-271-3-429) korreloivat positiivisesti DN:n kanssa. DN:n todennäköisyyssuhde kasvoi kertoimella 2-088 (95 % CI, 1-271-3-429) jokaista yksikköä kohti NLR:n nousua.

**Tulos**

Onko neutrofiili-lymfosyyttisuhde luotettava diabeettisen nefropatian varhaisvaiheen ennustava merkkiaine?

**Esimerkki 9.1447**

Mutaatioita CHD7:ssä, geenissä, joka on aiemmin ollut osallisena CHARGE-oireyhtymässä (coloboma, sydänvika, choanal atresia, kasvun ja/tai kehityksen viivästyminen, genitaalinen hypoplasia, korvan poikkeavuudet), on raportoitu potilailla, joilla on Kallmannin oireyhtymä (KS) tai synnynnäinen hypogonadotrooppinen hypogonadismi (CHH). Useimmat CHARGE-oireyhtymää aiheuttavat mutaatiot johtavat ennenaikaisiin stop-kodoneihin ja esiintyvät de novo, mutta katkaisevien ja ei-katkaisevien mutaatioiden osuutta KS- ja CHH-potilailla ei vielä tunneta.", "Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää CHD7-mutaatioiden luonne, esiintyvyys, periytymistapa ja kliininen kirjo laajassa potilassarjassa.", "Tutkimme 209 KS-tautia sairastavaa potilasta ja 94 CHHpotilasta. Näillä potilailla ei ollut diagnosoitu CHARGE-oireyhtymää nykyisten kriteerien mukaan. Etsimme mutaatioita 16 KS- ja CHH-geenistä, mukaan lukien CHD7.", "Löysimme oletettavasti patogeenisiä mutaatioita CHD7:stä 24 KS-potilaalta, mutta emme CHH-potilailta. Ei-karsivia mutaatioita (16 missense-mutaatiota ja kahden koodonin duplikaatio) esiintyi enemmän kuin karsivia mutaatioita (kolme nonsense-mutaatiota, kolme frame shift -mutaatiota ja yksi splice site -mutaatio), mikä on ristiriidassa tyypillistä CHARGE-oireyhtymää sairastavien potilaiden kanssa. Näin ollen CHD7-mutaatioihin liittyvä kliininen kirjo voi osittain selittyä genotyypin ja fenotyypin välisillä korrelaatioilla. Kahdeksalla potilaalla oli myös synnynnäinen kuurous ja yhdellä oli huuli- ja suulakihalkio, kun taas kuudella oli molemmat. Kymmenen potilaan kohdalla CHARGE-oireyhtymän eri piirteiden esiintyminen ainakin yhdellä sukulaisella puhuu sen puolesta, että missense-mutaatio ei olisi syntynyt de novo, ja tämä vahvistettiin geneettisellä analyysillä viidessä perheessä.

**Tulos**

Onko CHD7:n missense-mutaatioiden esiintyvyys suurempi Kallmannin oireyhtymää sairastavilla potilailla kuin tyypillisillä CHARGE-potilailla?

**Esimerkki 9.1448**

T-oligoksi kutsuttu oligonukleotidi, jonka sekvenssi on samankaltainen telomeerin ylipituuden kanssa, on osoittautunut sytotoksiseksi useissa syövissä. Olemme osoittaneet, että T-oligo voi indusoida apoptoosia androgeeniriippumattomassa eturauhassyöpäsolulinjassa DU-145. Tässä raportissa arvioimme tähtimäisen tetraspermiinin (SSTS) käyttöä T-oligon levittämiseen.", "SSTS syntetisoitiin spermiinistä ja sen sisäistä sytotoksisuutta DU-145-soluja kohtaan verrattiin spermiiniin ja haarautuneeseen polyetyleenimiiniin (bPEI). Atomistisia molekyylidynaamisia (MD) simulaatioita tehtiin spermiinin ja SSTS:n sitoutumisen ja kompleksoitumisen ymmärtämiseksi T-oligon kanssa. Kompleksoituminen määritettiin myös geelielektroforeesin ja SYBR-kultamäärityksen avulla. Kompleksit karakterisoitiin koon, soluihin imeytymisen ja antiproliferatiivisen vaikutuksen perusteella.", "SSTS:llä oli huomattavasti pienempi toksisuus kuin spermiinillä ja bPEI:llä. Sen affiniteetti T-oligoa kohtaan oli huomattavasti suurempi kuin spermiinin, kuten kokeellisissa tutkimuksissa määritettiin ja MD-simuloinneilla vahvistettiin, ja se muodosti vakaita komplekseja (TONP) T-oligon kanssa. TONP:t helpottivat T-oligon soluunottoa ja ydinkertymää, ja niiden sytotoksinen potentiaali havaittiin useita kertoja pienemmällä pitoisuudella kuin mitä pelkkä T-oligo vaatii.

**Tulos**

Parantaako tähtimäinen tetraspermiini T-oligon solujen solunottoa ja sytotoksisuutta eturauhassyöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.1449**

Tarkoituksena oli tutkia leksikaalisen äänihavainnon ja melodisen sävelkorkeuden havaitsemisen välistä suhdetta mandariininkielisillä sisäkorvaistutteen (CI) käyttäjillä ja tutkia aikaisemman akustisen kuulon vaikutusta CI-käyttäjien puheen ja musiikin havaitsemiseen.", "Leksikaalista äänihavainnointia ja melodisen sävelkorkeuden havaitsemista (MCI) mitattiin 21:llä prelinguaalisella ja 11:llä jälkikielisellä nuorella (6-26-vuotiaalla) mandariininkielisellä CI-käyttäjällä. Leksikaalista äänentunnistusta mitattiin neljälle äänimallille: ääni 1 (tasainen F0), ääni 2 (nouseva F0), ääni 3 (laskeva nouseva F0) ja ääni 4 (laskeva F0). MCI mitattiin käyttämällä yhdeksää viiden sävelen melodista kuviota, jotka sisälsivät muutoksia sävelkorkeuden ääriviivoissa sekä erilaisia puoliäänivälejä sävelten välillä.", "Leksikaalinen äänentunnistus oli yleisesti ottaen hyvä (kokonaiskeskiarvo = 81 % oikein), eikä koehenkilöryhmien välillä ollut merkittävää eroa. MCI-suorituskyky oli yleisesti ottaen heikko (keskiarvo = 23 % oikein). MCI-suorituskyky oli merkitsevästi parempi postlingvaalisilla (keskiarvo = 32 % oikein) kuin prelingvaalisilla CI-osallistujilla (keskiarvo = 18 % oikein). Poikkeavien lukujen korjaamisen jälkeen leksikaalisen äänentunnistuksen ja MCI-suorituskyvyn välillä ei ollut merkittävää korrelaatiota prelingvaalisten tai postlingvaalisten CI-osallistujien kohdalla. Kuuroutumisikä korreloi merkitsevästi MCI-suorituskyvyn kanssa vain postlingvuaalisilla osallistujilla. CI-kokemus korreloi merkitsevästi MCI-suorituskyvyn kanssa sekä prelinguaalisten että postlinguaalisten osallistujien kohdalla. Kuurouden kesto korreloi merkitsevästi äänentunnistuksen kanssa vain esikielellisillä osallistujilla.

**Tulos**

Onko melodisen sävelkorkeuden havaitseminen ja leksikaalinen äänensävyn havaitseminen mandariinia puhuvilla sisäkorvaistutteen käyttäjillä?

**Esimerkki 9.1450**

Ihmisen indusoidut pluripotentit kantasolut (iPSC) ovat tärkeässä asemassa sairauksien mallintamisessa ja lääkkeiden testauksessa. Nykyiset menetelmät ovat kuitenkin aikaa vieviä, ja niistä puuttuu isogeeninen kontrolli.", "Tässä tutkimuksessa pyrittiin luomaan tehokas tekniikka, jolla voidaan tuottaa ihmisen PSC-pohjaisia sairausmalleja, joissa on isogeeninen kontrolli.", "Ionikanavageenit KCNQ1 ja KCNH2, joilla on dominoivia negatiivisia mutaatioita, jotka aiheuttavat pitkän QT-ajan oireyhtymän tyypit 1 ja 2, integroitiin vakaana turvalliseen AAVS1-paikkakuntaan sinkkisormi nukleaasitekniikkaa käyttäen.', 'Patch-clamp-tallennus paljasti, että muokatut iPSC-alkuperäiset kardiomyosyytit (iPSC-CM) osoittivat tyypillistä pitkän QT-oireyhtymän fenotyyppiä ja toimintapotentiaalin keston merkittävää pidentymistä verrattuna muokkaamattomiin kontrollisoluihin. Lopuksi nifedipiinin (L-tyypin kalsiumkanavan salpaaja) tai pinasiilin (KATP-kanavan avaaja) lisääminen lyhensi iPSC-CM:ien toimintapotentiaalin kestoa, mikä vahvistaa isogeenisten iPSC-linjojen pätevyyden lääketestauksessa tulevaisuudessa.

**Tulos**

Muokkaako isogeenisten ihmisen indusoitujen pluripotenttien kantasolujen genomin muokkaus pitkän QT-ajan fenotyyppiä lääketestausta varten?

**Esimerkki 9.1451**

Tutkia syitä siihen, miksi Siraitia grosvenorii -lajin siemenettömät hedelmät kehittyivät pienemmiksi.', 'Tutkittiin hedelmien laajenemisen, geenien ilmentymisen ja solujen kehityksen eroja triploidisten ja diploidisten hedelmien välillä kahdesta kannasta F050 ja F049.', 'Tulokset osoittivat, että triploidisten hedelmien laajeneminen pysähtyi noin 20 päivän kuluttua keinotekoisesta pölytyksestä, eli 10 päivää aiemmin kuin diploidisten hedelmien. Samaan aikaan tutkittiin myös, että aux-ekspressiotaso triploidisissa hedelmissä oli huomattavasti korkeampi kuin diploidisissa hedelmissä, kun taas ipt-, cyt-p450-, spds-, cycB-, cycD1-, cycD3-, cdkA-, cdkB-, exp- ja xth-ekspressiotasot olivat huomattavasti alhaisempia kuin diploidisissa hedelmissä. Suurin osa triploidisten hedelmien sarkokarppisoluista oli pieniä verrattuna diploidisiin hedelmiin.

**Tulos**

Ovatko [ Syyt siihen, että Siraitia grosvenorii -lajin siemenettömät hedelmät jäävät pieniksi ]?

**Esimerkki 9.1452**

Tietokoneistettu lääkärintoimeksiantojen syöttöjärjestelmä (CPOE), johon on integroitu kliininen päätöksenteon tuki, voi vähentää lääkityspoikkeamia sairaaloissa, mutta saattaa lisätä määräysten laatimiseen kuluvaa aikaa.", "Tarkoituksenamme oli kvantifioida ajallisten (kuukausi, viikonpäivä, työvuoron tunti) ja muiden tekijöiden (lääkärin palkkaluokka, aiempi kokemus järjestelmästä, hälytysominaisuudet ja työvuorotyyppi) vaikutukset reseptimääräyksen laatimiseen kuluvaan aikaan.".', 'Suuri yliopistollinen opetussairaala, jossa käytettiin paikallisesti kehitettyä CPOE-järjestelmää, jolla oli laaja auditointitietokanta.', 'Analysoimme takautuvasti auditointitietokannasta elokuun 2011 ja heinäkuun 2012 välisenä aikana saadut reseptimääräykset.', 'Reseptimääräyksen luomiseen CPOE-järjestelmässä kulunut geometrinen keskiarvo oli 11,75\u2005s (95 % CI 11,72-11,78). Määräykseen kuluvaan aikaan vaikutti eniten korkeatasoisten (24,59\u2005s (24,43-24,76); p<0,001) tai aiemmin näkemättömien (18,87\u2005s (18,78-18,96); p<0,001) hälytysten näyttäminen. Lääkärit käyttivät huomattavasti vähemmän aikaa viikonloppuisin (11,29 \u2005s (11,23-11,35)) kuin arkipäivisin (11,88 \u2005s (11,84-11,91); p<0,001), ensimmäisessä (11.25\u2005s (11,16-11,34); p<0,001) ja viimeisellä (11,56\u2005s (11,47-11,66); p<0,001) tunnilla työvuorojensa aikana sekä järjestelmän ensimmäisen käyttökuukauden jälkeen.

**Tulos**

Vaikuttavatko ajalliset ja muut tekijät siihen, kuinka kauan lääkäreillä kestää määrätä lääkkeitä sähköisen lääkemääräysjärjestelmän avulla?

**Esimerkki 9.1453**

Hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) on yksi yleisimmistä pahanlaatuisista kasvaimista maailmanlaajuisesti, eikä sillä ole toistaiseksi tehokkaita ennustavia biomarkkereita. Aiemmat tulokset iTRAQ-pohjaisesta kvantitatiivisesta proteomitutkimuksesta (iTRAQ-2DLC-MS/MS) ovat osoittaneet, että α-metyyliasyyli-CoA-rasemaasi (AMACR) saattaa olla lupaava ennustava biomarkkeri hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) varhaisessa uusiutumisessa/metastaasissa. Tässä laajamittaisessa kliinisessä kohorttitutkimuksessa arvioitiin sen ennustepotentiaalia.", "Kudosmikrosirujen rakentamiseen käytettiin potilaiden (n=158) HCC-näytteitä. AMACR:n ilmentymistaso määritettiin immunohistokemiallisella värjäyksellä. AMACR:n ilmentymisen ja joidenkin tärkeiden kliinisten parametrien välillä on tehty laaja kohorttikliininen tutkimus AMACR:n ennustepotentiaalin arvioimiseksi HCC:n varhaisen uusiutumisen/metastaasin osalta.", "Jotkin tärkeät kliiniset parametrit, kuten α-fetoproteiini, kasvainten lukumäärä, levinneisyys alueellisiin imusolmukkeisiin, kasvaimen kapseli ja porttilaskimotuumorin tromboosi, ovat merkitsevästi yhteydessä AMACR:n alhaiseen ilmentymiseen.". AMACR:n ilmentyminen oli riippumaton tekijä HCC-potilaiden eloonjäämiselle. Eloonjäämisajan mediaani oli 17 kuukautta matalan ilmentymisen ryhmässä verrattuna 45 kuukauteen korkean ilmentymisen ryhmässä.

**Tulos**

Onko α-metyyliasyyli-CoA-rasemaasi ( AMACR ) ennusteellinen biomarkkeri HCC:n varhaisen uusiutumisen/metastaasin kannalta?

**Esimerkki 9.1454**

Arvioidaan perinteisen paikallisen lämpöhoidon, epäsuoran moksibustion, välittömiä vaikutuksia munuaisten hemodynamiikkaan Doppler-ultrasonografian (US) avulla.", "Prospektiivinen havainnointitutkimus useiden muuttujien muutoksista toimenpiteen jälkeen".', 'Gifun yliopistollinen sairaala, Gifu, Japani.', 'Mukaan otettiin yksitoista tervettä henkilöä (7 miestä ja 4 naista; keski-ikä ± keskihajonta 32,6 ± 5,7 vuotta).', 'Epäsuoraa moksipoltetta käytettiin 4 minuutin ajan kahdenvälisiin alaselän akupunktiopisteisiin (BL23). Kukin osallistuja sai 3 peräkkäistä hoitoa.", "Tärkein tulosmittaus oli resistiivinen indeksi (RI) munuaissegmenttivaltimoissa. Verenvirtausmuuttujat, mukaan lukien RI, mitattiin kuudesta munuaissegmenttivaltimosta Doppler-USA:lla levossa (lähtötilanne), välittömästi moksibustion päätyttyä (post 1) ja 10 minuuttia myöhemmin (post 2). Osallistujia seurattiin haittatapahtumien varalta intervention aikana.", "Keskimääräinen RI oli 0,578±0,037 lähtötilanteessa, 0,546±0,027 post 1 ja 0,547±0,032 post 2. RI laski merkitsevästi post 1:n ja lähtötilanteen välillä (95 %:n luottamusväli [CI], -0,053 -0,011; p=0,003) ja post 2:n ja lähtötilanteen välillä (95 %:n CI, -0,052 -0,009; p=0,005). Haittavaikutuksia, kuten palovammoja, ei havaittu.

**Tulos**

Vähentääkö perinteinen lämpöhoito epäsuoralla moxibustionilla munuaisten valtimovastusindeksiä?

**Esimerkki 9.1455**

Korealaista punaista ginsengiä (ginseng, Panax ginseng C.A. Meyer) on perinteisesti käytetty useimpien ikääntymiseen liittyvien sairauksien, kuten liikalihavuuden, diabeteksen ja dyslipidemian, hoidossa, mutta vaikutusmekanismi on epäselvä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää ginsengin vaikutukset lihavuuteen naaraspuolisen lihavuuden hiirimallissa (lihava naaraspuolinen db/db-hiiri) ja tutkia lihavuutta ehkäisevien vaikutusten mekanismia.", "Kun naaraspuolisia db/db-hiiriä (B6.Cg-m Lepr(db)/++/J) oli hoidettu 5 % (w/w) ginsengillä 13 viikon ajan, tutkittiin lihavuuden ja lihavuuteen liittyvien häiriöiden muuttujia ja parametreja. Lisäksi mitattiin verisuonten tiheyttä ja angiogeneesiin osallistuvien geenien ilmentymistä.", "13 viikon ajan ginsengillä hoidetuilla hiirillä oli vähemmän ruumiinpainoa ja pienempi rasvakudosmassa verrattuna käsittelemättömiin kontrollihiiriin. Adiposyyttien koko oli pienempi ginsengillä käsiteltyjen hiirten viskeraalisessa rasvakudoksessa. Lihavuuteen liittyvät komplikaatiot, kuten maksan steatoosi, hypertriglyseridemia ja hyperglykemia, paranivat selvästi hoidetuilla hiirillä. Verisuonten tiheys oli alhaisempi hoidettujen hiirten viskeraalisissa rasvakudosleikkeissä kuin kontrollihiirten. Samanaikaisesti VEGF-A:n ja FGF-2:n mRNA-tasot olivat alhaisemmat sekä käsiteltyjen hiirten viskeraalisessa rasvakudoksessa että käsitellyissä 3T3-L1-soluissa kuin käsittelemättömien kontrollien soluissa. Myös VEGF:n proteiinitasot olivat alhaisemmat käsiteltyjen hiirten viskeraalisessa rasvakudoksessa. Sitä vastoin ginseng lisäsi energiankulutuksesta ja rasvahappojen β-oksidaatiosta vastaavien geenien mRNA-ekspressiota viskeraalisessa rasvakudoksessa ginsengin aiheuttaman painonpudotuksen aikana.

**Tulos**

Kumoaako ginseng-hoito lihavuuden ja siihen liittyvät häiriöt estämällä angiogeneesiä naaraspuolisilla db/db-hiirillä?

**Esimerkki 9.1456**

Olemme kuvanneet aivo-selkäydinnesteen (CSF) myeloidiset mikrovesikkelit (MV) mikroglian aktivoitumisen merkkiaineena Alzheimerin taudin neuroinflammation aikana ja luonnehtineet niiden kykyä tuottaa myrkyllisiä amyloidi β1-42 (Aβ1-42 ) -oligomeerejä aggregoidusta tai liukoisesta substraatista. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia, miten aivoselkäydinlihaksen myeloidiset MV:t liittyvät neurokuvantamiseen, kliinisiin ja parakliinisiin tietoihin Alzheimerin taudissa ja lievässä kognitiivisessa heikentymisessä (MCI).", "Keräsimme aivoselkäydinlihaa 106 Alzheimerin tautia sairastavalta potilaalta, 51 MCI-potilaalta ja 29 neurologisesti terveeltä kontrollihenkilöltä. Tutkimme CSF:n myelooisen MV:n pitoisuutta ja AD-markkereita. 34 AD-potilaan ja 21 MCI-potilaan alaryhmälle tehtiin rakenne- ja diffuusiotensorimagneettikuvaus.", "AD-potilaiden ja 3 vuoden kuluessa muuttuvien MCI-potilaiden CSF:ssä todettiin korkeampia myelooisten MV:iden pitoisuuksia kuin kontrolleissa, mutta myös alemmalla tasolla MCI-potilailla, jotka eivät muuttuneet AD:ksi. Myeloidiset MV:t olivat yhteydessä Tau:n mutta eivät Aβ1-42:n CSF-tasoihin. CSF:n MV-tasot korreloivat valkean aineen (WM) vaurioiden kanssa MCI:ssä ja hippokampuksen atrofian kanssa AD:ssä.

**Tulos**

Liittyvätkö aivo-selkäydinnesteen myeliinimikrovesikkelit myeliinivaurioihin ja hermosolujen menetykseen lievässä kognitiivisessa heikentymisessä ja Alzheimerin taudissa?

**Esimerkki 9.1457**

Selkärangan infektioiden hoitoon tarvitaan usein kirurgista puhdistusta. Onnistunut leikkaus edellyttää aktiivisten infektioiden tarkkaa paikallistamista, mutta nykyinen kuvantamistekniikka vaatii edelleen kirurgien kokemusta kirurgisten kenttien kaventamiseksi vähemmän invasiivisten toimenpiteiden aikaansaamiseksi.", "Tutkitaan F-fluorodoksioksiglukoosin (FDG) positroniemissiotomografian/tietokonetomografian (PET/CT) käyttöä onnistuneessa leikkaussuunnittelussa.", "Yhdeksälle potilaalle, joilla epäiltiin selkärangan infektiota, tehtiin magneettikuvaus (MRI) ja FDG-PET/CT-kuvaus ennen leikkausta, jotta aktiiviset infektiopesäkkeet saatiin paikallistettua. Selkärangan rakenteet jaettiin seitsemään osastoon kullakin välilevytasolla, joten tutkittuja osastoja oli yhteensä 315. Samaa luokittelujärjestelmää käytettiin leikkauskenttien suunnitteluun histologista korrelaatiota varten.", "FDG-PET/CT:llä diagnosoitiin vähemmän lokeroita aktiivisena infektiona (34 lokeroa, 10,8 %) kuin magneettikuvauksella (62 lokeroa, 19,7 %, P\u2009\u2009=\u20090.002). Kirurginen tutkimus tehtiin 49 osastossa, ja siinä todettiin aktiivinen infektio 25 osastossa. FDG-PET/CT:n herkkyys / spesifisyys oli 100 % / 79 %, mikä oli parempi kuin magneettikuvauksen herkkyys / spesifisyys, 76 % / 42 %. Aktiivinen infektio osoitti hypermetabolista aktiivisuutta SUVmax-arvon ollessa 7,1 \u2009 ± \u20092,6 (vaihteluväli 3,0-12,7). Vastaanottajan toimintaominaisuuksien (ROC) analyysi osoitti, että aktiivisen selkärangan infektion optimaalinen kynnysarvo on 4,2 SUVmax, mikä vastaa 90,3 prosentin herkkyyttä ja 91,2 prosentin spesifisyyttä.

**Tulos**

Paikallistetaanko 18F-FDG-PET/CT:llä aktiivinen selkärangan infektio paremmin kuin magneettikuvauksella, jotta minimaalisesti invasiivinen leikkaus onnistuisi?

**Esimerkki 9.1458**

MikroRNA-222:lla (miR-222) on osoitettu olevan mahdollinen onkogeeninen rooli virtsarakon syövässä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida miR-222:n ilmentymistä virtsarakon syövässä ja sen mahdollista merkitystä kliinispatologisiin ominaisuuksiin ja potilaiden eloonjäämiseen.", "Syöpäkudoksen ja viereisen normaalin kudoksen kirurgiset näytteet saatiin 97 potilaalta, joilla oli virtsarakon syöpä. MiR-222:n suhteelliset ilmentymistasot syövässä ja normaalissa viereisessä kudoksessa mitattiin kvantitatiivisella käänteistranskriptaasi-PCR:llä. Analysoimme niiden korrelaatiota kliinispatologisten parametrien ja ennustearvon kanssa.", "MiR-222:n ilmentymistaso oli merkittävästi korkeampi kasvainkudoksissa kuin vastaavissa ei-syöpäkudoksissa (5.46\u2009±\u20091,45 vs. 1,92\u2009±\u20090,65, P\u2009<\u20090,0001), ja miR-222:n korkean ilmentymisen havaittiin olevan merkittävästi yhteydessä kasvaimen asteeseen (P\u2009=\u20090,003) ja kasvaimen vaiheeseen (P\u2009=\u20090,005). MiR-222:n ilmentymistaso luokiteltiin korkeaksi tai matalaksi suhteessa mediaaniarvoon (cutoff-arvo\u2009=\u20095.15). Kaplan-Meier-analyysi osoitti, että potilailla, joilla oli korkeampi miR-222-taso, oli huomattavasti huonompi elossaoloaika kuin potilailla, joilla tämän miRNA:n ilmentyminen oli vähäisempää, ja 5 vuoden kokonaiselossaoloaika oli 29,53 % ja 52,75 % (P\u2009=\u20090.0034). Monimuuttujaisessa Coxin proportional hazard -analyysissä, johon sisältyi miR-222-taso, kasvaimen luokka, kasvaimen vaihe ja kasvaimen lukumäärä, korkea miR-222-ekspressio liittyi itsenäisesti huonoon eloonjäämiseen (P\u2009<\u20090,001; vaarasuhde 6,17; 95 % CI 2,33-10,39).

**Tulos**

Liittyykö miR-222:n lisääntynyt ilmentyminen virtsarakon syövän huonoon ennusteeseen?

**Esimerkki 9.1459**

Jäkäläsymbioosien eheys ja evoluutio riippuvat levien ja sienten genotyyppien hienosäädetystä yhdistelmästä. Maantieteellisesti laajalle levinneitä jäkäläsienten lajikomplekseja voi esiintyä elinympäristöissä, joiden ekologiset olosuhteet vaihtelevat hieman, ja on edelleen epäselvää, miten tämä vaihtelu korreloi symbionttien valikoivuuden mallien kanssa jäkälien keskuudessa. Tämän kysymyksen ratkaisemiseksi otettiin >300 näytettä maailmanlaajuisesti levinneestä ja ekologisesti vaihtelevasta jäkälää muodostavasta lajikompleksista Tephromela atra sekä läheisesti sukulaislajeista geneettisen monimuotoisuuden ja niiden valobionttien valikoivuuden tutkimiseksi.", "T. atran ja läheisesti sukulaislajien T. grumosa, T. nashii ja T. atrocaesia jäkälänvarsien jäkäliä kerättiin kuudelta mantereelta 24 maasta ja 62 paikkakunnalta, jotka edustavat monenlaisia elinympäristöjä. Geneettisen monimuotoisuuden ja fylogeneettisten suhteiden analyysejä tehtiin sekä suoraan jäkälän talista monistetuista että akseniviljelmistä eristetyistä fotobionteista. Eristettyjen leväkantojen morfologisia ja anatomisia piirteitä tutkittiin valo- ja läpäisyelektronimikroskoopilla.", "Tephromela-sienilajien havaittiin liittyvän 12 Trebouxia-linjan kanssa. Viisi uutta kladia osoittaa jäkälälevien vielä tuntemattoman geneettisen monimuotoisuuden. Viljelykelpoisia, kuvaamattomia sukulinjoja luonnehdittiin myös fenotyyppisten piirteiden perusteella. Kuudessa monofyleettisessä Tephromela-klaadissa havaittiin mykobionttien voimakasta selektiivisyyttä fotobionteihin nähden. Seitsemän Trebouxia-linjalinjaa havaittiin huonosti erotetussa T. atra sensu lato -linjassa, jossa havaittiin toistuvasti useiden fotobiontti-linjojen samanaikaista esiintymistä yksittäisissä varsoissa.

**Tulos**

Johtaako fotobionttien selektiivisyys ekologiseen sietokykyyn ja evolutiiviseen eroavaisuuteen jäkäläsienten polymorfisessa kompleksissa?

**Esimerkki 9.1460**

Vasemman kammion (LV) vääntö on tärkeä LV:n suorituskyvyn parametri, ja siihen voivat vaikuttaa useat tekijät. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, voiko QRS-pidennys vasemman kimpun haaralohkon (LBBB) yhteydessä vaikuttaa LV:n globaaliin vääntöön ja vääntymis- ja kiertymisnopeuteen kroonisessa systolisessa sydämen vajaatoiminnassa (HF).", "Arvioimme prospektiivisesti 30 tervettä koehenkilöä (kontrolliryhmä) ja 100 kroonista HF-potilasta, joiden LV:n systolinen toiminta oli vakavasti heikentynyt (ejektiofraktio ≤ 35 %). Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään QRS-keston mukaan: A: QRS < 120 ms (n 49), B: 120 ≤ QRS ≤ 150 ms (n 28) ja C: QRS > 150 ms (n 23). Ryhmien B ja C potilailla oli LBBB. Kaikille koehenkilöille tehtiin tavanomainen trans-torakaalinen kaikukardiografia ja kaksiulotteinen speckle-tracking-ekokardiografia-arviointi. Kategorisia muuttujia verrattiin khiin neliö- tai Fisherin tarkalla testillä. Jatkuvia muuttujia verrattiin ANOVA-testillä. Muuttujien väliset korrelaatiot analysoitiin lineaarisella regressiolla.", "Kontrollihenkilöillä oli korkeammat vääntöparametrit verrattuna mihin tahansa HF-ryhmään kuuluviin potilaisiin. Kolmen HF-ryhmän välillä ei havaittu eroja globaalissa kiertymässä (4,79 ± 3,54, 3,8 ± 3,0 ja 4,15 ± 3,14 astetta), kiertymänopeuden maksimissa (44,81 ± 25,03, 37,94 ± 19.09 ja 37,61 ± 24,49 astetta s(-1)) ja vääntönopeuden maksimi (-36,31 ± 30,89, -27,68 ± 34,67 ja -39,62 ± 26,27 astetta s(-1)) (P>0,05 kaikkien osalta). Lineaarisessa regressioanalyysissä QRS-keston ja minkään vääntöparametrin välillä ei ollut yhteyttä (P>0,05 kaikille).

**Tulos**

Vaikuttaako qRS:n kesto vasemman kammion haarakatkoksessa vasemman kammion kiertymiseen kroonisessa systolisessa sydämen vajaatoiminnassa?

**Esimerkki 9.1461**

Niiden potilaiden asianmukainen hoito, joilla on mitraaliregurgitaatio (MR) ja vasemman kammion toimintahäiriö (LVD), on kiistanalaista. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, liittyykö dobutamiinirasituskaikukardiografialla (DSE) arvioitu supistumisreservi (CR) parempiin hoitotuloksiin.", "Kuolema ja sydämensiirto analysoitiin ensisijaisina hoitotuloksina, jotka liittyivät CR:n esiintymiseen. Yhteensä 125 peräkkäiselle potilaalle (96 miestä, 29 naista; keski-ikä 60 +/- 12 vuotta), joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) oli < tai = 35 % ja joilla oli hemodynaamisesti merkittävä MR, tehtiin DSE vuosina 1999-2005. CR määriteltiin LVEF:n nousuksi > tai = 10 % dobutamiini-infuusion aikana.", "125 potilaasta 55:llä (43,0 %) todettiin CR. Viiden vuoden kuluessa DSE:stä 24 potilasta (34,3 %) CR- ryhmässä ja seitsemän (12,7 %) CR+-ryhmässä oli kuollut tai tarvinnut sydämensiirron (p < 0,01, log rank). Kun ikä, lähtötilanteen LVEF, NYHA-luokka ja keskivaikea/vaikea trikuspidaalinen regurgitaatio (TR) oli korjattu, CR oli edelleen riippumaton ennustaja kuoleman tai sydämensiirron saamiseen kuluvan ajan suhteen (HR 0,34; 95 % CI: 0,15-0,76, p < 0,01). MR-aste parani vuoden kuluttua 85,0 prosentilla CR+-potilaista ja 62,5 prosentilla CR- potilaista (p = 0,03). CR+-ryhmässä todettiin 5 %:n parannus LVEF:ssä verrattuna 0 %:iin CR- ryhmässä (p = 0,04).

**Tulos**

Ennustaako dobutamiini-ekokardiografialla indusoitu supistumisreservi lopputulosta potilailla, joilla on vasemman kammion toimintahäiriö ja mitraaliregurgitaatio?

**Esimerkki 9.1462**

Telomeraasi, ribonukleoproteiini-entsyymi, joka koostuu pääasiassa ihmisen telomeraasin käänteistranskriptaasin (hTERT) katalyyttisestä proteiinialayksiköstä ja ihmisen telomeraasin RNA-komponentista, on vastuussa telomeerien ylläpidosta. Telomeraasin yliekspressio korreloi merkittävästi kasvainten kanssa ja on ennustemerkkinä. Telomeraasin yliekspressiota rintasyövissä ja telomeraasin eston vaikutusta syöpähoitoehdokkaana ei kuitenkaan tunneta.", "Käytimme hTERT:n dominoivaa negatiivista mutanttia (DN-hTERT) estämään telomeraasin aktiivisuutta ihmisen rinta-adenokarsinooman solulinjassa MCF-7 transfektiolla. Telomeerisen toiston amplifikaatioprotokollan määritykset ja reaaliaikainen kvantitatiivinen RT-PCR suoritettiin telomeraasiaktiivisuuden sekä hTERT:n ilmentymisen tutkimiseksi. Telomeerien pituus mitattiin virtausfluoresenssi-in situ -hybridisaatiomäärityksellä. Solujen proliferaatiota arvioitiin WST-8-määrityksellä ja apoptoosia arvioitiin virtaussytometrialla. MCF-7-solujen kasvainten muodostumiskykyä tutkittiin siirtämällä soluja ihon alle BALB/c- alasti eläviin hiiriin.", "DN-hTERT:n ekstooppinen ilmentyminen aiheutti telomeraasiaktiivisuuden dramaattisen estymisen ja telomeerin pituuden vähenemisen.", "DN-hTERT:n ekstooppinen ilmentyminen aiheutti telomeraasiaktiivisuuden dramaattisen estymisen ja telomeerin pituuden vähenemisen. Telomeraasin esto aiheutti MCF7-solujen kasvun pysähtymisen ja apoptoosin in vitro sekä kasvainominaisuuksien häviämisen in vivo.

**Tulos**

Hidastaako telomeraasiaktiivisuuden estäminen dominantti-negatiivisella hTERT:llä rintasyöpäsolujen kasvua?

**Esimerkki 9.1463**

Sydänleikkauspotilaiden hoito on hyvin standardoitu menettely paikallisissa laitoksissa. Kuitenkin hemodynaamisen seurannan, katekolamiini- ja nestehoidon optimaalisesta indikaatiosta, turvallisuudesta ja tehokkuudesta on vain hyvin vähän näyttöä.", "Huhti-toukokuussa 2013 kaikkia 81:tä sydänkirurgian hoitoon osallistuvaa saksalaista anestesiaosastoa pyydettiin osallistumaan kyselyyn, jossa käsiteltiin laitoskohtaisia nykyisiä käytäntöjä hemodynaamisen seurannan, katekolamiini- ja tilavuushoidon osalta.", "Kyselylomakkeet täytettiin ja palautettiin 51:llä (63 %). Kaikissa osallistuneissa keskuksissa käytettiin hemodynaamista perusmonitorointia (eli invasiivista valtimoverenpainetta ja keskuslaskimopaineita), jota täydennettiin transesofageaalisella kaikukardiografialla. Myös keuhkovaltimokatetri ja kalibroidut trendiseurantalaitteet olivat rutiininomaisesti käytettävissä. Sen sijaan kalibroimattomia trendiseurantalaitteita ja ruokatorven doppler-ultraäänilaitteita ei ollut yleisesti käytössä. Aivo-oksimetria on yleistymässä, mutta sille ei ole selkeitä käyttöaiheita. Suurin osa sydänleikkauspotilaista, erityisesti yliopistosairaaloissa, tarvitsi perioperatiivisen hoidon aikana katekolamiineja. Jos kyseessä oli alhaisen sydämen tehon oireyhtymä, dobutamiini (32 %), adrenaliini (30 %) tai fosfodiesteraasin estäjät (8 %) olivat ensisijaisia vaihtoehtoja. Vasoplegian aiheuttamassa hypotensiossa noradrenaliini (96 %) oli yleisin katekoliamiini. 88 prosenttia osallistuneista keskuksista ilmoitti käyttävänsä säännöllisesti kolloidinesteitä, joista hydroksietyylitärkkelys (HES) oli ensisijainen valinta (64 %).

**Tulos**

Katekolamiini- ja tilavuushoito sydänleikkauksissa Saksassa -- postikyselyn tulokset?

**Esimerkki 9.1464**

Matalaenergisten iskuaaltojen on osoitettu indusoivan angiogeneesiä, parantavan vasemman kammion ejektiofraktiota ja vähentävän angina pectoriksen oireita kroonisesta iskeemisestä sydänsairaudesta kärsivillä potilailla. Sitä, onko sillä vaikutusta myös akuuttiin iskemiaan, ei ole vielä tutkittu.", "Takaraajojen iskemia aiheutettiin 10-12 viikon ikäisille urospuolisille C57/Bl6-villihiirille leikkaamalla vasemman reisivaltimon auki. Eläimet jaettiin satunnaisesti hoitoryhmään (SWT, 300 shokkiaaltoa 0,1 mJ/mm2, 5 Hz) ja käsittelemättömiin kontrolleihin (CTR), n = 10 per ryhmä. Hoitoryhmä sai iskuaaltohoitoa välittömästi leikkauksen jälkeen.", "Angiogeenisten tekijöiden VEGF-A ja PlGF sekä niiden reseptorien Flt-1 ja KDR:n geeni-ilmentymisen ja proteiinipitoisuuksien on todettu olevan korkeampia. Tämä johti siihen, että SWT:ssä oli huomattavasti enemmän verisuonia suuritehoista kenttää kohti kuin kontrolleissa. Veren perfuusion paraneminen hoitoeläimissä vahvistettiin laserdoppler-perfuusiokuvantamisella. Reseptorityrosiinikinaasiprofilointi osoitti VEGF-reseptori 2:n merkittävän fosforylaation olevan taustalla oleva vaikutusmekanismi. VEGF-signaalin vaikutus hävisi, kun sitä inkuboitiin VEGFR2:n estäjän kanssa, mikä osoittaa, että vaikutus on todellakin VEGFR 2:sta riippuvainen.

**Tulos**

Aiheuttaako matalaenerginen iskuaaltohoito angiogeneesiä akuutissa takaraajojen iskemiassa VEGF-reseptori 2:n fosforylaation kautta?

**Esimerkki 9.1465**

Gastrointestinaalisen stroomakasvaimen biologisen käyttäytymisen tarkka arviointi ja niiden potilaiden huolellinen valinta, joilla on suuri riski kasvaimen uusiutumiseen, on välttämätöntä. Tässä tutkimuksessa analysoimme GIST-potilaiden ennustetekijöitä.", "Tähän retrospektiiviseen tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 214 potilasta, joille oli tehty kuratiivinen resektio paikallistetun primaarisen mahalaukun GIST:n vuoksi ilman liitännäishoitoa. Prognostiset tekijät analysoitiin. Kasvumalli luokiteltiin intramuraaliseksi, endoluminaaliseksi, eksoluminaaliseksi tai sekatyyppiseksi.", "Yksimuuttuja- ja monimuuttuja-analyyseissä uusiutumista ennustivat eksoluminaalisuus tai sekatyyppi (riskisuhde [HR]=3,7, p=0,043), kasvaimen koko >3,5 cm (HR=7,1, p=0,01) ja mitoositiheys >5/50 suuritehoista kenttää (HR=7,9, p<0,001).

**Tulos**

Onko makroskooppinen tyyppi ennusteellinen tekijä uusiutumattomalle eloonjäämiselle mahalaukun GIST:n resektion jälkeen?

**Esimerkki 9.1466**

Arvioida englannin kielen kerrontakyvyn dynaamisen arvioinnin (DA) tunnistustarkkuutta lapsille, jotka oppivat englantia toisena kielenä.", "DA-tehtävä annettiin 54 lapselle: 18 espanjaa ja englantia puhuvalle lapselle, joilla oli kielihäiriö (LI); 18 iän, sukupuolen, älykkyysosamäärän ja kielikokemuksen suhteen vastaavalle tyypilliselle vertailulapselle; ja 18:lle iän ja kielikokemuksen suhteen vastaavalle vertailulapselle.". Erilaisia määrällisiä ja laadullisia mittareita kerättiin tutkimuksen esitestivaiheessa, välitysvaiheessa ja jälkitestivaiheessa. Tutkivan diskriminaatioanalyysin avulla määritettiin joukko toimenpiteitä, jotka parhaiten erottelivat tämän ryhmän lapset, joilla oli ja joilla ei ollut LI:tä.", "Yhdistelmä tutkijan arvioita muokattavuudesta (sääntöjen noudattaminen, metakognitio ja tehtäväsuuntautuneisuus), DA-kertomuksen pistemääristä (asetelma, dialogi ja sanaston monimutkaisuus) ja epägrammaattisuudesta (johdettu testin jälkeisestä kertomusnäytteestä) luokitteli lapset 80,6-97,2 prosentin tarkkuudella.

**Tulos**

Tunnistetaanko englannin kielen kerrontakyvyn dynaamisella arvioinnilla tarkasti englannin kielen oppijoiden kielelliset häiriöt?

**Esimerkki 9.1467**

Tavoitteena on kehittää asteikko ja kartoittaa potilaiden sitoutumisen mittaamista ja potilaiden rekrytointia sekä tutkia, miten nämä menetelmät vaikuttavat tuloksiin satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka koskevat interventioita, joilla pyritään parantamaan potilaiden sitoutumista lääkkeisiin.", "Analyyttinen tutkimus systemaattisesta katsauksesta tarkoituksellisesti valitusta otoksesta potilaiden sitoutumista koskevia interventiotutkimuksia, jossa arvioidaan sitoutumisen mittaamisen ja potilaiden rekrytointimenetelmien laatua.", "Tunnistimme 44 erilaista sitoutumisen mittaustapaa, joiden ominaisuudet vaihtelivat validista ja objektiivisesta epäluotettavaan ja subjektiiviseen. Kiinnittymistä mittaavien toimenpiteiden kokonaislaadun mediaani oli 5 (interkvarttiiliväli [IQR], 3; vaihteluväli 0-9, 9 on korkea laatu). Mittareiden laatu oli yhteydessä noudattamisen arvioinnin vaihteluun (Spearmanin r\xa0=\xa00,66; 95 prosentin luottamusväli: 0,39, 0,83). Potilaiden rekrytointimenetelmien kokonaislaadun mediaani oli 2 (IQR, 1; maksimipistemäärä 6, korkeampi on parempi). Tutkimuksen teho havaita vaikutus ja potilasrekrytointimenetelmien laatu eivät olleet merkittävästi yhteydessä toisiinsa.

**Tulos**

Ovatko potilaiden sitoutumisen mittaus- ja rekrytointimenetelmät huonoja potilaan sitoutumista parantavissa interventiotutkimuksissa?

**Esimerkki 9.1468**

Spontaaniin bakteeriperitoniittiin (SBP) liittyy korkea kuolleisuus. Varhainen paracentesis (EP) on välttämätöntä nopean diagnoosin ja optimaalisen hoidon kannalta. Tutkimuksen tavoitteena on verrata niiden SBP-potilaiden tuloksia, jotka saivat EP:n verrattuna viivästettyyn paracentesiittiin (DP).", "Tunnistettiin peräkkäiset potilaat, joilla oli diagnosoitu SBP (askiteksen neutrofiilien määrä ≥250 solua/mm(3) ja kliiniset merkit kirroosista) <72\u2009h ensimmäisestä lääkärin kohtaamisesta kahdessa keskuksessa. EP määriteltiin siten, että paracentesis <12\u2009h ja DP 12-72\u2009h sairaalahoidosta. Ensisijainen päätetapahtuma oli sairaalakuolleisuus.", "239 SBP-potilaan keski-ikä oli 53±10 vuotta; keskimääräinen MELD-pistemäärä (Model for End-Stage Liver Disease) oli 22±9. Kaiken kaikkiaan 98 (41 %) DP:tä saaneella potilaalla oli korkeampi sairaalakuolleisuus (27 % vs. 13 %, P=0,007) verrattuna 141 (59 %) EP:tä saaneeseen potilaaseen. Lisäksi DP-ryhmässä tehohoitopäivät olivat pidempiä (4,0±9,5 vs. 1,3±4,1, P=0,008), sairaalassaolopäivät pidempiä (13,0±14,7 vs. 8,4±7,4, P=0,005) ja kolmen kuukauden kuolleisuus korkeampi (28/76, 37 % vs. 21/98, 21 %; P=0,03) kuin EP-ryhmässä. Kun MELD-pistemäärä ≥22 (mukautettu kertoimen suhde (AOR)=5,7, 95 %:n luottamusväli (CI)=1,8-18,5) ja kreatiniinipitoisuus ≥1,5\u2009mg/dl (AOR=3,2, 95 %:n CI=1,4-7,2) otettiin huomioon, DP:hen liittyi suurempi sairaalakuolleisuus (AOR=2,7, 95 %:n CI=1,3-4,8). Jokainen tunti, jonka paracentesis viivästyi, lisäsi sairaalakuolleisuutta 3,3 % (95 % CI=1,3-5,4 %) MELD-pisteytyksen ja kreatiniiniarvojen säätämisen jälkeen.

**Tulos**

Liittyykö viivästynyt paracentesis lisääntyneeseen sairaalakuolleisuuteen potilailla, joilla on spontaani bakteeriperitoniitti?

**Esimerkki 9.1469**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa matalan tason valohoidon (LLLT) vaikutus akuutin koliitin mallissa hiirillä.", "Matalan tason valohoidon (LLLT) on osoitettu olevan tehokas hoito erilaisissa tulehdusprosesseissa, kuten suun limakalvotulehduksessa ja diabeettisissa jalkahaavoissa.", "Koliitti indusoitiin hiirillä dekstraaninatriumsulfaatilla (DSS) neljässä sokkoon sidotussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (mallin validoiminen, tehokkuustutkimus ja kaksi tutkimusta optimaalisen annostuksen arvioimiseksi).". Paksusuolessa käytettiin LLLT:tä käyttäen pieniläpimittaista endoskooppia, jossa oli LED-pohjainen valonlähde useilla aallonpituuksilla (440, 660 ja 850 \u2009 nm, 1 \u2009J/cm(2)) ja sitten 850 \u2009 nm useilla annoksilla (1, 0,5, 0,25 ja 0,1 \u2009J/cm(2)). LLLT aloitettiin 1 päivä ennen koliitin induktiota ja sitä jatkettiin 6 päivän induktiojakson ajan sekä seuraavien 3-10 päivän ajan. Annosta säädettiin muuttamalla altistusaikaa. Taudin aktiivisuus arvioitiin endoskooppisesti ja histopatologisesti.", "Hoitoryhmissä havaittiin tilastollisesti merkitsevää parannusta taudin vaikeusasteessa verrattuna kontrolliryhmiin. Kaikki kolme käytettyä aallonpituutta osoittivat tehoa, ja yhdellä aallonpituudella (850 \u2009 nm) havaittiin selkeä annos-vastekäyrä. Päivänä 11 kolonoskooppinen pistemäärä nousi shamekäsitellyissä hiirissä 7,9 ± 1,3:sta 12,2 ± 2,2:een, kun taas aktiivisuus pysyi vakaana kaikissa käsitellyissä ryhmissä.

**Tulos**

Aiheuttaako matalan tason valohoito limakalvon paranemista dekstraaninatriumsulfaatin aiheuttaman koliitin hiirimallissa?

**Esimerkki 9.1470**

Tokerin solut ovat kirkkaita soluja, joita esiintyy joidenkin naisten nännin levyepiteelissä. Toisin kuin levyepiteeli, ne ovat sytokeratiini 7 (CK7) -positiivisia. Näiden solujen alkuperää ei täysin tunneta. On ehdotettu, että ne saattavat edustaa keskeytyviä rauhasia tai vaeltavia kanavasoluja, ja ne voivat olla nännin Pagetin taudin esiasteita. Tavoitteenamme oli tutkia Tokerin solujen esiintyvyyttä ja levinneisyyttä sekä niiden suhdetta maitotiehyisiin.", "Tutkimme nännileikkauksia 100:sta peräkkäisestä Charing Crossin sairaalassa tehdystä mastektomiasta. Uudet leikkeet värjättiin CK7:n varalta immunoperoksidaasitekniikalla.", "Tokerin soluja tunnistettiin 11 tapauksessa. Ne olivat aina ryhmittyneet talirauhasten pinnalla olevan levyepiteelin sisään, eikä niillä ollut yhteyttä maitotiehyisiin. Kahdessa tutkimuksessa esiintyneessä tapauksessa oli Pagetin tauti, eikä niillä ollut yhteyttä taustalla oleviin talirauhasiin.

**Tulos**

Liittyvätkö nännin tokkurisolut yleisesti taustalla oleviin talirauhasiin mutta eivät maitotiehyisiin?

**Esimerkki 9.1471**

Sytotoksisen solunsalpaajahoidon jälkeisestä sädehoidosta (IFRT) on tullut tavanomainen hoitomuoto Hodgkinin lymfoomaa sairastavien lapsipotilaiden hoidossa. Viimeaikainen kiinnostus hoitotilavuuden pienentämiseen osallistuvaan solmun sädehoitoon (INRT) saattaa kuitenkin mahdollistaa pienemmät annokset kriittisiin elinrakenteisiin. Vertailimme dosimetrisesti IFRT- ja INRT-hoitomenetelmiä.", "INRT-hoitosuunnitelmat laadittiin takautuvasti 17:stä peräkkäin hoidetusta pediatrisesta potilaasta, joilla todettiin Hodgkinin lymfooma ja jotka oli aiemmin hoidettu tavanomaisella IFRT-hoidolla. Riskielimiin (OAR) annettuja säteilyannoksia verrattiin sitten INRT-kentän suunnitteluun perustuvilla virtuaalisilla INRT-hoitosuunnitelmilla alkuperäisiin IFRT-hoitosuunnitelmiin. Vertailun mittareina olivat elinten keskimääräiset annokset ja niiden elinten tilavuudet, jotka saivat vähintään 50 % alkuperäisestä annoksesta (V50 %). Tilastollinen merkitsevyys tarkistettiin yksisäikeisellä parittaisella t-testillä alfa-tasolla 0,05.", "Kaikkien tässä tutkimuksessa vertailtujen riskielinten (munuaiset, sydän, kilpirauhanen, lisäkilpirauhaset ja keuhkot) säteilyannokset olivat merkittävästi pienemmät INRT:llä kuin IFRT:llä (p<0,05). Lisäksi rinnan tilavuus, joka sai vähintään 50 % alkuperäisestä reseptin mukaisesta annoksesta, oli tilastollisesti pienempi INRT-suunnitelmissa.

**Tulos**

Saavutetaanko solmukohtaisella sädehoidolla pienemmät annokset kriittisiin riskielimiin kuin solmukohtaisella sädehoidolla?

**Esimerkki 9.1472**

Ibulosydiinillä (IB), CDK:n estäjän uudella aihiolääkkeellä, on raportoitu olevan syöpää ehkäisevä vaikutus ihmisen hepatoomasoluissa. Tämä tutkimus suunniteltiin sen soveltuvuuden selvittämiseksi sädeherkistäjänä sädehoidon tehon parantamiseksi ihmisen syöpien hoidossa.", "Keuhko- ja paksusuolisyöpäsoluja hoidettiin IB:llä ja/tai sädehoidolla (RT). Soluvaikutuksia arvioitiin CCK-8-, klonogeneettisillä, virtaussytometrisillä ja western blotting -määrityksillä. In vivo-sädehoidon tehoa arvioitiin ksenograft-hiirimallilla.", "IB:n ja RT:n yhdistelmähoito vähensi merkittävästi solujen elinkelpoisuutta ja eloonjäämisosuutta. Havaittiin apoptoottista solukuolemaa, johon liittyi kaspaasien aktivoituminen, Bcl-2/Bax-ekspression väheneminen, mitokondrioiden kalvopotentiaalin menetys (MMP), joka johti sytokromi c:n vapautumiseen sytosoliin. Bcl-2:n ilmentymistason palauttaminen lisäämällä Bcl-2:ta ilmentävää plasmidi-DNA:ta vaaransi IB:n ja RT:n aiheuttaman MMP:n menetyksen ja apoptoosin. Yhdistelmähoidon terapeuttinen teho in vivo todennettiin ksenograft-hiirimallissa, jossa kasvaimen kasvu viivästyi selvästi RT:n ja IB:n avulla.

**Tulos**

Herkistääkö ibulosydiini ihmisen syöpää sädehoidolle indusoimalla mitokondrioiden välittämää apoptoosia?

**Esimerkki 9.1473**

Lonkan totaalisen tekonivelleikkauksen (THR) tulokset ovat olleet huonompia nivelreumapotilailla verrattuna nivelrikkopotilaisiin. Ei tiedetä, pitääkö tämä edelleen paikkansa nykyaikaisilla nivelreumapotilailla, joilla käytetään paljon tautia muuttavaa ja biologista hoitoa. Tutkimuksemme tarkoituksena on arvioida kipua, toimintakykyä ja elämänlaatua 2 vuotta primaarisen THR:n jälkeen vertailemalla potilaita, joilla on RA, ja potilaita, joilla on OA.", "Lähtötilannetta ja 2 vuoden tietoja verrattiin validoitujen potilaiden, joilla on RA, ja potilaiden, joilla on OA, välillä, jotka oli kirjattu yhden keskuksen THR-rekisteriin 1. toukokuuta 2007 ja 25. helmikuuta 2011 välisenä aikana.", "Ensisijaisia THR-toimenpiteitä tehtiin 5666 kappaletta, joista 193 tehtiin RA:n vuoksi. RA:n THR:llä oli huonompi lähtötilanteen Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) -indeksin kipu (44,8 vs. 53,2, p < 0,001) ja toimintakyky (38,7 vs. 49,9, p < 0,001) kuin OA:lla. Nämä erot säilyivät leikkauksen jälkeen: kipu (88,4 vs. 94,0, p < 0,001) ja toiminta (82,9 vs. 91,8, p < 0,001). RA-potilailla kipu (94 % vs. 96 %, p = 0,35) ja toimintakyky (95 % vs. 94 %, p = 0,69) paranivat merkittävästi yhtä todennäköisesti kuin OA-potilailla (Δ WOMAC > 10), mutta heidän toimintakykynsä (WOMAC ≤ 60; 19 % vs. 4 %, p < 0,001) ja kipunsa (12 % vs. 3 %, p < 0,001) heikkenivät nelinkertaisesti. Monimuuttujaisessa logistisessa regressiossa, jossa kontrolloitiin useita mahdollisia sekoittavia tekijöitä, RA lisäsi leikkauksen jälkeisen huonon toimintakyvyn todennäköisyyttä (OR 4,32, 95 % CI 1,57-11,9) ja potilailla, joilla ei ollut aiempaa primaarista THR:ää, leikkauksen jälkeisen kivun todennäköisyyttä (OR 3,17, 95 % CI 1,06-9,53).

**Tulos**

Onko nivelreumaa sairastavilla potilailla todennäköisemmin kipua ja huonoa toimintakykyä lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen kuin nivelrikkopotilailla?

**Esimerkki 9.1474**

Tarkoituksena oli tutkia, vähentääkö adalimumabin käyttö anteriorisen uveiitin (AU) kohtausten esiintymistiheyttä selkärankareumaa (AS) sairastavilla potilailla.", "Tutkimukseen otettiin mukaan peräkkäiset AS-potilaat, jotka kävivät poliklinikalla ja joita hoidettiin vähintään 12 viikon ajan adalimumabilla. AU-kohtausten määrää hoidon aloittamista edeltävänä vuonna ja hoidon aikana arvioitiin potilaskertomuksen ja silmälääketieteellisten tarkastusten avulla.", "77 potilaalla esiintyi yhteensä 52 AU-kohtausta lähtötilannetta edeltävänä vuonna (68 kohtausta 100 potilasvuotta kohti), kun taas adalimumabihoidon aikana havaittiin 19 kohtausta (14 kohtausta 100 potilasvuotta kohti; vähenemisaste 80 %). Kahdellakymmenelläkuudella potilaalla, joilla oli AU-kohtauksia adalimumabihoidon aloittamista edeltäneenä vuonna, oli toistuvia kohtauksia, joiden mediaanimäärä oli 2,0 AU-kohtausta vuodessa [interkvartiiliväli (IQR) 1,00-3,00], kun taas hoidon aikana tämä määrä väheni kymmeneen potilaaseen, joiden mediaanimäärä oli 0,56 kohtausta vuodessa (IQR 0,30-0,75). Näin ollen kohtausten määrä vuodessa väheni 72 % (p = 0,000).

**Tulos**

Vähentääkö adalimumabi merkittävästi anteriorisen uveiitin uusiutumista selkärankareumaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.1475**

Interleukiini 22:lla (IL-22) on tärkeä rooli mikrobilääkeimmuniteetin edistämisessä. IL-22:n toimintahäiriöt johtavat kuitenkin tulehdukseen, ja se on osallisena autoimmuunisairauksissa, kuten systeemisessä lupus erythematosuksessa (SLE). IL-22:ta sitova proteiini (IL-22BP) on liukoinen estävä IL-22-reseptori, ja se voi olla ratkaiseva IL-22:n säätelijä. Tutkimme seerumin ja virtsan IL-22BP-pitoisuuksien ilmentymistä ja mahdollista merkitystä SLE-potilailla.", "Tutkimukseemme osallistui yhteensä 112 SLE-potilasta ja tervettä kontrollihenkilöä. Potilaat luokiteltiin munuaisten osallistumisen ja taudin aktiivisuuden mukaan kliinisten ja laboratoriomittausten, kuten virtsan sedimentin, proteinurian, munuaisten toiminnan, komplementtitekijä 3:n (C3), C4:n, anti-dsDNA:n, taudin aktiivisuusindeksin ja munuaisten SLE-taudin aktiivisuusindeksin perusteella. IL-22BP:n ja IL-22:n pitoisuudet mitattiin ELISA:lla. IL-22BP:n ilmentyminen munuaiskudoksessa havaittiin immunohistokemiallisesti.", "Potilailla, joilla oli aktiivinen munuaissairaus, IL-22BP:n virtsapitoisuudet olivat korkeammat kuin (1) potilailla, joilla oli aktiivinen SLE, mutta joilla ei ollut munuaisvaurioita, (2) potilailla, joilla oli aiemmin ollut remissiovaiheessa oleva lupusnefriitti ilman systeemistä taudin aktiivisuutta eikä munuaisvaurioita, ja (3) kontrollihenkilöillä. Seerumin IL-22BP-pitoisuuksissa ei ollut eroa ryhmien välillä. Virtsan IL-22BP-pitoisuudet potilailla, joilla oli aktiivinen munuaissairaus, korreloivat positiivisesti SLE-taudin aktiivisuusindeksin, Systemic Lupus International Collaborating Clinicsin munuaisaktiivisuuspisteytyksen ja histologisen aktiivisuusindeksin kanssa. IL-22BP ilmentyi voimakkaasti aktiivista munuaistautia sairastavien potilaiden munuaiskudoksessa. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen virtsan IL-22BP-pitoisuudet pienenivät merkittävästi potilailla, joilla oli täydellinen vaste, mutta pysyivät ennallaan potilailla, joilla oli osittainen vaste tai ei vastetta.

**Tulos**

Korreloivatko lisääntyneet interleukiini 22:ta sitovan proteiinin pitoisuudet virtsassa lupusnefriitin aktiivisuuden kanssa?

**Esimerkki 9.1476**

Statiineilla on osoitettu olevan tulehdusta ehkäiseviä ja immunomodulatorisia vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa halusimme selvittää, liittyykö preoperatiivinen statiinihoito leikkauksen jälkeisen akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) harvempaan esiintymiseen kirurgisissa väestöryhmissä, joilla on suurentunut riski sairastua ARDS:ään.", "Teimme retrospektiivisen kohorttiarvioinnin preoperatiivisen statiinihoidon ja varhaisen postoperatiivisen ARDS:n välisestä yhteydestä potilailla, joille tehtiin elektiivinen korkean riskin rinta- ja aortan verisuonileikkaus. Preoperatiivisen statiinihoidon ja postoperatiivisen ARDS:n välistä yhteyttä arvioitiin käyttämällä potenssikorjattuja analyysejä, joilla kontrolloidaan indikaatioharhoja ja sekoittavia tekijöitä.", "1845 potilaasta 722 sai preoperatiivista statiinihoitoa. Sata kaksikymmentä potilasta sai postoperatiivisen ARDS:n. ARDS:n esiintyvyys statiinihoitoa saaneilla oli 7,2 % ja 6,1 % verrattuna niihin, jotka eivät saaneet statiinihoitoa (OR = 1,20; 95 % CI, 0,83-1,75; P = 0,330). Stratifioidussa propensity score -analyysissä (yhdistetty OR 0,93; 95 % CI, 0,60-1,43) tai sovitetussa analyysissä (OR = 0,78; 95 % CI, 0,48-1,27) ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä preoperatiivisen statiinihoidon ja postoperatiivisen ARDS:n välillä. Verrattaessa potilaita, joille kehittyi postoperatiivinen ARDS, ei ollut eroja kuolleisuuden (7,7 % vs. 8,8 %, P = 0,51), sairaalassaoloaikojen (21 vrk vs. 15 vrk, P = 0,21) tai hengityskoneettomien päivien (24 vrk vs. 25 vrk, P = 0,62) suhteen.

**Tulos**

Suojaako preoperatiivinen statiinien anto varhaiselta postoperatiiviselta akuutilta hengitysvaikeusoireyhtymältä : retrospektiivinen kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.1477**

Multippeliskleroosissa (MS-tauti) aivojen harmaan aineen (GM) atrofia korreloi voimakkaammin kuin valkean aineen (WM) atrofia vammaisuuden kanssa. Vastaavia suhteita selkäytimessä (SC) ei tunneta, koska SC GM-atrofian arvioinnissa on teknisiä rajoituksia. Käyttämällä vaiheherkkää inversioreaktioelvytystä (PSIR) magneettikuvausta määritimme SC:n GM- ja SC:n WM-alueiden yhteyden MS-taudin invaliditeettiin ja tautityyppiin.", "Yhteensä 113 MS-potilasta ja 20 tervettä kontrollihenkilöä tutkittiin 3T:llä PSIR-sekvenssillä, joka otettiin C2/C3-levytasolta. Kaksi toisistaan riippumatonta, kliinisesti maskeerattua lukijaa mittasi selkäytimen WM- ja GM-alueet. Korrelaatioita selkäytimen pinta-alojen ja laajennetun invaliditeettitilannepisteytyksen (EDSS) välillä määritettiin. Ryhmien välisiä alueiden eroja arvioitiin iän ja sukupuolen ollessa kovariaattina.", "Relapsoivaa MS-tautia (RMS) sairastavilla potilailla SC GM-alueet olivat pienempiä kuin iän ja sukupuolen suhteen vertailukelpoisilla kontrolleilla (p = 0,008) ilman merkittäviä eroja SC WM-alueissa. Etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla SC GM- ja SC WM-alueet olivat pienempiä kuin RMS-potilailla (kaikki p ≤ 0,004). SC GM-, SC WM- ja koko aivosydänalueet korreloivat käänteisesti EDSS:n kanssa (rho: -0,60, -0,32, -0,42; kaikki p ≤ 0,001). SC GM:n alue oli vahvin korrelaatio invaliditeetin kanssa monimuuttujamalleissa, joihin sisältyivät aivojen GM- ja WM-tilavuudet, neste-vaimennetun inversioelvytyksen leesiokuorma, T1-leesiokuorma, SC WM:n pinta-ala, SC T2-leesioiden lukumäärä, ikä, sukupuoli ja taudin kesto. Aivojen ja selkärangan GM vaikutti itsenäisesti EDSS:ään.

**Tulos**

Korreloiko selkäytimen harmaan aineen surkastuminen multippeliskleroosin aiheuttaman työkyvyttömyyden kanssa?

**Esimerkki 9.1478**

Monien sydäntä suojaavien strategioiden tehokkuus heikkenee, kun potilaalla on liitännäissairauksia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida hypertensiivisessä rotta-mallissa, suojaako varhainen reperfuusio verenpainetta alentavalla ja pro-angiogeenisella kromograniini A:sta peräisin olevalla peptidillä, katestatiinilla (CST:hCgA352-372; CST-Post), sydäntä Reperfuusio-vamma-salvage-kinaasit (RISK) -reitin aktivaation, infarktin koon ja apoptoosin rajoittamisen sekä angiogeneettisten tekijöiden (esim, hypoksia indusoituvaa tekijää, HIF-1α, ja endoteelin typpioksidisyntaasin, eNOS, ilmentymistä).', 'CST-Postin vaikutuksia infarktin kokoon, apoptoosiin ja pro-angiogeneettisiin tekijöihin tutkittiin spontaanisti hypertensiivisten rottien (SHR) eristetyissä sydämissä, joille tehtiin seuraavat protokollat: a) 30 minuutin iskemia ja 120 minuutin reperfuusio (I/R); b) 30 minuutin iskemia ja 20 minuutin reperfuusio (I/R-short) sekä CST-Postin kanssa että ilman sitä (CST-Postia (75 nM:n ajan 20 minuutin ajan reperfuusion alussa). Normaalina vastineena käytetyissä suojaamattomissa Wistar-Kyoto-sydämissä infarktin koko oli pienempi kuin SHR:ssä. CST-Post pienensi merkittävästi infarktin kokoa ja paransi sydämen postiskeemistä toimintaa molemmissa kannoissa. 20 minuutin reperfuusion jälkeen CST-Post indusoi kalsiumkanavien S-nitrosylaatiota ja RISK-reitin fosforylaatiota WKY- ja SHR-sydämissä. RISK-reitin spesifiset estäjät estivät kuitenkin CST-Postin suojavaikutukset infarktia vastaan 120 minuutin reperfuusioryhmissä. Lisäksi CST-Post vähensi apoptoosia (arvioituna TUNEL-, ARC- ja pilkotun kaspaasin avulla). Tärkeää on, että CST-Post lisäsi pro-angiogeneettisten tekijöiden ilmentymistä (eli HIF-1α:n ja eNOS:n ilmentymistä) kahden tunnin reperfuusion jälkeen.

**Tulos**

Lisääkö katestatiini anti-apoptoottisten ja pro-angiogeneettisten tekijöiden ilmentymistä SHR:n iskeemisen hypertrofian jälkeisessä sydämessä?

**Esimerkki 9.1479**

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että kontralateraalinen profylaktinen mastektomia (CPM) hyödyttää taudista vapaata ja kokonaiselossaoloaikaa (OS) nuorilla naisilla, joilla on estrogeenireseptorin (ER) negatiivinen rintasyöpä. Käytimme National Cancer Data Base -tietokannan tietoja arvioidaksemme CPM:n eloonjäämishyötyä nuorilla naisilla, joilla oli varhaisvaiheen rintasyöpä, vuosina , jolloin ER-status oli saatavilla.", "Valitsimme 14 627 naista, jotka olivat ≤45-vuotiaita ja joilla oli American Joint Committee on Cancer -järjestön I-II-vaiheen rintasyöpä ja joille tehtiin yksipuolinen mastektomia tai CPM vuosina 2004-2006. Viiden vuoden käyttöikää verrattiin yksipuolisen mastektomian ja CPM:n läpikäyneiden välillä Kaplan-Meierin menetelmällä ja Coxin regressioanalyysillä.", "Yhteensä 10 289 (70,3 %) naiselle tehtiin yksipuolinen mastektomia ja 4 338 (29,7 %) naiselle CPM.", "Yhteensä 10 289 (70,3 %) naiselle tehtiin yksipuolinen mastektomia ja 4 338 (29,7 %) naiselle CPM. Seurannan mediaani oli 6,1 vuotta. Kun potilaan ikä, rotu, vakuutustilanne, liitännäissairaudet, diagnoosivuosi, ER-status, kasvaimen koko, solmun tila, aste, histologia, laitoksen tyyppi, laitoksen sijainti, adjuvanttisen säde- ja kemohormonihoidon käyttö oli huomioitu, CPM:n läpikäyneiden alle 45-vuotiaiden naisten käyttöiän suhteen ei ollut eroa yksipuolisen mastektomian läpikäyneisiin naisiin verrattuna (riskisuhde [HR] = 0,93; p = 0,39). Myöskään T1N0-kasvaimia sairastavien <45-vuotiaiden naisten, joille tehtiin CPM verrattuna yksipuoliseen mastektomiaan, OS ei parantunut (HR = 0,85; p = 0,37), kun edellä mainitut tekijät oli korjattu. CPM:n läpikäyneiden naisten (≤45-vuotiaat naiset, joilla oli ER-negatiivinen kasvain) OS ei parantunut verrattuna yksipuolisen mastektomian läpikäyneisiin naisiin (HR = 1,12; p = 0,32), kun samat edellä mainitut tekijät oli korjattu.

**Tulos**

Eikö kontralateraalisesta profylaktisesta mastektomiasta ole hyötyä eloonjäämiselle nuorilla naisilla, joilla on estrogeenireseptorinegatiivinen rintasyöpä?

**Esimerkki 9.1480**

Tyypin 2 diabeteksen tiedetään olevan yhteydessä kohonneeseen sydän- ja verisuonikuolleisuuteen. Pioglitatsoni parantaa verenpainetta (BP) ja pulssiaaltonopeutta (PWV), joka on valtimoiden jäykkyysparametri. Valtimoiden jäykkyys liittyy läheisesti sydän- ja verisuonitauteihin. PWV korreloi kuitenkin verenpaineen kanssa. CAVI-indeksi (cardio-ankle vascular index) kuvastaa valtimoiden jäykkyyttä verenpaineesta riippumatta. Pioglitatsoni parantaa PWV:tä mutta alentaa verenpainetta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida uudelleen pioglitatsonin vaikutusta valtimoiden jäykkyyteen CAVI:n avulla.", "Kuusikymmentä potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes mellitus ja jotka jo saivat metformiinia 500 mg/vrk, saivat lisähoitona pioglitatsonia 15 mg/vrk tai glimepiridiä 1 mg/vrk kuuden kuukauden ajan.', '6 kuukauden hoidon jälkeen sekä pioglitatsoni (n=30) että glimepiridi (n=30) paransivat paastoverensokeria ja glykoitunutta hemoglobiinia. Muutokset paastoverenglukoosissa ja glykoituneessa hemoglobiinissa näiden kahden ryhmän välillä olivat suurempia pioglitatsoniryhmässä. Systolinen ja diastolinen verenpaine laski molemmissa ryhmissä, eikä ryhmien välillä ollut merkittäviä eroja. Ainoastaan pioglitatsoni nosti seerumin adiponektiinipitoisuuksia, ja adiponektiinin muutos pioglitatsoni- ja glimepiridiryhmien välillä erosi merkittävästi. Pioglitatsoni vähensi CAVI:tä merkittävästi, mutta se pysyi muuttumattomana glimepiridihoidon jälkeen. CAVI:n muutos näiden kahden ryhmän välillä oli merkittävästi erilainen.

**Tulos**

Parantaako pioglitatsoni metformiinilla hoidettujen tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien potilaiden sydän- ja nilkka-verisuoni-indeksiä?

**Esimerkki 9.1481**

Adiposytokiinitasojen ja kliinisten parametrien muutokset ei-alkoholisessa rasvamaksasairaudessa (NAFLD) ovat ratkaisevia tautien ennusteen ja komplikaatioiden kannalta. Keskeisiä adiposytokiineja, jotka liittyvät itsenäisesti NAFLD:hen, ei kuitenkaan ole tunnistettu, ja pyrimme tutkimaan niitä.", "Tämä tutkimus tehtiin 210 taiwanilaisen NAFLD-potilaan ja 420 sukupuoleen ja ikään sopivan kontrollin peräkkäisellä sarjalla. Rasvamaksa diagnosoitiin magneettispektroskopialla. Tutkimukseen osallistuneiden henkilöiden painoindeksit, homeostaasin arviointimalli-insuliiniresistenssi, virtsahappo, kokonaiskolesteroli, triglyseridit, korkean tiheyden lipoproteiini, matalan tiheyden lipoproteiini, verenpaine, metabolinen oireyhtymä (kyllä/ei), alaniiniaminotransferaasi-, aspartaattiaminotransferaasi-trombosyytti-suhde-indeksit, leptiini-, adiponektiini- ja plasminogeenin aktivaattorin inhibiittori-1- (PAI-1-) pitoisuudet analysoitiin, jotta voitiin määrittää niiden yhteys NAFLD:n kanssa.", "Univariaattianalyysi osoitti, että kaikki edellä mainitut tekijät olivat yhteydessä NAFLD:hen, kun taas monimuuttuja-analyysi osoitti, että vain PAI-1 (kertoimen suhde: 1,39, P\u2009=\u20090,039) oli itsenäisesti yhteydessä NAFLD:hen. Alaryhmäanalyysi osoitti, että naisilla oli johdonmukaisesti korkeammat leptiini- (P\u2009<\u20090.001) ja adiponektiinitasot (P\u2009<\u20090.001) kuin miehillä, kun taas heidän PAI-1-tasonsa olivat samanlaiset. NAFLD:tä sairastavilla miehillä oli korkeammat leptiinitasot mutta matalammat adiponektiinitasot kuin heidän alaryhmäänsä kuuluvilla miehillä (kaikki P\u2009<\u20090.001). Naisten alaryhmissä hyperleptinemiaa ja hypoadiponektiinia havaittiin vain NAFLD-potilailla ≥\u200945 vuotta.

**Tulos**

Liittyykö plasminogeenin aktivaattorin estäjä-1 itsenäisesti ei-alkoholiperäiseen rasvamaksasairauteen, kun taas leptiini ja adiponektiini vaihtelevat sukupuolten välillä?

**Esimerkki 9.1482**

Follikulaaristen CD4(+) T-apulaissolujen (Tfh) jatkuva tuki ohjaa itukeskusvastetta, joka kestää useita viikkoja ja tuottaa korkean affiniteetin B-muistisoluja ja plasmasoluja. Autoimmuuneissa Sle1- ja NZB/W F1 -hiirissä Tfh-solujen suuri määrä säilyy, mikä edistää itseensä reagoivien B-solujen laajenemista. Myös kiertävien Tfh:n kaltaisten solujen laajenemista on kuvattu useissa autoimmuunisairauksissa. Vaikka Tfh:n erilaistumisen edellyttämät signaalit on nyt kuvattu hyvin, täysin erilaistuneiden Tfh:n säilymistä ylläpitäviä mekanismeja ei tunneta yhtä hyvin. Viimeaikaiset tiedot osoittavat, että GC B-soluilla on tärkeä rooli Tfh:n ylläpitämisessä proteiini-immunisoinnin jälkeen.", "Koska Tfh:lla on patogeeninen rooli autoimmuunisairauksissa, tutkimme, tarvitaanko B-soluja autoreaktiivisten Tfh:n ylläpitämiseen. Tietomme viittaavat siihen, että GC B-solut kontrolloivat kypsien autoreaktiivisten Tfh-solujen määrää. B-solujen vähentäminen Sle1-autoimmuunihiirissä johtaa Tfh-solujen dramaattiseen vähenemiseen. NZB/W F1 -autoimmuunihiirissä, SRBC-immunisaatiomallin tavoin, GC B-solut tukevat kypsän Tfh:n ylläpitoa, joka on riippuvainen pääasiassa ICOS:sta. CD28-assosioitunut reitti on tarpeeton Tfh:n ylläpidolle SRBC-immunisoiduissa hiirissä, mutta sitä tarvitaan spontaanissa NZB/W F1-mallissa.

**Tulos**

Vähentääkö itukeskuksen B-solujen poisto CD4+ follikulaarisia T-apulaissoluja autoimmuunihiirissä?

**Esimerkki 9.1483**

Analysoida, eroavatko röntgenologisen etenemisen ennustetekijät toisistaan niiden potilaiden välillä, joita hoidetaan prednisolonilla tai ilman prednisolonia varhaisessa nivelreumassa (RA). Käsien ja jalkojen röntgenkuvat arvioitiin käyttäen modifioitua Sharp/van der Heijde-pistemäärää, ja radiografinen eteneminen määriteltiin kokonais-Sharpin pistemäärän nousuksi yli 5,8:n (pienin havaittava muutos).", "Prospektiivinen, satunnaistettu tutkimus varhaisvaiheen RA:ta sairastavilla potilailla.', 'Toisen asteen hoito; kuusi tutkimukseen osallistunutta keskusta Etelä-Ruotsista; sekä kaupunki- että maaseutuväestöä.', 'Tutkimukseen otettiin mukaan 225 potilasta, joista 64 prosenttia oli naisia ja joilla oli American College of Rheumatologyn kriteerien mukainen RA-diagnoosi, jos he olivat 18-80 \u2005-vuotiaita ja jos taudin kesto oli alle 1 \u2005 vuotta.', 'Potilaat satunnaistettiin saamaan 7,5 \u2005 mg prednisolonia päivittäin 2 \u2005 vuoden ajan (P-ryhmä; n=108) tai ei prednisolonia (NoP-ryhmä; n=117), kun he aloittivat ensimmäisen tautia muuttavan reumalääkkeen käytön, ja heitä seurattiin prospektiivisesti 2 \u2005 vuoden ajan.', 'Niiden potilaiden osuus, joilla röntgenkuvaus eteni 2 \u2005 vuoden kuluttua, oli 26 % P-ryhmässä ja 39 % NoP-ryhmässä (p=0,033). Hoidon ja reumatekijän (RF) (p=0,061) sekä hoidon ja antisyklisen sitrullinoituneen peptidi 2:n (anti-CCP) (p=0,096) välillä havaittiin merkityksellisiä yhteisvaikutuksia. RF ja anti-CCP ennustivat itsenäisesti radiografista etenemistä vain NoP-ryhmässä, OR (95 % CI) 9,4 (2,5-35,2), p=0,001, ja OR (95 % CI) 8,7 (2,5-31,3), p=0,001, vastaavasti.

**Tulos**

Ennustavatko nivelreumatekijä ja anti-CCP etenevää nivelvauriota varhaisvaiheen nivelreumaa sairastavilla potilailla, joita hoidetaan prednisolonilla : satunnaistettu tutkimus?

**Esimerkki 9.1484**

ABC-perheen (ATP-sitovan kasetin) proteiinit edustavat suurinta tunnettua efflux-pumppuryhmää, joka vastaa tiettyjen molekyylien kuljettamisesta lipidikalvojen läpi sekä prokaryoottisissa että eukaryoottisissa organismeissa. Niveljalkaisissa niillä on osoitettu olevan merkitystä hyönteismyrkkyjen puolustuksessa/resistenssissä. ABC-kuljettajien esiintymistä ja niiden mahdollista yhteyttä hyönteismyrkkyjen kuljettamiseen ei ole vielä tutkittu Anopheles stephensi -hyttysessä, joka on tärkein ihmisen malarian levittäjä Lähi-idässä ja Etelä-Aasiassa. Tässä tutkimme ABC:n läsnäoloa ja roolia permetriinihyönteismyrkkyjen kuljetuksessa tämän hyttyslajin herkässä kannassa.", "ABC-kuljettajageenien tunnistamiseksi saimme transkriptomin An. stephensi -lajin käsittelemättömistä toukista ja vertasimme sitä Anopheles gambiae -lajin annotoituun transkriptomiin. Analysoidaksemme ABC-kuljettajien ja permetriinin välistä yhteyttä teimme biotestejä, joissa käytimme permetriiniä yksinään ja yhdessä ABC-estäjän kanssa, ja sen jälkeen tutkimme tunnistettujen geenien ilmentymisprofiileja permetriinille altistuneissa toukissa.", "Biotestit osoittivat hyttysten kuolleisuuden lisääntyneen, kun permetriiniä käytettiin yhdessä ABC-kuljettajan estäjän kanssa. Transkriptomista havaittiin ABC-kuljettajien geenejä, ja niistä valittiin viisi (AnstABCB2, AnstABCB3, AnstABCB4, AnstABCmember6 ja AnstABCG4). Yhden niistä (AnstABCG4) lisääntynyttä ilmentymistä havaittiin permetriinin LD50-annokselle altistuneissa toukissa. Toisin kuin muilla hyönteislajeilla, AnstABCB-geeneissä ei havaittu nousevaa säätelyä.

**Tulos**

Ovatko aBC-kuljettajat mukana puolustautumisessa permetriini-hyönteismyrkkyä vastaan malaria-vektorissa Anopheles stephensi?

**Esimerkki 9.1485**

MikroRNA:iden säätelyhäiriöiden taustalla olevat molekyylimekanismit on dokumentoitu nenänielun karsinoomassa (NPC). Aiemmassa tutkimuksessamme osoitettiin, että plasman miR-124 oli alasreguloitunut NPC:ssä käyttäen mikrosarja-analyysiä ja kvantitatiivista PCR-validointia. Vaikka kasvavat tutkimukset osoittivat, että alasreguloitu miR-124 liittyi läheisesti tuumorigeneesiin eri syöpätyypeissä, miR-124:n rooli NPC:ssä on edelleen suurelta osin tuntematon.", "MiR-124:n ilmentymistasoa arvioitiin NPC-solulinjoissa ja potilasnäytteissä käyttämällä kvantitatiivista käänteistä transkriptio-PRC:tä (reaaliaikainen qPCR). Tuloksena saatujen tietojen kliinispatologinen merkitys analysoitiin myöhemmin. Sitten tutkittiin miR-124:n roolia NPC-kasvainten synnyssä in vitro- ja in vivo -kokeilla. Homo sapiens forkhead box Q1 (Foxq1) vahvistettiin uudeksi miR-124:n suoraksi kohdegeeniksi dual-luciferaasimäärityksellä ja western-pultilla.", "Havaitsimme, että miR-124 oli yleisesti alasreguloitunut NPC-näytteissä ja NPC-solulinjoissa. MiR-124:n ilmentyminen korreloi käänteisesti kliinisten vaiheiden kanssa ja oli merkitty T-vaiheisiin. Sitten miR-124: n ektooppinen ilmentyminen esti dramaattisesti solujen lisääntymistä, pesäkkeiden muodostumista, migraatiota ja invasiota in vitro sekä kasvaimen kasvua ja metastaasia in vivo. Lisäksi tunnistimme Foxq1:n uudeksi miR-124:n suoraksi kohteeksi. Toiminnalliset tutkimukset osoittivat, että Foxq1:n knockdown esti solujen kasvua, migraatiota ja invasiota, kun taas Foxq1:n yliekspressio pelasti osittain miR-124:n suppressiivisen vaikutuksen NPC:ssä. Kliinisissä näytteissä Foxq1 oli yleisesti ylösreguloitunut NPC:ssä, ja taso kasvoi kliinisten vaiheiden ja T-vaiheiden myötä. Lisäksi Foxq1:n taso korreloi käänteisesti miR-124:n kanssa.

**Tulos**

Tukahduttaako miR-124 kasvaimen kasvua ja etäpesäkkeitä kohdentamalla Foxq1:tä nenänielun karsinoomassa?

**Esimerkki 9.1486**

Hashimoton kilpirauhastulehdusta (HT) pidetään Th1-tautiin liittyvänä autoimmuunisairautena (AID). Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Th17-lymfosyytit (jotka tuottavat pääasiassa IL-17:ää, IL-21:tä ja IL-22:ta) ovat tärkeässä roolissa lukuisissa AID-taudeissa, joita on yleisesti pidetty Th1-tautina. Viime aikoina on tunnistettu toinen Th-solujen alaryhmä, joka tuottaa IL-22:ta ja on siten niin sanottu Th-22. Kirjallisuudessa on vain vähän tietoa IL-22:n, sekä Th17- että Th22-solujen tärkeimmän liukoisen välittäjäaineen, roolista HT:ssa.", "Using IL-22 Quantikine ELISA Kit (lower limit of detection 0.7 pg/ml), määritimme IL-22:n seerumipitoisuudet kolmessa koehenkilöryhmässä: äskettäin diagnosoidut HT-potilaat (n=55, 5 miestä ja 50 naista, ikä 38±17 vuotta), muut kuin HT-potilaat, joilla oli nodulaarinen struuma (n=30, 4 miestä ja 26 naista, ikä 43±14 vuotta), sekä iän ja sukupuolen suhteen sopiva ryhmä terveitä henkilöitä. HT-potilaat olivat kilpirauhasen euthyreoosipotilaita eivätkä saaneet mitään hoitoa.", "HT-potilailla oli merkitsevästi korkeammat seerumin IL-22-pitoisuudet (ryhmä A, 42±34 pg/ml) verrattuna muihin kuin HT-gruusapotilaisiin (18±15 pg/ml; P<0,001) ja terveisiin kontrolleihin (20±13 pg/ml; P=0,014). Seerumin IL-22-pitoisuudet eivät eronneet muiden kuin HT-goitroosipotilaiden ja terveiden kontrollien välillä (p=0,496). Seerumin IL-22-pitoisuuksien ja Tg-Ab-, TPO-Ab- tai TSH-pitoisuuksien välillä ei havaittu merkittävää korrelaatiota HT-potilailla.

**Tulos**

Onko seerumin interleukiini-22 (IL-22) lisääntynyt Hashimoto 's thyroiditis -taudin alkuvaiheessa verrattuna ei-autoimmuuniseen kilpirauhassairauteen ja terveisiin kontrolleihin?

**Esimerkki 9.1487**

Transkriptiotekijöiden lisäksi vain vähän tiedetään molekyyleistä, jotka säätelevät haiman endokriinisten solujen proliferaatiota ja erilaistumista. Tyrosiinihydroksylaasin (TH) varhainen ilmentyminen glukagon(+)-solujen alaryhmässä sai meidät tutkimaan, onko katekolamiineilla merkitystä beetasolujen kehityksessä.", "Tutkimme TH:ta ilmentävien solujen immunohistokemiallisia ominaisuuksia villityyppisissä (Th (+/+) ) hiirissä haiman varhaisen kehityksen aikana ja analysoimme TH-puutteisten (Th (-/-) ) hiirten haiman endokriinisen fenotyypin. Tutkimme myös dopamiinin lisäämisen ja TH:n eston vaikutusta insuliinia tuottaviin soluihin eksplanttiviljelmissä.", "Hiiren haimassa alkionpäivänä (E)12,5-E13,5 ∼10 % varhaisista glukagon(+)-soluista, jotka yhdessä ilmentävät TH:ta, lisääntyivät harvoin eivätkä ilmentäneet esiasteiden merkkiainetta neurogeniini 3:a E13,5:ssä. Insuliini(+)-solujen määrä Th (-/-) -alkion haimassa oli vähentynyt verrattuna villityypin alkioihin E13,5:ssä. Vaikka haiman ja pohjukaissuolen homeobox 1 (PDX1)(+)-progenitorisolujen määrässä ei havaittu muutoksia ryhmien välillä E12,5:ssä, neurogeniini 3:a ja NK2 homeobox 2:ta (NKX2.2) ilmentävien solujen määrä väheni Th (-/-) -alkion haimassa, ja tämä vaikutus ilmeni samanaikaisesti transkriptionaalisen repressorin Hes1:n lisääntyneen ilmentymisen kanssa. Dopamiinin mahdollista roolia beetasoluja stimuloivana aineena testattiin käsittelemällä haimapaloja tällä katekoliamiinilla, mikä johti kokonaisinsuliinipitoisuuden ja insuliini(+)-solujen lisääntymiseen kontrollipaloihin verrattuna.

**Tulos**

Tarvitaanko hiiren haiman beetasolujen normaaliin kehitykseen hiiren haimassa ei-neuraalista tyrosiinihydroksylaasia, joka moduloi endokriinisten haiman esiasteiden toimintaa?

**Esimerkki 9.1488**

Kolesterolin kertyminen makrofageihin johtaa vaahtosolujen muodostumiseen, joka on ateroskleroosin tärkein patologinen tapahtuma. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että mikroRNA (miR)-19b:llä saattaa olla tärkeä rooli kolesteroliaineenvaihdunnassa ja ateroskleroottisissa sairauksissa. Tässä olemme tunnistaneet miR-19b:n sitoutumisen ATP-sitovan kasettikuljettajan A1 (ABCA1) kuljettajien 3'UTR:ään ja määrittäneet edelleen tämän uuden vuorovaikutuksen mahdolliset roolit aterogeneesissä.", "Tutkia molekyylimekanismeja, jotka liittyvät makrofagien kolesterolin kertymisen ja aortan ateroskleroosin kehittymisen edistämiseen miR-19b:n avulla.", "Suoritimme bioinformatiikan analyysin käyttämällä online-sivustoja ja havaitsimme, että miR-19b oli erittäin konservoitunut evoluution aikana ja sitoutui suoraan ABCA1 mRNA:han hyvin alhaisella sitoutumisen vapaalla energialla. Luciferaasireportterimääritys vahvisti, että miR-19b sitoutui 3110-3116-kohtiin ABCA1 3'UTR:ssä. MiR-19b sääteli suoraan endogeenisen ABCA1:n ilmentymistasoja ihmisen THP-1-makrofageista ja hiiren peritoneaalimakrofageista (MPM) peräisin olevissa vaahtosoluissa qRT-PCR:llä ja western blotilla määritettynä. Kolesterolin kuljetusmääritykset osoittivat, että miR-19b tukahdutti dramaattisesti apolipoproteiini AI:n välittämää ABCA1-riippuvaista kolesterolin ulosvirtausta, mikä johti kokonaiskolesterolin (TC), vapaan kolesterolin (FC) ja kolesteroliesterin (CE) lisääntyneisiin pitoisuuksiin HPLC:llä osoitettuna. Kolesterolia sisältävistä MPM:istä peräisin olevan (3)H-kolesterolin erittyminen ulosteeseen väheni hiirillä, jotka yliekspressoivat miR-19b:tä. Lopuksi arvioimme miR-19b:n proateroskleroottista roolia apolipoproteiini E:n puutteellisissa (apoE(-/-)) hiirissä. Hoito miR-19b:n esiasteella vähensi plasman suuren tiheyden lipoproteiinipitoisuuksia (HDL), mutta lisäsi plasman pienen tiheyden lipoproteiinipitoisuuksia (LDL). Johdonmukaisesti miR-19b-esiasteen hoito lisäsi aortan plakin kokoa ja lipidipitoisuutta, mutta vähensi kollageenipitoisuutta ja ABCA1-ekspressiota. Sen sijaan hoito inhiboivilla miR-19b-antisense-oligonukleotideilla (ASO) esti tai kumosi nämä vaikutukset.

**Tulos**

Edistääkö mikroRNA-19b makrofagien kolesterolin kertymistä ja aortan ateroskleroosia kohdistamalla ATP-sitovan kasettikuljettajan A1:een?

**Esimerkki 9.1489**

Maailmanlaajuisesti vuosittain suuri määrä naisia ohjataan kolposkopiaan matala-asteisen epänormaalin kohdunkaulan sytologian perusteella. Monilla ei ole tutkimuksessa näkyvää poikkeavuutta. Kohdunkaulan sisäisen epiteelin sisäisen neoplasian asteen 2/3 (CIN2/3) riski näillä naisilla on pieni. Ei tiedetä, lievittääkö normaali kolposkopia naisten ahdistusta, joka usein seuraa epänormaalin sytologian tuloksen saamisesta. Tutkimme psykologisten haittatapahtumien esiintyvyyttä 30 \xa0 kuukauden ajan normaalin kolposkopian jälkeen.", "Tämä kohorttitutkimus sisältyi Yhdistyneessä kuningaskunnassa toteutettuun satunnaistettuun TOMBOLA-kontrolloituun tutkimukseen. 20-59 \xa0-vuotiaat naiset, joilla oli hiljattain todettu matala-asteinen sytologia ja joiden kolposkopiatutkimus oli tyydyttävä ja joiden muutosvyöhyke oli normaali, täyttivät Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) -mittarin (sairaaloiden ahdistuneisuus- ja masennusasteikko) ja Process Outcome Specific Measure (POSM) -mittarin (prosessin tuloskohtainen mittari) rekrytoinnin yhteydessä ja seurantakäyntien aikana (12, 18, 24 ja 30 \xa0 kuukautta rekrytoinnin jälkeen). Tuloksiin sisältyivät prosentuaaliset osuudet, jotka ilmoittivat merkittävää ahdistuneisuutta (HADS:n ahdistuneisuuden ala-asteikon pisteet ≥11), merkittävää masennusta (HADS:n masennuksen ala-asteikon pisteet ≥8) tai huolta seuraavan sytologisen kokeen tuloksesta, kohdunkaulan syövästä, seksistä, tulevasta hedelmällisyydestä ja yleisestä terveydentilasta kullakin ajankohdalla (pistemäinen esiintyvyys) ja seurannan aikana (kumulatiivinen esiintyvyys).", "Tutkimukseen osallistui 727 naista. Kaikkien psykologisten toimenpiteiden (lukuun ottamatta masennusta) esiintyvyys oli korkea rekrytoinnin yhteydessä, ja se laski huomattavasti 12 \xa0 kuukauden kuluessa. Seurannan aikana merkittävän ahdistuneisuuden kumulatiivinen esiintyvyys oli 27 % ja merkittävän masennuksen 21 %. Useimmin raportoitu huoli oli se, että seuraava sytologinen tutkimus olisi epänormaali (kumulatiivinen esiintyvyys 71 %; pistemäinen esiintyvyys ≥ 50 % 12 ja 18 kuukauden kuluttua). Kohdunkaulan syöpää, seksin harrastamista ja tulevaa hedelmällisyyttä koskevien huolien kumulatiivinen esiintyvyys oli 33 %, 20 % ja 16 %.

**Tulos**

Eikö normaali kolposkopiatutkimus anna psykologista rauhoittavaa tietoa naisille, joilla on ollut matala-asteinen epänormaali kohdunkaulan sytologia?

**Esimerkki 9.1490**

Eph-reseptorit, jotka koostuvat A- ja B-alaperheistä, ovat nisäkkäiden genomin suurin reseptorityrosiinikinaasiperhe, ja niiden toiminta on kriittistä morfogeneesin kannalta monissa eri yhteyksissä. B-tyypin Eph:ien kautta tapahtuvalla signaloinnilla on osoitettu olevan merkitystä huuli- ja suulakihalkioiden (CL/P) syntymisessä, mutta A-tyypin Eph:ien osuutta ei ole tutkittu tässä yhteydessä huolimatta äskettäisestä genominlaajuisesta assosiointitutkimuksesta, jossa EPHA3-paikannus tunnistettiin ehdokkaaksi ei-syndroomaattisen CL/P:n syntyyn.', "Tässä esitämme systemaattisen analyysin yhdeksän EphA-reseptorin geeniekspressiomalleista hiiren kehityksen asteittaisissa vaiheissa ja havaitsemme, että EphA3:lla, EphA4:llä ja EphA7:llä on rajoitetusti päällekkäisiä ekspressiomalleja suulakihalkion kehityksen aikana. Huomasimme, että EphA3:n homotsygoottinen mutaatio tai EphA3:n ja EphA4:n yhdistetty homotsygoottinen mutaatio hiirissä ei johda keskikasvojen kehityshäiriöihin, mikä tukee EphA7:n kanssa redundanttisen toiminnan mahdollisuutta. Olemme myös dokumentoineet aiemmin kuvaamattomia ilmentymismalleja muissa kraniofaskiaalisen kompleksin kudoksissa, kuten kyynelkanavassa ja sylkirauhasissa.

**Tulos**

Tukeeko EphA-reseptorigeenien alkionaikainen ilmentyminen hiirissä niiden osallisuutta huuli- ja suulakihalkioihin?

**Esimerkki 9.1491**

MDC1A on synnynnäinen neuromuskulaarinen sairaus, johon liittyy monimutkaisia ja eteneviä kehityspatologioita ja joka johtuu laminiini α2 -proteiinin puutteesta. MDC1A:han liittyy monia patologioita, kuten lisääntynyt apoptoosi, tulehdus ja fibroosi. MDC1A:n kaltaisen monimutkaisen sairauden arvioimiseksi ja hoitamiseksi meidän on ymmärrettävä sairauden luonnollinen kulku, jotta voimme tunnistaa varhaiset taudin aiheuttajat ja määrittää kriittiset ajanjaksot mahdollisten hoitomuotojen toteuttamiseksi.", "Havaitsimme, että DyW-hiirillä oli merkittävästi heikentynyt myogeneesi ja korkea apoptoositaso jo syntymän jälkeisellä viikolla 1. Ensimmäisellä viikolla havaitsimme myös tulehdusreaktion voimakkaan kasvun, jota kuvaa suuri määrä tunkeutuvia makrofageja, ydintekijä κB:n aktivoituminen, osteopontinin ilmentyminen ja tulehdussytokiinien yli-ilmentyminen. Myös fibroosimerkkiaineiden ja niihin liittyvien reittien havaittiin olevan koholla koko varhaisen postnataalisen kehityksen ajan näissä hiirissä, mukaan lukien periostiinin, kollageenin ja fibronektiinin geeniekspressio sekä transformoivan kasvutekijä β:n signalointi. Mielenkiintoista on, että fibronektiinin havaittiin olevan solunulkoisen matriksin hallitseva kuituproteiini varhaisessa postnataalisessa kehityksessä. Lopuksi havaitsimme angiotensiinin signalointiin liittyvien eri geenien säätelyä.", "Pyrimme tutkimaan eri reittien säätelyhäiriöitä varhaiskehityksen aikana (syntymän jälkeiset viikot 1-4) DyW-hiiressä, joka on yleisimmin käytetty hiirimalli laminiinipuutteiselle lihasdystrofialle. Lihastoimintatestejä (seisomaan nousu ja vetäytyminen) sekä geeni- (qRT-PCR) ja proteiinitasoja (western blot, ELISA), histologiaa (H&E, pikrosiripunavärjäys) ja immunohistokemiaa (fibronektiini, TUNEL-määritys) käytettiin arvioimaan matrikkeliprotieiinien säätelyhäiriöitä.

**Tulos**

Onko matrisellulaaristen proteiinien säätelyhäiriö varhaisen patologian merkki laminaattipuutteisessa lihasdystrofiassa?

**Esimerkki 9.1492**

Tubuloglomerulaarinen takaisinkytkentä (TGF) on tärkeä mekanismi signaalin nefronin glomerulussuodatusnopeuden hallinnassa. Hapetusstressi macula densassa, joka määräytyy ensisijaisesti typpioksidin (NO) ja superoksidin (O2-) vuorovaikutuksen perusteella, on olennainen tekijä TGF-reaktiokyvyn ylläpitämisessä. Kuitenkin vain muutamissa tutkimuksissa tutkitaan macula densan tuottamien NO:n ja O2-:n välisiä vuorovaikutuksia ja määrää normaalin ja hypertensiivisen tilan aikana.', 'Tässä tutkimuksessa käytimme eristettyä perfusoitua juxtaglomerulaarista laitteistoa mitataksemme suoraan NO:n ja O2-:n määrän ja tutkittuamme myös NO:n ja O2-:n välisiä vuorovaikutuksia macula densassa sekä fysiologisissa että hitaasti paineistavissa Angiotensiini II:n (Ang II) aiheuttamissa verenpainetaudin aiheuttamissa hiirissä.', 'Havaitsimme, että hitaasti paineistava Ang II annoksella 600 \xa0ng kg(-1) min(-1) kahdeksi viikoksi nosti keskimääräistä valtimopaineita 26,1 \xa0 ± 5,7 \xa0mmHg. TGF-vaste kasvoi 3,4 \xa0± \xa00,2 \xa0μm:stä kontrollissa 5,2 \xa0± \xa00,2 \xa0μm:iin hypertensiivisissä hiirissä. Mittasimme ensin macula densan tuottaman O2-:n ja totesimme, ettei sitä ollut havaittavissa kontrollihiirillä. O2-:n muodostuminen macula densassa kasvoi kuitenkin 21,4 \xa0± \xa02,5 yksikköön min(-1) Ang II:n aiheuttamassa hypertensiossa. Tämän jälkeen mittasimme NO:n muodostumisen ja havaitsimme, että NO:n muodostuminen macula densassa oli 138,5 \xa0± \xa09,3 yksikköä min(-1) kontrollihiirillä. NO:ta ei voitu havaita macula densassa hypertensiivisillä hiirillä, joille infusoitiin Ang II:ta.

**Tulos**

Muodostaako makula densan oksidatiivinen tila tubuloglomerulaarista palautereaktiokykyä angiotensiini II:n aiheuttamassa hypertensiossa?

**Esimerkki 9.1493**

Tähän mennessä alfavirustartuntoja ja niiden tunnetuinta jäsentä, chikungunya-kuumetta, virustautia, joka ilmeni ensimmäisen kerran Tansaniassa vuonna 1953, on tutkittu hyvin vähän alueilla, joilla ei esiinny epidemioita. Tautitaakasta ja tartunnalle altistavista sosioekonomisista ja ympäristöön liittyvistä muuttujista on olemassa vain vähän tietoa.", "Lounais-Tansaniassa Mbeyan alueella 1 215:llä henkilöllä tehtiin poikkileikkausluonteinen seroprevalenssitutkimus, jonka tarkoituksena oli määrittää alfaviruksen IgG-vasta-aineiden seroprevalenssi ja tutkia siihen liittyviä riskitekijöitä.", "1 215 näytteestä 18 prosenttia oli positiivisia alfaviruksen IgG:n suhteen. Seropositiivisuus liittyi osallistujien ikään, matalaan tai keskikorkeaan sijaintiin, tasaiseen maastoon ja IgG-positiivisuuteen Rift Valley -kuumeen, Flaviviridae-virusten ja pilkkukuumeen ryhmään kuuluvien rickettsioiden osalta. Verrattaessa alfavirusten seropositiivisuuden maantieteellistä jakautumista Rift Valley -kuumeen seropositiivisuuteen oli ilmeistä, että alfavirukset olivat levinneet laajemmalle tutkimusalueella, kun taas Rift Valley -kuume oli keskittynyt Malawi-järven rannikolle.

**Tulos**

Viittaako alfavirusvasta-aineiden seroprevalenssi poikkileikkaustutkimuksessa Lounais-Tansaniassa chikungunyan endeemiseen levinneisyyteen?

**Esimerkki 9.1494**

MiR-506 on miRNA, joka osallistuu useiden syöpätyyppien karsinogeneesiin. Tässä tutkimuksessa selvitimme, onko miR-506:lla kriittinen rooli hepatosellulaarisessa karsinoomassa (HCC).", "Kerättiin 20 HCC- ja viereistä normaalia maksakudosnäytettä. In vitro -tutkimuksissa käytettiin ihmisen hepatoomasolulinjoja HepG2 ja H7402. MiR-506:n ja transkriptionaalisen koaktivaattorin YAP:n ilmentymistä tutkittiin qRT-PCR:llä. YAP:n ja sen kohdegeenien ilmentymisen mittaamiseen käytettiin Western blot -analyysiä. Luciferaasireportterigeenimääritystä käytettiin YAP:n tunnistamiseksi miR-506:n kohdegeeniksi. Toiminnallista analyysia varten tehtiin MTT- ja EdU-määritykset.", "MiR-506:n ilmentyminen oli HCC:ssä huomattavasti vähäisempää kuin viereisissä normaaleissa maksakudoksissa. Bioinformatiikan analyysi osoitti, että YAP-mRNA saattaa olla yksi miR-506:n kohdegeenistä, ja HCC-kudoksissa miR-506:n havaittiin korreloivan negatiivisesti YAP:n kanssa (r=-0,605). Sekä HepG2- että H7402-soluissa miR-506 alensi annosriippuvaisesti YAP:n ja sen kohdegeenien c-Myc:n ja sidekudoksen kasvutekijän (CTGF) määrää. Luciferaasireportterigeenimääritykset osoittivat, että miR-506 kohdistui YAP-mRNA:n villin tyypin 3'UTR:ään, mutta ei 3'UTR:ään, jossa on mutantti siemenpaikka. Lisäksi miR-506 esti merkittävästi HepG2- ja H7402-solujen proliferaatiota, kun taas anti-miR-506 lisäsi solujen proliferaatiota, mikä estettiin YAP-siRNA:lla.

**Tulos**

Tukahduttaako miR-506 hepatoomasolujen proliferaatiota kohdistamalla YAP mRNA 3'UTR?

**Esimerkki 9.1495**

Ursolihappo (UA) on useimmissa kasvilajeissa esiintyvä pentasyklinen triterpenoidi, jonka on osoitettu olevan tulehdusta ja hapettumista estävä. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin UA:n vaikutuksia kollageenin aiheuttamaan niveltulehdukseen (CIA) hiirillä ja tunnistettiin vaikutusten taustalla olevat mekanismit.', 'CIA indusoitiin hiirillä. Kaksi viikkoa myöhemmin hiiriä hoidettiin UA:lla (150 mg/kg, ip, 3 kertaa viikossa) 4 viikon ajan. Sytokiinien ja oksidatiivisen stressin merkkiaineiden ilmentymistä nivelkudoksissa mitattiin immunohistokemiallisesti. CD4+IL-17+-, CD4+CD25+Foxp3+- ja pSTAT3-solujen määrät pernassa määritettiin konfokaalisella immunovärjäyksellä tai virtaussytometrisillä analyyseillä. Seerumin vasta-ainepitoisuudet ja B-soluihin liittyvien merkkiaineiden mRNA:t analysoitiin ELISA:lla ja qRT-PCR:llä. CD4+ T-solut ja CD19+ B-solut puhdistettiin hiirten pernasta in vitro -tutkimuksia varten.", "UA-hoito vähensi merkittävästi CIA:n aiheuttaman niveltulehduksen ilmaantuvuutta ja vaikeusastetta, ja siihen liittyi proinflammatoristen sytokiinien (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-21 ja IL-17) ja oksidatiivisen stressin markkereiden (nitrotyrosiini ja iNOS) ilmentymisen väheneminen nivelrikossa. CIA-hiirillä UA-hoito vähensi merkittävästi Th17-solujen määrää ja lisäsi Treg-solujen määrää pernassa, mikä oli yhdenmukaista pSTAT3:n sekä IL-17:n ja RORγt:n vähentyneen ilmentymisen kanssa pernasoluissa. Lisäksi UA-hoito vähensi merkittävästi CIA-hiirten seerumin CII-spesifisen IgG:n tasoja. UA:n estävät vaikutukset Th17-soluihin vahvistettiin Th17-differentioitumisen in vitro -mallissa. Lisäksi UA tukahdutti annosriippuvaisesti B-soluihin liittyvien merkkiaineiden Bcl-6:n, Blimp1:n ja AID:n mRNA:iden ilmentymistä puhdistetuissa CD19+ B-soluissa, joita oli esikäsitelty IL-21:llä tai LPS:llä in vitro.

**Tulos**

Parantaako ursolihappo autoimmuuniniveltulehdusta tukahduttamalla Th17- ja B-solujen erilaistumista?

**Esimerkki 9.1496**

Tutkitaan ezetimibin ateroskleroosia estävän vaikutuksen mekanismeja rottien verisuonten sileissä lihassoluissa (VSMC) in vitro.", "SD-rottien VSMC:tä kasvatettiin 72 tunnin ajan Chol:MβCD:n (10 μg/ml) läsnä ollessa, ja solunsisäisiä lipidipisaroita ja kolesterolitasoja arvioitiin vastaavasti öljypunaisen O-värjäyksen, HPLC:n ja entsymaattisen fluoresenssimäärityksen avulla. Kaveoliini-1:n, sterolivaste-elementtiä sitovan proteiini-1:n (SREBP-1) ja ERK1/2:n ilmentyminen analysoitiin Western blot -määrityksillä. SREBP-1:n ja ERK1/2:n siirtyminen havaittiin immunofluoresenssilla.", "Käsittely Chol:MβCD:llä lisäsi dramaattisesti kokonaiskolesterolin (TC), kolesteroliesterin (CE) ja vapaan kolesterolin (FC) solutasoja VSMC:ssä, mikä johti vaahtosolujen muodostumiseen. Lisäksi Chol:MβCD-käsittely vähensi merkittävästi kaveoliini-1:n ilmentymistä ja stimuloi SREBP-1:n ilmentymistä ja ydintranslokaatiota VSMC:ssä. Samanaikainen käsittely ezetimibin (3 μmol/l) kanssa vähensi merkittävästi TC:n, CE:n ja FC:n solutasoja, mihin liittyi kaveoliini-1:n ilmentymisen lisääntyminen ja SREBP-1:n ilmentymisen ja ydintranslokaation väheneminen. Samanaikainen käsittely ezetimibin kanssa vähensi annosriippuvaisesti fosfori-ERK1/2:n (p-ERK1/2) ilmentymistä VSMC:ssä. ERK1/2:n estäjä PD98059 (50 μmol/l) muutti kolesterolitasoa ja p-ERK1/2:n, SREBP-1:n ja kaveoliini-1:n ilmentymistä samalla tavalla kuin ezetimibi.

**Tulos**

Estääkö ezetimibi kolesterolin kertymistä lipidillä kuormitetuissa verisuonten sileissä lihassoluissa in vitro MAPK-signaloinnin kautta?

**Esimerkki 9.1497**

Tutkitaan Anemarrhena asphodeloides -kasvintuhoojasta saatavan steroidisen saponiinin timosaponin A3 (TA3) hepatotoksisuuden taustalla olevia mekanismeja rotilla.", "Urospuolisille SD-rotille annettiin TA3:a (100 mg-kg(-1)-d(-1), po) 14 päivän ajan, ja veri- ja sappinäytteet kerättiin viimeisen annon jälkeen. Viljeltyjen rotan hepatosyyttien (SCRH) sandwich-kokoonpanon elinkelpoisuus arvioitiin WST-1:n avulla. d8-TCA:n kertyminen ja sappitie-eritysindeksi (BEI) SCRH:ssa määritettiin LC-MS/MS:llä. RT-PCR- ja Western blot -menetelmillä analysoitiin asiaankuuluvien geenien ja proteiinien ilmentymistä. ROS- ja ATP-tasot sekä mitokondrioiden kalvopotentiaali (MMP) mitattiin. F-aktiinisytoskeletonin eheyttä arvioitiin konfokaalimikroskopialla.", "TA3:n antaminen rotille nosti merkittävästi seerumin kokonaissappihappopitoisuutta ja vähensi sappihappokomponenttien (BA) pitoisuuksia sapessa. TA3 esti SCRH:n elinkelpoisuutta IC50-arvon ollessa 15,21±1,73 μmol/l. SCRH:iden käsittely TA3:lla (1-10 μmol/l) 2 ja 24 tunnin ajan vähensi annosriippuvaisesti d8-TCA:n kertymistä ja BEI:tä. TA3-hoito vähensi annosriippuvaisesti BA:n kuljettajien Ntcp, Bsep ja Mrp2 sekä BA:n biosynteesiin liittyvän Cyp7a1:n ilmentymistä hepatosyyteissä. Lisäksi TA3-hoito lisäsi annosriippuvaisesti ROS:n muodostumista ja HO-1:n ilmentymistä, vähensi ATP-tasoa ja MMP:tä sekä häiritsi F-aktiiniä SCRH:ssa. NAC (5 mmol/l) paransi merkittävästi TA3:n aiheuttamia vaikutuksia SCRH:ssa, kun taas mangiferiini (10-200 μg/ml) lähes esti TA3:n aiheuttaman ROS:n tuottamisen.

**Tulos**

Aiheuttaako timosaponiini A3 hepatotoksisuutta rotilla aiheuttamalla oksidatiivista stressiä ja alentamalla sappihappojen kuljettajien toimintaa?

**Esimerkki 9.1498**

Erilaisista kantasolulähteistä erilaistetuilla hepatosyyttien kaltaisilla soluilla katsotaan olevan useita mahdollisia terapeuttisia sovelluksia, kuten lääkkeiden löytäminen, aineenvaihduntasairauksien mallintaminen ja solusiirrot. Kuitenkin tiedetään vain vähän siitä, miten kantasolut erilaistuvat kypsiksi ja toiminnallisiksi hepatosyyteiksi.", "Transkriptomisen seulonnan avulla tunnistettiin transkriptiotekijä, maksan X-reseptori α (NR1H3), jonka määrä lisääntyi HepaRG-solujen hepatogeneesin aikana; tämä proteiini oli säännelty ylöspäin myös alkion kantasolujen ja indusoitujen pluripotenttien kantasolujen erilaistumisen aikana.', 'NR1H3:n yliekspressointi ihmisen HepaRG-soluissa edisti maksan kypsymistä; hepatosyyttien kaltaisilla soluilla oli erilaisia toimintoja, jotka liittyvät kypsiin hepatosyytteihin, kuten sytokromi P450 (CYP) -entsyymiaktiivisuus, urean ja albumiinin eritys, maksaspesifisten transkriptien ylössäätely ja glykogeenin varastoinnin lisääntyminen. Tärkeää on, että NR1H3:sta peräisin olevat hepatosyyttien kaltaiset solut pystyivät pelastamaan kuolemaan johtavan fulminantin maksan vajaatoiminnan, kun käytettiin hiirimallia, jossa ei ollut liikalihavuusdiabetesta ja jossa oli vaikea yhdistetty immuunipuutos.

**Tulos**

Sääteleekö maksan X-reseptori α ( LXRα/NR1H3 ) hepatosyyttien kaltaisten solujen erilaistumista HNF4α:n vastavuoroisen säätelyn kautta?

**Esimerkki 9.1499**

Sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen jälkeen elvytetyt koomapotilaat saavat terapeuttista hypotermiaa. Bradykardia on yleistä terapeuttisen hypotermian aikana, mutta sen vaikutus lopputulokseen on edelleen epäselvä. Tutkimme mahdollista yhteyttä terapeuttisen hypotermian aikana ilmenevän bradykardian ja neurologisen lopputuloksen välillä sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen jälkeen eloonjääneillä koomassa olevilla potilailla.", "Retrospektiivinen kohorttitutkimus, tammikuusta 2009 tammikuuhun 2011.", "Yliopistosairaaloiden lääketieteelliset ja sydänpotilaiden teho-osastot".', 'Sata yksitoista peräkkäistä sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen saanutta koomassa olevaa potilasta, joille hoidettiin terapeuttista hypotermiaa.', 'Potilaat, joita hoidettiin standardoidun hoitoprotokollan mukaisesti sydänpysähdyksen jälkeen.', 'Kaikkien sairaalan ulkopuolisten sydänpysähdyspotilaiden potilastiedot käytiin läpi. Hemodynaamiset tiedot saatiin neljännen tunnin välein ensimmäisten päivien aikana. Potilaat olivat tavoitelämpötila-alueella (32-34 °C) 8 tuntia sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen jälkeen, ja heidät jaettiin bradykardia- ja ei-bradykardia-ryhmiin sen mukaan, oliko heidän todellinen sykkeensä tuolloin alle tai yhtä suuri kuin 60 lyöntiä/min vai yli 60 lyöntiä/min. Ensisijainen päätetapahtuma oli aivojen suorituskykyluokan pistemäärä sairaalasta kotiutettaessa. Enemmän ei-bradykardian ryhmän potilaita sai adrenaliinia elvytyksen aikana ja adrenaliinia ja noradrenaliinia sairaalan alkuvaiheessa. Heillä oli myös pienempi perusylijäämä sairaalaan tullessa. Selviytymisprosentti oli merkittävästi korkeampi bradykardiapotilaiden ryhmässä kuin ei-bradykardiapotilaiden ryhmässä (60 % vs. 37 %, p = 0,03). Sykkeen kvantifiointia varten potilaat jaettiin kvartiileihin: alle tai yhtä suuri kuin 49 lyöntiä/min, 50-63 lyöntiä/min, 64-77 lyöntiä/min ja yli tai yhtä suuri kuin 78 lyöntiä/min, ja niiden potilaiden osuus, joilla oli kotiutettaessa hyvä tulos, oli 18 potilasta 27:stä (67 %), 14 potilasta 25:stä (56 %), 12 potilasta 28:sta (43 %) ja 7 potilasta 27:stä (26 %) (p = 0,002). Alimpaan kvartiiliin kuuluvien potilaiden tulokset olivat merkittävästi paremmat kuin ylempien ryhmien (p = 0,027), kun taas ylimpään kvartiiliin kuuluvien potilaiden tulokset olivat merkittävästi huonommat kuin kolmen alemman ryhmän (p = 0,013).

**Tulos**

Liittyykö bradykardia terapeuttisen hypotermian aikana hyvään neurologiseen lopputulokseen sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen jälkeen koomassa olevilla eloonjääneillä?

**Esimerkki 9.1500**

BRAF-mutaatioita esiintyy 5-10 prosentissa metastaattisista paksusuolen ja peräsuolen syövistä, ja ne ovat biomarkkereita, jotka liittyvät huonoon ennusteeseen. BRAF-mutaatioita omaavien potilaiden suuressa potilaskohortissa ei kuitenkaan ole kuvattu tavanomaisen kemoterapian tuloksia peräkkäisten hoitolinjojen aikana.", "Tutkimme M.D. Anderson Cancer Centerin tietokannoista potilaita, joilla oli paksusuolisyöpä ja joilla oli havaittu BRAF-mutaatioita joulukuun 2003 ja toukokuun 2012 välisenä aikana. Potilaista analysoitiin kliiniset ominaisuudet, PFS, kokonaiselossaoloaika ja käytetyt kemoterapeuttiset aineet. Eloonjääminen arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmän mukaisesti.", "Niistä 1567 potilaasta, jotka tutkittiin BRAF-mutaatioiden varalta laitoksessamme, 127:llä (8,1 %) oli kasvaimia, joissa oli BRAF-mutaatioita. Ne 71 potilasta, joilla oli metastaattinen tauti, saivat keskimäärin kaksi solunsalpaajahoitolinjaa. Kolmen ensimmäisen solunsalpaajahoitolinjan osalta PFS:n mediaani oli 6,3 kuukautta (n\xa0= 69 potilasta; 95 %:n luottamusväli [CI], 4,9-7,7 kuukautta), 2,5 kuukautta (n\xa0= 58 potilasta; 95 %:n CI, 1,8-3,0 kuukautta) ja 2,6 kuukautta (n\xa0= 31 potilasta; 95 %:n CI, 1,0-4,2 kuukautta), vastaavasti. Ensimmäisen linjan hoidossa käytetyn kemoterapeuttisen aineen valinta ei vaikuttanut PFS:n mediaaniin, olipa kyseessä oksaliplatiiniin tai irinotekaaniin perustuva hoito (6,4 kuukautta vs. 5,4 kuukautta; P\xa0= 0,99).

**Tulos**

Pysyykö etenemisvapaa elossaoloaika huonona BRAF-mutaatiota sairastavien kolorektaalisyöpäpotilaiden peräkkäisten systeemisten hoitolinjojen aikana?

**Esimerkki 9.1501**

Esitetään pitkän aikavälin tulokset tutkimuksesta, jossa tutkittiin mahdollisia ennustetekijöitä hoitotulosten kannalta potilailla, joilla on vaiheessa III oleva ruokatorven syöpä.', '64 potilaan kohdalla arvioitiin erytropoietiinin (EPO) ja erytropoietiinireseptorin (EPO-R) kasvainsolujen ilmentymisen ja kymmenen muun tekijän (ikä, sukupuoli, suorituskyky, kasvaimen pituus, kasvaimen vaihe (T-vaihe), solmukohdat (N-vaihe), histologia/luokitus, hemoglobiinipitoisuus sädehoidon aikana, leikkaus) vaikutusta eloonjäämiseen ja paikallisen alueen hallintaan 10 vuoden ajan radiokemoterapian jälkeen.', 'Monimuuttuja-analyysissä parempi eloonjääminen liittyi matalaan EPO-R-ekspressioon (p=0,034) ja hemoglobiinitasoihin sädehoidon aikana ≥ 12 g/dl (p=0,026). Alhainen EPO-ekspressio oli yhteydessä eloonjäämiseen univariaattisessa (p=0,010) mutta ei monimuuttuja-analyysissä (p=0,42). Monimuuttuja-analyysissä parantunut paikallishoito liittyi merkitsevästi hemoglobiinipitoisuuksiin sädehoidon aikana ≥ 12 g/dl (p<0,001).

**Tulos**

Ovatko kasvaimen hapettumiseen liittyvät biologiset tekijät ennustetekijöitä potilailla, joilla on vaiheessa III oleva ruokatorven syöpä : pitkän aikavälin tulokset?

**Esimerkki 9.1502**

Aiemmassa työssämme osoitimme, että integriinien β-5 ja -8 lähetti-rna:n ilmentyminen on muuttunut käyttämällä in silico -analyysiä julkisesti saatavilla olevista tiedoista, jotka on saatu potilaista, joilla on sappitieatresia (BA); emme kuitenkaan kyenneet osoittamaan tilastollisesti merkittäviä eroja proteiinien ilmentymisessä näytteen koon vuoksi. Tässä tutkimuksessa toistimme maksan fibroosin ja integriinien proteiini-ilmentymisen analyysin suuremmassa kohortissa potilaita, joilla oli BA, ja vertasimme heitä potilaisiin, joilta otettiin maksabiopsia muiden diagnoosien vuoksi, olettaen, että ≥ 1 integriineistä ilmentyisi eri tavoin.", "Maksanäytteet saatiin kahdesta yhteistyölaitoksesta. BA:ta sairastavien imeväisten (n = 23) näytteitä verrattiin niiden näytteisiin, joille oli tehty maksabiopsia vastasyntyneiden hepatiitin vuoksi (n = 9). Kaikki näytteet analysoi kaksi patologia (C.R. ja R.A.), jotka olivat sokeita diagnoosien suhteen. Fibroosin ja tulehduksen arvioimiseksi suoritettiin vakiomuotoinen Ishak-pisteytys, ja immunohistokemiallinen (IHC) positiivisuus luokiteltiin 0:sta 4:ään. BA- ja kontrolliryhmien IHC-positiivisuuden ja Ishak-pisteytyksen vertailu suoritettiin Studentin t-testillä, ja P < 0,01:tä pidettiin merkitsevänä moninkertaisten vertailujen vuoksi. Tarkkailijoiden välistä vaihtelua arvioitiin luokan sisäisellä korrelaatiolla (ICC).", "BA-potilaiden näytteiden yhdistetty analyysi osoitti Ishak-pisteytyksen perusteella merkittävästi enemmän fibroosia kuin kontrolliryhmät (3,21 ± 1,82 vs. 1,17 ± 1,00, P < 0,005). IHC-arviointi osoitti lisääntynyttä integriinin ανβ8-proteiinin ilmentymistä kontrolleihin verrattuna (2,67 ± 0,81 vs. 1,72 ± 0,62, P < 0,005); integriinin ανβ5 (1,93 ± 0,84 vs. 1,50 ± 0,90, P = 0,23) tai integriinin ανβ6 (0,85 ± 1,20 vs. 0,94 ± 0,85, P = 0,82) ilmentymisessä ei kuitenkaan ollut merkittäviä eroja. Nämä tiedot vahvistettiin yksilöllisessä analyysissä. Tarkkailijoiden välinen yksimielisyys oli kohtalainen integriini ανβ5:n osalta (ICC 0,52), hyvä integriini ανβ6:n osalta (ICC 0,72) ja erinomainen integriini ανβ8:n (ICC 0,79) ja fibroosin (ICC 0,89) osalta.

**Tulos**

Onko integriini β-8 -proteiinin, mutta ei β-5:n tai -6:n, ilmentyminen lisääntynyt lasten maksassa, joilla on sappitieatresia?

**Esimerkki 9.1503**

Kun ihmisiä pyydetään osoittamaan liikkuvan kohteen katoamispaikka, havaitaan yleensä virheitä liikkeen suunnassa (edustava vauhti) ja painovoiman suunnassa (edustava painovoima). Näillä virheillä on ajallinen kulku, jossa kohteen sijainnin muisti ajautuu alaspäin kohteen katoamisen ja osallistujan vastausten välisten aikavälien kasvaessa (representaatiorata).", "Arvioida, onko representaatiorata kehoon vai maailmaan liittyvä ilmiö.", "Käytettiin käyttäytymislokalisointimenetelmää, jossa säilytysajat olivat 0 ja 1400 ms välillä, jotka asetettiin systemaattisesti kohteen katoamisen jälkeen. Kohde saattoi liikkua horisontaalisesti (oikealle tai vasemmalle) tai vertikaalisesti (ylös tai alas). Vartalon asentoa vaihdeltiin vastapainotetussa järjestyksessä pystyasennossa istumisen ja kyljellään makaamisen välillä (vasen lateraalinen dekubitusasento).", "Pystyasennossa tehtävässä kohteen sijainnin muisti ajelehti ajan myötä alaspäin painovoiman suuntaan. Tämä aikakurssi ei ilmennyt dekubitus-tehtävässä, jossa havaittiin idiotrooppinen dominanssi.

**Tulos**

Onko painovoiman dynaaminen esitys keskeytetty, kun idiotrooppinen vektori on vinossa painovoiman kanssa?

**Esimerkki 9.1504**

Sydänsyöpä on mahasyövän yleisin alatyyppi, ja sen esiintyvyys on lisääntynyt viime vuosina. Nykyisten kemoterapeuttisten lääkkeiden teho on rajallinen ja niillä on merkittäviä sivuvaikutuksia potilailla. Masliinihapolla (MA) on kasvainvastainen vaikutus moniin syöpiin, eikä sillä ole merkittäviä sivuvaikutuksia; MA:n kasvainvastaista vaikutusta sydänsyöpään ei kuitenkaan ole vielä tutkittu.", "Tässä tutkimuksessa tehtiin MTT-määrityksiä, kasvaimen ksenograft-eläinmallia, immunoblottausta, MMP-arviointia ja virtaussytometriaa.", "MA pystyi tukahduttamaan sydänsyöpäsolujen elinkelpoisuutta sekä ajasta että annoksesta riippuvaisesti. Tämä luonnollinen yhdiste ei osoittanut sytotoksisuutta normaaleissa soluissa. Sen kasvaimen kasvua estävä vaikutus vahvistettiin edelleen hiirimallissa. Mekanistisesti MA indusoi p38 MAPK:n aktivoitumista sydänkarsinoomasoluissa ja muutti puolestaan niiden mitokondrioiden kalvopotentiaalia (MMP). Lopuksi kaspaasikaskadit aktivoituivat useilla pilkkoutumisilla, mikä johti apoptoosiin sydänsyöpäsoluissa. P38 MAPK-signalisaation estäminen pystyi pelastamaan MA:n vaikutuksen sydänsyöpäsoluihin.

**Tulos**

Aktivoiko masliinihappo mitokondrioista riippuvaista apoptoosireittiä sydänkarsinoomassa?

**Esimerkki 9.1505**

Tyypin 2 diabeteksen tiedetään olevan yhteydessä lisääntyvään sydän- ja verisuonikuolleisuuteen. Malondialdehydillä modifioitu LDL (MDA-LDL) on hapettunutta LDL:ää, ja se lisääntyy diabetesta tai hypertriglyseridemiaa sairastavilla potilailla. Kohonneen MDA-LDL:n on raportoitu olevan ateroskleroosin tai sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Sitagliptiini on dipeptidyylipeptidaasi-4:n estäjä ja uusi hypoglykemialääkkeiden luokka. Tässä tutkimuksessa tutkittiin metformiiniannoksen suurentamisen ja sitagliptiinin lisäannoksen vaikutuksia MDA-LDL:ään tyypin 2 diabetespotilailla.", "Tähän satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen otettiin mukaan 70 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes ja joiden diabetes oli puutteellisesti hallinnassa, vaikka he saivat jatkuvaa hoitoa metformiinilla 500 mg/vrk. Potilaat saivat lisäksi metformiinia (500 mg/vrk) tai sitagliptiinia (50 mg/vrk) kuuden kuukauden ajan, ja aineenvaihdunnallisten parametrien, myös MDA-LDL:n, muutoksia arvioitiin.", "Kuuden kuukauden hoidon jälkeen sitagliptiinin lisäys (n=35) paransi paastoverensokeria (FBG) ja hemoglobiini A1c:tä (HbA1c) merkittävästi enemmän kuin metformiiniannoksen lisääminen (n=35). Kokonaiskolesteroli- ja matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolipitoisuuksissa ei ollut eroja näiden kahden ryhmän välillä. MDA-LDL-tasot (keskiarvo ± S.E.) laskivat merkittävästi metformiiniannosta nostettaessa (94,40 ± 6,35 U/L:stä 77,83 ± 4,74 U/L:ään, P < 0,005), mutta pysyivät muuttumattomina sitagliptiinilisähoidossa (89,94 ± 5,59 U/L:stä 98,46 ± 6,78 U/L:ään, p > 0,05). Moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi osoitti metformiinihoidon annoksen suurentamisen ainoaksi riippumattomaksi tekijäksi, joka liittyi MDA-LDL:n pienenemiseen (β-kerroin 0,367, P < 0,0119), eikä MDA-LDL:n muutoksen ja paastoverensokerin tai HbA1c:n välillä ollut merkittävää korrelaatiota.

**Tulos**

Vähentääkö metformiini tyypin 2 diabetes mellituksessa verenkierrossa olevaa malondialdehydillä muunnettua matalan tiheyden lipoproteiinia?

**Esimerkki 9.1506**

Vertailla kahden kirurgisen tekniikan tehokkuutta nenän leveyden hallinnassa Le Fort I -osteotomian jälkeen.", "Tähän tutkimukseen on otettu mukaan 55 Le Fort I -osteotomian saanutta potilasta. Heidät jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään. Kokeellinen ryhmä sai ekstraoraalisen ABS:n ja kontrolliryhmä sai perinteisen intraoraalisen ABS:n. Potilaiden kasvoista otettiin 3D-valokuvat ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen 3 kuukauden kuluttua. Alarin leveys mitattiin 3D-kuvista. Tiedot ilmoitettiin keskiarvoina ja keskihajontoina, ja tilastollinen analyysi tehtiin käyttämällä opiskelijan t-testiä.", "Verrattuna leikkausta edeltäviin tietoihin G. lat-G. lat kasvoi (2,66 +/- 1,47) mm, Al-Al kasvoi (2,20 +/- 1,22) mm ja Sbal-Sbal kasvoi (1,30 +/- 1,33) mm koeryhmässä. G. lat-G. lat kasvoi (1,38 +/- 1,29) mm, Al-Al kasvoi (1,06 +/- 0,95) mm ja Sbal-Sbal kasvoi (0,36 +/- 1,33) mm kontrolliryhmässä. Näiden kahden ryhmän välillä oli merkittävä ero.

**Tulos**

Onko [ Vertaileva analyysi kahdesta kirurgisesta tekniikasta nenän leveyden hallitsemiseksi Le Fort I -osteotomian jälkeen ]?

**Esimerkki 9.1507**

Nigrostriataaliradan ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN) SPECT-tutkimukset ovat arvokas väline liikehäiriöiden diagnosoinnissa. Joistakin kuvista on kuitenkin raportoitu epäselviä, ja niillä voi olla haitallisia seurauksia. Tutkimme, voidaanko striatumissa tapahtuvan merkkiaineen hyväksikäytön kvantifioinnin avulla vähentää epäselvien raporttien määrää.", "BRASS-ohjelmistoa (Hermes, Ruotsi) käytettiin striatumin merkkiaineen hyväksikäytön kvantifiointiin laitoksellemme lähetettyjen potilaiden DaTSCAN-tutkimuksissa. Skannaukset kvantifioitiin ja määritettiin numeeriset rajat normaalien ja epänormaalien skannausten erottamiseksi toisistaan. Skannaukset raportoitiin sitten uudelleen sekä kvantifioinnin kanssa että ilman sitä. Epäselvien raporttien lukumäärää ja raportoinnin tarkkuutta verrattiin näiden kahden raportointitavan välillä.", "Skannausraportointi kvantifioinnin avulla johti epäselvien raporttien lukumäärän merkittävään vähenemiseen, mutta raportoinnin tarkkuudessa ei tapahtunut merkittävää muutosta.

**Tulos**

Vähentääkö automaattinen kvantifiointi BRASSin avulla DaTSCAN ( 123I-FP-CIT ) SPECT-tutkimusten epäselviä raportteja?

**Esimerkki 9.1508**

Astmaatikkojen hengitystieinflammaation arvioinnissa käytetään laajalti indusoituja ysköstutkimuksia. Arvoja ei kuitenkaan ole tutkittu korealaisilla aikuisilla.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena on määrittää indusoidun ysköksen eosinofiilien viitearvot ja niihin vaikuttavat tekijät korealaisilla aikuisilla.", "Tutkimukseen osallistui yhteensä 208 tervettä, ei-astmaattista aikuista. Yskösten induktio ja käsittely noudattivat kansainvälisiä standardiprotokollia.", "Riittävät ysköksenäytteet onnistuttiin keräämään 81 tutkittavalta (38,9 %). Syljen eosinofiilien ylemmän 90 prosenttiyksikön määräksi laskettiin 3,5 %. Eosinofiilien prosenttiosuuden mediaaniarvo oli merkitsevästi korkeampi henkilöillä, joilla oli atopia, kuin henkilöillä, joilla ei ollut atopiaa (mediaani 1,6 %; vaihteluväli 0-11,0 % vs. mediaani 0 %; vaihteluväli 0-3,6 %, p=0,030). Merkittäviä korrelaatioita ei kuitenkaan havaittu iän, sukupuolen, painoindeksin, tupakointitilanteen, veren eosinofiilipitoisuuden tai uloshengitetyn typpioksidin fraktion kanssa.

**Tulos**

Onko vertailualue indusoidun ysköksen eosinofiilimäärille korealaisessa aikuisväestössä?

**Esimerkki 9.1509**

Retrospektiivinen analyysi prospektiivisesti kerätyistä, ei-satunnaistetuista radiografisista tiedoista.", "Tarkoituksena oli tutkia preoperatiivisen metabolisesti aktiivisen fasettinivelen nivelrikkomuksen (FA) esiintymisen ja epäsuoran foraminaalisen dekompression määrän välistä suhdetta äärimmäisen lateraalisen interbody-fuusion (XLIF) jälkeen.', 'Vaikka on osoitettu, että XLIF:n jälkeen on saatu näyttöä merkittävästä radiografisesta epäsuorasta dekompressiosta, epäsuoran dekompression laajuuden ja mahdollisesti heikentävän FA:n esiintymisen välistä suhdetta ei ole vielä tutkittu.', 'Retrospektiivisesti analysoitiin prospektiivinen tietokanta, joka koostui peräkkäisistä potilaista, joille tehtiin XLIF. Välilevyn takaosan korkeus, foraminaalin korkeus ja foraminaalin poikkileikkauspinta-ala mitattiin tietokonetomografiakuvista, jotka otettiin preoperatiivisesti ja 2 päivää postoperatiivisesti. Valittuja radiografisia parametreja tarkasteltiin suhteessa FA:n esiintymiseen preoperatiivisten tietokonetomografia- ja luukuvausten perusteella.", "Viidellekymmenellekahdelle peräkkäiselle potilaalle tehtiin 79 XLIF-tasoa ilman suoraa dekompressiota. Keski-ikä oli 66,4 vuotta, ja 34 (65,4 %) oli naisia. Leikkauksen tuloksena levyn takaosan korkeus kasvoi merkittävästi 3,0-5,7 mm (89,0 %:n kasvu), P<0,0001; foraminaalinen korkeus 1,4-1,7 cm (38,0 %:n kasvu), P<0,0001; ja foraminaalinen alue 1,1-1,4 cm (45,1 %:n kasvu), P<0,0001. Nämä lisäykset olivat riippumattomia metabolisesti aktiivisen nivelrikon esiintymisestä.

**Tulos**

Onko epäsuora foraminaalinen dekompressio riippumaton metabolisesti aktiivisesta fasettinivelen artropatiasta äärimmäisessä lateraalisessa interbody-fuusiossa?

**Esimerkki 9.1510**

Vertailimme rintaruston ja kylkiluun pituutta potilaiden, joilla oli symmetrinen pectus carinatum, ja kontrolliryhmien välillä, joilla ei ollut rintakehän etuseinän ulkonemaa, käyttäen kolmiulotteista (3D) tietokonetomografiaa (CT) sen arvioimiseksi, onko rintaruston ylikasvu olemassa potilailla, joilla on pectus carinatum.", "Mukaan otettiin 26 potilasta, joilla oli symmetrinen pectus carinatum, ja vastaavat 26 kontrolliryhmää, joilla ei ollut rintakehän seinämän ulkonemaa.". Mittasimme 4.-6. kylkiluiden ja rintaruston koko pituuden käyttämällä kolmiulotteisia tietokonetomografiakuvia ja kaarevia monitasoisen uudelleenmuotoilun (MPR) tekniikoita. Kylkiluiden ja kylkiluurustojen pituuksia, kylkiluiden ja kylkiluurustojen pituuksien yhteenlaskettua arvoa ja kylkiluuindeksiä [kylkiluuruston pituus/kylkiluiden pituus \* 100 (%)] verrattiin potilasryhmän ja kontrolliryhmän välillä 4.-6. kylkiluiden tasoilla.", "Kylkiluurustojen pituudet olivat potilasryhmässä merkitsevästi pidemmät kuin kontrolliryhmässä 4., 5. ja 6. kylkiluiden tasoilla. Potilasryhmän kylkiluiden pituudet olivat merkitsevästi lyhyempiä kuin kontrolliryhmän pituudet 4., 5. ja 6. kylkiluiden tasolla. Kylkiluiden ja kylkiluiden ja kylkiluuruston pituuksien summat eivät olleet pidempiä potilasryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Kylkiluun indeksi oli potilasryhmässä merkitsevästi suurempi kuin kontrolliryhmissä 4., 5. ja 6. kylkiluun tasolla.

**Tulos**

Liittyykö pectus carinatumin etiologiaan rintaruston liikakasvu ja kylkiluiden alikasvu?

**Esimerkki 9.1511**

Lykopeenin kulutuksen tomaattituotteiden kautta on ehdotettu vähentävän eturauhassyövän riskiä. Solujen adheesio ja migraatio ovat syövän etenemisen tärkeitä piirteitä ja siksi mahdollinen kohde syövän pysäyttämiselle. Tässä tutkimuksessa on tutkittu lykopeenin in vitro -vaikutusta näihin prosesseihin.", "Käytettiin eturauhassyöpäsolulinjoja PC3 ja DU145 sekä kuolemattomaksi muuttunutta normaalia eturauhassolulinjaa PNT-2. Adheesiomääritys koostui esikäsiteltyjen solujen kylvämisestä Matrigel™:n päälle, ei-adheeristen solujen varovaisesta poistamisesta ja adheerisen fraktion kvantifioinnista WST-1:n avulla. Siirtymispotentiaalia arvioitiin ibidi™-migraatiokammiolisäyksillä, joissa kahden konfluentin alueen välissä olevan soluttoman vyöhykkeen annettiin täyttyä ajan mittaan ja migraatio mitattiin.", "Eturauhassolulinjojen 24 tunnin inkubointi 1,15µmol/l lykopeenilla osoitti PC3-solujen osalta solujen liikkuvuuden vähenevän 40 %, DU145-solujen osalta 58 % ja PNT2-solujen osalta ei havaittu mitään vaikutusta. Kaikissa kolmessa solulinjassa havaittiin annoksesta riippuvainen solujen adheesion estyminen Matrigel™:n muodossa olevaan tyvikalvoon, ja se saavutti tilastollisen merkitsevyyden PC3- ja PNT2-solujen osalta lykopeenipitoisuuksilla ≥1,15µmol/l. DU145:n tapauksessa kuitenkin vain pitoisuus 2,3µmol/l osoitti merkittävää vähenemistä.

**Tulos**

Estääkö eturauhassyövän solulinjojen lykopeenihoito solujen adheesio- ja migraatio-ominaisuuksia?

**Esimerkki 9.1512**

Dactit ovat moni-domeenisia adaptaattoriproteiineja. Niiden on todettu osallistuvan Wnt- ja Tgfβ-signalointiin, ja ne toimivat solmukohtana monien solutoimintojen säätelyssä. Dact-geenejä on toistaiseksi tunnistettu vain luisista selkärankaisista. Myöskään Dact-geenien määrä tietyssä lajissa, proteiinimotiivien ja toiminnallisten domeenien määrä ja rooli sekä geeniekspressioalueiden päällekkäisyys eivät ole selvillä. Näiden ongelmien ratkaisemiseksi olemme omaksuneet evolutiivisen lähestymistavan, jossa olemme etsineet Dact-geenejä eläinkunnasta ja selvittäneet niiden fylogeneesin ja Dact-loosien syntenian. Lisäksi teimme syvällisen analyysin erilaisista Dact-proteiinimotiiveista ja vertasimme eri Dact-geenien ilmentymismalleja.", "Tutkimuksessamme tunnistettiin aiemmin tunnistamattomia dact-geenejä ja osoitettiin, että ne kehittyivät myöhään deuterostomi-linjassa. Gnathostomeissa neljä Dact-geeniä syntyi selkärankaisten esi-isän kahdella koko genomin kahdentumiskierroksella, joista Dact1/3 ja Dact2/4 syntyivät kahdesta geenistä, jotka syntyivät ensimmäisen genomin kahdentumisen aikana. Aktinopterygeeneissä retrotranskriptiolla syntyi vielä yksi dact4r-geeni. Kolmas genomin monistuminen teleostien esi-isässä ja sitä seurannut geenien häviäminen useimmissa gnathostomi-linjoissa jätti nykyisille lajeille osan Dact-geeneistä. Toiminnallisten domeenien jakautuminen viittaa siihen, että Dactin esi-isän funktio liittyi Wnt-signalointiin, ja rooli Tgfβ-signaloinnissa on saattanut syntyä Dact2/4-esi-isän myötä. Motiivien väheneminen erityisesti Dact4:ssä viittaa siihen, että tämä proteiini saattaa olla vastapainona muiden Dactien toiminnalle. Dact-geenejä ilmentyi sekä erillisillä että päällekkäisillä alueilla, mikä viittaa mahdolliseen yhdistelmäkäyttöön.

**Tulos**

Ovatko dact-geenit chordatespesifisiä säätelijöitä Wnt- ja Tgf-β-signalointireittien risteyskohdassa?

**Esimerkki 9.1513**

Aivojen valkean aineen leesiot (WML) ennustavat konservatiivisesti hoidettujen akuuttien aivohalvauspotilaiden pitkäaikaista eloonjäämistä, jos niiden etiologia on muu kuin kaulavaltimon ahtauma. Kaulavaltimon endarterektomiapotilailla WML:t liittyvät vakavaan kaulavaltimon ahtaumaan ja epävakaaseen plakkiin, perioperatiivisten komplikaatioiden riskiin ja suurentuneeseen 30 päivän perioperatiiviseen kuoleman riskiin. Niiden vaikutuksesta leikkauksen jälkeiseen pitkäaikaiseen eloonjäämiseen ei kuitenkaan ole tietoja, mikä on tärkeä tekijä, kun tarkastellaan kaulavaltimon endarterektomian nettohyötyä. Ei myöskään tiedetä, onko tämä vaikutus riippumaton klassisista riskitekijöistä ja leikkausaiheista. Oletimme, että WML:t voidaan arvioida preoperatiivisista rutiiniluonteisista tietokonetomografiakuvista (CT) ja että ne ennustavat leikkauksen jälkeistä eloonjäämistä riippumatta klassisista sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä, indikaatioluokasta ja kaulavaltimon ahtauman asteesta.", "Yhteensä 353:sta 481:stä (73.4 %) peräkkäistä potilasta, joille tehtiin kaulavaltimon endarterektomia eri indikaatioiden, eli oireettoman ahtauman (n = 28, 7,9 %), amaurosis fugaxin (n = 52, 14,7 %), ohimenevän iskeemisen kohtauksen (n = 135, 38,2 %) tai iskeemisen aivohalvauksen (n = 138, 39,1 %), vuoksi, jotka olivat peräisin prospektiivisista verisuonitutkimusrekistereistä vuosina 2001-2010 ja joilla oli digitaalinen tietokonetomografiakuvaus ennen leikkausta, otettiin mukaan tutkimukseen. Radiologi arvioi WML:t (Wahlundin kriteerit) sokkoutetusti. Sisäisen kaulavaltimon (ICA) ahtaumat luokiteltiin angiografisesti (<50, 50-69, 70-99 ja 100 %). Odds-suhteet (OR) ja riskisuhteet (HR) ilmoitetaan (OR ja HR ≤1 viittaavat edulliseen vaikutukseen). Seuranta-ajan mediaani oli 67 kuukautta (interkvartiiliväli 45,5, vaihteluväli 0-129 kuukautta). Spearmanin rho:ta käytettiin arvioimaan havaitsijan sisäistä vastaavuutta. Riskitekijöiden ja WML:n välisen yhteyden analysoimiseksi tehtiin binäärinen logistinen regressio. Coxin regressiosuhteellista vaaratekijäanalyysia käytettiin tutkimaan eri tekijöiden vaikutusta eloonjäämiseen.", "WML:n vaikeusaste voitiin arvioida huomattavalla intraobserver-sopimuksella (Spearmanin rho 0,843, p < 0,0001). Ainoastaan ikä (OR 1,10, 95 % CI 1,06-1,15; p < 0,0001 vuotta kohti), ipsilateraalisen ICA:n ahtauman aste (OR 2,22, 95 % CI 1,08-4,55; p < 0,05 ahtauman astetta kohti) ja indikaatioluokka (OR 1,63, 95 % CI 1,19-2,24; p < 0,01 luokkaa kohti) pysyivät itsenäisesti yhteydessä WML:ään. Ikä (HR 1,04, 95 % CI 1,01-1,08; p < 0,05 per vuosi), diabetes (HR 1,59, 95 % CI 1,01-2,49; p < 0,05), perifeerinen valtimosairaus (HR 2,47, 95 % CI 1,46-4,15; p < 0,01), ipsilateraalisen ICA:n stenoosin aste (HR 2.56, 95 % CI 1,12-5,87; p < 0,05 ahtauma-astetta kohti) ja WML (HR 3,83, 95 % CI 1,17-12,5; p < 0,05) olivat edelleen itsenäisesti yhteydessä lisääntyneeseen pitkäaikaiskuolleisuuteen.

**Tulos**

Ovatko preoperatiiviset valkean aineen leesiot riippumattomat pitkän aikavälin eloonjäämisen ennustajat sisäisen kaulavaltimon endarterektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.1514**

Arginiinideiminaasi (ADI) ja L-arginiini (L-Arg) voivat toimia kasvainten vastaisina aineina in vitro ja in vivo. ADI:n ja L-Arg:n mekanismia kasvainten vastaisina aineina ei ole kuitenkaan osoitettu selvästi.", "Ymmärtääksemme ADI:n ja L-Arg:n roolin solukasvun estämisessä käytimme Ramos-ihmisen lymfoomasolulinjaa, jonka tiedetään olevan ADI-herkkä, ja havainnoimme p53- ja NF-κBp65-proteiinien ilmentymistä ADI- ja arginiinihoidon jälkeen. Kun olimme määritelleet optimaalisen kokeellisen ADI-pitoisuuden (0,01 U/ml), tutkimme ADI-hoidon vaikutuksia yhdistettynä eri L-arginiinipitoisuuksiin (kontrolli, pelkkä ADI, ADI ja 10 mM/ml Arg, ADI ja 30 mM/ml Arg ja ADI ja 50 mM/ml Arg). MTT-määritystä käytettiin solujen eloonjäämisen arvioimiseksi hoidon jälkeen, Western blot -analyysiä NF-κBp65-, p53- ja NO-välittäjäaineiden tasojen määrittämiseksi ja typpioksidimäärityksiä nitriittitasojen määrittämiseksi.

**Tulos**

Tehostaako l-arginiini ihmisen lymfoomasolujen kasvun estämistä NF-kBp65:n ja p53:n ilmentymisen kautta in vitro?

**Esimerkki 9.1515**

Testasimme erytropoietiinireseptorin (Epo-R) esiintymistä ihmisen luurankolihaksessa ja geeniekspression muutoksia erytropoieesia stimuloivan aineen (ESA) pitkäaikaisen käytön jälkeen.", "Yhdeksää tervettä miestä hoidettiin ESA:lla 10 viikon ajan (darbepoietiini alfa). Lihasbiopsiat otettiin ennen ja jälkeen hoidon. Geeniekspression muutokset arvioitiin geenimassojen avulla. Epo-R:n esiintymistä ihmisen luurankolihaksessa testattiin Western blot- ja PCR-analyyseillä.", "Epo-R:n mRNA-tasot olivat hyvin alhaiset, mutta uusi herkkä vasta-aine ei tunnistanut Epo-R-proteiinia ihmisen luurankolihaksessa. Koehenkilöiden välinen vaihtelu luurankolihaksen geeniekspressiossa oli suurempaa kuin vasteena pitkittyneelle ESA-hoidolle havaittu vaihtelu.

**Tulos**

Vaikuttaako pitkäaikainen erytropoietiinihoito geeniekspressioon ihmisen luurankolihaksessa?

**Esimerkki 9.1516**

Eturauhassyöpä on miesten toiseksi yleisin syöpämuoto, ja joka kahdeksas mies sairastuu siihen mennessä, kun hän täyttää 70 vuotta. Nykyisissä eturauhassyövän diagnostiikkatesteissä on huomattavia ongelmia sekä väärien negatiivisten että positiivisten tulosten suhteen, minkä vuoksi on etsittävä uusia molekyylimarkkereita. Endosomaalisten ja lysosomaalisten proteiinien tuore tutkimus paljasti, että endosomaalisen biogeneesin kriittinen prosessi saattaa muuttua eturauhassyövässä. Tässä tutkimuksessa arvioitiin endosomaalisten merkkiaineiden paneelia eturauhassyöpäsoluissa ja muissa kuin pahanlaatuisissa soluissa, ja havaittiin, että geenien ja proteiinien ilmentyminen lisääntyi merkittävästi varhaisissa mutta ei myöhäisissä endosomaalisissa proteiineissa. Myös varhaiset endosomit jakautuivat eri tavoin, ja eturauhassyöpäsolujen endosomaalinen liikenne ja transferriinireseptorien (TFRC ja TFR2) signalointi muuttuivat. Nämä havainnot tukevat käsitystä, jonka mukaan endosomien biogeneesi ja toiminta ovat muuttuneet eturauhassyövässä. Kliinisen kohortin mikrosarja-analyysi vahvisti eturauhassyöpäsolujen viljelyssä havaitun muuttuneen endosomaalisen geeniekspression. Lisäksi eturauhassyöpäpotilaiden kudosnäytteissä varhaisen endosomaalisen merkkiaineen ja adaptaatioproteiinin APPL1:n basaalikalvon histologia oli johdonmukaisesti muuttunut kasvainten läheisyydessä ja värjäytyminen oli keskittynyt kasvainmassojen sisään. Nämä uudet havainnot muuttuneesta varhaisen endosomin biogeneesistä tarjoavat uuden väylän eturauhassyövän biomarkkeritutkimuksille ja ehdottavat uusia menetelmiä eturauhassyövän varhaiseen diagnosointiin ja tarkkaan ennusteeseen.

**Tulos**

Onko eturauhassyövän muuttuneella endosomien biogeneesillä biomarkkeripotentiaalia?

**Esimerkki 9.1517**

Aorttaläpän kaksoispyrstöisyys (BAV) on yleisin synnynnäinen sydän- ja verisuonitautien epämuodostuma. Vaikka se on hyvin periytyvää, vain harvat kausaalivariantit on tunnistettu. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa BAV:n taustalla olevat geneettiset variantit koko eksomin sekvensoinnilla monilukuisesta BAV-suvusta.", "Koko eksomin sekvensointi suoritettiin 17:lle yksilölle yhdestä perheestä (BAV=3; muu sydän- ja verisuonijärjestelmän epämuodostuma, 3). Muuttujien kutsumisen jälkeiset virheiden valvontamittarit vahvistettiin sen jälkeen, kun oli tutkittu Mendelin perinnöllisyysvirheiden määrän ja kattavuuden, laatupisteytyksen ja kutsunopeuden välistä suhdetta. Määrittääksemme tehokkaimman lähestymistavan alttiusvarianttien tunnistamiseen 54 674 virhekontrollin metriikan läpäisevän variantin joukosta, arvioimme kolmea varianttivalintastrategiaa, joita käytetään usein koko eksomin sekvensointitutkimuksissa, sekä laajennettua perhelinkitystä. Kaikista sairastuneista mutta ei sairastumattomista henkilöistä ei tunnistettu oletettuja harvinaisia, suuren vaikutuksen omaavia variantteja. Kahdeksan suuren vaikutuksen varianttia tunnistettiin ≥2:lla yleisesti käytetyistä valintastrategioista; nämä varianttitapaukset olivat kuitenkin joko yleisiä yleisessä väestössä (>10 %) tai niitä esiintyi suurimmassa osassa sairastumattomista perheenjäsenistä. Laajennettua sukulaislinkitystä käyttämällä tunnistettiin kuitenkin 3 synonyymistä varianttia; kaikki 3 varianttia tunnistettiin vähintään yhdellä muulla strategialla.

**Tulos**

Tunnistetaanko koko eksomin sekvensoinnilla perheperäisen bikuspidaalisen aorttaläpän oletettuja variantteja?

**Esimerkki 9.1518**

Ruokavalioiden joukkoruokailu, jossa käytetään useiden käyttäjien palautetta, voi auttaa ruokavalion omavalvonnassa.", "Tässä tutkimuksessa arvioitiin, kuinka läheisesti Eatery-mobiilisovelluksen 450 kuvan sisältämien ruokien ja juomien joukkoruokailuarvioinnit, jotka vertaiskäyttäjät (Eatery-sovelluksen muut käyttäjät) (n = 5006 vertaiskäyttäjää, keskiarvo 18,4 vertaisarviointia/kuva) arvioivat yksinkertaisella terveellisyysasteikolla, olivat yhteydessä koulutettujen tarkkailijoiden (arvioijien) samojen kuvien arvioihin. Lisäksi kussakin kuvassa esiintyvät elintarvikkeet ja juomat luokiteltiin, ja tutkittiin, miten elintarvike- ja juomaluokka vaikuttaa vertaisarviointiasteikkoon. Arvioijat koulutettiin antamaan 'terveellisyys' -pisteet käyttäen vuoden 2010 Yhdysvaltain ravitsemussuositusten kriteerejä.", "Kaikkien kolmen arvioijan pisteiden keskiarvo korreloi vahvasti vertaisten terveellisyyspisteiden kanssa kaikkien kuvien osalta (r = 0,88, p<0,001). Käyttämällä monimuuttujaista lineaarista mallia (R(2) = 0.73) vertaisten terveellisyyspisteiden ja valokuvissa esiintyvien elintarvikkeiden ja juomien välisen yhteyden tutkimiseksi, vertaisten arviot olivat hypoteesin mukaiseen suuntaan sekä elintarvikkeiden/juomien lisäämiseksi että niiden rajoittamiseksi. Kuvat, joissa oli hedelmiä, vihanneksia, täysjyväviljaa ja palkokasveja, pähkinöitä ja siemeniä (rajaarvo p = 0,06), liittyivät korkeampiin vertaisten terveellisyyspisteisiin, ja prosessoidut elintarvikkeet (rajaarvo p = 0,06), pikaruokaravintoloiden ruoka, puhdistetut viljat, punainen liha, juusto, suolaiset välipalat, makeiset/jälkiruoat ja sokerilla makeutetut juomat liittyivät alhaisempiin vertaisten terveellisyyspisteisiin.

**Tulos**

Onko joukkoruokailun käyttö ruokavalion omavalvonnassa : joukkoruokailun avulla tehdyt ruokakuvien arvioinnit verrattavissa koulutettujen tarkkailijoiden tekemiin arviointeihin?

**Esimerkki 9.1519**

Määrittää kestävien luonnollisten apofyysisten liukujen (SNAG) tehokkuus yhdessä isometrisen harjoitusohjelman (IETP) kanssa ja ilman sitä epäspesifisessä niskakivussa (NSNP) Menetelmät: Tämä satunnaistettu yhden vuoden mittainen kontrollikoe suoritettiin Khyber Teaching Hospital (KTH) Peshawarin, Pakistanin fysioterapian ja kuntoutuksen avohoito-osastolla heinäkuusta 2012 kesäkuuhun 2013. Otokseen valittiin 102 NSNP-potilasta satunnaisesti yksinkertaisella satunnaisotantamenetelmällä, ja heidät sijoitettiin kahteen ryhmään. SNAGs-manuaalista fysioterapiatekniikkaa ja IETP:tä sovellettiin 51 potilaaseen ryhmässä A ja SNAGs-manuaalista fysioterapiatekniikkaa sovellettiin yksin 51 potilaaseen ryhmässä B. Intervention kesto oli 6 viikkoa, 4 kertaa viikossa. Kaikilla potilailla käytettiin niskakivun arvioinnissa niskan invaliditeetti-indeksiä (NDI) ja niskakivun visuaalista analogia-asteikkoa (VAS) ennen ja jälkeen 6 viikon fysioterapiaintervention. Kaikkia potilaita arvioitiin NDI:n ja VAS:n avulla ennen interventiota ja 6 viikon ohjelman päätyttyä. Kaikkien 102 potilaan tiedot analysoitiin SPSS-20-ohjelmalla, ja tilastollista testiä sovellettiin 95 prosentin merkitsevyystasolla, jotta voitiin määrittää molempien hoitojen tehokkuus ja verrata niitä toisiinsa.", "Ryhmän A potilaat, joita hoidettiin SNAGS:lla ja joita seurasi IETP 6 viikon ajan, osoittivat suurempaa parannusta kivussa ja fyysisessä toiminnassa VAS:lla (p=0,013) ja NDI:llä (p=0,003) arvioituna kuin pelkällä SNAGS:lla hoidetut potilaat, joiden kipua ja toimintakykyä arvioitiin VAS:lla (p=0,047) ja NDI:llä (p=0,164). Ryhmässä A NDI-pistemäärä parani 40:stä 15:een ja VAS 7:stä 4:ään, kun taas ryhmässä B NDI-pistemäärä parani 42:sta 30:een ja VAS 7:stä 4:ään.

**Tulos**

Onko kestävän luonnollisen apofyysisen liukumisen tehokkuus isometrisen harjoitusharjoittelun kanssa ja ilman sitä epäspesifisessä niskakivussa?

**Esimerkki 9.1520**

Subkortikaalinen kaistaheterotopia (SBH) on aivokuoren epämuodostuma, joka muodostuu, kun neokortikaaliset neuronit pysäyttävät ennenaikaisesti vaelluksensa valkeassa aineessa muodostaen heterotooppisen kaistaleen normotooppisen aivokuoren alapuolelle, ja se liittyy yleensä vaikeahoitoiseen epilepsiaan. Vaikka on selvää, että sekä kaistan heterotopia että sen yläpuolella oleva aivokuori vaikuttavat epänormaalin piirin luomiseen, joka on altis epileptisten purkausten synnyttämiselle, on vähemmän selvää, mikä osa tästä piiristä on kriittisin. Tässä tutkimuksessa pyrimme tunnistamaan epileptiformisen aktiivisuuden alkuperän rottien SBH:n kohdennetussa geneettisessä mallissa.", "Rotat, joilla on SBH (Dcx-KD-rotat), luotiin tyrmäämällä Dcx-geeni shRNA-vektoreiden avulla, jotka transfektoitiin rottien alkioiden neokortikaalisiin esiasteisiin. Bikukuliinin aiheuttaman interiktaalisen aktiivisuuden alkuperää, alueellista laajuutta ja laminaarista profiilia neokortikaaliviipaleissa analysoitiin käyttämällä solunulkoisia tallenteita 60-kanavaisista mikroelektrodirakenteista. Alttiutta pentylenetetratsolin aiheuttamille kouristuksille arvioitiin sähkökortikografialla päähän sidotuilla, nukuttamattomilla rotilla.", "Osoitamme, että kaistaheterotopia ei ole interiktaalien kaltaisen epileptiformisen aktiivisuuden primaarinen alkuperä in vitro ja että se on välttämätön indusoitujen kouristusten tuottamiseksi in vivo. Lisäksi raportoimme, että suurin osa interiktaalisten purkausten kaltaisista purkauksista, jotka ovat peräisin yläpuoliselta aivokuorelta, etenevät toissijaisesti kaistaheterotopiaan. Tärkeää on, että havaitsimme, että in vivo hermosolujen herätettävyyden tukahduttaminen SBH:ssa ei muuta Dcx-KD-rottien suurempaa taipumusta saada kohtauksia.

**Tulos**

Onko normotooppinen aivokuori tärkein epilepsian aiheuttaja kokeellisessa kaksoiskorteksissa?

**Esimerkki 9.1521**

Tutkimuksessa tutkittiin samanaikaisesti vanhempien kontrollin ja nuorten itsekontrollin välittäviä vaikutuksia nuorten negatiivisten tunteiden ja tunnesyömisen väliseen suhteeseen sekä määritettiin näiden muuttujien välillä eniten vaikuttavia polkuja.", "Negatiivisia tunteita, emotionaalista syömistä, vanhempien kontrollia ja itsekontrollia tutkittiin 594 lukiolaisella (keski-ikä = 16.70, SD = 1.09) Changsha Cityssä, Kiinassa.", "Korkeat negatiivisten tunteiden ja vanhempien kontrollin tasot sekä alhainen itsekontrolli olivat vahvasti yhteydessä korkeaan emotionaaliseen syömiseen nuorilla. Negatiivisten tunteiden ja emotionaalisen syömisen välisen suoran yhteyden lisäksi havaittiin välittävä vaikutus alhaisen itsekontrollin ja korkean vanhempien kontrollin kautta. Vanhempien kontrollin välittävä vaikutus ei ollut merkitsevä murrosikäisillä pojilla. Lisäksi negatiiviset tunteet liittyivät emotionaaliseen syömiseen vanhempien kontrollin vaikutuksen kautta nuorten itsekontrolliin. Molempien välittäjien selitysaste negatiivisten tunteiden ja tunnesyömisen välisestä suhteesta vaihteli 52,6 prosentista 66,8 prosenttiin, ja itsekontrollilla oli vahvempi välittäjävaikutus kuin vanhempien kontrollilla.

**Tulos**

Välittävätkö itsekontrolli ja vanhempien kontrolli nuorten negatiivisten tunteiden ja tunnesyömisen välistä suhdetta?

**Esimerkki 9.1522**

Makroprolaktinaemian, joka on hyvin tunnettu häiriö, poissulkeminen hyperprolaktinaemian syyksi on olennaisen tärkeää, jotta vältetään mahdolliset väärät diagnoosit ja potilaiden huono hoito. Olemme määritelleet sukupuolispesifiset seerumin kokonais- ja polyetyleeniglykoli (PEG) saostuksen jälkeiset monomeeriset vertailualueet äskettäin uudelleen standardoidulle Abbott Architect -prolaktiinimääritykselle.", "Prolaktiini mitattiin seeruminäytteistä, jotka saatiin miehiltä (n=49) ja naisilta (n=52), käyttäen nykyistä Abbott Architect -immunomääritystä ennen ja jälkeen PEG-saostuksen. Kokonaisprolaktiinille ja monomeeriselle (PEG:n jälkeiselle) prolaktiinille johdettiin sukupuolikohtaiset viitealueet. Rutiinipotilaiden näytteistä (n=175), joiden seerumin kokonaisprolaktiinipitoisuus oli >700 mIU/L, seulottiin makroprolaktinemia, jotta voitiin arvioida luokittelua verrattuna aiempaan PEG-saostuksen jälkeiseen prosentuaaliseen talteenottoon perustuvaan lähestymistapaamme.", "Seerumin kokonaisprolaktiinin viitealueet olivat 58-419 mIU/L (miehet) ja 63-561 mIU/L (naiset). Miesten ja naisten monomeerisen prolaktiinin viitealueet olivat 32-309 mIU/L ja 39-422 mIU/L. IS 84/500 -prolaktiinistandardin keskimääräinen (SD) PEG:n jälkeinen saantoprosentti oli 80 (2,3) %. Makroprolaktinemian varalta seulotuista 175 potilaan näytteistä 149:n monomeerisen prolaktiinin pitoisuus (monomeerisen prolaktiinin mediaani = 1035 mIU/L; mediaanisaanto = 83 %) ylitti sukupuolispesifisen viitealueen. Lopuilla 26:lla monomeerisen prolaktiinin pitoisuudet (mediaani monomeerinen prolaktiini=162 mIU/L; mediaanisaanto=20 %) olivat viitealueiden sisällä. Yhtä makroprolaktiinipositiiviseksi luokiteltua potilasta ja toista makroprolaktiininegatiiviseksi luokiteltua potilasta ei olisi tunnistettu sellaiseksi aiemmalla saantoon perustuvalla menetelmällä.

**Tulos**

Onko seerumin kokonaisprolaktiinin ja monomeerisen prolaktiinin viitealue Abbott Architectin nykyisen sukupolven määrityksessä?

**Esimerkki 9.1523**

Tarkkaavaisuus- ja toimeenpanohäiriöt ovat yhteydessä kaatumisiin yhteisössä asuvilla ikääntyneillä henkilöillä ja PD-potilailla. Kognitiiviset toimintahäiriöt ja kaatumiset ovat yleisiä PSP:n oireita. Tutkimme, mitkä kognitiiviset osa-alueet liittyvät toistuviin kaatumisiin PSP-potilailla.", "Teimme neuropsykologisia testejä 59:lle henkilölle, joilla oli todennäköinen PSP. Luokittelimme potilaat harvoin kaatuvien (≤yksi kaatuminen viimeisten 12 kuukauden aikana, n=29) tai toistuvien kaatumisten (≥kaksi kaatumista viimeisten 12 kuukauden aikana, n=30) ryhmiin.", "Aksiaalisten puutteiden UPDRS-osa-arvot olivat merkittävästi korkeammat toistuvien kaatumisten ryhmässä kuin harvoin kaatuvien ryhmässä, mutta UPDRS:n motorisissa kokonaispisteissä tai bradykinesian, jäykkyyden ja vapinan osa-arvoissa ei ollut merkitseviä eroja. Ryhmien välillä ei ollut eroa MMSE-pisteissä. ANCOVA-analyysi, jossa sekoittavat tekijät oli korjattu, osoitti, että toistuvat kaatumiset olivat yhteydessä poikkeavuuksiin käden vuorottelevassa liikkeessä, neliön ja kolmion vuorottelussa, RCFT-kopiointitehtävässä ja ideomotorisessa apraksiassa. Ryhmäero Stroopin testin poikkeavuuksien välillä oli marginaalinen (p=0,054). Ryhmäeroja ei kuitenkaan ollut poikkeavuuksien esiintymistiheydessä eteenpäin tai taaksepäin suuntautuvassa numeroiden vaihteluvälissä, motorisessa impersistenssissä, nyrkki-reuna-kämmen, kontrastiohjelmoinnissa, go-no-go, Lurian silmukan piirtämisessä tai kontrolloidussa suullisessa sana-assosiaatiotestissä. Toistuvat kaatumiset eivät liittyneet muisti- tai kielihäiriöihin.

**Tulos**

Liittyykö kognitiivinen toimintahäiriö kaatumiseen etenevässä supranukleaarisessa halvauksessa?

**Esimerkki 9.1524**

Niveltulehduskipu on yksi yleisimmistä syistä, joiden vuoksi henkilöt käyttävät lääkekannabista Pohjois-Amerikassa. "Vaikea niveltulehdus" on sairaus, joka oikeuttaa kannabiksen lailliseen käyttöön yli puolessa kaikista luvista Kanadassa, jossa kannabis on edelleen valvottu aine. Niveltulehdusta sairastavien henkilöiden hoidon valvojina reumatologien on oltava perillä potilaidensa käyttämistä perinteisistä ja muista hoitomuodoista. Koska kannabinoidimolekyylejä lääketieteessä on tutkittu vasta hiljattain, olemme tutkineet kanadalaisten reumatologien ilmaisemaa luottamusta kannabinoidien tuntemukseen.", "Reumatologien luottamusta tietämykseen kannabinoidimolekyyleistä ja reumatologian kannalta merkityksellisistä mekanismeista sekä heidän kykyynsä neuvoa potilaita kannabinoidihoidoista kirjattiin verkkokyselylomakkeella, joka jaettiin sähköpostitse koko Kanadan reumatologiyhdistyksen jäsenistölle.", "Yli kolme neljäsosaa 128:sta vastanneesta ei luottanut tietämykseensä kannabinoidimolekyyleistä. Vastaajista 45 prosenttia uskoi, että kannabinoideilla ei ole nykyisin merkitystä reumapotilaiden hoidossa, ja vain 25 prosenttia kannatti kannabiksen käyttöä. Koska 70 prosenttia vastaajista ei ollut koskaan aiemmin määrännyt tai suositellut kannabinoidihoitoa, epävarmuus hyvistä lääkkeenmääräämiskäytännöistä oli yleistä. Huoli kannabiksen käytön riskeistä oli yhdenmukainen nykyisen kirjallisuuden kanssa.

**Tulos**

Eivätkö reumatologit luota siihen, että he tuntevat kannabinoideja, jotka liittyvät reumaattisten vaivojen hoitoon?

**Esimerkki 9.1525**

Kohdunkaulan syöpä uhkaa edelleen naisten terveyttä maailmanlaajuisesti, ja kohdunkaulan adenokarsinooman (AD) esiintyvyys on kasvussa kehittyneissä maissa. Aiemmin osoitimme, että glukoosisäädelty proteiini 58 (Grp58) toimi itsenäisenä tekijänä, joka ennustaa kohdunkaulan AD-potilaiden huonoa ennustetta. Grp58:n osallisuuden taustalla oleva molekyylimekanismi kohdunkaulan karsinogeneesissä on kuitenkin tällä hetkellä tuntematon.", "DNA-mikrosiruja ja rikastusanalyysiä käytettiin tunnistamaan reitit, jotka häiriintyvät Grp58:n ilmentymisen tyrmäyksen seurauksena.", "Tunnistettujen reittien joukossa WNT-signalointireitti oli yksi niistä, jotka liittyivät merkitsevästi Grp58:n ilmentymisen tyrmäykseen HeLa-soluissa.". Kokeemme osoittivat, että β-kateniini, joka on WNT-signaloinnin kriittinen vaikuttaja, stabiloitui, jolloin sitä kertyi vakaissa Grp58:n knockdown-soluissa. Grp58:n knockdown-soluissa havaittiin β-kateniinin kalvorakenteinen lokalisaatio, mutta ei kontrollisoluissa. Transwell-testiä käyttäen havaitsimme, että Grp58:n knockdownin tai litiumkloridikäsittelyn aiheuttama kasautunut β-kateniini esti HeLa-solujen migraatiokykyä. Lisäksi kohdunkaulan kudoksissa havaittiin Grp58:n ja β-kateniinin käänteinen ilmentymismalli.

**Tulos**

Muuntaako glukoosisäädelty proteiini 58 β-kateniiniproteiinin stabiilisuutta kohdunkaulan adenokarsinooman solulinjassa?

**Esimerkki 9.1526**

Tunteiden prosessointi, jota tukevat frontolimbiset piirit, joiden tiedetään olevan herkkiä ikääntymisen vaikutuksille, on suhteellisen vähän tutkittu kognitiivis-emotionaalinen alue geriatrisessa masennuksessa. Jotkut todisteet viittaavat siihen, että tunteiden käsittelyssä havaitut neurofysiologiset häiriöt aikuisilla, joilla on merkittävä masennushäiriö (MDD), voivat olla sekä sukupuolen että iän muokkaamia. Siksi tässä tutkimuksessa tutkittiin sukupuolen ja iän vaikutuksia tunteiden käsittelyä tukeviin hermopiireihin MDD:ssä.", "Poikkileikkausvertailu fMRI-signaalista tunteidenkäsittelytehtävän suorittamisen aikana.", "Avohoitoyliopistoympäristö.", "Sata aikuista, jotka rekrytoitiin MDD-statuksen, sukupuolen ja iän mukaan.", "Osallistujille tehtiin fMRI samalla kun he suorittivat kasvojen tunteiden havaitsemistestin.". He katselivat valokuvia kasvoista ja luokittelivat havaitut tunteet. Kontrasti fMRI: n osalta oli kasvojen havaitseminen miinus eläinten tunnistamislohkot.", "Masennuksen vaikutuksia havaittiin prekuneuksessa ja iän vaikutuksia useilla frontolimbisilla alueilla.", "Masennuksen vaikutuksia havaittiin prekuneuksessa ja iän vaikutuksia useilla frontolimbisilla alueilla.". MDD-statuksen, sukupuolen ja iän välillä oli kolmitahoisia vuorovaikutuksia tunteiden käsittelyyn liittyvillä alueilla, mukaan lukien otsa-, limbiset ja tyvitumakkeet. Nuorilla MDD:tä sairastavilla nuorilla naisilla ja vanhemmilla MDD:tä sairastavilla miehillä oli hyperaktivoitumista näillä alueilla verrattuna heidän saman sukupuolen terveisiin vertailukumppaneihinsa (HC). Sitä vastoin vanhemmilla naisilla ja nuoremmilla miehillä, joilla oli MDD, oli hypoaktivoitumista verrattuna saman sukupuolen HC-vastaaviinsa.

**Tulos**

Muokkaavatko ikä ja sukupuoli kasvojen tunteiden käsittelyä tukevia hermopiirejä aikuisilla, joilla on merkittävä masennushäiriö?

**Esimerkki 9.1527**

Ei ole näyttöä siitä, että polven tähystysleikkauksesta olisi enemmän hyötyä keski-ikäisille potilaille, joilla on meniskan oireita, kuin muista hoidoista. Tässä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, olisiko artroskopia yhdistettynä strukturoituun harjoitusohjelmaan hyödyllisempi kuin pelkkä strukturoitu harjoitusohjelma keski-ikäisille fysioterapiaa saaneille potilaille, joilla on meniskusoireita.", "150 potilasta 179:stä tukikelpoisesta potilaasta, jotka olivat iältään 45-64-vuotiaita (keskiarvo: 54 \xa0± \xa05), oireiden kesto yli 3 kuukautta ja joiden röntgenkuva Ahlbäckin asteen 0 mukaan oli seisten tehty, satunnaistettiin: (1) fysioterapia 2 viikon kuluessa osallistumisesta, johon sisältyi ohjeet 3 kuukauden harjoitusohjelmaa varten (ei-leikkausryhmä), tai (2) sama kuin (1) ja lisäksi 4 viikon kuluessa osallistumisesta polven tähystysleikkaus mahdollisten merkittävien meniskivammojen poistamiseksi (leikkausryhmä). Ensisijainen tulos oli kivun muutos 12 kuukauden kuluttua, jota arvioitiin KOOSPAIN-mittarilla (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score).", "Intention-To-Treat -analyysissä kipu 12 kuukauden kuluttua oli merkittävästi vähäisempää leikkausryhmässä kuin ei-leikkausryhmässä. KOOSPAIN-arvojen muutos oli merkittävästi suurempi leikkausryhmässä kuin ei-leikkausryhmässä (ryhmien välinen ero oli 10,6 muutospistettä; 95 % CI: 3,4-17,7, P\xa0=\xa00,004). Käsiteltävänä olevan analyysin tulokset olivat yhdenmukaisia aiotun hoidon analyysin tulosten kanssa.

**Tulos**

Onko polven tähystysleikkauksesta hyötyä keski-ikäisille potilaille, joilla on menisko-oireita : prospektiivinen , satunnaistettu , yksisokkotutkimus?

**Esimerkki 9.1528**

Arvioida kipukäyttäytymistä ja rakenteellisia vaurioita hiirillä, joille oli tehty joko meniskan leikkaus tai poisto.", "Hiirille (10/ryhmä) tehtiin mediaalisen kollateraalisen ja anteriorisen ristisiteen leikkaus (ACLT/MCLT), jota seurasi joko mediaalisen meniskin leikkaus (meniskotomia) tai poisto (meniskektomia). Kontrolliryhmälle tehtiin ainoastaan nivelsiteiden katkaisu. Kipua arvioitiin elektronisella painemittarilla tehdyllä tassutestillä. Soluvirta, joka mitattiin nivelen eksudaatista, ja nivelen histopatologia arvioitiin 49 päivän kuluttua. Neljä muuta ryhmää, joille oli tehty meniskotomia, sai indometasiinia, indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) estäjää 1400W:tä, morfiinia tai aineita.", "Sekä meniskotomia- että meniskektomiaryhmissä kipukäyttäytyminen lisääntyi pysyvästi ja merkitsevästi kontrolliryhmiin verrattuna, ja ensin mainitussa ryhmässä kipukäyttäytyminen oli huomattavasti voimakkaampaa. Solujen sisäänvirtaus oli voimakkaampaa meniskotomiaryhmässä kuin meniskektomiaryhmässä. Rakenteelliset vauriot sääriluussa, mutta eivät reisiluussa, olivat myös vakavampia meniskotomiaryhmässä. Indometasiini ja 1400W vähensivät kipua osittain mutta merkittävästi, kun taas morfiini kumosi kipukäyttäytymisen meniskotomioiduissa hiirissä.

**Tulos**

Lisääkö meniskusten leikkaus pikemminkin kuin poisto kipukäyttäytymistä ja rakenteellisia vaurioita kokeellisessa nivelrikossa hiirillä?

**Esimerkki 9.1529**

Melanooman etäpesäkkeiden alueellisiin imusolmukkeisiin (American Joint Committee on Cancer -vaihe III) viiden vuoden eloonjäämisaste on <50 %. Tieto BRAF-statukseen liittyvästä BRAF/MEK:n estäjien adjuvanttihoidon käytöstä vakiintuneiden ja tulevien hoitojen ohella voi ohjata BRAF/MEK:n estäjien käyttöä.", "Selvittää onkogeenisiin mutaatioihin liittyvät melanooman uusiutumisen ja eloonjäämisen mallit terapeuttisen imusolmukkeen poiston (TLND) jälkeen.", "DNA saatiin potilailta, joille tehtiin TLND ja joilla oli ⩾2-positiivisia solmuja, suurin solmu > 3 cm tai ekstrakapselinen invasiivisuus. Mutaatiot havaittiin käyttämällä laajennettua Sequenom MelaCARTA -paneelia.", "Mutaatioita havaittiin yleisimmin BRAF- (57/124 [46 %] potilasta) ja NRAS-mutaatioissa (26/124 [21 %] potilasta). Potilailla, joilla oli BRAF-mutaatioita, oli korkeampi kolmen vuoden uusiutumisaste (77 %) verrattuna 54 %:iin BRAF:n villityyppisillä potilailla (riskisuhde (HR) 1,8, p=0,008). Ainoat ennusteen kannalta merkittävät mutaatiot esiintyivät BRAF-mutaatioissa: BRAF-mutaatiopotilaiden uusiutumattomuuden (RFS) ja tautispesifisen eloonjäämisajan (DSS) mediaani oli 7 kuukautta ja 16 kuukautta, kun taas BRAF-villiä tyyppiä sairastavilla potilailla se oli 19 kuukautta ja sitä ei saavutettu. Monimuuttuja-analyysissä BRAF-mutaatiostatus ja positiivisten imusolmukkeiden määrä olivat ainoat riippumattomat ennustetekijät RFS:n ja DSS:n suhteen.

**Tulos**

Onko bRAF-mutaatiostatus riippumaton ennustetekijä resekoitujen IIIB- ja IIIC-vaiheen melanoomien kohdalla : vaikutukset melanooman vaiheistukseen ja liitännäishoitoon?

**Esimerkki 9.1530**

Kivesten sukusolukasvaimet ovat nuorten miesten yleisimpiä pahanlaatuisia kasvaimia. Näitä kasvaimia koskevat molekyylibiologiset tutkimukset ovat usein ristiriitaisia. Kaksi histologista ryhmää, seminooma ja ei-seminooma, eroavat toisistaan sekä morfologisesti että pahanlaatuisen käyttäytymisen suhteen. Vaikka yhteinen sytogeneettinen piirre on 12p-kromosomialueen monistuminen, vähemmän aggressiivisten seminoomien ja aggressiivisempien ei-seminoomien kehitysmekanismeja ei tunneta.', 'Rakenteellisten geneettisten muutosten esiintyminen analysoitiin 18 seminoomassa ja 22 ei-seminoomassa niiden geenien osalta, jotka osallistuvat pahanlaatuisen kasvaimen fenotyyppiin: CDH1; adenomatoottinen polyposis coli, APC; NME/NM23-nukleosididifosfaattikinaasi 1, NME1; kasvainproteiini P53, TP53; sykliini-riippuvainen kinaasin estäjä 2A, CDKN2A; retinoblastooma 1, RB1; RAD51-rekombinaasi, RAD51; mutS-homolog 2, MSH2; MutL-homolog 1, MLH1; rintasyöpä 1, varhainen puhkeaminen, BRCA1; BCL2-assosioitunut X-proteiini, BAX; ATP-sidontakasetit, G-alatyyppi (VALKOINEN), jäsen 2, ABCG2. Geneettiset muutokset, heterotsygotian menetys ja mikrosatelliitti-instabiilisuus, analysoitiin käyttämällä restriktiofragmentti- tai mikrosatelliitti-toistepituuspolymorfismeja.", "Geneettisten muutosten esiintyvyydessä havaittiin eroa seminoomien ja ei-seminoomien välillä.

**Tulos**

Esiintyykö ihmisen jälkipuberteettisten kivesten sukusolukasvainten histologisissa ryhmissä erilaisia geneettisiä muutoksia?

**Esimerkki 9.1531**

SOX18 on transkriptiotekijä, jonka tiedetään osallistuvan veri- ja imusuonten, karvatupen kehittymiseen ja haavojen paranemisprosesseihin. Lisäksi on raportoitu, että SOX18 voi vaikuttaa syövän kasvuun. SOX18:n ilmentymisen merkitystä munasarjasyövässä (OC) ei ole selvitetty.", "SOX18:n ilmentymistä arvioitiin 85 OC-tapauksessa immunohistokemiallisin menetelmin ja munasarjasyöpäsolulinjoissa mRNA- ja proteiinitasolla.", "SOX18 ilmentyi syöpäsolujen ytimissä sekä sytoplasmassa. Korkeampi SOX18:n ydinekspressio oli yhteydessä kirurgisen hoidon jälkeiseen jäännöstautiin (p=0,0158) ja pitkälle edenneeseen taudin vaiheeseen (p=0,0056). Univariate eloonjäämisanalyysi osoitti, että korkea SOX18-ekspressio (p=0,0125), jäännöstaudin esiintyminen (p<0,0001) ja pitkälle edennyt tautivaihe (p<0,0324) ennustivat potilaan huonoa lopputulosta.

**Tulos**

Ennustaako sOX18-ekspressio vastetta platinapohjaiseen kemoterapiaan munasarjasyövässä?

**Esimerkki 9.1532**

Arseenitrioksidi (ATO) indusoi voimakkaasti apoptoosia ja erilaistumista akuutissa promyelosyyttisessä leukemiassa ja aiheuttaa solusyklin pysähtymisen useimmissa kiinteissä kasvaimissa. Vaikka monet signaalireitit osallistuvat sen kasvainvastaiseen mekanismiin, transformoivan kasvutekijän beeta-luun morfogeneettisen proteiinin signaalireittiä ei ole tutkittu yksityiskohtaisesti.", "Mikrokiintolevyä, joka sisälsi 113 tähän reittiin liittyvää geeniä, käytettiin seulomaan tärkeitä molekyylejä, jotka osallistuvat ATO:n kasvainvastaiseen vaikutukseen. DNA:n sitoutumisen estäjien-2 (ID2) ilmentymistasot neljässä eri syöpäsolutyypissä määritettiin kvantitatiivisella käänteisellä transkriptio-PCR:llä ja Western blottingilla. Ihmisen ruokatorven levyepiteelisolusyöpäsolulinja Eca109 ja haimasyövän solulinja BxPC3-solut transfektoitiin ID2:een kohdistuvilla siRNA:illa ja skramblatulla kontrollisiRNA:lla. Solujen proliferaatiota arvioitiin metyylitatsolyylitetratsoliumtestillä.", "Kahdeksantoista ylös- ja 12 alasreguloitua geeniä tunnistettiin. Transkriptio- ja translaatiotasolla neljässä eri syöpäsolussa suoritetun tarkistuksen jälkeen ID2 tunnistettiin ATO:n kasvainvastaiseksi proteiiniksi. Lisäksi ID2:n spesifinen vaimentaminen voisi tehostaa ATO:n aiheuttamaa solujen proliferaation estoa syöpäsoluissa.

**Tulos**

Estääkö ID2:n säätely arseenitrioksidin aiheuttamat kasvainvastaiset vaikutukset syöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.1533**

Aivojen varhaisessa kehityksessä neuraalisten esiasteiden järjestäytyminen neuroepiteelilevyksi ylläpitää kudoksen eheyttä kasvun aikana. Neuroepiteelin yhteenkuuluvuus ja kuviointi ovat olennaisen tärkeitä järjestelmällisen proliferaation ja hermostopatologian määrittelyn kannalta. Neuroepiteelit alueellistuvat transkriptiotekijöiden ja signaalimolekyylien ilmentymisen perusteella, mikä johtaa erillisten kehitys- ja lopulta toiminnallisten alueiden muodostumiseen.", "Olemme havainneet, että Six3/6-perheen ortologi Optix on olennainen neuroepiteelien ylläpidon ja kuvioinnin säätelijä Drosophilan aivoissa. Six3:a ja Six6:a tarvitaan nisäkkäiden silmien ja etuaivojen kehitykseen, ja ihmisillä mutaatioihin liittyy vakavia silmien ja aivojen epämuodostumia. Drosofiassa Optix ilmentyy tarkkaan rajatulla alueella toukkien näkölohkossa, ja sen ilmentyminen on vastavuoroista transkriptiotekijä Vsx1:n ilmentymisen kanssa. Optixin toimintahäiriö vaikuttaa neuroepiteelin adheesioon, eheyteen ja polariteettiin. Löydämme rajoitettuja solulinjarajoja, jotka vastaavat transkriptiotekijöiden ilmentymisalueita.

**Tulos**

Määrittääkö optix neuroepiteelilokeron Drosophilan aivojen näköhermolohkossa?

**Esimerkki 9.1534**

Kystistä fibroosia sairastavien henkilöiden hengitystiet ovat kroonisesti infektoituneet useiden eri bakteerilajien kanssa. Vaikka näiden infektioiden diagnosointiin käytetään yleensä rutiiniviljelymenetelmiä, viljelystä riippumattomilla, DNA:han perustuvilla menetelmillä on CF:n hengitysteiden eritteistä tunnistettu monia bakteerilajeja, joita ei rutiininomaisesti viljellä. Monet aiemmat viljelystä riippumattomat tutkimukset keskittyivät joko CF-keuhkojen mikrobistoon, joka kuvastaa loppuvaiheen tautia, tai mikrobistoon, joka on saatu nielun ja suun kautta otetuista pyyhkäisynäytteistä, joista todennäköisesti otetaan näytteitä alempien hengitysteiden lisäksi muiltakin alueilta. Näin ollen ei tiedetty, sisälsivätkö CF-tautia sairastavien lasten alemmat hengitystiet, jotka olivat hyvin ennen loppuvaiheen sairautta mutta joilla oli oireinen keuhkosairaus, todella monimuotoista mikrobistoa.", "Määritellä mikrobistoa sellaisen lapsen sairaassa keuhkokudoksessa, jolle tehtiin lobektomia vaikean, paikallisen CF-keuhkosairauden vuoksi.', "Kun patologinen tutkimus varmisti, että tämän lapsen keuhkokudos kuvasti CF-keuhkosairautta, käytimme bakteerien ribosomaalisen RNA-geenin pyrosekvensointia ja laskennallista fylogeneettistä analyysia mikrobiston tunnistamiseksi kudoksen sarjapoikkileikkauksissa.", "Analyysin avulla keuhkokudoksessa tunnistettiin monipuolisia ja anatomisesti heterogeenisia bakteeripopulaatioita, jotka sisälsivät sekä viljeltäviä että ei-viljeltäviä lajeja, mukaan lukien runsaasti Haemophilus, Ralstonia ja Propionibacterium -lajeja. Rutiininomaisissa kliinisissä viljelmissä tunnistettiin vain Staphylococcus aureus, joka edusti vain pientä osaa sekvensoinnilla löydetystä mikrobistosta. Intraoperatiivisen nielun alueen pyyhkäisynäytteen mikrobistoanalyysissä havaittiin pääasiassa Streptococcus-lajeja. Orofaryngeaalilöydökset edustivat siis huonosti keuhkokudoksen mikrobistoa, mikä vastaa aiempien tutkimusten tuloksia, jotka on tehty loppuvaiheen sairauden yhteydessä otetuista orofaryngeaalisista pyyhkäisynäytteistä.

**Tulos**

Paljastuuko kystistä fibroosia sairastavan nuoren lapsen keuhkoista suoraan otettu näyte monimuotoisesta mikrobistosta?

**Esimerkki 9.1535**

Arvioida ennen nukkumaanmenoa koetun liikunnan rasituksen ja objektiivisesti mitatun unen välistä yhteyttä.", "Viidellekymmenellekahdelle säännöllisesti liikuntaa harrastavalle nuorelle aikuiselle (keski-ikä 19,70 \u2009vuotta; 54 % naisia) tehtiin unielektroenkefalografiset mittaukset 1,5 \u2009 tuntia sen jälkeen, kun he olivat suorittaneet kohtalaista tai voimakasta liikuntaa illalla. Ennen nukkumaanmenoa osallistujat vastasivat kysymyksiin, jotka koskivat suoritetun liikunnan rasitusastetta.", "Suurempi itse koettu rasitus ennen nukkumaanmenoa liittyi korkeampaan objektiivisesti arvioituun unen tehokkuuteen (r\u2009=\u20090.69, P\u2009<0.001); itse koettu rasitus selitti 48 prosenttia unen tehokkuuden vaihtelusta (R2\u2009=\u20090.48). Lisäksi korkea itse koettu liikunnan rasittavuus oli yhteydessä syvempään uneen, lyhyempään unen alkamisaikaan, harvempaan heräämiseen unen alkamisen jälkeen ja lyhyempään heräämisen kestoon unen alkamisen jälkeen. Moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että objektiivista unen tehokkuutta ennustivat lisääntynyt liikunnan rasitus, lyhentynyt unen alkamisaika, lisääntynyt syvä uni ja vähentynyt kevyt uni.

**Tulos**

Liittyykö suuri itse koettu liikunnan rasittavuus ennen nukkumaanmenoa suurempaan objektiivisesti arvioituun unen tehokkuuteen?