**Esimerkki 9.3463**

Tutkia kasvun erilaistumistekijä 15:n (GDF15) mutaatiotilannetta potilailla, joilla on suun levyepiteelisolusyöpä (OSCC), sekä GDF15:n missense-mutaatioiden ennustearvoa.", "Tässä tutkimuksessa oli mukana 46 OSCC-potilaan formaliiniin kiinnitetyt parafiiniin upotetut biopsianäytteet. GDF15- ja TP53-mutaatiot sekvensoitiin Ion Torrent Personal Genome Machine -laitteella, ja GDF15-proteiinin ilmentyminen havaittiin immunohistokemian avulla. Analysoinnissa käytettiin Torrent Suite -ohjelmistoa v.3.6, Integrative Genomics Viewer; v.2.3, tilasto-ohjelmistoa SPSS18.0 for Windows. Kaikki hypoteeseja tuottavat testit olivat kaksipuolisia merkitsevyystasolla 0,05.", "46 potilaasta 19:llä (41,3 %) tunnistettiin 29 GDF15-mutaatiota, joista 18 oli missense-mutaatioita, kaksi nonsense-mutaatiota ja yhdeksän synonyymimutaatiota. Potilailla, joilla oli missense GDF15 -mutaatioita, oli huonompi ennuste kuin potilailla, joilla oli villityyppinen GDF15, mukaan lukien kokonaiselossaoloaika (P = 0,035), taudista vapaa elossaoloaika (P = 0,032), paikallisen uusiutumisen kestävä elossaoloaika (P = 0,015) ja etäpesäkkeistä vapaa elossaoloaika (P = 0,070). Missense GDF15-mutaatiot olivat itsenäinen lisääntynyt riskitekijä kokonaiselossaolon (HR = 5,993, 95 % CI:1,856-19,346, P = 0,003), taudista vapaan elossaolon (HR = 3,764, 95 % CI:1,295-10.945, P = 0,015), paikallisesti uusiutumattomasta eloonjäämisestä (HR = 4,555, 95 % CI:1,494-13,889, P = 0,008) ja etäpesäkkeistä vapaasta eloonjäämisestä (HR = 4,420, 95 % CI:1,145-13,433, P = 0,009).

**Tulos**

Onko mutantti GDF15 huono ennuste potilaille, joilla on suun levyepiteelisolusyöpä?

**Esimerkki 9.3464**

Rikkivedyllä (H2S) on suojaavia vaikutuksia erilaisissa tautimalleissa, mukaan lukien aivojen iskemia-reperfuusiovaurio (I/R). H2S:n neuroprotektiivisista vaikutuksista vastuussa olevien molekyylien mekanismit ja identiteetti ovat kuitenkin edelleen puutteellisesti määriteltyjä. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että tiosulfaatti, H2S:n hapettumistuote, välittää H2S:n luovuttajayhdiste natriumsulfidin (Na2S) suojaavia vaikutuksia hermosolujen I/R-vaurioita vastaan.", "Havaitsimme, että tiosulfaatti soluviljelymediassa ei ole ainoastaan välttämätön vaan myös riittävä välittämään Na2S:n sytoprotektiivisia vaikutuksia ihmisen neuroblastooman solulinjan (SH-SY5Y) ja hiiren primaaristen kortikaalisten hermosolujen hapen glukoosin puutetta ja reoksigenointia vastaan. Natriumtiosulfaatin (STS) systeeminen anto paransi eloonjäämistä ja neurologista toimintaa hiirillä, joille oli aiheutunut globaali aivojen I/R-vamma. STS:n ja Na2S:n suotuisat vaikutukset liittyivät tiosulfaatin, mutta ei H2S:n, huomattavaan lisääntymiseen plasmassa ja aivokudoksissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että tiosulfaatti on H2S:n suotuisten vaikutusten kiertävä "kantajamolekyyli". Tiosulfaatin suojaavat vaikutukset liittyivät kaspaasi-3:n aktiivisuuden estämiseen kaspaasi-3:n Cys163:n persulfidoitumisen kautta. Havaitsimme, että SLC13-perheen proteiini, natriumsulfaatti-kotransporter 2 (SLC13A4, NaS-2), helpottaa tiosulfaatin, mutta ei sulfidin, kuljettamista solukalvon läpi säätelemällä solunsisäisiä konsentraatioita ja siten välittämällä Na2S:n ja STS:n sytoprotektiivisia vaikutuksia.

**Tulos**

Välittääkö tiosulfaatti rikkivedyn sytosuojatut vaikutukset hermosolujen iskemiaa vastaan?

**Esimerkki 9.3465**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia sinkkisormiproteiini X-linked (ZFX) -proteiinin ilmentymistä munuaissolusyöpäkudoksissa ja arvioida ZFX:n ilmentymisen ja RCC-potilaiden ennusteen välistä korrelaatiota.", "ZFX:n mRNA:n ilmentyminen 53:ssa RCC-kudoksessa ja 51:ssä normaalissa kudoksessa määritettiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (qRT-PCR). ZFX-proteiinin ilmentymisen mittaamiseen käytettiin immunohistokemian (IHC) tekniikkaa. Tämän jälkeen suoritettiin khiin neliö -testi ZFX-ekspression ja kliinisten parametrien välisen yhteyden tarkistamiseksi. Seuraavaksi tutkittiin RCC-potilaiden kokonaiselossaoloaikaa Kaplan-Meierin analyysillä. Lopuksi ZFX:n ilmentymisen ja RCC-potilaiden ennusteen välistä korrelaatiota arvioitiin Coxin regressioanalyysillä.", "qRT-PCR-tulos osoitti, että ZFX oli merkittävästi säännelty RCC-kudoksissa. IHC-tuloksen osalta ZFX-ekspression positiivinen osuus RCC-näytteissä oli 79,2 prosenttia, kun taas normaaleissa kontrollikudoksissa se oli vain 17,6 prosenttia. Khiin neliö -testi osoitti, että ZFX-ekspressiolla ei ollut läheistä yhteyttä ikään, sukupuoleen tai tupakointiin (P>0,05), mutta se liittyi kiinteästi TNM-vaiheeseen, kasvaimen kokoon ja imusolmukemetastaasiin (P<0,05). Kaplan-Meier-analyysi osoitti, että potilailla, joilla oli ZFX-positiivinen ilmentymä, oli korkeampi kuolleisuus kuin potilailla, joilla ilmentymä oli negatiivinen (P<0,05). Cox-regressioanalyysi osoitti, että ZFX-ekspressio korreloi tiiviisti RCC-potilaiden ennusteen kanssa (HR=4,997, P=0,045, 95%CI=1,033-24,180).

**Tulos**

Onko zFX munuaissolusyövän huonon ennusteen vahva ennustaja?

**Esimerkki 9.3466**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida genomipoikkeavuuksien havaitsemisastetta hematologisissa pahanlaatuisissa kasvaimissa käyttämällä oligobased array-CGH (oaCGH) -analyysiä yhdessä karyotyypin määrityksen ja fluoresenssi-in-situ-hybridisaatioanalyysien (FISH) kanssa sekä sen toteutettavuutta kliinisessä käytännönläheisessä lähestymistavassa.', '4x180K Cancer Cytochip -matriisia sovellettiin 96 potilaaseen, joilla oli erilaisia hematologisia pahanlaatuisia sairauksia, prospektiivisesti ja 41 akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavaan potilaaseen retrospektiivisesti.', 'OaCGH-analyysin ja karyotyypityksen yhdistetty käyttö paransi kokonaishavaitsemisprosenttia verrattuna pelkkään karyotyypitykseen ja päinvastoin. Tapauksissa, joissa karyotyyppi oli normaali, oaCGH-analyysi havaitsi genomipoikkeavuuksia 66 prosentissa (39/60) tapauksista. Yksinkertaisen karyotyypin ryhmässä oaCGH-analyysi laajensi karyotyyppilöydöksiä 39 prosentissa (12/31), kun taas monimutkaisessa karyotyypissä oaCGH-analyysi laajensi karyotyyppilöydöksiä 89 prosentissa (39/44) tapauksista. 7 prosentissa (5/75) tapauksista oaCGH-analyysi ei pystynyt havaitsemaan karyotyypin avulla havaittuja poikkeavuuksia.

**Tulos**

Parantaako oligopohjainen korkean resoluution aCGH-analyysi rutiininomaista sytogeneettistä diagnostiikkaa hematologisissa maligniteeteissa?

**Esimerkki 9.3467**

Tässä työssä pyrittiin tunnistamaan Downin oireyhtymän (DS) synnynnäisten sydänvikojen (CHD) muuttuneita reittejä seuraamalla systemaattisesti uudelleen painotettujen proteiini-proteiini-interaktioverkkojen (PPI-verkostojen) säätelyhäiriöisiä moduuleja.", "Suoritimme moduulien systemaattisen tunnistamisen ja vertailun normaali- ja sairausolosuhteissa integroimalla PPI- ja geeniulkoistustiedot. Pearsonin korrelaatiokertoimen (PCC) perusteella normaalit ja sairauden PPI-verkot johdettiin ja painotettiin uudelleen. Sitten PPI-verkon moduulit tutkittiin clique-merging-algoritmilla; muuttuneet moduulit tunnistettiin maksimipainon bipartite-sovituksen avulla ja asetettiin järjestykseen ei-lisääntyvässä järjestyksessä. Lopuksi muutetuissa moduuleissa olevien geenien polkujen rikastumisanalyysi suoritettiin DAVID-tietokannan (Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery) perusteella DS:n CHD:n biologisten polkujen tutkimiseksi.", "Analyysimme osoittivat, että 348 muutettua moduulia tunnistettiin vertaamalla moduuleja normaaleissa ja sairauden PPI-verkoissa. Häiriintyneiden moduuligeenien polkujen funktionaalisen rikastumisen analyysi osoitti, että 4 merkittävimmin muuttunutta polkua olivat: ECM-reseptorin vuorovaikutus, puriinimetabolia, fokaalinen adheesio ja laajentunut kardiomyopatia.

**Tulos**

Tunnistetaanko häiriintyneiden moduulien systemaattisella jäljittämisellä Downin syndrooman synnynnäisiin sydänvikoihin liittyviä muuttuneita reittejä?

**Esimerkki 9.3468**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida iloprostin ja C-vitamiinin antioksidanttisia ja sytoprotektiivisia vaikutuksia kaukana sijaitsevassa elimessä vatsa-aortan iskeemis-reperfuusiovamman jälkeen.", "Tutkimuksessa käytettiin 28 uusiseelantilaista kania, joiden paino oli 2400-2800 g.". Kaniinit jaettiin neljään yhtä suureen ryhmään. Nämä ryhmät olivat kontrolliryhmä, näennäisryhmä, iloprostiryhmä ja iloprost+C-vitamiiniryhmä. Suprarenaalinen aortta tukittiin verisuonipuristimella. Verisuonipuristin poistettiin 30 minuutin iskemian jälkeen. Ryhmän 3 kaniinit saivat 10 ng/kg/min iloprostia ja ryhmän 4 kaniinit saivat 10 ng/kg/min iloprostia ja 10 mg/kg C-vitamiinia. Reperfuusiokauden lopussa kaniinit uhrattiin antamalla suuri vatsansisäinen annos ksylatsiinia + ketamiinia. Sydänlihaksen kudosnäytteet otettiin elektronimikroskooppista analyysia varten. Arvioimme SOD:n, MDA:n ja katalaasin määrää sydänlihaksen kudosnäytteissä.", "Iloprost- ja iloprost+vitamiini C -ryhmät vähensivät merkitsevästi oksidatiivisen stressin merkkiaineita kudosnäytteissä (p<0,05) ja vähensivät merkitsevästi sydänlihaksen kudoksen myofibrillaarista vammaa ja mitokondrioiden morfologian muutoksia elektronimikroskoopilla osoitettuna (p<0,05). Sydänlihaksen turvotus lievittyi merkittävästi iloprostin ja iloprostin + C-vitamiinin antamisella (p<0,05).

**Tulos**

Vaimentaako iloprost ja C-vitamiini suprarenaalisen aortan iskemian-reperfuusion aiheuttamaa akuuttia sydänlihasvauriota kaneilla?

**Esimerkki 9.3469**

Kivun voimakkuus heikentää lihasaktiivisuutta, proprioseptiikkaa ja tuntoaistimusta, mikä johtaa nivelten kinematiikan muutoksiin. Alaselkäkivusta kärsivillä ihmisillä on usein lannerangan liikekontrollin heikkenemistä sagittaalitasossa. Tässä poikkileikkauksellisessa havainnointitutkimuksessa tutkittiin, heikentääkö LBP:n voimakkuus lannerangan liikekontrollia. Hypoteesina oli, että lannerangan liikekontrolli rajoittuu kivun voimakkuuden kasvaessa.", "NRS-asteikolla mitatun LBP:n voimakkuuden vaikutusta lannerangan liikekontrolliin testattiin kolmella liikekontrollitestillä. Lannerangan liikelaajuutta (ROM), lannerangan ja lonkan ROM:n suhdetta suunnanmukaisen liikekontrollin indikaattoreina sekä toistuvien lannerangan liikemallien toistuvuutta ja determinismiä arvioitiin yhdeksälläkymmenelläneljällä henkilöllä, jotka kärsivät eri intensiteetiltään erilaisesta LBP:stä, ja ne mitattiin inertiamittausyksikköjärjestelmällä. Kullekin tulokselle sovitettiin yleistetyt lineaariset mallit.", "Lannerangan ROM (+ 0,03°, p = 0,24) ja lannerangan ja lonkan ROM:n suhde (0,01, p = 0,84) eivät vaikuttaneet LBP:n voimakkuuteen. Jokainen yhden pisteen lisäys NRS:ssä johti lannerangan liikemallien toistuvuuden ja determinismin vähenemiseen (-3,11 - -0,06, p ⩽ 0,05).

**Tulos**

Vaimentaako kivun voimakkuus lannerangan liikekontrollia alaselkäkivussa?

**Esimerkki 9.3470**

Tällä hetkellä aortan regurgitaatioon (AR) ei ole luotettavaa lääketieteellistä hoitoa.", "Kolmekymmentäyhdeksän Sprague-Dawley-rottaa sai AR:n luomisen tai näennäisoperaation. Hoidetuille rotille annettiin varhain tai myöhään sildenafiilihoitoa (100 \xa0mg/kg/vrk) yhteensä 10 \xa0 viikon ajan. Hoidon vaikutuksia mitattiin sarjakuvauksella, invasiivisilla hemodynaamisilla mittauksilla ja kudosanalyyseillä.", "Varhaisen hoidon saaneille rotille kehittyi vähemmän remodelingia kuin käsittelemättömille rotille. Vasemman kammion (LV) laajeneminen hidastui sildenafiilin vaikutuksesta, ja loppusystolinen läpimitta oli merkittävästi pienempi (6,6 \xa0± \xa00,4 vs. 7,7 \xa0± \xa00,4 \xa0 mm, vastaavasti, p \xa0< \xa00,05). Myös LV:n seinämän paksuus pieneni merkittävästi hoidetuilla rotilla verrattuna kontrolleihin (2,23\xa0±\xa00.08 vs. 2,16\xa0±\xa00.05\xa0mm, p\xa0<\xa00.01). Hoito paransi fraktionaalista lyhenemistä (p\xa0<\xa00.05). Sydänlihaksen fibroosi väheni hoidon vaikutuksesta (p\xa0=\xa00.09). Akt oli lisääntynyt hoidetuilla verrattuna kontrolleihin (p\xa0<\xa00.05).

**Tulos**

Vaimentaako sildenafiilihoito kammion remodelingia aortan regurgitaation kokeellisessa mallissa?

**Esimerkki 9.3471**

Lihavuuteen liittyvä insuliiniresistenssi (IR) korreloi voimakkaasti liukoisen tuumorinekroositekijä-α:n (sTNF-α) kanssa, jota vapautuu transmembranisesta TNF-α:sta TNF-α:ta konvertoivan entsyymin (TACE) avulla. In vivo TACE:n toimintaa hillitsee metalloproteinaasi 3:n (TIMP3) kudosinhibiittori. Lääkkeet, jotka voivat olla vuorovaikutuksessa TACE/TIMP3:n kanssa ja parantaa lihavuuteen liittyvää IR-tautia, olisivat erittäin arvokkaita. Tässä tutkimuksessa arvioimme, voisiko (2S,3R,4S)-4-hydroksi-isoleusiini (4-HIL) moduloida TACE/TIMP3:a ja parantaa lihavuuden aiheuttamaa IR:n kaltaista tilaa 3T3-L1-rasvasoluissa.', '3T3-L1-adiposyyttejä inkuboitiin 25 mM glukoosin ja 0,6 nM insuliinin läsnäollessa IR:n kaltaisen tilan indusoimiseksi, minkä jälkeen niitä käsiteltiin eri pitoisuuksilla 4-HIL:ää tai 10 µM pioglitatsonia (positiivinen kontrolli). Glukoosin ottonopeus määritettiin 2-deoksi-[(3)H]-D-glukoosimenetelmällä, ja sTNF-α:n pitoisuudet solun ylijäämässä määritettiin ELISA-menetelmällä. TACE:n, TIMP3:n ja insuliinin signalointiin liittyvien molekyylien proteiiniekspressio mitattiin western blotting -menetelmällä.", "Altistaminen korkealle glukoosille ja insuliinille 18 tunnin ajan lisäsi sTNF-α:n tasoja solujen supernatantissa. Insuliinireseptorin substraatti-1:n (IRS-1) Ser(307) ja Aktin Ser(473) fosforylaatio lisääntyi, kun taas IRS-1:n, Aktin ja glukoosin kuljettaja-4:n proteiiniekspressio väheni. Insuliinin indusoima glukoosinotto väheni 67 % 3T3-L1-adiposyyteissä, mikä osoitti IR:n kaltaisen tilan olemassaolon. Edellä mainitut indeksit, jotka osoittivat IR:n kaltaisen tilan onnistuneen induktion, kumottiin 4-HIL:llä annosriippuvaisesti alentamalla TACE- ja TIMP3-proteiinien proteiiniekspressiota ja vastaavasti ylöspäin.

**Tulos**

Parantaako 4-hydroksi-isoleusiini insuliiniresistentin kaltaista tilaa 3T3-L1-rasvasoluissa säätelemällä TACE/TIMP3-ekspressiota?

**Esimerkki 9.3472**

Nuorten verenpaineen (BP) ravitsemukseen liittyviä tekijöitä ei tunneta hyvin. Määritimme tärkeimpien ruokavaliomallien ja verenpaineen välisen yhteyden iranilaisnuorten otoksessa.", "Tämä poikkileikkaustutkimus tehtiin edustavassa otoksessa (n \xa0= \xa0557) 12-19 \xa0vuotiaita shirazilaisnuorukaisia. Osallistujien systolinen ja diastolinen verenpaine mitattiin validoidulla oskillometrisellä verenpainemittarilla. Tavallinen ravinnon saanti viimeisten 12\xa0 kuukauden aikana arvioitiin validilla ja toistettavissa olevalla 168-kohtaisella puolikvantitatiivisella ruokailutiheyskyselylomakkeella kasvokkain tehtävissä haastatteluissa. Pääkomponenttifaktorianalyysia käytettiin tärkeimpien ruokavaliomallien tunnistamiseen 25 ennalta määritellyn elintarvikeryhmän perusteella.", "Kaiken kaikkiaan tunnistettiin kolme tärkeintä ruokavaliomallia, joista vain länsimaisella mallilla (runsaasti virvoitusjuomia, makeisia ja jälkiruokia, suolaa, majoneesia, teetä ja kahvia, suolaisia välipaloja, runsasrasvaisia maitotuotteita, ranskalaisia perunoita sekä punaista tai prosessoitua lihaa) oli merkittävä yhteys verenpaineeseen. Kun mahdolliset sekoittavat tekijät oli korjattu kovarianssianalyysimalleissa, länsimaisten mallien pistemäärän korkeimpaan tertiiliin kuuluvien henkilöiden systolisen verenpaineen ja keskimääräisen verenpaineen monimuuttujakorjatut keskiarvot olivat merkittävästi korkeammat kuin matalimpaan tertiiliin kuuluvien henkilöiden (systolisen verenpaineen osalta: keskiarvoero 6,9 \xa0mmHg, P\xa0 = \xa00.001; ja keskimääräisen verenpaineen osalta: keskiarvoero 4,2 \xa0mmHg, P\xa0 = \xa00.003). Diastolisen verenpaineen osalta havaittiin samanlainen mutta tilastollisesti merkityksetön ero.

**Tulos**

Onko länsimainen ruokavaliomalli yhteydessä korkeampaan verenpaineeseen iranilaisilla nuorilla?

**Esimerkki 9.3473**

Epiteeli-mesenkymaalinen siirtymä (EMT) on prosessi, jossa solut menettävät epiteeliominaisuutensa ja saavat tyypillisten mesenkyymisolujen ominaisuuksia. Kasvainsolujen dissosiaatio, joka johtuu solujen ja solujen välisen adheesion muutoksista, on yksi kasvainten invaasion ja EMT:n keskeisistä periaatteista. Näin ollen keratokysta odontogeenisen kasvaimen (KOT) EMT:n molekyylipiirteiden tuntemus voi tarjota hyödyllisiä merkkiaineita diagnoosin ja ennusteen tueksi ja ehkä edistää vaihtoehtoisen terapeuttisen lähestymistavan löytämistä, sillä kasvain käyttäytyy kliinisesti aggressiivisesti ja sen uusiutumisaste on korkea. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan EMT:tä KOT:ssa E-kadheriinin, N-kadheriinin, Snailin ja Slugin immunoekspression avulla ja vertaamaan sitä radikulaarikystiin ja hammasfollikkeliin.', 'Kolmekymmentäkaksi KOT:ia, 15 radikulaarista kystaa ja 08 hammasfollikkelia käytettiin immunohistokemiaan, jossa arvioitiin laajuutta, intensiteettiä, leimausmallia, epiteelin ja strooman solukompartimenttia ja tulehduksen esiintymistä.', 'E-kadheriini säilyi useimmissa keratokystisen odontogeenisen kasvaimen tapauksissa. N-kadheriini oli lisääntynyt kasvaimen epiteelissä, mikä korreloi positiivisesti Slugin heterogeenisen ja ydinvoimaisen immunoekspression kanssa epiteelissä; Slug korreloi myös korkean Snailin immunoekspression kanssa. N-kadheriini korreloi positiivisesti Slugin kanssa keratokystisten odontogeenisten kasvainten stroomassa.

**Tulos**

Ilmentyvätkö e-kadheriinin säätelijät eri tavoin keratokystisten odontogeenisten kasvainten epiteelissä ja stroomassa?

**Esimerkki 9.3474**

Cajalin interstitiaalisia soluja (ICC) on osoitettu olevan eläinten ja ihmisten maksan ulkopuolisissa sappiteissä. ICC-solujen jakautumista koledokaalikystissa (CC) ei kuitenkaan ole tutkittu. Tutkimuksessa tutkittiin ICC:n jakautumista ekstrahepaattisissa sappiteissä, mukaan lukien CC, pediatrisissa ihmisnäytteissä.", "Näytteet jaettiin kahteen pääryhmään: sappirakkuloihin ja yleisiin sappiteihin. Sappirakot saatiin sappikivitautien, CC-operaatioiden ja ruumiinavausten yhteydessä. Sappitiehyet saatiin ruumiinavauksista. Kudokset värjättiin c-kit-immunohistokemiallisella värjäyksellä. ICC arvioitiin puolikvantitatiivisesti morfologisia kriteerejä käyttäen, ja solujen määrä laskettiin solujen määränä/0,24 mm(2) kullakin alueella valomikroskopiassa.", "Leikkauksista saatiin yhteensä 35 sappirakkoa ja 14 CC:tä. Kymmenen sappirakkoa ja sappitiehyttä saatiin ruumiinavauksista. ICC:n keskimääräinen lukumäärä sappirakoissa oli sappikivitautien yhteydessä 12,2 ± 4,9 ja CC:n yhteydessä 5,3 ± 1,2 (p = 0,003). ICC:n keskimääräiset lukumäärät yleisissä sappiteissä ja CC:ssä olivat 9,8 ± 2,9 ja 3,4 ± 1,4 (p = 0,001).

**Tulos**

Väheneekö Cajalin interstitiaalisten solujen tiheys choledokaalikystissa?

**Esimerkki 9.3475**

Vaikka perineuraalisen invaasion esiintyminen on tunnustettu huonoksi ennustetekijäksi ekstrahepaattisessa kolangiokarsinoomassa, ekstrahepaattisen kolangiokarsinooman perineuraalisen invaasion molekyylimekanismit ovat edelleen epäselviä. Hermokasvutekijän on raportoitu olevan ehdolla oleva perineuraalisen invasiivisuuden ennustava biomarkkeri joissakin syövissä.", "Tutkia intratumoraalisen hermokasvutekijän ilmentymisen vaikutusta eloonjäämiseen resektoidussa ekstrahepaattisessa kolangiokarsinoomassa.", "Intratumoraalisen hermokasvutekijän ilmentymistä tutkittiin immunohistokemiallisesti 112 potilaalla, joilla oli resektoitu ekstrahepaattinen kolangiokarsinooma. Hermokasvutekijän ilmentymisen ja kliinispatologisten tekijöiden välisiä yhteyksiä arvioitiin tilastollisesti, ja huonon eloonjäämisen riskitekijöitä analysoitiin käyttäen univariaatti- ja monimuuttuja-analyysejä.", "Korkeaa ja matalaa hermokasvutekijän ilmentymistä havaittiin 62 (55 %) potilaalla ja 50 (45 %) potilaalla. Kaikilla 112 potilaalla ei havaittu merkittävää korrelaatiota hermokasvutekijän ilmentymisen ja perineuraalisen invasiivisuuden välillä (P = 0,942). Hermokasvutekijän ilmentymällä ei myöskään ollut yhteyttä uusiutumattomaan eloonjäämiseen (P = 0,861) eikä kokonaiseloonjäämiseen (P = 0,973). Monimuuttuja-analyysissä imusolmukemetastaasi (P = 0,004) todettiin varhaisen uusiutumisen riippumattomaksi riskitekijäksi ja perineuraalisen invasiivisuuden (P = 0,002) ja imusolmukemetastaasin (P < 0,001) esiintyminen huonon eloonjäämisen riippumattomaksi riskitekijäksi.

**Tulos**

Liittyykö hermokasvutekijän ilmentyminen perineuraaliseen invaasioon ekstrahepaattisessa kolangiokarsinoomassa?

**Esimerkki 9.3476**

Kilpirauhassyövän kantasolut (CSC), joilla on ALDH- ja CD44-markkereita, edistävät kasvaimen kasvua ja aggressiivisuutta. Oletimme, että uudet HSP90-inhibiittorit (KU711, WGA-TA) ja 17-AAG voivat tehokkaasti vaikuttaa kilpirauhasen CSC-solujen toimintaan in vitro ja estää migraatiota ja invasiota.", "Validoituja papillaarisia (TPC1), follikulaarisia (FTC238,WRO) ja anaplastisia (ACT1) ihmisen kilpirauhassyöpäsolulinjoja käsiteltiin kolmella HSP90-estäjällä. CSC:t kvantifioitiin aldehydidihydrogenaasin osalta virtaussytometrialla, CD44:n ilmentyminen Western blotilla ja tyroskasvuston muodostusmäärityksellä. Solupolun proteiinit analysoitiin Western blotilla ja migraatio/invaasio Boyden-kammioilla.", "WGA-TA ja 17-AAG indusoivat HSP70-kompensaatiota (ei havaittu KU711:llä) Western blotilla kaikissa solulinjoissa (>1000-kertainen verrattuna kontrolleihin). Ainoastaan WGA-TA hajotti HSP90-Cdc37-kompleksia 60-70 % kontrolleihin verrattuna. HSP90-asiakkaiden β-kateniinin, BRAF:n, Aktin ja fosfo-Aktin ilmentyminen estyi merkittävästi WGA-TA-hoidolla (50-80 %, 50-90 %, >80 % ja >90 %) verrattuna kontrolleihin, KU711- ja 17-AAG-hoitoon. KU711 ja WGA-TA vähensivät CD44:n ilmentymistä kaikissa solulinjoissa (25-60 % vs. kontrollit/17-AAG), vähensivät ALDEFLOR-aktiivisuutta 69-98 % (P < .005) ja vähensivät pallonmuodostusta 64-99 % (P < .05 kukin). Lopuksi solujen migraatio väheni 31-98 %, 100 % ja 30-38 % ja invaasio 75-100 %, 100 % ja 47 % KU711-, WGA-TA- ja 17-AAG-käsittelyllä (P < .05).

**Tulos**

Kohdistuvatko uudet HSP90-inhibiittorit tehokkaasti kilpirauhassyövän kantasolujen toimintoihin, jotka estävät migraatiota ja invasiota?

**Esimerkki 9.3477**

Kohonnut progesteronitaso follikulaarivaiheen aikana näytti olevan yhteydessä raskauden vähenemiseen.", "A prospektiivinen kohorttitutkimus, 1.1.2012 - 31.8.13. Progesteroni- (P) ja progesteroni/estrogeenitasoja (P/E2) ovulaation induktiopäivänä verrattiin eri protokollien ja käytettyjen eri gonadotropiinien välillä. Roc-analyysi laskettiin P/E2:n raja-arvon määrittämiseksi synnytysnopeuden ennustamiseksi. P/E2-suhde laskettiin PX1000/e2-tasona.", "Tutkimukseen otettiin mukaan sata kolmekymmentäyhdeksän potilasta. Eri protokollien välillä ei ollut eroa P-tasossa hCG-stimulaatiopäivänä, mutta E2 ja P/E2-suhde olivat kuitenkin merkittävästi alhaisemmat pitkässä protokollassa verrattuna antagonistiprotokollaan 1757.7\u2009±\u2009923,2 vs. 1342,9\u2009±\u20091223; P\u2009=\u20090,003 ja 0,48\u2009±\u20090,31 vs. 0,83\u2009±\u20090,87; P\u2009=\u20090,038). Kohdun limakalvo oli merkittävästi paksumpi pitkässä ryhmässä verrattuna lyhyeen ja antagonistiryhmään. Antagonistiryhmässä saatiin huomattavasti enemmän huippulaatuisia alkioita (TOP). Käytettyjen gonadotropiinityyppien tulokset olivat vertailukelpoisia syklin ominaisuuksien sekä raskaus- ja synnytysmäärän osalta. P/E2-suhteen, jolla voidaan ennustaa elävänä syntyneiden määrää, todettiin olevan 0,45, AUC\u2009=\u20090,632, p\u2009=\u20090,02 ja 95\xa0% CI 0,525-0,738. Raskaus- ja synnytysluvut olivat huomattavasti korkeammat, kun P/E2 oli alle 0,45.

**Tulos**

Vaikuttavatko protokollat tai käytetyt gonadotropiinit myöhäisen follikkelin progesteronin ja estradiolin väliseen suhteeseen?

**Esimerkki 9.3478**

Hyytymistekijä XIII:lla (FXIII) on tärkeä rooli haavan paranemisessa stabiloimalla fibriinihyytymiä ja silloittamalla solunulkoisen matriisin proteiineja. FXIII ilmentyy monosyytti/makrofagi- ja dendriittisolulinjan soluissa vastauksena tyypin 2 sytokiineihin.", "Pyrimme selvittämään FXIII:n ja astman patobiologian välistä yhteyttä.', 'Analysoimme FXIII:n mRNA- ja proteiinitasojen ilmentymistä bronkoalveolaarisista huuhtelunäytteistä, jotka saatiin ennen segmentaalista allergeenihaastetta lievää astmaa sairastavilta potilailta ja sen jälkeen, sekä indusoidusta ysköksenäytteestä, joka kerättiin lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavilta potilailta ja vaikeaa astmaa sairastavilta potilailta. Astmapotilaiden ysköksissä FXIII:n ilmentyminen korreloi positiivisesti tyypin 2 immuunivasteen ja dendriittisten solujen merkkiaineiden (CD209 ja CD207) kanssa. FXIII:n ilmentyminen liittyi myös lisääntyneeseen ilmavirtausrajoitukseen (FEV1/pakotettu vitaalikapasiteetti ja jäännöstilavuus/kokonaiskeuhkokapasiteetti-suhde) ja suurempaan palautuvuuteen β-agonisteille.

**Tulos**

Onko hengitystietekijä XIII yhteydessä tyypin 2 tulehdukseen ja hengitysteiden tukkeutumiseen astmapotilailla?

**Esimerkki 9.3479**

Plasman suuritiheyksiset lipoproteiinit (HDL) osallistuvat kolesterolin käänteiskuljetukseen, jota välittää B-tyypin I (SR-BI) skavenger-reseptori. Nikotiinihappo nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta, vaikka sen erityinen vaikutus SR-BI:stä riippuvaiseen solukolesterolin kuljetukseen ei ole vielä tiedossa.", "Määrittää nikotiinihapon vaikutus HDL-hiukkasten toimintaan SR-BI:n välittämässä kolesterolin effluxissa ja uptakeissa viljellyissä soluissa hypoalfaalipoproteinemiaa sairastavilla potilailla.", "Pilottitutkimuksessa kahdeksaa potilasta, joilla oli matala HDL-arvotaso (≤ 40 mg/dl), hoidettiin pitkäkestoisella vapautetulla nikotiinihapolla. HDL-kolesteroli- ja fosfolipidipitoisuudet, HDL2- ja HDL3-fraktiot sekä HDL-hiukkaskoko mitattiin lähtötilanteessa ja hoidon jälkeen. Ennen nikotiinihappohoitoa ja sen jälkeen HDL-partikkeleita käytettiin kolesterolin kuljetustutkimuksiin SR-BI:llä transfektoiduissa soluissa.", "Nikotiinihappohoito nosti HDL-kolesterolin kokonaismäärää ja fosfolipidien, HDL2:n pitoisuuksia sekä HDL-partikkelien kokoa. Nikotiinihappo lisäsi merkittävästi SR-BI:n välittämää HDL-kolesterolin efflux- ja uptake-kapasiteettia viljellyissä soluissa.

**Tulos**

Lisääkö [ nikotiinihappo suuren tiheyden lipoproteiinikolesterolin solukuljetusta potilailla, joilla on hypoalfalipoproteinemia ]?

**Esimerkki 9.3480**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin kotitalouksien ruokaturvattomuuden, itsetehokkuuden ja imeväisten ruokintatapojen välistä yhteyttä äideillä, joilla oli alle 2-vuotiaita lapsia Varaminissa, Iranissa.", "Tässä poikkileikkaustutkimuksessa valittiin 423 17-40-vuotiasta äitiä Varaminin eri alueilta monivaiheisella otantamenetelmällä lokakuusta 2013 helmikuuhun 2014. Kyselylomakkeet koostuivat kolmesta validista välineestä, mukaan lukien: Household Food Insecurity Access Scale, Comprehensive Feeding Practices Questionnaire ja Mother's Self-Efficacy Questionnaire. Tiedot analysoitiin käyttämällä Khiin neliö- ja t-testejä, ANOVA:ta, Pearsonin korrelaatioita ja moninkertaisia lineaarisia regressioita. Lisäksi käytettiin rakenneyhtälömallinnusta.", "Lievää ja keskivaikeaa ruokaturvattomuutta havaittiin 39,5 prosentissa ja 12,8 prosentissa kotitalouksista. Äidin itsetehokkuuden keskimääräinen pistemäärä ruokaturvallisissa kotitalouksissa oli 32,5 ± 3,7, kun taas lievässä ruokaturvattomuudessa ja kohtalaisen vakavassa ruokaturvattomuudessa 31,9 ± 3,1 ja 28,4 ± 4,0 (P = 0,001). Kotitalouksien ruokaturvattomuuden ja äidin itsetehokkuuden välillä oli merkittävä negatiivinen korrelaatio (r = -0,297, P < 0,01). Äidin itsetehokkuuden ja äidin imeväisikäisten ruokintatapojen välillä havaittiin merkitsevä korrelaatio. Kotitalouden ruokaturvattomuudella ja äidin itsetehokkuudella oli merkitsevä yhteys äidin ja imeväisen ruokintatyyliin: kodin ruoan saatavuuden hallinta [β (SE)] = [-0.015(0.004), P = 0.001]; rajoitus painonhallinnan vuoksi [β = 0.038(0.013), P = 0.003]; rajoitus terveyden vuoksi [β = 0.019(0.008), P = 0.027] ja rohkaisu [=0.018(0.006), P = 0.001]. Malli oli riittävän sopusoinnussa tutkimuksen tietojen kanssa (CFI = 0.927, RMSEA = 0.076).

**Tulos**

Välittääkö äidin itsetehokkuus kotitalouksien ruokaturvattomuuden ja äidin imeväisikäisten ruokintatapojen välistä suhdetta?

**Esimerkki 9.3481**

FGF-reseptoriperhe (FGFR) voi aktivoitua FGF:ien vaikutuksesta, ja sillä on tärkeä rooli solujen kasvun, erilaistumisen, migraation ja angiogeneesin säätelyssä. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että FGFR4 voisi säädellä useita prosesseja, kuten kasvainten etenemistä. Nenänielun karsinooma (NPC) on pahanlaatuinen kasvain, jota esiintyy paljon Kaakkois-Aasiassa ja Etelä-Kiinassa. FGFR4:n molekyylimekanismi ja mahdolliset roolit NPC:ssä ovat kuitenkin edelleen tuntemattomia: FGFR4:n ilmentymistä NPC-näytteissä tutkittiin immunohistokemian ja western blot -menetelmin. Sitten käytimme tilastollista analyysia arvioidaksemme diagnostista arvoa ja FGFR4-ekspression ja kliinisten parametrien välisiä yhteyksiä. In vitro -tutkimuksissa FGFR4:n vaikutuksia NPC-solulinjan CNE2:n proliferaatioon ja migraatioon mitattiin nälkiintymis-ruokintakokeella, CCK8-määrityksellä, haavan paranemisella ja transwell-migraatiomäärityksellä. Epiteeli-mesenkymaalisen siirtymän (EMT) merkkiaineiden muutokset CNE2-soluissa FGFR4:n ilmentymisen kumoamisen jälkeen mitattiin Western blot- ja immunofluoresenssianalyysillä.", "FGFR4:ää yli-ilmentyi NPC:ssä verrattuna tulehduskudoksiin.", "FGFR4:ää yli-ilmentyi NPC:ssä verrattuna tulehduskudoksiin. FGFR4:n korkea ekspressio korreloi Ki67-ekspression, kliinisten vaiheiden ja ennusteen kanssa NPC-potilailla (P<0,05). in vitro FGFR4:n ylössäätelyyn liittyi seerumin nälkiintymisestä vapautuneita CNE2-soluja. Lisäksi se voisi lisätä solujen lisääntymistä ja migraatiota säätelemällä EMT-markkereita CNE2-soluissa.

**Tulos**

Parantaako FGFR4:n korkea ilmentymä kasvaimen kasvua ja etäpesäkkeitä nenänielun karsinoomassa?

**Esimerkki 9.3482**

Follikulaarinen lymfooma (FL) kehittyy usein lääkeresistenssiksi ja muuttuu ajan myötä aggressiivisemmaksi alatyypiksi. On kiireesti löydettävä ennustavia biomarkkereita ja paljastettava signaalireittejä, joilla on potentiaalia lääkekohteiksi. Tässä tutkimuksessa selvitimme FL:n ennusteen yhteyttä kahden proteiinin ilmentymiseen: PIK3CD, joka on PI3K-reitin komponentti, ja CD9, joka on tetraspaniiniperheen jäsen.", "PIK3CD:n ja CD9:n ilmentymistä tutkittiin 76 FL:n kasvainkudoksessa ja 15:ssä normaalissa kudoksessa immunohistokemiallisesti. CD9:n ja PIK3CD:n ilmentymisen ja tärkeimpien kliinispatologisten piirteiden välisten suhteiden analysoimiseksi käytettiin Khiin neliö -testiä, Coxin suhteellista vaaramallia ja Kaplan-Meierin estimaattia.", "PIK3CD:n ilmentyminen oli 76 FL-kasvaimen näytteessä huomattavasti korkeampi, kun taas CD9:n ilmentyminen oli huomattavasti matalampi kuin normaaleissa kudoksissa. Samanaikaisesti alhainen CD9- tai korkea PIK3CD-ekspressio liittyy korkeisiin Ann Arbor -vaiheisiin. Tämän mukaisesti PIK3CD on epäsuotuisa ja CD9 suotuisa tekijä etenemisvapaan elossaolon (PFS) kannalta. Mielenkiintoista on, että PIK3CD-ekspressio korreloi negatiivisesti CD9-ekspression kanssa, ja PIK3CD-korkea/CD9-matala liittyi merkitsevästi lyhyeen PFS:ään, kun nämä kaksi tekijää yhdistettiin. Lopuksi CD9-ekspressio oli merkittävästi korkeampi potilailla, joilla oli luuydininfiltraatio (BMI), kuin potilailla, joilla ei ollut BMI:tä.

**Tulos**

Liittyykö CD9:n ja PIK3CD:n ilmentyminen follikulaarisen lymfooman ennusteeseen?

**Esimerkki 9.3483**

Hemodialyysipotilaiden kuivapainon mittaaminen on tehokas strategia verenpainetaudin hallinnan parantamiseksi. On edelleen epäselvää, parantaako vai pahentaako verenpainetaudin hallinta näiden potilaiden oireita. Tutkimuksen tarkoituksena oli kehittää työkalu oireiden arvioimiseksi ja tutkia näiden oireiden muutoksen suhdetta verenpaineen (BP) hallintaan.", "Hemodialyysipotilaiden, joita hoidetaan Atenololilla tai Lisinopriilillä (HDPAL) satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen osallistuvien potilaiden keskuudessa tehtiin konfirmatorinen faktorianalyysi (CFA) oireiden ja elinjärjestelmien välisen suhteen selvittämiseksi. Seuraavaksi analysoitiin elinjärjestelmiin liittyvien oirepisteiden muutosta sekamallilla. Lopuksi arvioitiin verenpaineen alentamisen riippumaton vaikutus oireiden muutokseen.", "133 osallistujan joukosta, joiden oireet olivat saatavilla lähtötilanteessa, CFA paljasti neljä tason 1 osa-aluetta: ruoansulatuskanavan oireet, dialyysiin liittyvät oireet, sydän- ja verisuonitautien oireet ja yleiset oireet. Kaikki muut paitsi dialyysiin liittyvät oireet liittyivät uremiaan (tason 2 alue). Ureemismin oireet paranivat 6 kuukauden aikana ja lisääntyivät sitten. Dialyysiin liittyvät oireet (väsymys, kouristukset ja ortostaattinen huimaus) eivät pahentuneet, vaikka kotipainetta laskettiin. Kuivapainon koetteleminen oli itsenäisesti yhteydessä sydän- ja verisuonioireiden, kuten hengenahdistuksen, paranemiseen.

**Tulos**

Parantaako verenpainetaudin hoito hemodialyysissä oireita, jotka eivät näennäisesti liity tilavuusylijäämään?

**Esimerkki 9.3484**

Immunologisten efektorisolujen ja loppuelinten geeniekspression poikkeavuudet ovat osallisena lupuksen patogeneesissä. Saadaksemme tietoa kudosvaurioiden mekanismeista profiloimme mikro-RNA:iden ilmentymistä ihmisen lupusnefriitin (LN) tulehduksellisissa munuaisvaurioissa.", "Munuaisnäytteet olivat peräisin potilailta, joilla oli aktiivinen proliferatiivinen, kalvomainen tai sekamuotoinen LN, sekä sairastamattomalta kontrollikudokselta. Mikro-RNA:t kvantifioitiin TaqMan Low Density Arrays -menetelmällä. Bioinformatiikkaa käytettiin geenikohteiden, geeniverkostojen ja häiriintyneiden signaalireittien ennustamiseen. Tulokset validoitiin transfektiotutkimuksilla (luciferaasimääritys, reaaliaikainen PCR) ja hiirten LN:ssä. Proteiiniekspressio määritettiin immunoblottaamalla ja immunohistokemiallisesti.", "Ihmisen LN:ssä 24 mikro-RNA:ta oli epäsäännelty (9 ylössäännelty, 15 alasäännelty) verrattuna kontrollin munuaiskudokseen. Niiden ennustetut geenikohteet osallistuivat TGF-β:hen, kinaaseihin, NF-κB:hen, HNF4A:han, Wnt/β-kateniiniin, STAT3:een ja IL-4:ään liittyviin reitteihin. miR-422a:lla havaittiin korkein ylössäätely (17-kertainen) aktiivisessa LN:ssä, ja se korreloi fibrinoidisen nekroosin leesioiden kanssa (β = 0,63, P = 0,002). Transfektiotutkimuksissa miR-422a:n havaittiin kohdistuvan suoraan kallikreiiniin liittyvään peptidaasi 4:n (KLK4) mRNA:han. Vastaavasti KLK4-mRNA väheni merkittävästi ihmisen ja hiiren LN:n munuaisissa ja korreloi käänteisesti miR-422a-tasojen kanssa. Immunohistokemia vahvisti vähentyneen KLK4-proteiinin ilmentymisen munuaisten mesangiaalisissa ja tubulaarisissa epiteelisoluissa ihmisen ja hiiren LN:ssä.

**Tulos**

Osoittaako munuaisbiopsioiden mikro-RNA-analyysi ihmisen lupusnefriitissä, että kallikreiiniin liittyvän peptidaasi 4:n vähentämistä ohjaava miR-422a on säännelty ylöspäin?

**Esimerkki 9.3485**

Porphyromonas gingivalis -infektio indusoi apoptoosin estoa ientaskun epiteelisoluissa; ei kuitenkaan täysin tiedetä, mitkä bakteerien vaikuttajat osallistuvat tähän prosessiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida, vaikuttaako P.\xa0gingivalis lipopolysakkaridi (LPS), erityisesti sen O-antigeenialue, gingivaaliepiteelisolujen adheesioon, invaasioon, elinkykyyn ja apoptoosiin.', "Ikenien epiteelisolut (OKF6/TERT2-linja) infektoitiin erilaisilla tuoreilla kliinisillä P.\xa0gingivalis-isolaateilla, jotka saatiin kroonista parodontiittia sairastavilta henkilöiltä (CP3 ja CP4) ja terveiltä henkilöiltä (H1 ja H3). Parodontiitin ja terveiden isolaateissa on eroja O-antigeenin tuotannossa, koska terveiltä isolaateilta puuttuu O-antigeenialue. Lisäksi solut infektoitiin paikkaspesifisellä mutantilla, josta puuttuu O-antigeeniosa. Infektion jälkeen 24 \xa0 tunnin kuluttua solujen proliferaatiota, elinkykyisyyttä ja apoptoosia arvioitiin Trypan sinisellä, MTS:llä ja annexin V -määrityksillä. Bakteerien invaasiota, adheesiota ja proliferaatiota mitattiin gentamysiini/metronidatsoli-suojausmäärityksillä. Lopuksi arvioitiin tollin kaltaisten reseptorien (TLR)2 ja TLR4 mRNA:n ilmentymistä kvantitatiivisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. Tilastollinen analyysi suoritettiin ANOVA:n, Tukeyn tai Dunnettin testeillä (p\xa0<\xa00.05).", "24\xa0h infektion jälkeen kannat, joista puuttuu O-antigeenialue (terveet isolaatit ja O-antigeeniligaasin puutoskanta), eivät kyenneet lisäämään proliferaatiota ja elinkelpoisuutta eivätkä vähentämään apoptoosia verrattuna kantoihin, jotka tuottavat ehjää LPS:ää (parodontiitti-isolaatit ja vertailukanta). O-antigeenin läsnäolo ei kuitenkaan vaikuttanut muutoksiin bakteerien kyvyssä tarttua soluihin tai tunkeutua soluihin eikä solunsisäisessä selviytymisessä. O-antigeenin läsnäolo lisäsi myös TLR4:n ilmentymistä (lähes kuusinkertaisesti), mikä korreloi apoptoosin estymisen kanssa.

**Tulos**

Tarvitaanko Porphyromonas gingivalis O -antigeeniä apoptoosin estämiseen ientaskun epiteelisoluissa bakteeri-infektion jälkeen?

**Esimerkki 9.3486**

Stressille altistumisen jälkeen tapahtuvan tunneärsykkeiden tehostuneen käsittelyn on raportoitu olevan yhteydessä stressin aiheuttamaan kortisoliin. Koska tehostettu emotionaalisen tiedonkäsittely voisi vaikeuttaa kognitiivista tunteiden säätelyä, oletettiin, että stressin aiheuttama kortisoli liittyisi kognitiivisiin uudelleenarviointiprosesseihin liittyvään ei-negatiiviseen tulkinnanmuodostukseen.", "Yhteensä 36 osallistujaa (keski-ikä \u2009= \u200921.3 \xa0vuotta, SD \u2009= \u20091.8) katseli videoleikkeitä masennukseen liittyvistä stressitilanteista ennen ja jälkeen stressin induktiotehtävän antamisen. Sitten heitä pyydettiin tuottamaan mahdollisimman paljon ei-negatiivisia tulkintoja masennuksen vähentämiseksi. Ennen stressin induktiotehtävää ja sen jälkeen otettiin sylkinäytteet kortisolitason muutosten mittaamiseksi.", "Osallistujat jaettiin post-hoc joko vastaaja- (n\u2009=\u200919) tai ei-vastaaja-ryhmään (n\u2009=\u200917) stressin induktiotehtävään saadun kortisolivasteen perusteella. Stressin induktiotehtävän jälkeen syntyneiden ei-negatiivisten tulkintojen määrä väheni vain kortisolivastaajissa. Stressin jälkeisten ei-negatiivisten tulkintojen määrä oli pienempi vastaaja-ryhmässä, kun sitä verrattiin sukupuolen, lähtötilanteen kortisolitason ja stressiä edeltävien ei-negatiivisten tulkintojen määrän mukaan tilastollisesti kontrolloituna.

**Tulos**

Liittyykö stressin aiheuttama kortisoli ei-negatiivisten tulkintojen syntymiseen kognitiivisen uudelleenarvioinnin aikana?

**Esimerkki 9.3487**

Useat maat ovat kieltäneet harhaanjohtavat savukemerkinnät, kuten "kevyt" ja "vähärikkinen", kuten WHO:n tupakoinnin torjuntaa koskevassa puitesopimuksessa vaaditaan. Näissä laeissa ei kuitenkaan puututa niihin savukkeiden suunnitteluun liittyviin tekijöihin, jotka vaikuttavat haitallisuutta koskeviin virheellisiin käsityksiin. Tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa tutkitaan korealaisten tupakoitsijoiden "kevyitä" savukkeita koskevia uskomuksia, ja ensimmäinen tutkimus, jossa yksilöidään savukkeiden muotoiluun liittyviä tekijöitä, jotka ovat yhteydessä uskomukseen, että "kevyet" savukkeet ovat vähemmän haitallisia.", "Analysoimme tietoja ITC Korea Survey -tutkimuksen 3. aallosta, joka oli puhelinkysely, joka tehtiin valtakunnallisesti edustavalle 1 753 aikuisen tupakoitsijan otokselle loka-joulukuussa 2010. Tutkimuksessa käytettiin multinomiaalista logistista regressiota, jolla selvitettiin, mitkä tekijät olivat yhteydessä uskomukseen, jonka mukaan kevyet savukkeet ovat vähemmän haitallisia kuin tavalliset savukkeet.", "Neljännes (25,0 %) tupakoitsijoista uskoi, että kevyet savukkeet ovat vähemmän haitallisia kuin tavalliset savukkeet, 25,8 % uskoi, että kevyiden savukemerkkien tupakoitsijat käyttävät vähemmän tervaa, ja 15,5 % uskoi molempiin näistä tekijöistä. Ylivoimaisesti vahvin ennustaja virheelliselle uskomukselle, jonka mukaan kevyet savukkeet ovat vähemmän haitallisia, oli uskomus, jonka mukaan kevyet savukkeet ovat pehmeämpiä kurkulle ja rintakehälle (p \u2009< \u20090.001, OR \u2009= \u200944.8, 95 % CI 23.6-84.9).

**Tulos**

Onko uskomuksella, että `` kevyet '' savukkeet ovat pehmeämpiä, merkitystä `` kevyiden '' savukkeiden haitallisuutta koskeviin virheellisiin käsityksiin Korean tasavallassa : kansallisesti edustava kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.3488**

Tutkitaan, ovatko TDF:n lääkeaineen kuljettajaproteiinien yhden nukleotidin polymorfismit (SNP) riskitekijä TDF:n aiheuttamalle munuaistoiminnan heikkenemiselle.", "Tässä tutkimuksessa tutkittiin kolmen SNP:n (ABCC2-24, 1249 ja ABCB1 2677), joiden on osoitettu olevan yhteydessä TDF:n aiheuttamaan tubulopatiaan, ja kliinisesti tärkeiden munuaistoiminnan tulosten välistä yhteyttä (>10 ml/min/1.73m2 eGFR:n lasku lähtötilanteeseen verrattuna, >25 %:n lasku eGFR:ssä ja eGFR <60ml/min/1,73m2) 703:lla HIV-1-infektoituneella japanilaisella potilaalla, jotka aloittivat TDF-valmistetta sisältävän antiretroviraalisen hoidon (ART). Genotyypin määritys suoritettiin allelien erottelulla TaqMan 5'-nukleaasimäärityksillä.", "95 % tutkimuspotilaista oli miehiä ja 66 % hoitoa aloittamattomia, CD4-laskennan mediaani 249/μl, eGFR:n mediaani lähtötilanteessa 96 ml/min/1,73 m2 (IQR 84,6-109,2) ja TDF:lle altistumisen mediaani 3,66 vuotta (IQR 1,93-5,59). Genotyyppien -24, ABCC2:n 1249 ja ABCB1:n 2677 frekvenssit eivät eronneet toisistaan niiden potilaiden välillä, joiden eGFR oli laskenut > 10 ml/min/1,73m2, ja niiden välillä, joilla ei ollut tällaista laskua (ABCC2: -24, p = 0,53, 1249, p = 0,68; ABCB1: 2677, p = 0,74), eivätkä niiden potilaiden välillä, joilla ei ollut ja joilla oli kaksi muuta munuaistulosta (> 25 %:n lasku: ABCC2: -24, p = 0,83, 1249, p = 0,97, ABCB1: 2677, p = 0,40; eGFR < 60 ml/min/1,73m2: ABCC2: -24, p = 0,51, 1249, p = 0,81, ABCB1: 2677, p = 0,94). Logistinen regressioanalyysi osoitti, että kolmen SNP:n riskigenotyyppi ei liittynyt mihinkään kolmesta munuaistuloksesta. Logistinen regressiomalli, jossa sovellettiin joko dominoivaa, resessiivistä tai additiivista mallia, antoi samat tulokset.

**Tulos**

Liittyvätkö lääkeaineen kuljettajan geneettiset variantit TDF:ään liittyvään munuaisten toimintahäiriöön HIV-1-infektiopotilailla: farmakogeneettinen tutkimus?

**Esimerkki 9.3489**

Useimmissa polvinivelen biomekaniikkaa koskevissa tutkimuksissa on käytetty polvia, joissa on ollut yksittäinen eturistisiteen (ACL) vamma. Suurella osalla potilaista, joilla on vioittunut kiertäjäkalvosin, on kuitenkin myös meniskirepeämä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin polven biomekaniikan in vivo -muutosta ACL:n repeämän jälkeen yhdistetyn mediaalisen tai lateraalisen meniskin repeämän kanssa tai ilman sitä porrasnousutoiminnan aikana.", "The kinematic behavior of ACL-deficient knees changes with a combined medial or lateral meniscus tear.", "Controlled laboratory study.", "Twenty-one patients with injured ACLs (contralateral side intact) were recruited before underging ACL reconstruction. Näistä potilaista 5:llä oli yksittäinen ACL-vamma (ryhmä I), 8:lla yhdistetty ACL- ja mediaalinen meniskivamma (ryhmä II) ja 8:lla yhdistetty ACL- ja lateraalinen meniskivamma (ryhmä III). Kustakin potilaasta otettiin molemminpuoliset magneettikuvaukset, joiden avulla rakennettiin kolmiulotteiset anatomiset polven mallit. Molemmat polvet skannattiin sitten porraskiipeilyn aikana käyttämällä kaksoisläpivalaisukuvausjärjestelmää. Polven kinematiikka porraskiipeilyn aikana jäljitettiin käyttämällä luumallien kuvien yhteensovitusmenetelmää. Polven anteroposteriorista ja mediolateraalista translaatiota ja sääriluun aksiaalista rotaatiota portaiden nousun aikana verrattiin sitten potilaiden loukkaantuneiden ja ehjien kontralateraalisten polvien välillä.", "Ryhmien I ja III loukkaantuneissa polvissa havaittiin keskimäärin yli 2 mm:n lisääntynyt sääriluun anteriorinen translaatio lähellä polven täyttä ojennusta. Ryhmässä II ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa loukkaantuneen ja kontralateraalisen puolen anteroposteriorisen translaation välillä. Lähellä täyttä ojennusta ryhmissä I ja III loukkaantuneiden polvien sääriluun mediaalinen siirtymä oli alle 1 mm suurempi kuin kontralateraalisella puolella, kun taas ryhmässä II loukkaantuneissa polvissa havaittiin 1,0 mm:n lisäys sääriluun lateraalisessa siirtymässä. Sääriluun aksiaalisen kiertymän osalta ryhmässä I sääriluun ulkokiertymä oli lisääntynyt (noin 5°), ryhmässä II vaihtelu oli vähäistä, kun taas ryhmässä III sääriluun sisäkiertymä oli lisääntynyt (noin 3°).

**Tulos**

Muuttuvatko meniskivammat polvien kinematiikkaa, joilla on eturistisiteen vajaatoiminta?

**Esimerkki 9.3490**

Aspiriini (ASA) aiheuttaa gastrotoksisuutta estämällä epiteelin puolustautumista luminaalista sisältöä vastaan syklo-oksigenaasi\xa0inhibition avulla. Koska solujen selviytyminen vaikeissa olosuhteissa voi riippua autofagian kaltaisista pelastusmekanismeista, analysoimme, tukeutuvatko epiteelisolut tähän prosessiin puolustautuakseen aspiriinin vahingolliselta vaikutukselta.", "Rotat saivat kerta-annoksen ASA:ta (150\xa0mg/kg, p.o.) autofagian estäjällä 3-metyyliadeniinilla tai ilman sitä, ja mahalaukun vaurioituminen ja epiteelin autofagia arvioitiin 3 \xa0h myöhemmin. ASA:n vaikutuksia solujen elinkelpoisuuteen ja autofagiaan arvioitiin myös mahalaukun epiteelisoluissa AGS-soluissa.", "ASA esti mahalaukun limakalvon autofagiaa, mikä näkyi p62:n ja ubikvitinoituneiden proteiinien ja kokonais-LC3:n lisääntyneinä pitoisuuksina sekä pienentyneenä LC3-II/LC3-I-suhteena. Vastaavasti ASA lisäsi p62:ta ja vähensi LC3-II:n kertymistä ja EmGFP/LC3B-punktioiden määrää AGS-soluissa. ASA aktivoi PI3K/Akt-GSK3-mTOR-reitin, joka fosforyloi ULK1:n estääkseen autofagian käynnistymisen, ja muutokset estettiin PI3K:n estäjällä wortmanniinilla. Autofagian esto näyttää lisäävän mahalaukun epiteelisolujen haavoittuvuutta, sillä ASA:n ja 3-metyyliadeniinin yhdistelmä pahensi rotan mahalaukun vaurioita ja AGS-solujen apoptoosia.

**Tulos**

Liittyvätkö aspiriinin aiheuttamat ruoansulatuskanavan vauriot epiteelisolujen autofagian estymiseen?

**Esimerkki 9.3491**

Verkostokomponenttianalyysistä (NCA) tuli suosittu työkalu monimutkaisten sääntelyverkostojen ymmärtämiseksi. Menetelmässä käytetään korkean läpimenon geeniekspressiotietoja ja a priori topologiaa transkriptiotekijöiden aktiivisuusprofiilien rekonstruoimiseksi. Nykyisiä NCA-algoritmeja rajoittavat useat verkostotopologialle asetetut ehdot, jotta voidaan taata ainutkertainen rekonstruktio (ns. yhteensopivuus). Näiden ehtojen asettamat rajoitukset eivät kuitenkaan välttämättä ole biologisesta näkökulmasta katsottuna totta, ja ne pakottavat pienentämään verkon kokoa, jolloin mahdollisesti tärkeitä komponentteja karsitaan.", "Tämän ongelman ratkaisemiseksi kehitimme uudenlaisen, iteratiivisen aliverkkokomponenttianalyysin (Iterative Sub-Network Component Analysis, ISNCA), jonka avulla voidaan rekonstruoida minkä tahansa kokoisia verkkoja. Jakamalla alkuperäisen verkon pienempiin, yhteensopiviin aliverkkoihin algoritmi ennustaa ensin kunkin aliverkon rekonstruoinnin käyttämällä tavallisia NCA-algoritmeja. Sen jälkeen se vähentää rekonstruktiosta toisen aliverkon yhteisten komponenttien osuuden. Testasimme ISNCA:ta todellisilla, suurilla tietokokonaisuuksilla käyttäen erilaisia NCA-algoritmeja. Testaamiemme verkkojen koko ja rekonstruktion tarkkuus kasvoivat merkittävästi. Tärkeää on, että FOXA1:tä, ATF2:ta, ATF3:a ja monia muita tunnettuja rintasyövän keskeisiä säätelijöitä ei voitu sisällyttää mihinkään NCA-algoritmiin tarvittavien ehtojen vuoksi. Niiden ajallinen toiminta voitiin kuitenkin rekonstruoida algoritmillamme, joten niiden osuutta rintasyöpään voitiin analysoida.

**Tulos**

Mahdollistaako iteratiivinen aliverkkojen komponenttianalyysi laajamittaisten geneettisten verkkojen rekonstruoinnin?

**Esimerkki 9.3492**

SOX11 on transkriptiotekijä, jolla ehdotetaan olevan merkitystä aivojen kehityksessä. SOX11:n merkitystä ihmisen kehityshäiriöihin on osoitettu äskettäisellä raportilla SOX11-mutaatioista kahdella Coffin-Sirisin oireyhtymää sairastavalla potilaalla. Tässä tutkimme tarkemmin SOX11-muunnosten merkitystä neurologisissa kehityshäiriöissä.", "Käytimme array-pohjaista vertailevaa genomihybridisaatiota ja trioeksomisekvensointia yksilöidäksemme älyllisestä kehitysvammaisuudesta kärsiviä lapsia, joilla on deletioita tai de novo pistemutaatioita, jotka häiritsevät SOX11:ää. SOX11-mutaatioiden patogeenisuutta arvioitiin käyttämällä in vitro -geeniekspressioreporterijärjestelmää. Toimintakyvyn menettämiskokeet suoritettiin xenopuksessa Sox11-ekspression tyrmäämisellä.", "Tunnistimme seitsemän henkilöä, joilla oli kromosomin 2p25 deletioita, joihin SOX11 liittyy. Trioeksomisekvensoinnilla tunnistettiin kolme de novo SOX11-varianttia, kaksi missensea (p.K50N; p.P120H) ja yksi nonsense (p.C29\*). Missense-mutaatioiden biologisia seurauksia arvioitiin in vitro -geeniekspressiojärjestelmän avulla. Näillä henkilöillä oli mikrokefaliaa, kehitysviivästymiä ja lievään Coffin-Siris-syndroomaan sopivia dysmorfisia piirteitä. Tutkiaksemme SOX11:n toimintaa tarkemmin kumosimme ortologisen geenin xenopuksessa. Morfanttien pään koko pieneni merkittävästi kontrolleihin verrattuna. Tämä viittaa siihen, että SOX11:n toiminnan menetys voi liittyä mikrokefaliaan.

**Tulos**

Liittyvätkö SOX11:n deleetiot ja de novo -mutaatiot neurologiseen kehityshäiriöön, jossa on Coffin-Sirisin oireyhtymän piirteitä?

**Esimerkki 9.3493**

Kasvaimeen tunkeutuvien syöttösolujen (MC) kertyminen ennustaa huonoa selviytymistä useissa syövissä resektion jälkeen. Sen vaikutusta paksusuolen maksametastaasipotilaiden (CRLM) ennusteeseen ei kuitenkaan tunneta.", "Retrospektiiviseen tutkimukseemme sisältyi 135 potilasta, joille tehtiin potentiaalisesti parantava resektio CRLM:n vuoksi vuosina 2001-2010. Tryptaasin, MAC387:n, CD83:n ja CD31:n, jotka ovat MC:n, makrofagien, kypsien dendriittisolujen ja verisuonten endoteelisolujen merkkiaineita, ilmentyminen määritettiin immunohistokemiallisesti resekoitujen kasvainnäytteiden avulla. Immuunisolujen infiltraation ja pitkäaikaistuloksen välistä suhdetta tutkittiin.", "Seuranta-ajan mediaani oli 48,4 kuukautta kaikilla potilailla ja 57,5 kuukautta eloonjääneillä. Kokonaiseloonjäämisprosentit 1, 3 ja 5 vuoden kuluttua olivat 91,0 %, 62,4 % ja 37,4 %. Viiden vuoden taudista vapaa eloonjäämisaste (DFS) oli 21,6 prosenttia potilailla, joilla oli suuri MC-infiltraatio, ja 38,1 prosenttia potilailla, joilla oli suuri MC-infiltraatio, ja 42,6 prosenttia potilailla, joilla oli pieni MC-infiltraatio, ja 55,6 prosenttia potilailla, joilla oli pieni MC-infiltraatio (p\u2009<\u20090,01 sekä DFS:n että OS:n osalta). Muiden immuunisolutyyppien infiltraatio ei korreloinut eloonjäämisen kanssa. Monimuuttuja-analyysit osoittivat, että hypoalbuminemia ja korkea peritumoraalinen MC-infiltraatio olivat merkittäviä epäsuotuisan OS:n ennustajia.

**Tulos**

Ennustaako suuri tryptaasipositiivisten syöttösolujen infiltraatio huonompaa lopputulosta kolorektaalisten maksametastaasien resektion jälkeen?

**Esimerkki 9.3494**

Painonnousua munuaisensiirron jälkeen pidetään huonon lopputuloksen riskitekijänä. Lisääntynyt oksidatiivinen stressi liittyy kroonisen munuaissairauden ja Tx:n lisäksi myös lihavuuteen ja sydän- ja verisuonisairauksiin. Tämän pilottitutkimuksen tavoitteena oli testata, liittyykö oksidatiivinen stressi painonnousuun 12 kuukauden kuluttua munuaisensiirrosta ja saada alustavaa tietoa mahdollisista mekanismeista.", "Vastaanottajat (n=33) luokiteltiin kahteen ryhmään; laihtumiseen ja painonnousuun niiden painonmuutosten perusteella, jotka tapahtuivat 12 kuukauden kuluttua siirrosta. Kokonaisantioksidanttikapasiteetti (TAOC) ja lipidiperoksidaatio (TBARS) mitattiin oksidatiivisen stressin arvioimiseksi plasmasta lähtötilanteessa ja 12 kuukauden kuluttua. Toissijainen data-analyysi suoritettiin mahdollisten geenien säätelyn tunnistamiseksi.", "Seitsemäntoista vastaanottajaa laihtui (-6,63 ± 5,52 kg) ja kuusitoista vastaanottajaa lihoi (8,94 ± 6,18 kg). TAOC pieneni merkitsevästi 12 kuukauden kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen koko ryhmässä, mutta ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa kummassakaan ajankohdassa. TBARS oli korkeampi painonnousuryhmässä molempina ajankohtina, ja se oli merkitsevästi korkeampi 12 kuukauden kohdalla (p=0,012). Geeniekspressioprofilointianalyysi osoitti, että rasvakudoksen reaktiivisiin happilajeihin liittyviin geeneihin annotoidut 7 transkriptiä ilmentyivät merkittävästi vähemmän painonnousuryhmässä lähtötilanteessa, mikä saattaa olla negatiivinen palautemekanismi oksidatiivisen stressin vähentämiseksi.

**Tulos**

Liittyykö oksidatiivinen stressi painonnousuun vastaanottajilla 12 kuukauden kuluttua munuaisensiirrosta?

**Esimerkki 9.3495**

Australiassa aikuisten rokotuskattavuutta seurataan pääasiassa säännöllisillä puhelinkyselyillä, jotka perustuvat itse ilmoitettuun rokotustilanteeseen. Kaikki Australian asukkaat ovat oikeutettuja Medicare-järjestelmään, joten tutkimme, olisiko mahdollista käyttää immunisaatiokohtaisia Medicare Benefits Schedule (MBS) -kohdetietoja aikuisten influenssarokotuskattavuuden seuraamiseksi ja arvioimiseksi.", "Peruskyselylomaketiedot 267 129 osallistujalta 45 and Up Study -tutkimuksesta, joka on prospektiivinen kohorttitutkimus, yhdistettiin tietoihin, jotka sisälsivät tietoja yksittäisistä MBS-immunisaatiokohtaisista kohdista vuosina 2006-2011. Näiden kohtien kirjaamisen ajallisia suuntauksia tutkittiin. Tämän jälkeen verrattiin 27 036 osallistujan seurantakyselylomakkeesta saatua itse ilmoitettua influenssarokotustilannetta MBS-rokotustietoihin.", "Vuosina 2006-2011 MBS-rokotuspyyntöjen malli oli yhdenmukainen itse ilmoitettujen influenssarokotussuuntausten kanssa, ja vuotuiset huiput ajoittuivat maalis-toukokuulle. MBS:n rokotustietojen ja itse ilmoitettujen influenssarokotusten välillä oli melko hyvä yhdenmukaisuus: 48,8 prosentilla (95 % CI 47,1, 50,4) osallistujista, jotka ilmoittivat itse saaneensa influenssarokotuksen, oli vastaava MBS-tietue, ja 79,6 prosentilla (95 % CI 78,8, 80,4) osallistujista, jotka ilmoittivat, etteivät ole koskaan saaneet influenssarokotusta, ei ollut vastaavaa MBS-tietuetta. Verrattuna vuoden 2009 aikuisten rokotustiedustelussa (Adult Immunisation Telephone Survey) itse ilmoitettuun influenssarokotukseen ≥65-vuotiaiden osalta (74,6 %), niiden yli 65-vuotiaiden osallistujien osuus, joilla oli MBS-rokotustieto, oli kuitenkin pieni, vuotuinen mediaani 39,3 % (vaihteluväli 28,3 %-62,1 %).

**Tulos**

Ovatko lääketurvaetuudet Aikataulutiedot Australian aikuisten influenssarokotusten seurantaa varten?

**Esimerkki 9.3496**

Munasarjasyöpä on kuolemaan johtava gynekologinen pahanlaatuinen sairaus, jonka hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, kun kyseessä on sytostaatille vastustuskykyinen tauti. Tärkeä yhteys tulehduksen ja munasarjasyövän peritoneaalisen leviämisen välillä on NF-κB-signalointi. Tymokinonilla (TQ) on useita kasvaimia ehkäiseviä soluvaikutuksia, mukaan lukien NF-κB:n esto. Tarkoituksenamme oli tutkia TQ:n terapeuttista potentiaalia vakiintuneessa hiirten syngeenisessä munasarjasyövän mallissa.", "ID8-NGL-hiirten munasarjasyövän soluja, jotka ilmentävät stabiilisti NF-κB-reportteritransgeeniä, injektoitiin vatsakalvon sisäisesti C57BL/6-hiiriin, ja hiiriä hoidettiin TQ:lla tai kantaja-aineella 10 tai 30 \xapäivän ajan. TQ yhdistettiin valituissa kokeissa makrofageja vähentävän lääkkeen, liposomaalisen klodronaatin, kanssa. Vaikutukset peritoneaaliseen kasvaintaakkaan mitattiin askiteksen tilavuuden, peritoneaalisten implanttien määrän ja suoliliepeen kasvainmassan perusteella. NF-κB-reportteriaktiivisuutta sekä proliferaation ja apoptoosin merkkiaineita mitattiin kasvaimista ja varmistavissa in vitro -kokeissa. M1- (kasvainvastaisten) ja M2- (kasvainmyönteisten) makrofagimerkkiaineiden proteiini- tai mRNA-ekspressiota ja liukoisten sytokiinien profiileja tutkittiin kerätystä askitesnesteestä, vatsakalvohuuhteluista ja/tai kasvainleikkeistä. Ryhmien välisten erojen mittaamiseen in vivo -kokeissa käytettiin 2-tailed Mann-Whitneyn testejä.", "Yhdenmukaisesti sen in vitro -vaikutusten kanssa TQ vähensi proliferaatiota ja lisäsi apoptoosia ID8-NGL-kasvaimissa 10 ja 30 \xa0 päivän hoidon jälkeen. Pitkäaikainen TQ-hoito ei muuttanut merkittävästi kasvainten lukumäärää tai massaa verrattuna lääkkeeseen, vaan sillä oli pikemminkin haitallinen kokonaisvaikutus stimuloimalla askiteksen muodostumista. Lisääntyneeseen askitesiin liittyi kohonnut NF-κB-aktiivisuus kasvaimissa ja makrofageissa, lisääntyneet kasvainmyönteiset M2-makrofagit ja kasvainmyönteisten liukoisten tekijöiden, kuten VEGF:n, ilmentyminen askitesnesteessä sekä lisääntynyt M2-makrofagien kasvaininfiltraatio. Sitä vastoin 10 \xa0 päivän TQ-altistus ei tuottanut askitesia ja vähensi kasvaimen NF-κB-aktiivisuutta, M2-makrofageja ja liukoisen VEGF:n tasoja. Peritoneaalisten makrofagien vähentäminen klodronaatilla vähensi merkittävästi kasvaimen taakkaa. TQ:n stimuloima askites kuitenkin lisääntyi entisestään klodronaatin samanaikaisella käsittelyllä, ja makrofagit olivat ylivoimaisesti M2-fenotyyppisiä.

**Tulos**

Rajoittavatko mikroympäristövaikutukset tymokinonihoidon tehoa hiiren munasarjasyöpämallissa?

**Esimerkki 9.3497**

Tadalafiili voi palauttaa endoteelin toiminnan ja hoitaa ateroskleroosia. Tadalafiilin vaikutus siirtoarterioskleroosiin on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa tutkimme tadalafiilin vaikutuksia allograftin vaskuliopatiaan.", "Male Brow-Norway rotat toimittivat aortan siirteitä Male Lewis rotille. Kaikki vastaanottajat jaettiin kolmeen ryhmään: suolaliuosta lumelääkkeenä (kontrolli) käyttävä ryhmä, pieni annos tadalafiilia (0,5 mg/kg/vrk) käyttävä ryhmä ja suuri annos tadalafiilia (1,0 mg/kg/vrk) käyttävä ryhmä. Kahdeksan viikkoa elinsiirron jälkeen siirteet kerättiin ja analysoitiin histologisella ja Western blot -analyysillä. Plasman syklisen guanylaattimonofosfaatin (cGMP) mittaamiseen käytettiin entsyymisidonnaista immunosorbenttimääritystä (ELISA).", "tadalafiilihoito lievitti merkittävästi aortan neointimaalipaksuutta kontrolliryhmään verrattuna (P<0,05).". Tadalafiili lisäsi myös merkittävästi cGMP:n tuotantoa plasmassa ja cGMP-riippuvaisen kinaasi I:n (PKG-I) ja RhoA:n ilmentymistä kontrolliryhmään verrattuna (P<0,05).

**Tulos**

Vaimentaako tadalafiili aortan siirron siirteen arterioskleroosia rotan mallissa?

**Esimerkki 9.3498**

Tavoitteenamme oli tutkia haiman korporaation ulkopuolisen shokkiaaltoliitotripsiahoidon (P-ESWL) tuloksia kroonisen haimatulehduksen (CP) yhteydessä esiintyvien suurten haimakivien ja haiman pseudokystien (PPC) poistossa.", "Tämä on prospektiivinen tutkimus, joka tehtiin CP-potilaille, joilla oli vähintään yksi kivi (≥5 \ x 0 mm). Potilaat jaettiin PPC-ryhmään (kivet yhdessä PPC:n kanssa) tai kontrolliryhmään (pelkät kivet). Potilaille tehtiin aluksi peräkkäiset P-ESWL-hoidot, joita seurasi ERCP. Ensisijaiset tulokset olivat P-ESWL:n haittavaikutukset ja toissijaiset tulokset kivien poistuminen, kivun lievittyminen pitkällä aikavälillä, elämänlaadun paraneminen ja PPC:n taantuminen.", "P-ESWL-hoito tehtiin maaliskuun 2011 ja lokakuun 2013 välisenä aikana yhteensä 849 potilaalle (59 PPC-ryhmässä ja 790 kontrolliryhmässä). P-ESWL:n haittatapahtumien esiintyvyys oli samanlainen PPC\xa0-ryhmässä ja kontrolliryhmässä (11,86 % vs. 12,41 %, P\xa0= .940). ERCP:hen yhdistetyn alkuperäisen P-ESWL-hoidon jälkeen kivet poistuivat kokonaan, osittain tai eivät poistuneet 67,24 %:lla, 20,69 %:lla ja 12,07 %:lla PPC-ryhmän potilaista, eikä eroa kontrolliryhmään ollut merkittävästi (täydellinen, osittainen tai ei-selvä poistuminen: 83,17 %, 10,40 % ja 11,39 %; P\xa0= .106). Viittäkymmentäviittä potilasta 59:stä (93,22 %), joilla oli PPC, seurattiin keskimäärin 21,9 kuukautta (vaihteluväli 12,0-45,1). PPC:t hävisivät 56,36 %:lla (31/55) ja 76,36 %:lla (42/55) potilaista 3 kuukauden ja 1 vuoden seurantakäyntien jälkeen. Lisäksi kipu lievittyi kokonaan 63,64 %:lla (35/55) ja osittain 25,45 %:lla (14/55) potilaista. Elämänlaatua (P\xa0< .001), fyysistä terveyttä (P\xa0< .001) ja painonpudotusta (P\xa0< .001) koskevat pisteet paranivat.

**Tulos**

Onko kehonulkoinen shokkiaaltoliitotripsia turvallinen ja tehokas hoito haimakivien ja haiman pseudokystien samanaikaiseen hoitoon?

**Esimerkki 9.3499**

Määrittää plakin maantieteelliseen puuttumiseen (GM) liittyvien plakkien esiintyvyys, ominaisuudet ja tulokset.", "GM kuvaa plakkeja, jotka ovat puutteellisesti peittyneitä stenttauksen jälkeen, ja GM:n ajatellaan liittyvän huonompiin kliinisiin tuloksiin.", "GM on yksi niistä, jotka eivät ole täysin peittyneitä stenttauksen jälkeen. IVUS:lla (intravascular ultrasound, IVUS) määritettyjen GM-plakkien esiintyvyyttä ja ominaisuuksia ei kuitenkaan ole koskaan tutkittu, eikä GM:n ja lyhyen ja pitkän aikavälin kliinisten tapahtumien välistä yhteyttä tunneta.", "Sata seitsemänkymmentä potilasta, joilla oli vakaa angina pectoris (n\u2009=\u2009100) tai sydäninfarkti (MI) (n\u2009=\u200970), sai virtuaalisen histologian IVUS-kuvauksen (VH-IVUS) ennen perkutaanista koronaaritoimenpidettä (PCI) ja sen jälkeen. GM määriteltiin kolmeksi peräkkäiseksi peittämättömäksi VH-kuvaukseksi joko proksimaalisesti tai distaalisesti stentatusta segmentistä, jossa plakkitaakka oli > 40 %. MACE määriteltiin kuoleman, sydäninfarktin, suunnittelemattoman revaskularisaation tai angina pectoriksen vuoksi tapahtuneen sairaalahoidon yhdistelmänä.", "Kaikkiaan 245 plakissa tehtiin PCI, ja 80:ssä (32,7 %) oli merkkejä GM:stä (69 potilasta). GM liittyi plakin lisääntyneeseen tilavuuteen (p\u2009<\u20090.001), nekroottisen ytimen prosentuaaliseen osuuteen ja tiheään kalsiumiin (molemmat p\u2009<\u20090.001) sekä VH-määriteltyyn ohutkorkuiseen fibroatheroomaan (VH-TCFA) (p\u2009=\u20090.01). GM:hen ei liittynyt lisääntynyttä periproseduraalista MI:tä (p\u2009=\u20090.15) tai tulehdussytokiinien vapautumista. Seurannassa 28 potilaalla oli 42 MACE-tapausta (mediaani 1 115 päivää). MACE johtui 8/80 (10 %) plakeista, joissa oli GM, ja 7/165 (4,2 %) plakeista, joissa ei ollut GM:ää (log-rank p\u2009=\u20090.11). GM oli yhteydessä lisääntyneeseen MACE:hen potilailla, joilla oli sydäninfarkti (p\u2009=\u20090,015), mutta ei potilailla, joilla oli vakaa angina pectoris (p\u2009=\u20090,94).

**Tulos**

Liittyykö maantieteellinen puuttuminen haavoittuvaan plakkiin ja lisääntyneisiin suuriin sydän- ja verisuonitapahtumiin sydäninfarktipotilailla?

**Esimerkki 9.3500**

Päätavoitteemme oli määrittää Lewyn kappale -tautia (LBD) sairastavien potilaiden dementian neuropatologiset korrelaatiot. Lisäksi käytimme kliinisistä, neuropatologisista ja geneettisistä tutkimuksista saatuja tietoja tutkiaksemme Lewyn kappaleisiin perustuvan dementian (DLB) ja Parkinsonin taudin, johon liittyy dementia (PDD) ja johon ei liity dementiaa (PDND), välisiä rajakysymyksiä.", "Analyysiin otettiin mukaan sata kaksikymmentäyksi tapausta, joilla oli neuropatologinen diagnoosi LBD:stä ja joilla oli kliinisiä tietoja dementiatilanteesta (55 PDD, 17 DLB ja 49 PDND). Teimme topografisen ja semi-kvantitatiivisen arvioinnin Lewyn kappaleista (LB), Aβ-plakeista ja tau-positiivisista neuropilisäikeistä (NT). Lisäksi määritettiin APOE-genotyyppi ja MAPT-haplotyypin status.", "Aivokuoren LB-taakka (CLB) oli ainoa itsenäinen dementian ennustaja (OR: 4,12, P < 0,001). Kortikaalinen Aβ-plakkien kokonaiskuormitus oli itsenäinen ennustaja lyhyemmälle latenssille dementiaan motoristen oireiden alkamisesta (P = 0,001). DLB-tapauksilla oli suurempi LB-taakka parietaali- ja temporaaliaivokuorella verrattuna PDD-tapauksiin. Vähintään yhden APOE ϵ4 -alleelin kantaminen oli yhteydessä suurempaan LB-taakkaan aivokuorella (P = 0,02), erityisesti neokortikaalisilla otsa-, parietaali- ja temporaalialueilla.

**Tulos**

Ovatko kortikaaliset Lewyn kappaleet ja Aβ-taakka yhteydessä dementian esiintyvyyteen ja ajoitukseen Lewyn kappale -taudeissa?

**Esimerkki 9.3501**

Merimänty (Pinus pinaster Aiton) kasvaa Välimeren lounaisosan alueella erilaisissa ilmasto-oloissa, ja sen ekotyypit tai alkuperätyypit ovat hyvin tunnettuja. Tässä tutkimuksessa teimme syvällisen analyysin transkriptomista kahdesta P. pinaster -provinssista, Leiria (Portugali) ja Tamrabta (Marokko), peräisin olevista neulasista, joita kasvatettiin Pohjois-Espanjassa samoissa olosuhteissa.", "Kokonaistranskriptomianalyyseihin käytettiin oligonukleotidimikrotablettia (PINARRAY3) ja RNA-Seq-analyysejä, ja havaitsimme, että 90,95 prosenttia tiedoista oli yhteneviä näiden kahden alustan välillä. Lisäksi näillä kahdella menetelmällä tunnistettiin hyvin samankaltaiset prosentuaalisesti eri tavoin ilmentyneiden geenien osuudet, jotka olivat 5,5 prosenttia PINARRAY3:n ja 5,7 prosenttia RNA-Seq:n osalta. Kaikkiaan 6 023 transkriptiä oli yhteistä ja 88 differentiaalisesti ekspressoitunutta geeniä oli päällekkäistä molemmilla alustoilla. Erilaisesti ilmentyneistä geeneistä kaikki kuljetukseen liittyvät geenit akvaporiineja lukuun ottamatta ilmentyivät korkeammilla tasoilla Tamrabta- kuin Leiria-alueella. Sitä vastoin sekundaariseen aineenvaihduntaan liittyvät geenit ilmentyivät Tamrabta-alustalla korkeammalla tasolla, ja fotosynteesiin liittyvät geenit ilmentyivät korkeammalla tasolla Leiria-alustalla. Kasvien valon havaitsemiseen osallistuvat geenit olivat hyvin edustettuina eri tavoin ilmentyneissä geeniryhmissä. Lisäksi Leiriassa havaittiin lisääntyneitä hormonien, kuten abskisiinihapon, gibberelliinien, jasmoni- ja salisyylihapon pitoisuuksia.

**Tulos**

Tukeeko koko transkriptomin laajuinen analyysi kahden eri elinympäristöistä peräisin olevan Pinus pinaster -populaation ympäristösopeutumista?

**Esimerkki 9.3502**

Akillesjänteen repeämän jälkeisen liikkumisen ja fyysisen toimintakyvyn tarkkaa pitkän aikavälin arviointia tarvitaan hoidon kehittämiseksi ja arvioimiseksi, mukaan lukien erilaiset fysioterapiaohjelmat.", "Arvioidaan akillesjänteen repeämän leikkauksettomasti hoidetun repeämän jälkeisen fyysisen toimintakyvyn objektiivisia mittareita keskipitkällä aikavälillä (< 10 vuotta tavanomaisen ajattelun mukaan) ja verrataan niitä itse raportoituihin fyysisen toimintakyvyn mittareihin.', 'Poikkileikkaustutkimus; Näyttöaste 3.', '2-5 vuotta akillesjänteen repeämän jälkeen 9 naista ja 43 miestä (keski-ikä 49,2 vuotta; vaihteluväli 26-68 vuotta) arvioitiin fyysisellä tutkimuksella, 1-jalkaisten hyppyjen suorittamisella ja kolmiulotteisella kävelyanalyysillä (mukaan lukien lihastyön laskeminen). Jalkojen toimintaa (akillesjänteen repeämäpisteet) ja fyysistä aktiivisuutta koskevat itsearvioinnit kerättiin. Kaksikymmentä ikään ja sukupuoleen verrattavaa kontrollia arvioitiin samalla tavalla.", "Potilaiden fyysinen tutkimus polvi ojennettuna osoitti 11,1° dorsifleksiota vammapuolella ja 9,2° vammattomalla puolella (P = .020), mikä viittaa gastrocnemius-lihaksen pidentymiseen. Yhden jalan hyppymatka oli lyhyempi loukkaantuneella puolella (89,5 cm vs. 96,2 cm; P < .001). Kävelyanalyysi osoitti suurempaa dorsifleksiohuippua (14,3° vs. 13,3°; P = 0,016) ja pienempää konsentrista (positiivista) plantaarifleksion työtä (16,6 vs. 19,9 J/kg; P = 0,001) nilkassa vammattoman puolen nilkassa. Samaan aikaan eksentrinen (negatiivinen) dorsifleksorityö oli suurempi vammapuolella (13,2 vs. 11,9 J/kg; P = .010). Jalkaterän toimintakyky ja fyysinen aktiivisuus olivat potilailla heikommat kuin terveillä kontrolleilla (keskimääräinen akillesjänteen repeämäpistemäärä 78,6 ja 99,8).

**Tulos**

Paljastaako kolmiulotteinen kävelyanalyysi akillesjänteen repeämän ja ei-kirurgisen hoidon jälkeen lihasvoiman ja -toiminnan pitkän aikavälin puutteet?

**Esimerkki 9.3503**

Raskaudenaikaisen tupakansavulle altistumisen ja hypoksemian vaikutuksia sydän- ja hengityselinten toimintaan on tutkittu täysiaikaisilla lapsilla. Kuitenkin vain vähän tietoa on saatavilla ennenaikaisista lapsista, jotka muodostavat erityisen haavoittuvan väestönosan, jolla on kehityksellisesti epäkypsä kardiorespiratorinen kontrolli.", "Tutkia raskaudenaikaisen savukkeelle altistumisen vaikutuksia hengitystaukojen kestoon ja palautumiseen sekä hapen saturaatiotasoihin lähtötilanteessa ja hypoksemiassa ennenaikaisilla lapsilla.", "Tutkimus tehtiin 22:lla (12:lla tupakoivalle ja 10:llä tupakoimattomalle äidille syntyneellä) spontaanisti hengittävällä ennenaikaisella lapsella 28-36 raskausviikon välillä. Kardiorespiratoriset muuttujat rekisteröitiin normoksemisissa ja hypoksemisissa perusolosuhteissa.", "Hengitystaukoja, taukoindeksejä, toipumisaikaa, tauon toipumisprosenttia, happisaturaatiota (Sp(O2)), heräämisjaksoja ja kardiorespiratorisia sykkeitä verrattiin näiden kahden ryhmän välillä. Hengitystaukojen spontaani palautuminen (P = 0,03) ja Sp(O(2))-tasot (P = 0,017) olivat heikentyneet CS:lle altistuneilla imeväisillä verrattuna kontrolliryhmään vastaavasti hypoksemian ja posthypoksemian aikana. Heräämisjaksot hypoksemian aikana olivat samanlaisia molemmissa ryhmissä. Lisäksi CS:lle altistuneilla imeväisillä sydämen sykkeen nousu (P < 0,001) oli suurempaa hypokseemisen haasteen aikana kuin kontrolliryhmän imeväisillä.

**Tulos**

Vaikuttaako synnytystä edeltävä tupakansavualtistus ennenaikaisesti syntyneiden vauvojen toipumiseen hypoksemiasta?

**Esimerkki 9.3504**

Useat raportit viittaavat siihen, että rotan Vcsa1-geeni on alasreguloitunut erektiohäiriöiden malleissa. Vcsa-proteiinituote sialorfiini on endogeeninen neutraali endopeptidaasi-inhibiittori, ja sen alaregulaatio voisi johtaa G-proteiinin aktivoimien signaalireittien pitkittyneeseen aktivoitumiseen niiden peptidiagonistien toimesta. Tutkimme, voisiko Vcsa1:n alaregulaatio johtaa adaptiiviseen muutokseen GPCR:n (G-proteiinikytkentäisen reseptorin) ilmentymisessä.", "Geeniekspressiota viljellyissä rotan korporeaalisissa sileälihassoluissa sen jälkeen, kun niitä oli käsitelty Vcsa1:een tai neutraaliin endopeptidaasigeeniin kohdistuvalla siRNA:lla, analysoitiin käyttämällä mikrosiruja ja kvantitatiivista käänteistä transkriptaasi-polymeraasiketjureaktiota. Rotilla Vcsa1 on yksi eniten alasreguloituneista geeneistä kavernohermojen molemminpuolisen leikkauksen jälkeen. Kyseisessä eläinmallissa tutkittiin myös, liittyykö Vcsa1:n alasäätelyyn samanlaisia muutoksia geeniekspressiossa korporeaalisissa sileälihassoluissa, joissa Vcsa1:tä tyrmättiin in vitro.", "Mikrosarja-analyysi ja kvantitatiivinen käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktio osoittivat, että korporeaalisissa sileälihassoluissa, joita käsiteltiin in vitro siRNA:lla Vcsa1:tä vastaan, ilmeni funktionaalisena ryhmänä GPCR:n ylöspäin suuntautuvaa säätelyä. Sitä vastoin korporeaalisten sileiden lihassolujen käsittely, joka alensi neutraalista endopeptidaasiaktiivisuutta, johti GPCR-ekspression vähenemiseen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että Vcsa1:n peptidituote, sialorfiini, voi vaikuttaa GPCR-ekspressioon vaikuttamalla neutraaliin endopeptidaasiin. Eläimillä, joilla on molemminpuolisesti leikattu kavernohermo, Vcsa1:n vähentyneeseen ilmentymiseen liittyy lisääntynyt GPCR-ilmentyminen kavernokudoksessa.

**Tulos**

Sääteleekö endogeeninen neutraali endopeptidaasi-inhibiittori sialorfiini G-proteiinikytkentäisten reseptorien transkriptiota kehon sileässä lihaksessa?

**Esimerkki 9.3505**

Tavoitteena oli tunnistaa pahanlaatuisuuden kliiniset ennustetekijät potilailla, joilla oli intraoperatiivisesti jäädytetty leikkausdiagnoosi kilpirauhasen follikulaarisesta kasvaimesta.", "Teimme retrospektiivisen poikkileikkaustutkimuksen, johon osallistui 71 potilasta, joilla oli intraoperatiivisesti jäädytetty leikkausdiagnoosi follikulaarisesta kasvaimesta ja joille oli tehty kilpirauhasen poistoleikkaus tammikuun 1992 ja joulukuun 2000 välillä. Arvioitiin ikä, sukupuoli, kasvaimen koko ja leesioiden ultraäänitutkimusominaisuudet. Näitä kliinisiä tekijöitä verrattiin niiden tapausten välillä, joilla oli hyvänlaatuiset lopulliset patologiset löydökset, ja niiden tapausten välillä, jotka todettiin karsinoomiksi pysyvissä leikkeissä.", "Yhdeksän (13 %) 71:stä follikulaarisesta kasvaimesta todettiin karsinoomiksi lopullisen patologisen arvioinnin jälkeen. Pahanlaatuisuuden ilmaantuvuus oli 13 % (2/16) miehillä ja 13 % (7/55) naisilla (P>.5). Alle 45-vuotiailla potilailla pahanlaatuisuuden esiintyvyys oli 27 % (8/30) verrattuna 2 %:iin (1/41) 45-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla (P<.01). Alle 4 cm:n kokoisista kasvaimista 7 % (4/55) diagnosoitiin lopulta karsinoomiksi, kun taas 4 cm:n kokoisista tai sitä suuremmista kasvaimista 31 % (5/16) (P = 0,05). Kun ultraäänitutkimuslöydökset tulkittiin hyvänlaatuisiksi, vain 7 % (3/46) tapauksista oli pahanlaatuisia verrattuna 40 %:iin (4/10), kun ultraäänitutkimuslöydökset olivat epäilyttäviä (P = .02).

**Tulos**

Ovatko ikä , kasvaimen koko ja ultraäänitutkimus ennakoivia muuttujia kilpirauhasen follikulaaristen kasvainten pahanlaatuisuudesta?

**Esimerkki 9.3506**

Tutkitaan deksametasonin (DEX) vaikutuksia pigmentti epiteelistä peräisin olevaan tekijään (PEDF) cDNA:han ja erittyvään proteiiniin ihmisen trabekulaarisessa silmäkerroksessa (TM).", "Anteriorisen segmentin elinkulttuurit perfusoitiin 0,1 mikroM DEX:llä (OD) ja lääkkeellä (OS). Ensisijaisia ihmisen TM-soluja (HTM) käsiteltiin DEX:llä samanlaisissa olosuhteissa. PEDF mRNA:ta ja erittyvää PEDF-proteiinia kvantitoitiin RT-PCR:llä ja Western blotilla.", "PEDF mRNA:n ja erittyvän PEDF-proteiinin tasot olivat merkittävästi korkeammat DEX:llä käsitellyissä viljelmissä kuin ajoneuvolla käsitellyissä. Sitä vastoin DEX vähensi 92 kDa:n gelatinolyyttisen zymogeenin aktiivisuutta elinkulttuurien jätevesissä.

**Tulos**

Lisääkö deksametasoni pigmenttiepiteelistä peräisin olevaa tekijää perfusoiduissa ihmissilmissä?

**Esimerkki 9.3507**

Proproteiinikonvertaasin subtilisiini-keksiinin kaltainen 9 (PCSK9) on erittyvä glykoproteiini, jonka transkriptiota säätelee kolesterolitilanne. Se moduloi verenkierrossa olevan matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolin (LDLC) tasoja säätelemällä negatiivisesti matalan tiheyden lipoproteiinireseptorin (LDLR) tasoja. PCSK9-varianteilla, jotka johtavat "toiminnan vahvistumiseen", on todettu olevan yhteys autosomaalisesti dominoivaan hyperkolesterolemiaan, kun taas henkilöillä, joilla on PCSK9-varianteja, jotka johtavat "toiminnan häviämiseen", on todettu olevan merkittävä suoja sepelvaltimotaudilta. PCSK9 kiertää ihmisen plasmassa, ja olemme aiemmin raportoineet, että plasman PCSK9 korreloi positiivisesti kokonaiskolesterolin ja LDLC:n kanssa miehillä.", "Tässä raportoimme kahden lipidejä muokkaavan hoidon, nimittäin statiinien ja fibraattien, vaikutuksista PCSK9:n plasmapitoisuuksiin ihmisillä. Dokumentoimme myös niiden vaikutukset endogeenisen PCSK9:n ja LDLR:n ilmentymiseen ihmisen hepatosyyttisolulinjassa, HepG2:ssa, immunoprecipitaatio- ja immunoblot-analyysien avulla. Plasman PCSK9:n muutokset fenofibraatti- tai gemfibrotsiilihoitojen (fibriinihappojohdannaiset) jälkeen korreloivat käänteisesti LDLC-tasojen muutosten kanssa (r = -0,558, p = 0,013). Atorvastatiinin (HMGCoA-reduktaasin estäjä) antaminen lisäsi merkittävästi plasman PCSK9:ää (7,40 %, p = 0,033), ja nämä muutokset korreloivat käänteisesti LDLC-tasojen muutosten kanssa (r = -0,393, p = 0,012). HepG2-solujen endogeenisen PCSK9:n ja LDLR:n ilmentymisen immunoblot-analyysit vasteena statiineille ja fibraateille osoittivat, että simvastatiini sääteli LDLR:ää enemmän kuin PCSK9:ää (2,6x vs. 1,5x vastaavasti 10 muM:lla), kun taas fenofibraatti ei aiheuttanut muutoksia kummassakaan.

**Tulos**

Muuttuvatko plasman PCSK9-pitoisuudet merkittävästi statiinien ja fibraattien vaikutuksesta ihmisillä?

**Esimerkki 9.3508**

Tutkimme ihmisen kallikreiinin (HK) ilmentymisen vaikutuksia perustason verenpaineeseen ja korkean suolapitoisuuden aiheuttamaan verenpaineeseen.", "Toimitimme rekombinantti adeno-assosioituneen viruksen (rAAV) välittämää HK-geeniä (rAAV-HK) ja rAAV-LacZ-geeniä (kontrollina) normaaleille, aikuisille Sprague-Dawley-rotille. Eläimille annettiin ensimmäiset 4 viikkoa normaalia ruokavaliota, jonka jälkeen niille annettiin runsaasti suolaa sisältävää ruokavaliota. HK:n ilmentymistä rotilla arvioitiin ELISA:lla ja RT-PCR:llä. Verenpainetta ja Na+- ja K+-virtsaneritystä seurattiin.", "Normaalilla ruokavaliolla ei havaittu selviä muutoksia verenpaineessa eikä Na+- ja K+-virtsanerityksessä. Kun runsassuolaista ruokavaliota annettiin, rAAV-LacZ:tä saaneiden kontrollieläinten systolinen verenpaine nousi 122,3+/-1,13 mmHg:stä vakaaseen 142,4+/-1,77 mmHg:iin kahdeksan viikon kuluttua runsassuolaisen ruokavalion antamisesta. Sen sijaan rAAV-HK-käsitellyssä ryhmässä, jossa verenpaine pysyi 121,9+/-1,73 mmHg:ssa, verenpaine ei noussut merkittävästi. rAAV-HK-käsitellyssä ryhmässä Na+- ja K+-virtsaneritys oli suurempi kuin kontrolliryhmässä. Morfologinen analyysi osoitti, että HK-toimitus suojasi merkittävästi korkean suolan saannin aiheuttamilta munuaisvaurioilta.

**Tulos**

Estääkö rekombinantti adeno-assosioituneen viruksen välityksellä toteutettu ihmisen kallikreiinin geenihoito korkean suolapitoisuuden aiheuttaman verenpainetaudin ilman vaikutusta perusverenpaineeseen?

**Esimerkki 9.3509**

Angiopoietiini-1 (Ang1)/Tie-2-signalointijärjestelmällä on keskeinen rooli verisuonten kasvussa, uudelleenmuotoilussa ja kypsymisessä, mutta se myös vähentää endoteelisolujen, neuronien ja kardiomyosyyttien apoptoosia. Suhteellisen vähän tiedetään kuitenkin siitä, onko Ang1:llä suojaava vaikutus mesenkymaalisiin kantasoluihin (MSC). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia Ang1/Tie-2-signaloinnin suojavaikutusta MSC:hen seerumin puutteen ja hypoksian aiheuttamaa apoptoosia vastaan ja määrittää mahdolliset mekanismit.", "MSC:n apoptoosin arvioimiseksi käytettiin Hoechst 33342- ja terminaalista deoksinukleotidyylitransferaasivälitteistä digoksigeniini-dUTP-nick-end labeling -värjäystä. Tie-2:n, Aktin, Bcl-2:n, Baxin ja pilkotun kaspaasi-9:n ja -3:n ilmentyminen havaittiin Western blot -analyysillä.", "Tämä tutkimus osoitti, että MSC ilmentää Tie-2-reseptoria ja Ang1 indusoi Tie-2-reseptorin fosforylaatiota. Ang1:n suojavaikutus MSC:hen oli annosriippuvainen ja saavutti huippunsa 50 mikrog/l:ssä; liukoinen Tie-2/Fc-fuusioproteiini, joka toimii inhibiittorina sitomalla Ang1:n, kumosi kuitenkin anti-apoptoottisen vaikutuksen. Ang1 indusoi Aktin fosforylaatiota, lisäsi Bcl-2/Bax-suhdetta ja vähensi kaspaasi-9:n ja -3:n aktivoitumista. Tie-2/Fc ja fosfatidyyliinositoli-3-kinaasin (PI3K) estäjä, wortmanniini, heikensivät kaikkia näitä vaikutuksia.

**Tulos**

Suojaako angiopoietiini-1 mesenkymaalisia kantasoluja seerumin puutteelta ja hypoksian aiheuttamalta apoptoosilta PI3K/Akt-reitin kautta?

**Esimerkki 9.3510**

Alaraajojen iskemia-reperfuusiovamma (IRI) aiheuttaa sekä paikallisia vaurioita että vakavia toimintahäiriöitä kaukana sijaitsevissa elimissä, kuten keuhkoissa ja munuaisissa. Tehokkaita hoitomuotoja ei kuitenkaan ole saatavilla. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, vähentääkö simvastatiini IRI:n jälkeisten etävaurioiden vakavuutta.", "Rotille annettiin simvastatiinia ennen takaraajojen IRI:tä. Keuhko- ja munuaiskudoksissa arvioitiin neutrofiilien infiltraatio myeloperoksidaasimäärityksillä ja tyvikalvovauriot kollageeni IV:n kvantitatiivisella immunohistokemiallisella mittauksella. Typpioksidisyntaasin (NOS) eston vaikutusta IRI:n ja simvastatiinin aiheuttamiin etävaurioihin arvioitiin käyttämällä NOS:n estäjää L-NIO:ta.", "Simvastatiini (2 mg/kg) suojasi munuaisia IRI:n aiheuttamalta neutrofiilien infiltraatiolta. Simvastatiini esti myös IRI:n aiheuttamaa MMP-9:n aktivoitumista keuhkoissa. Paradoksaalisesti simvastatiini kuitenkin pahensi IRI:n aiheuttamaa neutrofiilien infiltraatiota keuhkoihin. IRI indusoi kollageeni IV:n hajoamista keuhkoissa mutta ei munuaisissa. Kollageenin hajoamisen astetta keuhkoissa paransi merkittävästi 2 mg/kg simvastatiinia. NOS:n esto suojasi selvästi sekä keuhkoja että munuaisia IRI:n aiheuttamalta neutrofiilien infiltraatiolta, mutta ei muuttanut kollageeni IV:n hajoamista. Simvastatiinin antaminen L-Nio-käsitellyille eläimille lisäsi suojaa IRI:n aiheuttamaa neutrofiilien infiltraatiota vastaan munuaisissa mutta ei keuhkoissa.

**Tulos**

Muokkaako simvastatiini ja typpioksidisyntaasin esto etäelinvaurioita luurankolihaksen iskemia-reperfuusiovamman jälkeen?

**Esimerkki 9.3511**

Essentiaalista verenpainetautia sairastavilla potilailla munuaisten plasmavirtauksen heikentynyt reagointi angiotensiini II:een viittaa angiotensiini II:n patologiseen lisääntymiseen munuaisissa. Tämä tylsistyminen on yhdistetty angiotensiinogeeni 235TT -genotyyppiin. Koska useat munuaistoiminnan mittarit heikkenevät iän myötä, pyrimme määrittämään iän ja genotyypin yhteisvaikutuksen tähän välivaiheen fenotyyppiin.", "Kolmesataa viidentoista osallistujan munuaisten plasman virtausreaktio angiotensiini II:n subpressoriannoksille (3 ng/kg/min) mitattiin para-aminohippuriinihapon puhdistuman avulla korkean natriumin tasapainossa. Henkilöt jaettiin mediaani-iän mukaan nuoriin (<45 vuotta) ja vanhempiin (> tai =45 vuotta) ryhmiin. Osallistujien osajoukkoa tutkittiin myös kaptopriilin antamisen jälkeen.", "Ikä, lähtötilanteen munuaisplasmavirtaus, BMI ja angiotensiinigeenin 235 genotyyppi ennustivat itsenäisesti munuaisplasmavirtauksen reagointikykyä angiotensiini II:lle. Munuaisten plasmavirtausvasteet olivat pienemmät iäkkäillä kuin nuoremmilla (P = 0,03, hypertensiiviset potilaat; P = 0,004, normotensiiviset henkilöt). Sekä hypertensiivisillä potilailla että normotensiivisillä henkilöillä, joilla oli joko angiotensiinigeenin 235MM- tai MT-genotyyppi, oli tämä käänteinen yhteys (P = 0,005, hypertensiiviset potilaat; P = 0,05, normotensiiviset henkilöt). Angiotensiinogeeni 235TT -homotsygooteilla tilanne oli kuitenkin erilainen: normotensiivisten henkilöiden munuaisten verisuonten reaktiokyky laski iän myötä (P = 0,01), mutta hypertensiivisten potilaiden ei (P = 0,72). Nuorilla hypertensiivisillä potilailla vasteet olivat jo heikentyneet. Kaikista genotyyppien alaryhmistä vain angiotensiinigeeni 235TT -hypertensiopotilailla munuaisten verisuonten reagointikyky angiotensiini II:een parani (P = 0,03) kaptopriilin jälkeen.

**Tulos**

Ennustaako angiotensiinogeenin genotyyppi nuorten hypertensiivisten potilaiden epänormaalia munuaisten hemodynamiikkaa?

**Esimerkki 9.3512**

Sokerin kulutus vaikuttaa insuliinin vapautumiseen ja voi verenpainetaudissa stimuloida sydämen signaalimekanismeja, jotka nopeuttavat vasemman kammion hypertrofiaa ja sydämen vajaatoiminnan kehittymistä. Tutkimme, miten runsaasti fruktoosia tai sakkaroosia sisältävä ruokavalio vaikuttaa kammion toimintaan ja kuolleisuuteen hypertensiivisillä Dahl-suolaherkillä rotilla.", "Rotille annettiin ruokaa, joka sisälsi joko runsaasti tärkkelystä (70 % tärkkelystä, 10 % rasvaa energiasisällön mukaan laskettuna), runsaasti rasvaa (20 % hiilihydraatteja, 60 % rasvaa), runsaasti fruktoosia (61 % fruktoosia, 9 % tärkkelystä, 10 % rasvaa) tai runsaasti sakkaroosia (61 % sakkaroosia, 9 % tärkkelystä, 10 % rasvaa). Verenpainetauti indusoitiin lisäämällä 6 % suolaa ruokaan (n = 8-11/ryhmä).", "Kahdeksan viikon hoidon jälkeen systolinen verenpaine ja vasemman kammion massa kasvoivat samalla tavalla kaikilla rotilla, joita ruokittiin runsaasti suolaa sisältävällä ruokavaliolla. Verenpainetauti aiheutti mRNA:n myosiinin raskaan ketjun isomuodon vaihtumisen alfasta beetaan, ja tämä vaikutus oli suurempi runsassuolaisissa sakkaroosi- ja fruktoosiryhmissä kuin tärkkelys- ja rasvaryhmissä. Sydämen eteisnatriureettisen tekijän mRNA lisääntyi myös kaikissa runsassuolaisissa ryhmissä verrattuna vastaaviin kontrolleihin, ja lisääntyminen oli merkittävästi suurempaa hypertensiivisessä sakkaroosilla ruokitussa ryhmässä. Kuolleisuus oli suurempi sakkaroosiryhmässä (44 %) verrattuna kaikkiin muihin hypertensiivisiin ryhmiin (12-18 %), samoin kuin kardiomyosyyttien apoptoosi. Vasemman kammion ejektiofraktio oli pienempi runsaasti suolaa sisältäneessä sakkaroosiryhmässä, mikä johtui loppusystolisen tilavuuden kasvusta eikä lisääntyneestä loppudiastolisesta tilavuudesta.

**Tulos**

Lisäävätkö runsassokeriset ruokavaliot sydämen toimintahäiriöitä ja kuolleisuutta verenpainetaudissa verrattuna vähähiilihydraattisiin tai tärkkelyspitoisiin ruokavalioihin?

**Esimerkki 9.3513**

Arvioida amiodaronin profylaksia diabeetikoilla ja muilla kuin diabeetikoilla. Lisäksi selvitetään, onko eteisvärinän kehittymisen riski suurempi diabeetikoilla kuin ei-diabeetikoilla, ja arvioidaan, onko diabeettisella statuksella vaikutusta sairaalassaolon pituuteen.", "Alaryhmäanalyysi satunnaistetussa, kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa.", "30 päivän seurannassa eteisvärinää esiintyi yhtä usein diabeetikoilla (22 %) ja ei-diabeetikoilla (17 %) (p = 0,41). Diabeetikoiden sairaalassaoloaika piteni 25 %:lla (9 %; 45 %). Ennaltaehkäisevä amiodaroni osoittautui yhtä tehokkaaksi diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla, sillä suhteelliset riskisuhteet olivat 1,2 (0,4-5,4) ja 2,0 (0,3-12,5).

**Tulos**

Suojaako amiodaroni yhtä hyvin diabeetikkoja ja ei-diabeetikkoja, joille tehdään sepelvaltimoiden ohitusleikkaus?

**Esimerkki 9.3514**

Altistuminen pienhiukkasille on yhteydessä lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautien sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Olemme aiemmin osoittaneet, että altistuminen laimeille dieselpakokaasuille aiheuttaa verisuonten toimintahäiriöitä ihmisillä.", "Teimme tutkimuksen selvittääksemme, aiheuttaako altistuminen ympäristön hiukkasille verisuonten toimintahäiriöitä.", "Kaksitoista miespuolista potilasta, joilla oli vakaa sepelvaltimotauti, ja 12 iältään vastaavaa vapaaehtoista altistettiin ympäristön pienhiukkasille ja ultrapienille hiukkasille tai suodatetulle ilmalle kahden tunnin ajan satunnaistetulla, kaksoissokkoutetulla ristikkäistutkimusjärjestelyllä. Mittasimme perifeeristen verisuonten vasomotorista ja fibrinolyyttistä toimintaa sekä tulehduksellisia muuttujia - mukaan lukien verenkierron leukosyytit, seerumin C-reaktiivinen proteiini ja uloshengityksen 8-isoprostaani ja nitrotyrosiini - 6-8 tuntia molempien altistusten jälkeen.', 'Hiukkaspitoisuudet (keskiarvo +/- SE) altistuskammiossa (190+/-37 mikrog/m(3)) olivat korkeammat kuin ympäristön pitoisuudet (31+/-8 mikrog/m(3)) ja suodatetun ilman pitoisuudet (0,5+/-0,4 mikrog/m(3); p<0,001). CAP-yhdisteiden kemiallisessa analyysissä havaittiin alhaisia alkuainehiilipitoisuuksia. Hengityksen 8-isoprostaanipitoisuudet kasvoivat CAP-yhdisteille altistumisen jälkeen (16,9+/-8,5 vs. 4,9+/-1,2 pg/ml, p<0,05), mutta systeemisen tulehduksen merkkiaineet pysyivät suurelta osin ennallaan. Vaikka verenkierto ja plasman kudosplasminogeeniaktivaattorin vapautuminen lisääntyivät annoksesta riippuvaisesti (p<0,001 kaikkien osalta), CAP-altistuksella ei ollut vaikutusta verisuonten toimintaan kummassakaan ryhmässä.

**Tulos**

Vaikuttaako altistuminen ympäristön väkeville hiukkasille sepelvaltimotautipotilaiden verisuonten toimintaan?

**Esimerkki 9.3515**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia serotoniinin kykyä lisätä supistuksia ihmisen kohdun limakalvossa.", "Isometristen jännitysmittausten avulla määritettiin kasvavien serotoniiniannosten vaikutus ihmisen kohdun limakalvon liuskoihin, jotka saatiin keisarinleikkauksen yhteydessä.", "Serotoniinilla oli vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta kohdun limakalvon liuskojen spontaaniin aktiivisuuteen kontrolliolosuhteissa.", "Serotoniini ei vaikuttanut juurikaan tai ei lainkaan kohdun limakalvon liuskojen spontaaniin aktiivisuuteen kontrolliolosuhteissa". Kudoksessa, jossa aktiivisuutta oli vähennetty joko forskoliinilla tai diatsoksidilla, serotoniini aiheutti annosriippuvaisen supistusten lisääntymisen ja sai aikaan jopa 3-kertaisen supistusten lisääntymisen perusaktiivisuuteen verrattuna.

**Tulos**

Peittävätkö sileän lihaksen relaksantit ihmisen myometriumin supistusten stimuloinnin serotoniinin vaikutuksesta?

**Esimerkki 9.3516**

Kromosomi 22q11.2:n deleetio-oireyhtymä on yksi yleisimmistä kognitiivisten häiriöiden ja kehitysvammaisuuden geneettisistä syistä, mutta näiden haasteiden hermostollisista perusteista tiedetään vain vähän. Tässä laajennamme aiempia neurokognitiivisia tutkimuksiamme tutkimalla erityisesti hypoteesia, jonka mukaan hermokytkentöjen muutokset liittyvät kognitiiviseen heikkenemiseen häiriötä sairastavilla lapsilla.", "Whole brain analyses of multiple measures computed from diffusion tensor image data acquired from the brains of children with the disorder and typically developing controls . Korreloimme myös diffuusiotensoritietoja suorituskyvyn kanssa visuospatiaalisessa kognitiivisessa tehtävässä, joka koskee avaruudellista tarkkaavaisuutta.", "Analyysit paljastivat neljä yhteistä klusteria parietaali- ja otsalohkoissa, jotka osoittivat toisiaan täydentäviä yhteyksien malleja lapsilla, joilla on deletio, ja tyypillisillä kontrolleilla. Tulkitsimme näiden tulosten osoittavan eroja konnektiivisessa monimutkaisuudessa vierekkäisiin kortikaalisiin alueisiin, jotka ovat kriittisiä kognitiivisille toiminnoille, joissa sairastuneilla lapsilla on heikentymiä. Vahvat ja samalla tavalla vastakkaiset korrelaatiomallit diffuusioarvojen välillä näissä klustereissa ja spatiaalisen tarkkaavaisuuden suorituskykymittareissa vahvistivat huomattavasti tätä tulkintaa.

**Tulos**

Ovatko epätyypillinen kortikaalinen kytkeytyneisyys ja visuospatiaaliset kognitiiviset häiriöt yhteydessä toisiinsa lapsilla, joilla on kromosomin 22q11.2 deleetio-oireyhtymä?

**Esimerkki 9.3517**

Tässä kartoittavassa tutkimuksessa arvioitiin, miten 8-13-vuotiaat lapset luokittelivat ja merkitsivät hedelmiä ja vihanneksia (FaV) ja miten lapsen ominaisuudet vaikuttivat näihin luokitteluihin, jotta voitiin määritellä toisen tason luokat hierarkkisessa ruoanhakujärjestelmässä tietokonepohjaista 24 tunnin ruokavaliomuistiinpanoa (hdr) varten.", "Kumpikin lapsi lajitteli erikseen kaksi ruokakorttisarjaa, kuusikymmentäseitsemän hedelmille (F) ja kuusikymmentäneljä vihanneksille (V), joissa oli kymmenen ammatillisesti määritellyn ruokaluokan FaV:n kuvat ja nimet, samankaltaisten ruokien kasoihin. Demografiset tiedot, BMI ja 6-n-propyylitiourasiili (PROP) -maisteluasema saatiin.", "Osallistujat osallistuivat Lasten ravitsemustutkimuskeskukseen kesällä 2006.", "Kaikkiaan 152 8-13-vuotiasta, pääasiassa englantia puhuvaa lasta, joista kuusitoista oli pääasiassa espanjaa puhuvia.", "Kaikkiaan 152 8-13-vuotiasta lasta, joista kuusitoista oli pääasiassa espanjankielisiä.', "Lapset loivat F-luokassa keskimäärin 8,5 (5,3) kasaa, joissa oli 7,9 (11,4) korttia kasaa kohti, ja V-luokassa keskimäärin 10,1 (4,8) kasaa, joissa oli 6,2 (7,9) korttia kasaa kohti. Robinson-klusteroitumisessa ei havaittu merkittäviä eroja alaluokkien välillä minkään demografisen ominaisuuden, BMI:n tai PROP-herkkyyden osalta. Lapset antoivat klustereille nimiä, jotka olivat enimmäkseen "taksonomisia - ammatillisia" merkintöjä, kuten salaatit, marjat, paprikat, sekä F:n (51,8 %) että V:n (52,1 %) osalta.

**Tulos**

Luokittelevatko 8-13-vuotiaat lapset hedelmät ja vihannekset samalla tavalla?

**Esimerkki 9.3518**

Suuntaviivoissa suositellaan maksakirroosipotilaiden ylemmän endoskooppisen seulonnan suorittamista gastroesofageaalisten suonikohjujen variksen varalta. Kirroosia ei aina voida erottaa kroonisesta hepatiitista.", "Tavoitteena on tunnistaa matalan riskin potilaat, jotka voidaan säästää ylemmän endoskopian tekemiseltä riippumatta kirroosidiagnoosista.", "Arvioimme 13 ei-endoskopista muuttujaa ruokatorven ja mahalaukun suonikohjujen variksen ilmaantuvuutta ennustavina tekijöinä 254:llä potilaalla, joilla oli B- tai C-hepatiittiin liittyvä krooninen maksasairaus ja jotka käytiin ylemmässä endoskopiassa.", "Minkä tahansa kokoisia suonikohjuja esiintyi 30,3 %:lla potilaista (77/254) ja suuria suonikohjuja 12,2 %:lla potilaista (31/254). Ikä >50 vuotta [odds ratio (OR): 11,29; 95 %:n luottamusväli (CI): 2,33-54,67], verihiutaleiden määrä <150 000/mmc (OR: 4,40; 95 %:n CI: 1,85-10,45), albumiini <3,6 g/dl (OR: 2.99; 95 % CI: 1,31-6,79) ja aspartaattiaminotransferaasi/alaniiniaminotransferaasi-suhde >1 (OR: 2,83; 95 % CI: 1,26-6,34) ennustivat itsenäisesti suonikohjuja logistisella regressiolla. Käyttämällä pisteytystä, joka perustui ikään >50 vuotta, verihiutaleisiin <150 000/mmc ja aspartaattiaminotransferaasi/alaniiniaminotransferaasisuhteeseen >1 (1 piste/ennustaja), vain 3,2 %:lla potilaista, joiden pistemäärä oli <2, oli suonikohjuja, kaikki pieniä.

**Tulos**

Ennustaako yksinkertainen noninvasiivinen pistemäärä ruokatorven suonikohjuja kroonista virushepatiittia sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.3519**

Epidemiologisia prospektiivisia tietoja sydän- ja verisuonitapahtumista Välimeren alueen väestöstä peräisin olevilla iäkkäillä henkilöillä ei ole riittävästi. Tavoitteenamme oli tutkia 15 vuoden aikana ilmenevien sydän- ja verisuonitautitapahtumien esiintyvyyttä ja arvioida yhteyttä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin ikääntyneessä Välimeren alueen väestössä.", "Erään pienen sisilialaisen kylän väestö otettiin mukaan, he kävivät vierailulla ja heiltä otettiin verinäyte lähtötilanteessa. CV-tapahtumat kirjattiin 15 vuoden seurannan aikana. Tutkimuksessa oli mukana 1351 henkilöä (75 % paikallisväestöstä), joista 315 oli iältään 65-85-vuotiaita; 266 henkilöä, joilla ei ollut sydän- ja verisuonitautia, analysoitiin. 266 koehenkilöstä 73:lla kirjattiin 77 sydän- ja verisuonitautitapahtumaa, mikä vastaa 19,7 prosentin osuutta (10 vuoden aikana). Verenpainetauti (HTN) (riskisuhde = 2,1) ja diabetes mellitus (DM) (riskisuhde = 1,8) liittyivät itsenäisesti sydän- ja verisuonitapahtumiin. Henkilöillä, joilla oli sekä diabetesta että korkea verenpaine, elossaoloaika ilman sydän- ja verisuonitautitapahtumia oli alhaisempi kuin niillä, joilla oli sekä diabetesta että korkea verenpaine.

**Tulos**

Ovatko verenpainetauti ja diabetes mellitus yhteydessä sydän- ja verisuonitapahtumiin iäkkäillä, joilla ei ole sydän- ja verisuonitautia . Välimeren alueen väestössä tehdyn 15 vuoden seurannan tulokset?

**Esimerkki 9.3520**

Apolipoproteiini E:n puutteelliset hiiret (apoE(-/-)) kehittävät ateroskleroosia. Adheesiomolekyylien/kofaktorien ilmentymisen ja ateroskleroosin välistä mahdollista yhteyttä tutkittiin mRNA- ja proteiiniekspression tasolla. Adheesiomolekyylien/kofaktorien muutosten ja ateroskleroosin välistä yhteyttä koskevaa hypoteesia testattiin edelleen tukahduttamalla apoE(-/-)-hiirten aortan leesioiden muodostuminen ilmentämällä hyvin pieniä määriä siirtogeenistä apolipoproteiini E:tä.', 'Osoitimme, että 8,5 kuukauden iässä apoE(-/-)-hiirillä oli ateroskleroottisissa aortan kaarissa kohonnut LFA-1:n, MAC-1:n, VCAM-1:n, ICAM-1:n ja CD44:n mRNA:n sekä MCP-1:n, kathepsiini B:n ja COX-2:n (mutta ei eNOS:n) ilmentymä. Jo varhaisemmassa iässä (10-13 viikon ikäisillä) apoE(-/-)-hiirillä CD44:n, LFA-1:n, MAC-1:n, VCAM-1:n, ICAM-1:n, kathepsiinin ja COX-2:n mRNA:n ilmentyminen on kohonnut vaurioituneissa aortan kaarissa. Siirtogeenisen apolipoproteiini E:n hyvin alhainen ilmentäminen estää sekä aortan leesiot että LFA-1:n, VCAM-1:n, MCP-1:n, katekpsiini B:n ja ICAM-1:n mRNA:n ilmentymisen ApoE(-/-)-hiirissä. Testasimme proteiinitasolla mRNA-ekspressiosta saatuja havaintoja. CD11a:n (LFA-1:n komponentti), VCAM-1:n ja kathepsiini B:n ilmentymisen havaittiin olevan koholla apoE(-/-)-aortoissa 8-9 kuukauden iässä; siirtogeenisen apolipoproteiini E:n matala ilmentyminen korjaa nämä muutokset.

**Tulos**

Estääkö matala apolipoproteiini E muuttuneen geeniekspression varhaisessa ateroskleroosissa?

**Esimerkki 9.3521**

Ihmisen c-MYC (MYC) onkogeenin yli-ilmentyminen on yksi yleisimmistä tapahtumista hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) patogeneesissä. Aiemmin olemme osoittaneet ehdollisessa siirtogeenisessä hiirimallissa, että MYC:n yliekspressio estää mitoottista solunjakautumista ja kasvainten syntyä aikuisen maksassa, kun taas MYC indusoi voimakkaan proliferaation, johon liittyy hyvin nopea kasvainten synty alkio- ja vastasyntyneiden hiirten kohdalla.", "Tässä osoitamme, että ei-genotoksiset hepatotoksiinit aiheuttavat muutoksia maksan solukontekstissa, jotka liittyvät lisääntyneeseen solujen lisääntymiseen ja tehostuneeseen kasvainten syntyyn". Sekä 5-dietoksikarbonyyli-1,4-dihydrokollidiini (DDC) että hiilitetrakloridi (CCl(4)) toimivat yhteistyössä MYC:n kanssa nopeuttaakseen huomattavasti maksasyövän puhkeamista aikuisella isännällä alle 7 päivään, kun taas pelkän MYC:n kohdalla puhkeamisen keskimääräinen latenssi on yli 35 viikkoa. Nämä hepatotoksiinin voimistamat maksakasvaimet muistuttavat karkeasti ja histologisesti alkion ja vastasyntyneen maksakasvaimia. Tärkeää on, että havaitsimme, että MYC:n yliekspressio kykenee indusoimaan mitoottisen sykliini B1:n ilmentymistä vain alkio- tai vastasyntyneiden isännissä tai aikuisten isännissä, joita oli käsitelty jommallakummalla karsinogeenilla.

**Tulos**

Edistävätkö hepatotoksiinien aiheuttamat muutokset aikuisen hiiren maksassa MYC:n aiheuttamaa kasvainten syntyä?

**Esimerkki 9.3522**

Tutkia hoitoa edeltävän hemoglobiinipitoisuuden ennustearvoa induktiopolykemoterapialla hoidetuilla pitkälle edennyttä okasolusyöpää sairastavilla pään ja kaulan alueen potilailla.', 'Seitsemänkymmentäkaksi potilasta, joilla oli pitkälle edennyt levyepiteelisoluinen pään ja kaulan syöpä, sai primaarista yhdistelmäkemoterapiaa, joka koostui doketakselista 75 mg/m(2) päivänä 1, sisplatiinista 100 mg/m(2) päivänä 1 ja 5-fluorourasiilista (5-FU) 1000 mg/m(2)/vrk päivinä 1-4 (kokonaisannos 4000 mg/m(2)), ja se toistettiin päivinä 1, 22 ja 43. Tämän jälkeen seurasi kemosädehoito. Kerättyihin tietoihin sisältyivät hoitoa edeltävä hemoglobiini, hoitovaste, taudista vapaa ja kokonaiselossaoloaika.", "Hoitoa edeltävän hemoglobiinipitoisuuden todettiin ennustavan merkitsevästi vastetta induktiosytostaattihoidolle (P = 0,01) ja ennustavan itsenäisesti kokonaiselossaoloaikaa [riskisuhde (Hazard ratio, HR) 0,77, 95 %:n luottamusväli (CI) 0,58-1,03, P = 0,0001] ja taudista vapaata elossaoloaikaa (HR 2,09, 95 %:n CI 1,41-3,09, P = 0,0001). Lisäksi N-vaiheen todettiin olevan merkittävä kokonaiselossaoloaikaa ennustava tekijä (HR 9,24, 95 % CI 6,90-21,34, P = 0,005). Myös Eastern Cooperative Oncology Groupin suorituskykystatusasteikon todettiin olevan merkittävä tekijä taudista vapaan eloonjäämisen kannalta (HR 7,66, 95 % CI 2,61-22,46, P = 0,003).

**Tulos**

Ennustaako hoitoa edeltävä hemoglobiinitaso vastetta ja eloonjäämistä TPF-induktiopolykemoterapian jälkeen pitkälle edenneillä pään ja kaulan alueen syöpäpotilailla?

**Esimerkki 9.3523**

Tyypin I interferoneihin (IFN) kuuluu useita IFN-alfa-alatyyppejä, joilla on huomattava aminohappoidentiteetti ja jotka aktivoivat saman solupintareseptorin. IFN-alfa-geenien promoottorialueilla on kuitenkin erilaisia transkriptiotekijöiden sitoutumiskohtia, mikä merkitsee erilaista transkriptionaalista aktivoitumista. Useiden alatyyppien evolutiivinen säilyminen on saattanut johtua ulkoisista paineista, jotka liittyvät IFN-vasteen ratkaisevaan luonteeseen, nimittäin siihen, että erilaiset virukset, jotka ovat trooppisia eri kohdekudoksille, määräävät IFN-vasteen luonteen ja laajuuden, erityisesti IFN-alfa-alatyypin profiilin.", "Tutkimuksissa tutkittiin indusoituvien IFN-geenien ilmentymisprofiileja vasteena yksisäikeisten RNA-virusten infektiolle: Sendai-viruksen (SeV), hiiren hepatiittiviruksen (MHV-1) ja coxsackie-virus B3:n (CVB3).", "In vitro tunnistettiin SeV:n ja MHV-1:n indusoimien geenien indusoituvan ilmentymisen erilaiset tyypilliset profiilit IFN-alfa2-, IFN-alfa4- ja IFN-alfa5-alatyypeille hiiren fibroblastisoluissa L2 ja L929 suhteessa niiden induktion laajuuteen ja kinetiikkaan. In vivo A/J-hiiret ovat erittäin sallivia sekä MHV-1- että CVB3-infektioille ja saavat aikaan heikon IFN-vasteen, kun taas C57B1/6-hiiret ovat suhteellisen vastustuskykyisiä molemmille virusinfektioille ja saavat aikaan voimakkaan IFN-vasteen.

**Tulos**

Määräytyvätkö erilaiset tyypin I interferonivasteet tartuttavan viruksen ja kohdesolun mukaan?

**Esimerkki 9.3524**

Adefoviiridipivoksiili (ADV) on osoittautunut aktiiviseksi villityyppistä ja lamivudiinille resistenttiä B-hepatiittivirusta (HBV) vastaan. Yhden vuoden hoidon jälkeen viruskuormitus on vähentynyt keskimäärin 3,5-4,0 log10. Tavoitteenamme oli luonnehtia ADV:n vasteen erilaisia profiileja suhteessa viruskantojen in vitro -herkkyyteen ADV:lle.", "Kansainvälisessä vaiheen III satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa ADV-tutkimuksessa hepatiitti B -viruksen e -antigeenin (HBeAg) suhteen positiivisilla potilailla havaittiin viikolla 48 erilaisia virologisen vasteen profiileja ADV:n 10 mg:n annoksella/vrk. Parhaimmalla 25 %:lla potilaista (kvartiili 1, Q1) seerumin HBV-DNA:n väheneminen viikolla 48 oli > 4,91 log10, Q2:ssa potilaiden viruskuorman väheneminen oli 3,52-4,90 log10, kun taas Q3:ssa viruskuorman väheneminen oli 2,22-3,51 log10. Potilaista 25 %:lla (Q4) HBV-DNA-tasojen väheneminen oli < 2,22 log10. Lähtötilanteen ominaisuuksien ja lääkehoidon noudattamisen vaikutusta vasteeseen tutkittiin. Valikoitujen kliinisten isolaattien, joiden katsottiin edustavan hoitovastekvartiileja, HBV-genomien replikaatiokapasiteetti ja lääkeherkkyys analysoitiin fenotyyppisellä määrityksellä.", "Vasteen alimmassa kvartiilissa (Q4) näyttäisi olevan huonompi lääkehoitomyöntyvyys.". Korkeammat alaniiniaminotransferaasitasot lähtötilanteessa liittyvät parempaan vasteeseen. Viruskantojen fenotyyppinen analyysi in vitro Huh7- ja HepG2-soluissa osoitti, että HBV-genomit pysyivät alttiina ADV:lle riippumatta potilaiden havaitusta hoitovasteesta.

**Tulos**

Johtuuko kroonisen B-hepatiitin adefoviiridipivoksiilihoidon suboptimaalinen vaste nukleosidiriippuvaisilla potilailla jo olemassa olevista lääkkeelle resistenteistä mutanteista?

**Esimerkki 9.3525**

Useita huonoon ennusteeseen viittaavia biomarkkereita on arvioitu uudelleen potilailla, jotka saavat rituksimabi-yhdistelmäkemoterapiaa diffuusiin suurisoluiseen B-solulymfoomaan (DLBCL). Kuitenkin vain harvoissa tutkimuksissa on tutkittu lopputulosta suhteessa näiden biomarkkereiden yhdistelmään. Lisäksi yhdessäkään laajamittaisessa tutkimuksessa ei ole arvioitu uudelleen rituksimabilla hoidettujen CD5-positiivista DLBCL:ää sairastavien potilaiden lopputulosta.", "Teimme retrospektiivisen tutkimuksen ja tutkimme kolmen biomarkkerin - BCL2:n, itukeskusten (GC) fenotyypin ja CD5:n - ennustearvoa 121:llä DLBCL-potilaalla, joita hoidettiin rituksimabilla sekä syklofosfamidilla, doksorubisiinilla, vinkristiinillä ja prednisonilla.', 'CD5-positiivisilla potilailla oli huomattavasti huonompi tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS) kuin CD5-negatiivisilla potilailla (2 vuoden EFS, 18 % vs. 73 %, P < 0,001; 2 vuoden OS, 45 % vs. 91 %, P = 0,001). Tuloksissa ei kuitenkaan havaittu merkittävää eroa BCL2- tai GC-fenotyypin mukaan. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että CD5-ekspressio oli merkittävä ennustetekijä EFS:n [riskisuhde 14,2, 95 %:n luottamusväli (CI) 4,7-43,2] ja OS:n (riskisuhde 20,3, 95 %:n CI 3,6-114,4) suhteen.

**Tulos**

Ennustaako cD5-ekspressio mahdollisesti huonoa lopputulosta biomarkkereiden joukossa potilailla, joilla on diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma ja jotka saavat rituksimabia ja CHOP-hoitoa?

**Esimerkki 9.3526**

Vertailla kahta ratkaisua nesteiden elvytykseen sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen (CABG) jälkeen: Ringerin laktaatti (RL) verrattuna uuteen liuokseen, joka sisältää puolimolaarista natriumlaktaattia (HL).", 'Prospektiivinen satunnaistettu open label -tutkimus.', 'CABG-leikkauksen jälkeiset ensimmäiset 12 tuntia teho-osastolla.', 'Tutkimukseen osallistui 230 potilasta: analysoitiin 208 potilasta, joista 109 HL-ryhmästä ja 99 RL-ryhmästä.', 'Potilaat saivat CABG:n jälkeisten ensimmäisten 12 tunnin aikana HL-ryhmässä 10 ml kg BW(-1) HL-liuosta ja RL-ryhmässä 30 ml kg BW(-1) RL-liuosta.', 'Hemodynaamista tilaa, kehon nestetasapainoa ja inotrooppien käyttöä verrattiin kahdessa ryhmässä. Leikkauksen jälkeinen sydänindeksin nousu oli merkitsevästi suurempi HL-ryhmässä kuin RL-ryhmässä (P = 0,02), kun taas keskimääräinen valtimopaine ja muut hemodynaamiset parametrit olivat vertailukelpoisia yhdessä virtsanerityksen kanssa, mikä osoittaa samanlaista kudosperfuusiota molemmissa ryhmissä huolimatta HL-ryhmän paljon pienemmästä nesteinfuusiosta. Näin ollen HL-ryhmässä saavutettiin merkittävä negatiivinen nestetasapaino mutta ei RL-ryhmässä (-790 +/- 71 vs. +43 +/- 115 ml 12 h(-1), P < 0,0001 HL- ja RL-ryhmissä). Yhdelläkään mukana olleista potilaista ei ollut hoitoon liittyviä haittavaikutuksia.

**Tulos**

Onko puolimolaarisella natrium-laktaattiliuoksella suotuisa vaikutus sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeisiin potilaisiin?

**Esimerkki 9.3527**

Alhaisen lepoenergiankulutuksen (REE) ja hengitysenergiakertoimen (RQ) on osoitettu aikuisilla altistavan lihavuudelle ja diabetes mellitukselle.', 'Korreloida 73 lihavalla lapsella ja nuorella aikuisella (painoindeksi 37 +/- 10 kg/m2) REE ja RQ insuliinin eritystä ja resistenssi-indeksiä (IR), hiilihydraattien ja rasvan hapettumisprosenttia sekä prolaktiini- ja leptiinipitoisuuksia kuvaavien mittausten kanssa.', 'REE ja RQ määritettiin kolmen päivän aikana epäsuoralla kalorimetrialla. Verikemia ja oraalinen glukoosin sietotesti (OGTT) otettiin, ja suonensisäinen glukoosin sietotesti (IVGTT), jota muutettiin tolbutamidilla, suoritettiin yön yli kestäneen paaston jälkeen, mikä mahdollisti akuutin insuliinivasteen (AIR), insuliiniresistenssin (SiIVGTT) ja disposition indeksin (DI) laskemisen.", "Potilaat jaettiin kahteen ryhmään SiIVGTT:n perusteella: ne, joilla oli normaali insuliiniherkkyys (NIS), ja ne, joilla insuliiniresistenssi (IR). IR-potilaat jaettiin DI:n (raja-arvo 0,13 min(-1)) perusteella kompensoituneisiin (CIR) tai dekompensoituneisiin (DIR) ryhmiin. CIR-potilailla oli korkeampi RQ, BMI:llä korjattu REE, AIR ja hiilihydraattien hapetus ja alhaisempi rasvan hapetus kuin NIS- ja DIR-potilailla. REE korreloi positiivisesti BMI:n, leptiinin ja AIR:n kanssa ja negatiivisesti SiIVGTT:n kanssa.

**Tulos**

Laskeeko lepoenergiankulutus insuliiniresistenssissä insuliinin erityksen dekompensoituessa liikalihavilla lapsilla?

**Esimerkki 9.3528**

Tulehdusärsykkeet lisäävät merkittävästi verisuonen seinämän haavoittuvuutta aterogeneesille. Endoteelin glykokalyksin, joka on verisuoniston lumenaalista puolta peittävä glykosaminoglykaanien ja proteoglykaanien kerros, on viime aikoina havaittu olevan verisuonten homeostaasin ylläpitäjä. Tässä tutkimuksessa selvitimme, johtavatko endotoksiinin aiheuttamat tulehdusreaktiot endoteelin glykokalyksin paksuuden vähenemiseen ihmisillä ja onko tuumorinekroositekijä-alfa (TNFalfa) osallisena tässä prosessissa.", "Terveille miespuolisille vapaaehtoisille annettiin matala-annos endotoksiinia (1ng/kg) laskimonsisäisesti, ja heille annettiin (n=8) tai ei annettu (n=13) liukoista TNFalfa-reseptoria sisältävää etanersepti-valmistetta esihoitona. Endoteelin glykokalyksin paksuus ja siihen liittyvät parametrit määritettiin endotoksiinihaasteen jälkeen.", "Endotoksiini johti mikrovaskulaarisen glykokalyksin paksuuden syvään vähenemiseen (0,60+/-0,1:stä 0,30+/-0,1 mikromiin, p<0,01). Samanaikaisesti glykokalyksin tärkeimmän ainesosan hyaluronaanin pitoisuudet plasmassa (62+/-18-85+/-24ng/ml, p<0,05), monosyyttien aktivoituminen ja hyytymisen aktivoituminen lisääntyivät (F1+2; 0,3+/-0,1-2,8+/-1,5nmol/l, p<0,05 ja d-dimeeri; 0,2+/-0,1-0,4+/-0,1mg/l, p<0,05 verrattuna lähtötilanteeseen). TNFalfa:n estäminen etanerseptillä vaimensi mikrovaskulaarisen glykokalyksin paksuuden häviämistä (0,54+/-0,1-0,35+/-0,1mum, p<0,05). Myös hyaluronaanin muutokset (58+/-13:sta 46+/-10ng/ml:aan, p<0,05) ja hyytymisen aktivoituminen vaimenivat (F1+2; 0,3+/-0,1:stä 2,1+/-0,9nmol/l:aan ja d-dimeeri; 0,2+/-0,1:stä 0,3+/-0,1mg/l:aan, p<0,05 lähtötasoon verrattuna).

**Tulos**

Suojaako tuumorinekroositekijä-alfa:n esto endotoksiinin aiheuttamalta endoteelin glykokalyxin häiriöltä?

**Esimerkki 9.3529**

Arvioida fibriinitiivisteen, Evicelin, vaikutusta peniksen erektioiden hermoregulaattoriseen valvontaan kokeellisessa rotta-mallissa.", "Käytettiin kahta rotta-ryhmää: näennäisleikattuja rottia, joilla altistettiin molemminpuoliset kavernohermot (CN) ja annettiin suolaliuosta (500 mikrolitraa), ja rottia, joita hoidettiin suoralla Evicelin (500 mikrolitraa) levityksellä molemmin puolin CN:iin. CN:t stimuloitiin 14 ja 45 päivän kuluttua Evicelin levittämisestä CN:iin, jotta in vivo -erektiovasteet voitiin mitata. Lisäksi arvioimme neuronaalisen typpioksidisyntaasin immunoreaktiivisuutta peniksen dorsaalisissa CN:ssä sekä muutoksia peniksen sileässä lihaksessa ja kollageenin kerrostumisessa trikromivärjäyksellä.", "Evicelin levittämisellä CN:iin ei ollut haitallisia vaikutuksia neurogeenisiin erektiovasteisiin in vivo 14 tai 45 päivän kuluttua levittämisestä.". Neuronaalisen typpioksidisyntaasin ilmentyminen peniksen dorsaalisissa CN:ssä pysyi ennallaan Evicel-sovelluksen jälkeen kaikissa tutkituissa pisteissä, emmekä nähneet muutosta sileän lihaksen ja kollageenin kerrostumisen histomorfometrisissä analyysilöydöksissä peniksessä.

**Tulos**

Vaikuttaako Evicelin käyttö rotan kavernohermoihin erektiotoimintaan in vivo?

**Esimerkki 9.3530**

Keuhkojen toimintahäiriöt, jotka oletettavasti liittyvät tulehdusreaktioon, ovat yleisiä sydänleikkausten jälkeen, joissa käytetään kardiopulmonaalista ohitusleikkausta (CPB) ja keuhkojen hypoperfuusiota. Olemme aiemmin osoittaneet, että keuhkojen aktiivinen perfuusio CPB:n aikana vähentää iskeemistä keuhkovauriota. Oletimme nyt, että keuhkojen iskemian välttäminen CPB:n aikana aktiivisella keuhkojen perfuusiolla vähentäisi keuhkojen tulehdusvastetta.", "Siat satunnaistettiin kontrolliryhmään, jossa CPB:tä tehtiin 120 minuutin ajan, minkä jälkeen tehtiin 120 minuutin reperfuusio ohituksen jälkeen, tai tutkimusryhmiin, joissa eläimille tehtiin aktiivista keuhkojen perfuusiota pulssimaisella tai ei-pulssimaisella perfuusiolla CPB:n aikana (n = 7 kussakin ryhmässä). Transkriptiotekijäaktiivisuuden (ydintekijä [NF]-kappaB ja aktivoiva proteiini [AP]-1) aktivoituminen määritettiin elektroforeettisella liikkuvuussiirtymämäärityksellä. Proinflammatoristen proteiinien (interleukiini [IL]-1, IL-6 ja tuumorinekroositekijä [TNF]-alfa) ekspressiotasot kvantifioitiin entsyymisidonnaisella immunoabsorbenttimäärityksellä. Kaspaasi-3-aktiivisuus mitattiin fluorogeenisellä määrityksellä.", "Transkriptiotekijöiden AP-1 ja NF-kappaB aktivoituminen väheni pulssimaisen keuhkoperfuusion ryhmässä. Kaspaasi-3-aktiivisuus ja IL-1:n, IL-6:n ja TNF-alfa:n ilmentyminen vähenivät merkitsevästi pulssihengitysryhmässä ja ei-pulssimaisessa keuhkoperfuusioryhmässä. Pulssimaisen keuhkoperfuusioryhmän eläimillä IL-6:n ilmentyminen ja kaspaasi-3-aktiivisuus vähenivät merkittävästi verrattuna ei-pulssimaiseen keuhkoperfuusioryhmään.

**Tulos**

Vähentääkö sykkivä keuhkoperfuusio kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana keuhkojen tulehdusvastetta?

**Esimerkki 9.3531**

Kalkkiperäinen aorttastenoosi voi olla tulehdussairaus, johon liittyy aktiivista luunmuodostusta läppäviipaleissa, eikä niinkään sairaus, jossa kalsium laskeutuu passiivisesti. Epidemiologiset tiedot, jotka osoittavat huonon hammashygienian korreloivan ateroskleroottisten patologioiden kanssa, viittaavat siihen, että kiertävät bakteerituotteet voivat olla osallisena aorttaläpän ahtauman patogeneesissä. Oletimme, että ihmisen aorttaläpän interstitiaalisten solujen (HAVIC-solut) lipopolysakkaridi (LPS) -stimulaatio indusoi tulehdusta aiheuttavaa ja osteogeenistä geeniekspressiota.", "HAVIC-solut eristettiin normaaleista aorttaläpistä, jotka saatiin elinsiirron yhteydessä eksplantaatiosta poistetuista sydämeistä (n = 5), ja niitä kasvatettiin viljelmässä. Soluille tehtiin 4 ja 24 tunnin LPS-stimulaatio (LPS, 200 ng/ml) tai beetaglyserolifosfaattikäsittely (BGP) (osteogeeninen media positiivisena kontrollina). Väliaine poistettiin interleukiini (IL)-6- ja IL-8-immunomääritystä varten. Ribonukleiinihappo uutettiin mikroarray-analyysiä varten. Tilastot tehtiin varianssianalyysillä ja post-hoc-analyysillä (p < 0,05).", "LPS-stimulaatio indusoi proinflammatoristen sytokiinien, kemokiinien ja adheesiomolekyylien geeniekspressiota. Proteiinitasojen vahvistaminen immunomäärityksellä osoitti IL-6:n 3,4-kertaisen (+/- 0,35, p < 0,01) ja IL-8:n 9,5-kertaisen (+/- 1,5 p < 0,01) nousun kontrolliin verrattuna. LPS ja BGP indusoivat molemmat osteogeneesin kriittisiä välittäjiä, mukaan lukien luun morfogeneettinen proteiini 2 ja verihiutaleista peräisin oleva kasvutekijä alfa.

**Tulos**

Aktivoiko ihmisen aorttaläpän interstitiaalisten solujen lipopolysakkaridistimulaatio tulehduksen ja osteogeneesin?

**Esimerkki 9.3532**

Rotilla suun kautta annettu oleoyyliestroni (OE) vähentää ruoan saantia ja kehon rasvapitoisuutta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, vaikuttaako OE-hoito tiineiden rottien ja lopulta niiden pentujen energia-aineenvaihduntaan, eli muutoksiin normaalissa kasvumallissa ja lihavuuden puhkeamiseen vieroituksen jälkeen.", "Tiineille Wistar-rotille annettiin päivittäin 11.-21. tiineyspäivänä OE:tä 0,2 ml:ssa auringonkukkaöljyä mahansisäisesti (10 nmol oleoyyliestronia/g/vrk). Kontrollieläimet saivat vain lääkettä. Plasman ja hormonien aineenvaihduntatuotteet määritettiin yhdessä rasvakudoksen soluvaihteluiden kanssa.", "Hoito vähensi ruoan saantia ja pienensi painonnousua lopputartunnan aikana, mikä johtui pääasiassa rasvakudoksen vähentyneestä kertymisestä eri kohdissa. OE-käsiteltyjen tiineiden rottien aineenvaihduntakuvio synnytyksen jälkeen oli samanlainen kuin kontrolleilla. OE-käsiteltyjen rottien vastasyntyneet painoivat saman verran kuin kontrollien vastasyntyneet. Ne myös säilyttivät saman kasvunopeuden vieroitukseen asti, mutta OE-käsiteltyjen rottien pennut hidastivat kasvuaan sen jälkeen, vaikka aineenvaihduntatuotteiden pitoisuuksissa oli vain vähäisiä eroja.

**Tulos**

Hidastaako tiineiden rottien käsittely oleoyyliestronilla pentujen rasvan kertymistä vieroituksen jälkeen?

**Esimerkki 9.3533**

Rasvahapposyntaasin on osoitettu ilmentyvän liikaa useissa eri syöpätaudeissa, ja siitä on tullut terapeuttinen kohde. Tutkimme, voisiko rasvahapposyntaasi olla uusi terapeuttinen kohde munuaissolusyövän hoidossa käyttämällä farmakologista rasvahapposyntaasin estäjää C75 (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan).", "C75:n vaikutuksia solujen elinkelpoisuuteen ja proliferaatioon ihmisen munuaissyövän soluissa 769P (ATCC(R)), Caki-1- ja KU20-01-soluissa tutkittiin MTS-testillä ja solujen lukumäärällä. Solusyklin jakautumista analysoitiin virtaussytometrialla ja solujen invasiivisuutta arvioitiin haavan paranemis- ja Matrigel(tavaramerkki)invaasiomäärityksillä. Rasvahapposyntaasin ilmentymistä ja C75:n vaikutuksia solunsisäisiin signaalireitteihin analysoitiin Western blotting -menetelmällä. C75:n kasvainvastaista tehoa tutkittiin käyttämällä Caki-1-soluksenotransplantaatteja.", "Kaikki munuaissyöpäsolulinjat ekspressoivat havaittavissa olevaa rasvahapposyntaasia. C75 (10 mug/ml) esti merkittävästi solujen elinkelpoisuutta ja kasvua pysäyttämällä solusyklin G2/M-vaiheeseen ja indusoimalla apoptoosia (p <0,01). Haavan peittämä pinta-ala ja Matrigel-kammion läpi tunkeutuvien solujen määrä olivat C75:llä käsitellyillä soluilla merkittävästi pienempiä kuin ajoneuvolla käsitellyillä kontrollisoluilla (p <0,001). C75 tukahdutti Her2:n ja epidermisen kasvutekijän reseptorin ilmentymistä sekä STAT3-fosforylaatiota ja lisäsi samalla p53:n ja p21(Waf1/Cip1) ilmentymistä. C75:n antaminen vatsansisäisesti annoksina 20 mg/kg viikossa 28 päivän ajan vähensi merkittävästi Caki-1-ksenotransplantaattien kasvaintilavuutta (p <0,05).

**Tulos**

Estääkö rasvahapposyntaasin farmakologinen estäjä munuaissyöpäsolujen kasvua ja invasiivisuutta?

**Esimerkki 9.3534**

Proteasomi on merkittävä soluproteinaasi. Solun hapettimet säätelevät sen aktiivisuutta. Hepatiitti C -ydinproteiini ja etanolialtistus aiheuttavat molemmat tehostettua hapettimien muodostumista. Tavoitteena oli tutkia, muuttaako ydinproteiini kyvyllään tuottaa oksidantteja proteasomin aktiivisuutta ja vaikuttaako etanolialtistus näihin muutoksiin edelleen.", "Näitä vuorovaikutuksia tutkittiin Huh-7-solulinjoissa, jotka ekspressoivat indusoituvaa HCV:n ydinproteiinia ja/tai konstitutiivista sytokromi P450 2E1:tä (CYP2E1), sekä puhdistettuina komponentteina soluvapaassa järjestelmässä. Kymotrypsiinin kaltainen proteasomiaktiivisuus mitattiin fluorometrisesti.", "Proteasomiaktiivisuus oli 20 prosenttia suurempi ytimen positiivisissa 191-20-soluissa kuin ytimen negatiivisissa soluissa, ja se oli kolminkertainen CYP2E1:tä ilmentävissä L14-soluissa. Ydinpositiivisten solujen altistaminen glutationietyyliesterille, katalaasille tai CYP2E1:n estäjälle dialyylisulfidille kumosi osittain proteasomiaktiivisuuden nousun ydinpositiivisissa soluissa, kun taas etanolialtistus vaimensi proteasomiaktiivisuutta. Tulokset osoittavat, että proteasomin aktiivisuus oli säännelty ylöspäin matalilla ydinsolujen aiheuttaman oksidatiivisen stressin tasoilla mutta alaspäin korkeilla etanolin aiheuttaman stressin tasoilla. Nämä havainnot jäljiteltiin osittain soluvapaassa järjestelmässä. Ydinproteiinin lisääminen lisäsi puhdistetun 20S-proteasomin peptidaasiaktiivisuutta, joka sisälsi proteasomiaktivaattoria PA28, ja sitä voimisti edelleen maksan mitokondrio- ja/tai mikrosomifraktioiden lisääminen. Proteasomin aktivaatio kuitenkin heikentyi merkittävästi, kun fraktiot saatiin etanolia saaneista eläimistä.

**Tulos**

Kumoaako hepatiitti C -ydinproteiinin proteasomiaktivaatio etanolin aiheuttaman oksidatiivisen stressin?

**Esimerkki 9.3535**

Vaikka haimasyövän alkuperäsolukkoa ei tunneta, aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että haimasyövän kasvaimet voivat saada alkunsa progenitorien kaltaisista soluista. Tutkiaksemme onkogeenin aktivoitumisen vaikutuksia haiman esiasteiden joukossa kehitimme järjestelmän, jolla voidaan reaaliaikaisesti visualisoida sekä normaalit että onkogeeniset KRAS:ia ilmentävät haiman esiasteiden solut elävissä seeprakalan alkioissa.', 'Käyttämällä ptf1a-säätelyelementtien säätelemiä BAC-siirtogeeniä ekspressoimme joko pelkkää laajennettua vihreää fluoresoivaa proteiinia (eGFP) tai eGFP:tä, joka oli fuusioitu onkogeeniseen KRAS:iin, kehittyvässä seeprakalojen haimassa.', 'Alkuperäisen spesifikaationsa jälkeen normaalien eGFP:llä leimattujen haiman esiasteen solujen havaittiin vaeltavan aktiivisesti poispäin muodostuvasta endodermisesta suolistoputkesta, ja sen jälkeen ne erilaistuivat tyypillisesti eksokriinisesti. Sitä vastoin onkogeenistä KRAS:ia ilmentävät haiman esiasteen solut erilaistuivat ja migroituivat normaalisti, mutta eivät erilaistuneet. Tämä erilaistumisen estyminen johti erilaistumattoman esiasteen epänormaaliin pysyvyyteen, ja se liittyi myöhemmin invasiivisen haimasyövän muodostumiseen. Näissä kasvaimissa oli useita yhteisiä piirteitä ihmisen taudin kanssa, mukaan lukien merkkejä epänormaalista Hedgehog-reitin aktivoitumisesta.

**Tulos**

Aiheuttaako onkogeeninen KRAS progenitorisolujen laajenemista ja pahanlaatuista transformaatiota seeprakalan eksokriinisessä haimassa?

**Esimerkki 9.3536**

G-proteiiniin kytketty reseptori GPR40 ilmentyy haiman beetasoluissa ja aktivoituu pitkäketjuisten rasvahappojen vaikutuksesta. Geenin poistotutkimukset ovat osoittaneet, että GPR40 välittää ainakin osittain glukoosin aiheuttaman insuliinin erityksen (GSIS) vahvistumista rasvahappojen vaikutuksesta, mutta ei ole osallisena itse GSIS:ssä. GPR40:n rooli rasvahappojen pitkäaikaisissa vaikutuksissa insuliinin eritykseen on kuitenkin edelleen kiistanalainen. Tässä tutkimuksessa pyrittiin testaamaan hypoteesia, jonka mukaan GPR40:llä on rooli insuliinin erityksessä runsasrasvaisen ruokinnan jälkeen. TUTKIMUKSEN SUUNNITTELU JA MENETELMÄ GPR40:n tyrmäyshiiriä (KO) C57BL/6-taustalla ja niiden villityyppisiä (WT) lajitovereita ruokittiin 11 viikon ajan runsasrasvaisella ruokavaliolla (HFD). Glukoosin sietokykyä, insuliinin sietokykyä ja insuliinin eritystä vasteena glukoosille ja intralipidille arvioitiin ruokavaliokauden aikana.", "GPR40 KO -hiirillä oli paaston hyperglykemia. Niistä tuli yhtä lihavia, glukoosi-intolerantteja ja insuliiniresistenttejä kuin WT-lajitovereistaan, joille annettiin HFD-ruokavaliota, ja niille kehittyi samankaltainen maksan steatoosi. Niiden paastoverenglukoosipitoisuus nousi HFD-ruokavalion aikana aikaisemmin kuin kontrollihiirillä. WT-hiirillä HFD-ruokavalion jälkeen havaittu huomattava insuliinin eritysreaktioiden lisääntyminen laskimonsisäiseen glukoosiin ja intralipidiin oli paljon vähäisempää GPR40 KO-hiirillä.

**Tulos**

Onko rasvahapporeseptorilla GPR40 rooli insuliinin erityksessä in vivo runsasrasvaisen ruokinnan jälkeen?

**Esimerkki 9.3537**

Ehdotetaan menetelmää, jolla voidaan määritellä pätevyys ysköksen preparaattimikroskopiassa haponkestävien bakteerien (AFB) määrittämiseksi tuberkuloosin diagnosoinnissa, ja määritetään pätevyyden osoittamiseen tarvittavien mikroskopioiden määrä, tulosten puhtaaksikirjoituksen laatu, lukemien eroavaisuuksien syyt (arvioija tai käytetty mikroskooppi) sekä mikroskopointitulosten luokitteluperuste, joka aiheuttaa suurimmat vaikeudet pätevyyden määrittelyssä.', 'Neljäsataa tuberkuloosin diagnosoimiseksi tehtyä ysköksen preparaattimikroskooppitutkimusta analysoitiin kuuden ammattilaisen, jotka tavallisesti lukevat/valvovat julkisissa terveydenhuollon laitoksissa tehtyjä mikroskopioita, tekemien kaksoissokkolukemien avulla. Otos ositettiin siten, että kaksoissokkolukemien luotettavuus oli vähintään 90 prosenttia, alfavirhe 5 prosenttia ja tarkkuus 3 prosenttia. Tuloksia analysoitiin käyttämällä havaittua luotettavuutta ja kappa-indeksiä.", "Tulosten puhtaaksikirjoituksessa havaittiin 13 virhettä (0,27 %). Luotettavuus parani, kun positiivisten tulosten kolme erillistä luokkaa (AFB+, AFB++ ja AFB+++) ryhmiteltiin tai kun analyysistä jätettiin pois tulokset, joista ei saatu varmuutta. Bakteerikuorman määrällinen määrittäminen oli luokitteluperuste, joka aiheutti eniten vaikeuksia pätevyyden määrittämisessä. Laadukkaampien mikroskooppien käyttö lisäsi luotettavuutta. Luotettavuusarvot vakiintuivat vasta 75 mikroskoopin lukemasta lähtien.

**Tulos**

Saavutetaanko tuberkuloosin diagnoosi menetelmällä, jolla luonnehditaan pätevyyttä ysköksen preparaattimikroskopian tulkinnassa?

**Esimerkki 9.3538**

Tutkimme seerumin hiilihappoanhydraasi 9:n kliinistä käyttökelpoisuutta tavanomaisen munuaissolusyövän mahdollisena biomarkkerina.", "Tähän tutkimukseen osallistui 91 potilasta, joilla oli tavanomainen munuaissolusyöpä, ja 32 tervettä henkilöä. Karboanhydraasi 9:n pitoisuuden mittaamiseen käytettiin entsyymisidonnaista immunosorbenttimääritystä. Seurannassa (mediaani 38 kuukautta) seurattiin potilaiden, joilla oli paikallinen tauti, varhaista uusiutumista leikkauksen jälkeen. Uusiutumattoman eloonjäämisajan käyrät laskettiin Kaplan-Meierin menetelmällä ja niitä verrattiin log-rank-testillä.", "Seerumin keskimääräinen hiilihappoanhydraasi 9 -pitoisuus potilailla, joilla oli metastasoitunut tavanomainen munuaissolusyöpä (216,68 +/- 67,02 pg/ml) tai paikallinen tavanomainen munuaissolusyöpä (91,65 +/- 13,29 pg/ml), oli merkitsevästi korkeampi kuin terveillä henkilöillä (14,59 +/- 6,22 pg/ml, p <0,001 ja p = 0,001). Keskimääräinen seerumin hiilihappoanhydraasi 9 -pitoisuus potilailla, joilla oli metastasoitunut tavanomainen munuaissolusyöpä, oli merkitsevästi korkeampi kuin potilailla, joilla oli paikallinen tauti (p = 0,004). Paikallista tautia sairastavilla potilailla, joilla oli uusiutunut tauti, seerumin hiilihappoanhydraasi 9 -pitoisuus oli merkitsevästi korkeampi kuin potilailla, joilla ei ollut uusiutunut tauti (p = 0,001). Yksimuuttuja-analyysissä seerumin hiilihappoanhydraasi 9, kasvaimen vaihe, kasvaimen aste ja kasvaimen koko olivat yhteydessä uusiutumiseen. Uusiutumattomasta eloonjäämisestä kertova käyrä osoittaa, että potilailla, joilla seerumin hiilihappoanhydraasi 9 -pitoisuus oli korkea, oli merkitsevästi korkeampi uusiutumisaste kuin potilailla, joilla seerumin hiilihappoanhydraasi 9 -pitoisuus oli matala (p = 0,001).

**Tulos**

Liittyykö seerumin hiilihappoanhydraasi 9 -taso tavanomaisen munuaissolusyövän postoperatiiviseen uusiutumiseen?

**Esimerkki 9.3539**

Näillä analyyseillä pyritään selvittämään, muokkaavatko sukupuoli ja murrosikä luun kehityksen (mallinnus ja uudelleenmuodostus) ja kyynärvarren rasvamassan välistä suhdetta.", "Tiedot kerättiin Dortmundin ravitsemuksellisen ja antropometrisen pitkittäissuunnittelututkimuksen osallistujilta (139 miestä, 157 naista, ikä = 5-19 vuotta) poikkileikkaustutkimuksessa. Tärkeimmät tulosmittarit olivat kokonaisluun ja trabekulaarisen luun mineraalitiheys (BMDtot ja BMDtrab), lujuus- ja rasitusindeksi (SSI) sekä mallinnukseen (kortikaalinen pinta-ala, CA; luukalvon ympärysmitta, CP) ja uudelleenmuodostukseen (kortikaalinen luun mineraalitiheys, BMDcort, luukalvon sisäinen ympärysmitta, CE) liittyvät parametrit, joiden suhdetta kyynärvarren poikkileikkausrasvaan (FA) ja lihasten pinta-alaan (MA) analysoitiin.', 'BMDtot korreloi FA:n kanssa murrosikäisillä miehillä (r = -0,25). BMDtrab oli päinvastoin FA:n ennustama murrosikäisillä miehillä ja naisilla (r = -0,28 vs. 0,31). FA korreloi BMDcortin (r = -0,32) ja CE:n (r = 0,26) kanssa murrosikäisillä naisilla. MA korreloi positiivisesti CA:n, CP:n ja SSI:n kanssa.

**Tulos**

Onko paikallinen kehonkoostumus yhteydessä sukupuolten välisiin eroihin kyynärvarren luun kehityksessä murrosiässä?

**Esimerkki 9.3540**

Suoliston lyhyt kylmän iskemian sietokyky on merkittävä ongelma ohutsuolen elinsiirroissa. Olemme osoittaneet, että suolistolipidien antaminen on hyödyllistä systeemisen tulehduksen, kuten sepsiksen, aikana.", "Rotille annettiin suolistoinfuusiona joko vettä tai 1 % oliiviöljyä 12 tunnin ajan. Ohutsuoli poistettiin ja säilytettiin HTK-liuoksessa jäässä. Kolme riippumatonta tarkkailijaa kiinnitti, värjäsi ja analysoi suoliston kudosnäytteen t = 0, t = 60, t = 120, t = 180, t = 240, t = 300, t = 360, t = 420 ja t = 480 minuutin kohdalla. Vauriopisteet laskettiin (0 = ei vaurioita, 1 = vähäisiä vaurioita, 2 = suuria vaurioita, 3 = rakenteen menetys) limakalvon eheydelle, limakalvon tyvikalvon eheydelle ja suolen eheydelle. Vauriopisteet annettiin, kun kaikki kolme tarkkailijaa olivat yhtä mieltä samasta tai suuremmasta vauriopisteestä.", "Kaikilla kontrollieläimillä esiintyi 60 minuutin kuluessa vähäisiä vaurioita tyvikalvon eheyden osalta, mutta vain 50 prosentilla lipidillä käsitellyistä rotista. Kaikilla kontrollirotilla sekä limakalvon että suonikalvojen eheyden osalta merkittäviä vaurioita esiintyi 300 minuutissa tai alle 300 minuutissa, mutta vain 50 prosentilla lipidillä käsitellyistä rotista. Kaikilla kontrollirotilla suonikalvojen rakenne hävisi kokonaan 480 minuutissa tai sen kuluessa, kun taas vain 50 %:lla lipidillä käsitellyistä eläimistä saavutettiin maksimaaliset vauriopisteet joko limakalvon tai suonikalvojen osalta.

**Tulos**

Lisääntyykö suoliston lipidien imeytyminen rottien ohutsuolen kylmäiskemiaan?

**Esimerkki 9.3541**

Androgeenit aiheuttavat ihmisen karvatupen taantumista parietofrontaalisessa päänahassa, mutta tarkkaa mekanismia, jolla ne tekevät sen, ei tunneta. Vaikka monet tutkijat ovat selvittäneet androgeenien vaikutusta hiusten kasvuun jyrsijöiden ja muiden eläinten avulla, osa todistusaineistosta on ristiriitaista.", "Tutkitaan androgeenien vaikutusta hiiren hiusten uusiutumiseen ja hiussykliin käyttämällä androgeenireseptorin tyrmäyshiiriä (ARKO). Menetelmät Tutkimme dihydrotestosteronin (DHT) vaikutuksia hiusten uusiutumiseen käyttämällä ARKO-hiiriä ja villityyppisiä (WT) lajitovereita, vertasimme ARKO-hiirten ja WT-lajitoverien hiussykliä histologian ja histomorfometrian avulla sekä mittasimme hiusten pituutta ja paksuutta ARKO-hiirillä ja WT-lajitovereilla.", "DHT esti WT-hiirten hiusten uusiutumista, mutta ei ARKO-lajitovereiden. Toisen hiuskauden anageenivaihe oli pidempi ARKO-hiirillä kuin niiden WT-alkutovereilla. ARKO-hiirten hiukset olivat pidemmät ja paksummat kuin niiden WT-alkutovereiden hiukset.

**Tulos**

Estääkö dihydrotestosteroni hiusten kasvua hiirillä androgeenireseptorin kautta?

**Esimerkki 9.3542**

Olemme aiemmin raportoineet, että eturauhasen kantasolut/progenitorisolut ovat keskittyneet eturauhasen kanavien proksimaaliselle alueelle ja ilmentävät kantasoluantigeenia 1 (Sca-1). Koska Wnt-signalointi on tärkeää kantasolujen ylläpidon kannalta, selvitimme, ilmentävätkö Sca-1:tä ilmentävät solut myös Axin2:ta, sillä Axin2:n ilmentyminen viittaa vahvasti aktiiviseen Wnt-signalointiin.", "Axin2-promoottorireportterihiiriä käytettiin kokovartalo- ja fluoresenssiaktivoidun solulajittelun (FACS) analyyseihin sen ilmentymisen määrittämiseksi eturauhasessa. Axin2:ta ilmentäviä soluja tutkittiin myös Sca-1:n samanaikaisen ilmentymisen varalta. Käytimme myös Wnt-signalointia aktivoivaa kemiallista BIO:ta määrittääksemme Wnt-signaloinnin vaikutukset primaaristen eturauhassolujen kasvuun in vitro.", "Osoitimme, että Axin2-ekspressiota esiintyy kaikissa lohkoissa ja että androgeenit säätelevät sitä, ja korkein Axin2-ekspressio on sivu- ja selkäeturauhasessa. Lisäksi murto-osa Axin2:ta ilmentävistä soluista ilmentää samanaikaisesti Sca-1:tä, mikä viittaa siihen, että joillakin progenitorisoluilla on aktiivinen Wnt-signalointi. Lopuksi osoitamme, että Wnt-reitin aktivoituminen voi johtaa kasvun lisääntymiseen, mikä on yhdenmukainen Wnt-signaloinnin roolin kanssa progenitorisolupopulaation ylläpitämisessä ja/tai laajentamisessa.

**Tulos**

Tunnistaako axin2-ekspressio progenitorisolut hiiren eturauhasessa?

**Esimerkki 9.3543**

HIV-1-infektioon ja sen hoitoon on yhdistetty seerumin lipidien muutoksia ja lisääntynyt sydäninfarktin riski.", "Lipoproteiinien alaluokkia mitattiin ydinmagneettisella resonanssispektroskopialla pakastetuista plasmanäytteistä, jotka otettiin Multicenter AIDS Cohort Study -tutkimukseen osallistuneilta. HIV-1-infektion, antiretroviraalisen hoidon ja muiden tekijöiden vaikutuksia mediaanipartikkelipitoisuuksiin tutkittiin kvantiiliregression avulla.", "Paastotetut näytteet tutkittiin 1082 mieheltä, joista 609 oli HIV-seronegatiivisia ja 473 HIV-1-infektoituneita miehiä. Verrattuna HIV-seronegatiivisiin miehiin antiretroviraalista hoitoa saavilla HIV-1-infektoituneilla miehillä oli aterogeeninen fenotyyppi, jossa oli enemmän erittäin pienitiheyksisiä lipoproteiinihiukkasia ja pieniä pienitiheyksisiä lipoproteiinihiukkasia ja vähemmän suuritiheyksisiä lipoproteiinihiukkasia ja suuria pienitiheyksisiä lipoproteiinihiukkasia. HIV-tartunnan saaneilla, antiretroviraalihoitoa saaneilla miehillä oli merkittävästi alhaisemmat suuren tiheyden lipoproteiinien ja pienten pienten tiheyden lipoproteiinien hiukkaspitoisuudet verrattuna HIV-seronegatiivisiin miehiin. Antiretroviraalista hoitoa saavien miesten keskuudessa aterogeeninen fenotyyppi oli voimakkain miehillä, joiden kliininen tila oli hyvä.

**Tulos**

Liittyykö antiretroviraalinen hoito aterogeeniseen lipoproteiinien fenotyyppiin HIV-1-infektoituneilla miehillä Multicenter AIDS Cohort Study -tutkimuksessa?

**Esimerkki 9.3544**

Tutkitaan mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasi 2:n (MK2) roolia ihmisen primaaristen nivelrikkoisten (OA) kondrosyyttien soluvasteen välittämisessä pro-inflammatorisille sytokiineille.", "Dominoivasti negatiivisen MK2:n toimittaminen saatiin aikaan HeLa-soluissa adenovirusinfektiolla.", "MK2:n toimitus saatiin aikaan HeLa-soluissa adenovirusinfektiolla. Solujen lämpösokkiproteiinin (HSP27) aktiivisuus määritettiin Bioplex-määrityksellä. Primaariset OA-kondrosyytit eristettiin sulattamalla ihmisen nivelrusto kollagenaasilla. Fosforyloitunut MK2 havaittiin immunoblottauksella ja immunohistologialla. Primääristen kondrosyyttien transfektio siRNA:lla saavutettiin käyttämällä kationista lipidiä ja geeniekspressio määritettiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla. Prostaglandiini E2:n (PGE2) ja matriisimetalloproteaasien (MMP) tuotanto mitattiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä.", "Dominoivan negatiivisen MK2:n yliekspressio esti HSP27:n fosforylaatiota ja vähensi merkittävästi sekä interleukiini 1:n (IL-1) beeta- että tuumorinekroositekijän (TNF) alfa-välitteistä PGE2:n vapautumista HeLa-soluissa 24 tunnin ajan. Fosforyloitunut MK2 havaittiin OA-nivelrustossa ja eristetyissä primaarisissa OA-kondrosyyteissä, joissa IL-1beta indusoi sitä. OA:n kondrosyyttien transfektio MK2:n siRNA-antisense-entsyymillä vähensi merkittävästi sekä basaalista että IL-1beta-indusoitua PGE2:n vapautumista. SiRNA-välitteinen MK2:n knockdown vähensi myös merkittävästi sekä basaalista että IL-1beta-indusoitua MMP13:n ilmentymistä ja MMP13- ja MMP3-proteiinien vapautumista, mutta sillä ei ollut vaikutusta MMP1:een.

**Tulos**

Muokkaako mitogeeni-aktivoitu proteiinikinaasi 2 ( MK2 ) keskeisiä biologisia reittejä, jotka liittyvät OA:n tautipatologiaan?

**Esimerkki 9.3545**

CD40:llä ja sen ligandilla, CD154:llä, on säätelevä rooli useissa lymfosyyttien välisissä signaalireiteissä. Hiljattain raportoitiin, että CD40:tä ilmentyy useissa pahanlaatuisissa kasvaimissa. CD40:n ilmentymisen kliinistä vaikutusta ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ei kuitenkaan ole tutkittu laajasti.", "Sata kaksikymmentäyhdeksän ei-pienisoluisen keuhkosyövän kirurgista näytettä arvioitiin immunohistokemiallisesti CD40- ja CD154-ilmentymisen osalta, ja ilmentyminen korreloi potilaiden kliinispatologisten parametrien ja lopputuloksen kanssa. Tämän jälkeen suoritettiin CD40-CD154-signaloinnin in vitro -analyysi.", "Kasvainsolujen immunohistokemiallinen värjäys vahvisti, että 67 potilasta (51,9 %) oli positiivinen CD40:n suhteen ja 76 potilasta (58,9 %) oli positiivinen CD154:n suhteen. Niiden potilaiden eloonjääminen, joiden kasvaimet olivat negatiivisia CD40:n suhteen, oli merkittävästi parempi kuin niiden potilaiden eloonjääminen, joiden kasvaimet olivat positiivisia CD40:n suhteen (P = .0004). Monimuuttuja-analyysi Coxin regressiomallilla osoitti, että CD40:n ilmentyminen syöpäsoluissa on riippumaton, epäsuotuisa ennustetekijä (riskisuhde 1,855; P = .0403). Käyttämällä in vitro juxtacrine-kasvutekijämääritystä LK2-solujen (CD40-positiiviset/CD154-negatiiviset) kasvua kiihdyttivät CD154-positiiviset syöpäsolut, kuten PC10-solut (CD40-negatiiviset/CD154-positiiviset), juxtacrine-mekanismin avulla.

**Tulos**

Korreloiko CD40:n nouseva säätely, jolla on juxtakriininen aktiivisuus ihmisen ei-pienissä keuhkosyöpäsoluissa, huonon ennusteen kanssa?

**Esimerkki 9.3546**

Toisen perheen kliinisten ja geneettisten ominaisuuksien kuvaaminen, jossa esiintyy hiljattain kuvattua resessiivistä oireyhtymää, jolle on ominaista posteriorinen mikrotalmio, retiniitti pigmentosa, foveoschisis ja näköhermon drusen.", 'Observational case report.', 'Three affected subjects and one healthy sibling from a consanguineous marriage from Spain were studied.', 'Tutkittiin kolmea sairastunutta henkilöä ja yhtä tervettä sisarusta, jotka olivat syntyneet Espanjasta. Kullekin tehtiin täydelliset silmätutkimukset, mukaan lukien A- ja B-moodin ultraäänitutkimus (US), sähköretinografia (ERG), fluoresceiiniverkkoangiografia (FA) ja optinen koherenssitomografia (OCT). Geneettiseen analyysiin sisältyi koko MFRP-geenin polymeraasiketjureaktiomonistus ja suora nukleotidisekvensointi.", "Kaikilla kolmella sairastuneella sisaruksella oli silmän takaosan kahdenvälinen lyheneminen, johon liittyi korkea hyperopia ja normaalit etusegmentin mitat. Paras korjattu näöntarkkuus vaihteli 20/200:sta 20/60:een. Silmänpohjan tähystys, ERG ja FA sopivat yhteen retiniitti pigmentosan kanssa, ja B-mode-ultraäänitutkimuksessa havaittiin näköhermon drusenia. OCT-analyysi osoitti verkkokalvon ulomman kerroksen skissiä, jossa ei ollut foveaalista kuoppaa. Oireyhtymä periytyy autosomaalisesti resessiivisesti. Molekyylianalyysi paljasti uuden homotsygoottisen 1-bp:n deletion (c.498delC) MFRP:n eksonissa 5, mikä ennusti ennenaikaisesti typistynyttä proteiinia (P166fsX190). Terve sisar osoittautui mutaation kantajaksi.

**Tulos**

Vahvistaako uusi mutaatio, että MFRP on geeni, joka aiheuttaa nanoftalmo-renititis pigmentosa-foveoschisis-optisen levyn drusen-oireyhtymän?

**Esimerkki 9.3547**

Parodontaaliligamentin (PDL) solut ilmentävät estrogeenireseptoreita, mutta estrogeenin toiminnallista merkitystä bakteeriendotoksiineille altistuvissa PDL-soluissa ei tunneta. Tässä tutkimuksessa selvitetään, vaikuttaako tulehduksen edistäjä lipopolysakkaridi (LPS) PDL-solujen interleukiini-6:n (IL-6), monosyyttien kemoattraktanttiproteiini-1:n (MCP-1) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) tuotantoon ja/tai PDL-solujen normaaleihin toiminnallisiin ominaisuuksiin, kuten kollageenisynteesiin ja solujen lisääntymiseen, ja moduloiko estrogeeni LPS:n vaikutuksia.", "PDL-soluja saatiin premolaareiden parodontaaliligamentista. PDL-soluja käsiteltiin Escherichia coli LPS:llä estrogeenin (17beta-estradioli, E2) puuttuessa tai läsnä ollessa. IL-6:n, MCP-1:n ja CRP:n solupitoisuudet määritettiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). Kollageenisynteesi määritettiin l-[3H]proliinin sisällyttämisellä. Solujen proliferaatiota arvioitiin DNA-synteesiä mittaamalla [3H]tymidiini-inkorporaation avulla.", "LPS-stimulaatio (500 ng/ml-10 mikrog/ml) lisäsi IL-6:n tuotantoa pitoisuudesta riippuvalla tavalla. Pienemmällä LPS-pitoisuudella (100 ng/ml) ei ollut vaikutusta. LPS:n aiheuttamaa IL-6:n stimulaatiota ei kumottu fysiologisesti korkealla E2-pitoisuudella (100 nM). LPS lisäsi myös MCP-1:n tuotantoa, johon E2 ei vaikuttanut. Pelkällä E2-käsittelyllä ei ollut vaikutusta IL-6:een eikä MCP-1:een. LPS-stimulaatiolla ei ollut vaikutusta CRP:hen. LPS ei vaikuttanut kollageenisynteesiin eikä solujen proliferaatioon, mikä kuvastaa PDL-solujen normaaleja fysiologisia ominaisuuksia.

**Tulos**

Kumoaako estrogeeni lPS:n indusoiman MCP-1:n ja IL-6:n tuotannon ihmisen parodontaaliligamenttisoluissa?

**Esimerkki 9.3548**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on arvioida, onko tarpeen poistaa kaikki radioaktiiviset vartijaimusolmukkeet (SLN), joita ei ole nähty lymfoskoosikuvauksessa, jotta rintasyöpäpotilaat voidaan luokitella tarkasti.", "Maaliskuusta 1999 maaliskuuhun 2006 SLN-biopsia tehtiin 461 potilaalle. Kaikille potilaille annettiin vain radioisotooppia. Kaikille potilaille tehtiin lymfoskoosigrafia. Poistettujen SLN:ien keskimääräinen lukumäärä oli 2,1 (vaihteluväli 1-15).", "SLN oli positiivinen 133 potilaalla (28,8 %). Lymfoskintigrafia ennusti tarkasti leikkauksen aikana tunnistettujen SLN:ien määrän 243 potilaalla (52,7 %). Intraoperatiivisesti tunnistettuja SLN:iä oli 175 potilaalla (37,9 %) enemmän kuin lymfosintigrafiassa havaittiin. Näistä 175 potilaasta 11:llä (6,2 %) ylimääräiset intraoperatiivisesti tunnistetut SLN:t sisälsivät etäpesäkkeitä. Injektion tyyppi, toisen injektion tarve, kasvaimen sijainti ja ikä eivät olleet tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä ylimääräisiin positiivisiin SLN:iin, jotka tunnistettiin intraoperatiivisesti ja joita ei nähty lymfoskoosi-intigrafiassa.

**Tulos**

Parantaako kaikkien radioaktiivisten vartijasolmukkeiden poistaminen rintasyövässä positiivisten vartijasolmukkeiden havaitsemista?

**Esimerkki 9.3549**

MR-kuvantamisen parametrit ovat keskeisessä asemassa lannerangan selkärangan ahtauman (LSS) diagnosoinnissa, ja ne ovat tärkeä väline kliinisessä päätöksenteossa. MR-kuvantamisen tärkeydestä huolimatta MR-parametrien, objektiivisen kävelyanalyysin ja lannerangan selkärankasenoosipotilaiden kliinisen oireilun välisestä korrelaatiosta tiedetään vain vähän.", "Tähän tutkimukseen otettiin mukaan 63 klinikkamme potilasta, joilla oli oireinen lannerangan selkärankasenoosi, joka johti neurogeeniseen klaudikaatioon, selkeästi määriteltyjen sisäänotto- ja poissulkukriteerien mukaisesti. Kliiniset parametrit, masennustila (CES-D), subjektiivinen selän toimintakyky (FFbH-R) ja absoluuttinen kävelymatka (juoksumatolla suoritettu kävelyanalyysi) arvioitiin kvantitatiivisesti korreloiden röntgenkuvista ja magneettikuvauksista saatujen morfologisten tietojen kanssa selkärangan ahtauman ja kliinisen vaivan yhteenkuuluvuuden määrittämiseksi.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 63 peräkkäistä potilasta, joiden mediaani-ikä oli 68 vuotta ja keskivartalolihavuusindeksi 28. Keskimääräinen FFbH-R-pistemäärä oli 44 prosenttia. Masennustilan keskiarvo oli 13,6. Objektiivisesti mitattujen kävelymatkojen keskiarvo oli 172 metriä, kunnes potilaat lopettivat kävelyn jalkakivun vuoksi. Objektiivisesti mitatun ja subjektiivisesti arvioidun kävelymatkan välillä havaittiin merkittävä ero. Duraaliputken keskimääräinen poikkipinta-ala oli L1/2:ssa 113 mm2, L2/3:ssa 94 mm2, L3/4:ssä 73 mm2, L4/5:ssä 65 mm2 ja L5/S1:ssä 93 mm2. Kaikkien segmenttien duraaliputken keskimääräinen kokonaispoikkipinta-ala ei korreloinut objektiivisesti mitatun kävelymatkan kanssa. Bivariaattianalyysissä havaittiin kuitenkin, että BMI (tau b = -0,194), toiminnallinen selkäkapasiteetti (tau b = -0,225) ja duraaliputken poikkileikkauspinta-ala L1/2:ssa (tau b = -0,188) korreloivat merkitsevästi objektiivisesti mitatun kävelymatkan kanssa.

**Tulos**

Korreloiko kävelyanalyysi kliinisten ja magneettikuvausparametrien kanssa potilailla, joilla on oireinen lannerangan selkärangan ahtauma?

**Esimerkki 9.3550**

Haimasyöpä on erittäin aggressiivinen pahanlaatuinen sairaus, ja tehokkaat hoitovaihtoehdot puuttuvat edelleen suurelta osin. Kasvainsolujen ja ympäröivien stroomaelementtien, esimerkiksi mononukleaaristen solujen, välisten vuorovaikutusten merkitys kemoresistenssille on tunnustettu yhä enemmän. Lisäksi syklooksygenaasi-2:n uskotaan olevan tärkeä kemoresistenssin välittäjä useissa pahanlaatuisissa kasvaimissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia mononukleaaristen solujen roolia haimasyövän kemoresistenssissä.", "Ihmisen histiosyyttistä lymfoomaa U937-soluja erilaistettiin makrofagin kaltaisiksi soluiksi. U937-konditoidun väliaineen vaikutus lääkkeiden aiheuttamaan haimasyöpäsolujen apoptoosiin mitattiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä. Interleukiini-1beta:n ja syklo-oksygenaasi-2:n vaikutusta arvioitiin spesifisillä reseptoriantagonisteilla ja -inhibiittoreilla. Myös solunulkoisen signaalin säätelemän ERK1/2-reitin (ERK1/2) merkitys määritettiin.", "U937-konditionoitu elatusaine suojasi haimasyöpäsoluja lääkkeiden aiheuttamalta apoptoosilta.", "U937-konditionoitu elatusaine suojasi haimasyöpäsoluja lääkkeiden aiheuttamalta apoptoosilta. Interleukiini-1-reseptorin antagonisti ja syklo-oksygenaasi-2:n estäjä poistivat tämän suojavaikutuksen. U937-konditoitu elatusaine ja interleukiini-1-beeta stimuloivat syklo-oksygenaasi-2:n ilmentymistä ja prostaglandiini E(2)-tuotantoa haimasyöpäsoluissa, mikä välittyi ERK1/2-reitin aktivoitumisen kautta. Haimasyövän solujen transfektio syklooksygenaasi-2:lla lisäsi resistenssiä lääkkeiden aiheuttamaa solukuolemaa vastaan.

**Tulos**

Aiheuttaako mononukleaarisoluista peräisin oleva interleukiini-1-beeta haimasyövän solujen kemoresistenssin syklo-oksygenaasi-2:n säätelyn kautta?

**Esimerkki 9.3551**

Vakaa polyamiinihomeostaasi on tärkeä solujen selviytymisen ja uudistumisen kannalta. Kokeelliset tutkimuksemme ovat osoittaneet, että spermidiinin ja spermiinin katabolia putressiiniksi liittyy haimatulehduksen kehittymiseen. Selvitimme polyamiinikatabolian patogeneettistä roolia tutkimalla metyloidun polyamiinianalogin vaikutusta taurodeoksisykolaatin aiheuttamaan akuuttiin kokeelliseen haimatulehdukseen.", "Akuutti haimatulehdus aiheutettiin infuusiolla natriumtaurodeoksisykolaattia (2 %) haimakanavaan. Bismetyylispermiiniä (Me(2)Spm) annettiin esihoitona ennen haimatulehduksen induktiota tai hoitona haimatulehduksen induktion jälkeen. Näennäisoperaatio sisälsi ainoastaan laparotomian. Haimakudoksesta ja verestä otettiin näytteet 24 ja 72 tunnin kuluttua taurodeoksisikolaatti-infuusion jälkeen, ja niistä tutkittiin haimatulehduksen vaikeusaste (seerumin amylaasiaktiivisuus, haiman vesipitoisuus ja histologia) ja polyamiinikatabolia, joka käsittää spermidiini/spermiini N(1)-asetyltransferaasi (SSAT) -aktiivisuuden sekä spermidiini-, spermiini- ja putressiinipitoisuudet haimassa.', 'Natriumtaurodeoksikolaatin aiheuttama akuutti haimatulehdus ilmenee seerumin amylaasi- ja haiman vesipitoisuuden lisääntymisenä, leukosytoosina ja haiman akinosolujen nekroosina. SSAT:n aktiivisuus lisääntyi merkittävästi yhdessä haiman putressiinin/spermidiinin ja putressiinin/spermiinin suhteiden lisääntymisen kanssa 24 tunnin kohdalla, mikä viittaa SSAT:n aiheuttamaan polyamiinikataboliaan. Haiman vesipitoisuus ja nekroosi vähenivät merkittävästi Me(2)Spm-hoidon vaikutuksesta 24 tunnin kuluttua, mutta eivät 72 tunnin kuluttua, jolloin polyamiinihomeostaasi oli palautunut ja haimatulehdus oli edennyt.

**Tulos**

Parantaako polyamiinianalogi bismetyylispermiini taurodeoksisykolaatin intraduktaalisen infuusion aiheuttamaa vaikeaa haimatulehdusta?

**Esimerkki 9.3552**

Vatsaontelon sisäisen paiseen muodostumisen ehkäisy on tärkeä tavoite sekundaarisen peritoniitin hoidossa. Fibrinolyyttinen hoito voi olla tässä suhteessa tehokasta. Rekombinanttisen kudosplasminogeeniaktivaattorin (rtPA) ja urokinaasin tehoa verrataan prekliinisessä mallissa peritoniitin kirurgisessa hoidossa.", "Peritoniitti indusoitiin vatsaontelonsisäisellä bakteerihaasteella urospuolisille Wistar-rotille. Leikkaus tehtiin 1 tunnin kuluttua. Neljää ryhmää (n = 20) hoidettiin yhdellä seuraavista: rtPA, urokinaasi, streptokinaasi (negatiivinen proteiinikontrolli) tai suolaliuos. Veriviljelyt otettiin 6 ja 24 tunnin kuluttua; solulaskenta ja sytokiinimittaukset tehtiin vatsakalvonesteestä 1, 3 ja 5 päivän kuluttua. Viiden päivän kuluttua eläimet lopetettiin ja vatsakalvon sisäinen paiseiden muodostuminen analysoitiin.", "Sekä rtPA että urokinaasi vähensivät voimakkaasti (> 75 %) ja merkitsevästi (P < .05) paiseiden muodostumista ilman kielteisiä sivuvaikutuksia. Verenvuotokomplikaatioita ei havaittu. Fibrinolyyttinen hoito muutti vatsakalvon sisäistä solujakaumaa (vähemmän neutrofiilejä ja enemmän makrofageja), mutta se ei muuttanut olennaisesti interleukiini-6:n ja interleukiini-10:n (ajan myötä laskevia) tai tuumorinekroositekijä-\*:n (ajan myötä nousevia) pitoisuuksia.

**Tulos**

Estävätkö sekä kudostyypin plasminogeeniaktivaattori että urokinaasi intraabdominaalisen abskessin muodostumisen peritoniitin kirurgisen hoidon jälkeen rotalla?

**Esimerkki 9.3553**

Maksan iskemia ja kolestaasi, jotka molemmat on tunnistettu oksidatiivisen stressin riskitekijöiksi, yhdessä mahdollisesti lisäävät postiskeemistä reperfuusiovauriota (I/R). Preoperatiivinen sappitiehyen tyhjennys lievittää oksidatiivista stressiä, ja siksi se vaikuttaa kannatettavalta toimenpiteeltä kolestaattisilla potilailla, joille tehdään suuri maksan resektio.", "Arvioida sappitiehyen dekompression vaikutusta I/R-vaurioon rotan reversiibelissä sappitiehyen ligaatiomallissa (BDL).", "Urospuoliset Wistar-rotat satunnaistettiin kolmeen ryhmään. Ensimmäiselle ryhmälle tehtiin 30 minuutin osittainen maksan iskemia 7 päivän BDL:n jälkeen; toiselle ryhmälle tehtiin sisäinen tyhjennys (ID) 7 päivän BDL:n jälkeen ja 5 päivän kuluttua niille tehtiin osittainen maksan iskemia. Viimeiselle ryhmälle (kontrollieläimet) tehtiin 2 näennäislaparotomiaa ja sen jälkeen iskeeminen. Tulehdusreaktio (interleukiini [IL]-6, IL-10, GRO/KC ja interferoni-gamma), maksavaurio ja oksidatiivinen stressi arvioitiin 24 tunnin reperfuusion aikana.", "Kolestaattiset rotat osoittivat ID- ja kontrolliryhmiin verrattuna merkittävästi lisääntynyttä I/R-vauriota transaminaasien vapautumisen, histologisen vammapistemäärän ja neutrofiilien infiltraation perusteella. Plasman IL-6, IL-10 ja GRO/KC (CXC-kemokiini) olivat merkittävästi lisääntyneet BDL-ryhmässä (P < .05 verrattuna kontrolliin ja ID:hen). Lisäksi maksan antioksidanttikapasiteetti laski voimakkaasti BDL-ryhmässä (P < .01 vs. kontrolli ja ID). ID-ryhmässä ei havaittu merkittäviä eroja useimpien parametrien osalta verrattuna kontrolliryhmään.

**Tulos**

Vaimentaako sappitiehyeiden tyhjennys postiskeemistä reperfuusiovauriota kolestaattisessa rotan maksassa?

**Esimerkki 9.3554**

Vapaiden rasvansiirtojen eloonjäämisprosentti on arvaamaton, mikä saattaa riippua isäntäpohjan verisuonistosta. Tämän vuoksi kirjoittajat olettivat, että kasvutekijöiden läsnäolo verihiutaleilla rikastuneessa plasmassa (PRP) voi parantaa vapaan rasvansiirteen selviytymistä.", "Vapaat rasvansiirteet ja autologinen PRP otettiin terveeltä naiselta ja käsiteltiin Coleman-tekniikalla ja Medtronic Magellan -järjestelmällä. Kokeessa oli kaksi 12 alastoman hiiren ryhmää, joissa kummassakin ruiskutettiin vapaita rasvansiirtoja päänahkaan. Koeryhmässä yhdistettiin 0,8 ml vapaata rasvansiirrettä ja 0,2 ml PRP:tä. Kontrolliryhmässä yhdistettiin 0,8 ml vapaata rasvatransplanttia ja 0,2 ml normaalia suolaliuosta. Hiiret lopetettiin 16 viikon kuluttua, ja rasvansiirteet poistettiin ja niiden paino ja tilavuus mitattiin. Histologia tehtiin Oil Red O -värjäyksellä. Ryhmien välinen painon ja tilavuuden tilastollinen analyysi tehtiin riippumattomien näytteiden T-testillä (SPSS v11). Mann-Whitneyn testiä käytettiin vertaamaan kuuden histologisen parametrin sijoittumista kahden ryhmän välillä.", "Keskimääräinen paino ja tilavuus koehaarassa olivat 0,503 g ja 0,545 ml.", "Kokeellisen haaran keskimääräinen paino oli 0,503 g ja tilavuus 0,545 ml. Kontrolliryhmän keskimääräinen paino oli 0,500 g ja tilavuus 0,541 ml. Paino, tilavuus ja histologiset parametrit eivät olleet tilastollisesti merkitseviä näiden kahden ryhmän välillä. Kummastakin ryhmästä kuoli yksi hiiri tuntemattomasta syystä.

**Tulos**

Eikö verihiutaleilla rikastetulla plasmalla ole vaikutusta vapaan rasvansiirteen eloonjäämisikään alastomassa hiiressä?

**Esimerkki 9.3555**

Huono sähkönlaatu (likainen sähkö) on yleistä erityisesti kouluissa, joissa on loisteputkivaloja ja tietokoneita. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että sähkönlaadun ja oppilaiden käyttäytymisen/opettajien terveyden välillä on yhteys.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, voivatko verkkojohtosuodattimet vähentää likaista sähköä kouluympäristössä, ja dokumentoida muutokset opettajien ja oppilaiden terveydessä ja käyttäytymisessä.", "Asensimme Graham Stetzer -suodattimia ja tyhjiä suodattimia ja mittasimme sähkönlaatua kolmessa minnesotalaisessa koulussa. Opettajat täyttivät päivittäin kyselylomakkeen, joka koski heidän terveyttään ja oppilaidensa käyttäytymistä 8 viikon ajan. Opettajat eivät tienneet, mitkä suodattimet oli asennettu milloinkin (yksisokkotutkimus).", "Likaisen sähkön määrä väheni yli 90 prosenttia kolmessa koulussa, ja tänä aikana opettajien terveys parani samoin kuin oppilaiden käyttäytyminen yläasteella ja ala-asteella. Päänsärky, yleinen heikkous, silmien/suun kuivuminen, kasvojen punoitus, astma, ihoärsytykset, yleinen mieliala, mukaan lukien masennus ja ahdistuneisuus, paranivat merkittävästi henkilökunnan keskuudessa. Osallistuneista 44 opettajasta 64 %:n terveydentila parani, 30 %:n huononi ja 6 %:n terveydentila ei muuttunut. Yläkoulun oppilaiden käyttäytyminen ei parantunut, mutta ala- ja yläkoulun oppilaat olivat aktiivisempia luokassa, herkempiä ja keskittyneempiä, heillä oli vähemmän terveysvaivoja ja heidän yleinen oppimiskokemuksensa oli parempi.

**Tulos**

Vaikuttaako sähkön laatu opettajien hyvinvointiin ja oppilaiden käyttäytymiseen kolmessa Minnesotan koulussa?

**Esimerkki 9.3556**

Arvioidaan takautuvasti karotissisäisen verenvuodon (IPH), joka osoittaa plakin epävakautta, ja aivojen valkean aineen hyperintensiivisten leesioiden (WMHL) välistä suhdetta käyttämällä potilaan sisäistä mallia.", "Kaikki potilaat antoivat kirjallisen tietoon perustuvan suostumuksen alkuperäisiä magneettitutkimuksia varten, ja laitoksen arviointilautakunta ja paikallinen tutkimuseettinen toimikunta luopuivat alkuperäisestä tietoon perustuvasta suostumuksesta yhdistettyä analyysia varten. Kaikkiaan 190 potilaalle, joilla oli oireinen kaulavaltimotauti, tehtiin aivojen nestevaimennettu inversiovärinän palautuskuvaus ja kaulavaltimoiden T1-painotteinen magneettikuvaus, joka oli rasvasuppressoitu mustalla verellä. Periventrikulaaristen leesioiden, subkortikaalisten leesioiden ja WMHL:n kokonaismäärät laskettiin ja niitä verrattiin eri aivopuoliskojen välillä suhteessa oireisiin ja IPH:hen, ja niiden yhteisvaikutukset laskettiin ja niitä verrattiin käyttämällä toistettujen mittausten kolmitekijäistä monimuuttuja-analyysiä.", "Kun 12 potilasta oli suljettu pois, jäljelle jäi 178 potilasta (116 miestä, 62 naista; keski-ikä 70,2 vuotta +/- 8,6 [keskihajonta]). WMHL:n tilavuudessa ei ollut merkittävää eroa oireisten ja oireettomien aivopuoliskojen välillä, eikä WMHL:n tilavuus ollut yhteydessä kaulavaltimon ahtauman asteeseen. Karotiksen IPH:n esiintyminen vaikutti merkitsevästi interhemisfääriseen WMHL-eroon (Wilksin lambda-testi, F = 9,95; df = 3; P < .001). Univariaattianalyysi osoitti suurempia kokonais- ja periventrikulaarisia WMHL-tilavuuksia (P < .05) potilailla, joilla oli ipsilateraalinen IPH.

**Tulos**

Liittyvätkö aivojen valkean aineen hyperintensiteetit kaulavaltimon sisäiseen verenvuotoon?

**Esimerkki 9.3557**

Plasminogeeniaktivaattori-1:n (PAI-1) on osoitettu lisääntyvän perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) jälkeen. Ei ole tarkkaan määritelty, ovatko PAI-1:n lisääntymisen lähteenä aktivoituneet verihiutaleet, paikallinen trauma, johon liittyy verisuonisolujen aktivoituminen, vai akuutin vaiheen vaste. Siksi tutkimme, voiko voimakas verihiutaleiden esto muuttaa PAI-1-tasoja tai liittyykö PAI-1:n nousu akuutin vaiheen proteiiniin C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP).", "Mukana oli 51 potilasta, joilla oli vakaa angina pectoris ja joille tehtiin elektiivinen PCI, johon liittyi stentin istutus. Tutkimusajankohtana rutiininomainen esihoito klopidogreelillä ennen PCI:tä ei ollut vakiohoito, vaan se jätettiin lähettävän kardiologin harkintaan. Vertailimme 17 stabiilia angina pectorista sairastavaa potilasta, joita ei esikäsitelty klopidogreelillä mutta jotka saivat 300 mg:n latausannoksen välittömästi stentin istutuksen jälkeen, iän, sukupuolen ja tupakoinnin mukaan 34 potilaaseen, jotka saivat klopidogreelia vähintään 12-24 tuntia ennen PCI:tä. Verinäytteet PAI-1:n, t-PA:n ja CRP:n mittaamista varten otettiin välittömästi ennen toimenpidettä ja 24 tuntia sen jälkeen.", "PAI-1:n ja t-PA:n aktiivisen antigeenin plasmapitoisuudet ennen PCI:tä eivät eronneet toisistaan potilailla, jotka saivat klopidogreelin esikäsittelyn, ja potilailla, jotka eivät saaneet sitä. Kun PCI aiheutti merkittävän PAI-1-tasojen nousun potilailla, joilla ei ollut esikäsittelyä (p<0,05), toimenpiteellä ei ollut vaikutusta PAI-1-aktiivisen antigeenin pitoisuuksiin klopidogreelilla esikäsitellyillä potilailla. Tämä johti siihen, että plasman PAI-1-pitoisuudet laskivat merkittävästi 24 tuntia PCI:n jälkeen potilailla, joilla oli esikäsittely (p<0,05). CRP:llä ei ollut yhteyttä toimenpidettä edeltäviin tai sen jälkeisiin PAI-1-tasoihin.

**Tulos**

Kumoaako klopidogreelin esikäsittely PAI-1:n lisääntymisen sepelvaltimoiden stenttiimplantaation jälkeen?

**Esimerkki 9.3558**

Kasvainnaekroositekijä-alfa-hoitojen (TNF-alfa) teho nivelreumassa on johtunut pääasiassa TNF-alfa:n neutraloinnista. TNF-alfa-vasta-aineiden antitransaktiohoidot voivat myös indusoida muita mekanismeja, kuten immuunisolujen apoptoosia, joka on heikentynyt RA:ssa. Tutkimuksemme tavoitteena oli tutkia, voivatko TNF-alfa-estäjät indusoida apoptoosia in vitro RA-potilaiden perifeerisen veren lymfosyyteissä.", "24:ltä RA-potilaalta ja 18:lta terveeltä luovuttajalta eristettyjä perifeerisen veren mononukleaarisia soluja (PBMC) inkuboitiin TNF-alfa-vasta-aineilla, infliksimabilla tai etanerseptillä, 48 tunnin ajan verrattuna siihen, että ei käytetty mitään ainetta, ja mukaan lukien isotyypillinen kontrolli. Apoptoosi havaittiin ja kvantifioitiin fosfatidyyliseriinin ulkoistumisen annexin V -merkinnällä sytofluorometristä analyysia käyttäen ja sitä verrattiin PBMC:n TNF-alfa-tuotantoon in vitro.", "Terveillä luovuttajilla indusoitunutta apoptoosia havaittiin 0,3-3,8 %:lla lymfosyyteistä molemmilla hoidoilla. RA-potilailla hoito indusoi lymfosyyttien apoptoosia 17 potilaalla 24:stä, ja annexin V-positiivisten lymfosyyttien osuus vaihteli 0,1 prosentista 25 prosenttiin. Näistä 17 RA-potilaasta 11 potilaalla (46 %) havaittiin merkittävää in vitro -lymfosyyttien apoptoosia (> 4 %) verrattuna terveisiin luovuttajiin (p < 0,01). Anti-TNF-alfa-vasteen vaihtelu RA-populaation sisällä ei riippunut TNF-alfa-synteesistä tai taudin aktiivisuudesta.

**Tulos**

Ovatko nivelreumapotilaiden perifeerisen veren lymfosyytit eri tavoin herkkiä kasvainnaekroositekijä-alfa-hoidon aiheuttamalle apoptoosille?

**Esimerkki 9.3559**

Kantasolutekijällä (SCF) on tunnettuja proliferatiivisia vaikutuksia hematopoieettisiin soluihin. SCF:llä on vaikutuksia myös muiden solutyyppien erilaistumiseen ja proliferaatioon. Interleukiini-6:lla (IL-6) ja tuumorinekroositekijä (TNF)-alfalla on proliferatiivisia vaikutuksia maksassa. Laboratoriossamme hiljattain tehdyissä tutkimuksissa SCF:n hepatoproliferatiiviset vaikutukset on yhdistetty IL-6:n vaikutuksiin ja osoitettu, että IL-6:n aiheuttama hepatosyyttien proliferaatio riippuu ainakin osittain SCF:stä. Oletamme nyt, että myös TNF-alfa:n hepatoproliferatiiviset vaikutukset ovat riippuvaisia SCF:stä.", "Hiiren primaarisilla hepatosyyteillä tehdyt in vitro -tutkimukset osoittavat, että TNF-alfa indusoi SCF:ää; SCF:n vasta-ainekäsittely tässä systeemissä estää TNF-alfa:n indusoimaa hepatosyyttien proliferaatiota, mikä viittaa siihen, että TNF-alfa:n indusoima hepatosyyttien proliferaatio on myös SCF:stä riippuvainen. Lisäksi tehtiin in vivo -kokeet, joissa villityyppisille ja/tai TNF-alfa-reseptori-1:n tyrmäyshiirille (TNFR1(-/-)) tehtiin 70 prosentin hepatektomia tai näennäislaparotomia. TNFR1(-/-)-hiirillä tiedetään olevan viivästynyt maksan uusiutuminen osittaisen hepatektomian jälkeen. Alkuperäiset kokeet osoittivat, että SCF-reseptori c-kit säätyy ylöspäin osittaisen hepatektomian jälkeen villityyppisillä hiirillä, mikä korostaa entisestään tämän järjestelmän merkitystä maksamassan palautumisessa. SCF:n antaminen TNFR1(-/-)-hiirille osittaisen hepatektomian yhteydessä palauttaa hepatosyyttien proliferaation normaaliksi. Lisäksi SCF:n antaminen TNFR1(-/-)-hiirille ennen hepatektomiaa lisää fosfotyrosiinisignaalinmuuntimen ja -aktivaattorin (p-stat-3) tasoja, mikä viittaa siihen, että SCF:n aiheuttama hepatosyyttien proliferaation lisääntyminen voi olla myös stat-3:n välittämää.

**Tulos**

Ovatko kantasolutekijä ja sen reseptori , c-kit , tärkeitä hepatosyyttien proliferaatiolle villityyppisissä ja tuumorinekroositekijän reseptori-1:n tyrmäävissä hiirissä 70 % hepatektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.3560**

Suolistokuljetuksissa on selvä vuorokausirytmi. Tämän taustalla olevien mekanismien ymmärtäminen voi paljastaa uusia terapeuttisia strategioita suoliston toiminnan muokkaamiseksi diabeteksen ja lihavuuden kaltaisissa sairauksissa sekä lyhytkestoisen suolen oireyhtymässä. Vaikka vuorokausirytmejä on dokumentoitu runsaasti useiden suoliston kuljettajien osalta, transepiteliaalisen kuljetuksen monimutkaisuus on estänyt glukoosinoton rytmityksen lopullisen osoittamisen yhdelle kuljettajalle. Tämän puutteen korjaamiseksi arvioimme ajallisia muutoksia Na(+)/glukoosi-kotransporterin SGLT1:n välittämässä glukoosin kuljetuksessa.", "SGLT1:n ilmentymistä arvioitiin neljänä ajankohtana päivän aikana: ZT3, ZT9, ZT15 ja ZT21 (ZT, Zeitgeber-aika; valot päällä ZT0:ssa; n = 8 / aika). SGLT1-aktiivisuus, joka on määritelty glukoosin ottona, joka on herkkä spesifiselle SGLT1-inhibiittorille floridsiinille, mitattiin evertoiduista suolihylsyistä. Sglt1-ekspression muutokset arvioitiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (PCR) ja immunoblottauksella.", "Glukoosin otto oli merkittävästi suurempaa ZT15:ssä jejunumissa (P < 0,05 vs. ZT3). Kloridsiini vähensi glukoosinottoa merkittävästi ja poisti kokonaan sen rytmisyyden. Sglt1:n mRNA-tasot olivat merkitsevästi suuremmat ZT9:ssä ja ZT15:ssä jejunumissa ja ileumissa (P < 0,05 vs. ZT3), kun taas SGLT1-proteiinitasot olivat merkitsevästi suuremmat ZT15:ssä jejunumissa (P < 0,05 vs. ZT3).

**Tulos**

Välittääkö glukoosinoton vuorokausirytmi natrium-glukoosi-kotransporterin ( SGLT1 ) ilmentymisen ajallista jaksollisuutta?

**Esimerkki 9.3561**

Hox-transkriptiotekijät muokkaavat elinten morfogeneesiä ohjaavia signaalireittejä ja ylläpitävät solujen kohtaloa ja erilaistumista aikuisilla. Hox-ekspression säätelyssä keskeinen retinoidien signalointi on muuttunut keuhkojen hypoplasiassa. Tietoa Hox-proteiinien kuvioidusta ilmentymisestä keuhkojen normaalissa kehityksessä ja keuhkojen hypoplasiassa on vain vähän. Tavoitteenamme oli selvittää, miten keuhkojen hypoplasia muuttaa Hoxa5-, Hoxb4- ja Hoxb6-proteiinien ajallista, spatiaalista ja soluvälitteistä ilmentymistä verrattuna keuhkojen normaaliin kehitykseen.", "Ajallista, spatiaalista ja soluvälitteistä Hoxa5:n, Hoxb4:n ja Hoxb6:n ilmentymistä tutkittiin normaaleissa (hoitamattomissa) ja nitrofeenin aiheuttamissa hypoplasia- eli hypoplastisissa (NT-PH-) keuhkoissa 13. tiineyspäivästä alkaen.5, 16 ja 19 sikiöistä ja vastasyntyneistä käyttäen Western blot -menetelmää ja immunohistokemiaa.", "Proteiinitasojen sekä spatiaalisten ja solujen Hox-ekspressiomallien muutokset NT-PH-keuhkoissa olivat johdonmukaisia viivästyneen keuhkojen kehityksen kanssa. Kullekin Hox-proteiinille havaittiin erillisiä proteiini-isoformeja. Hoxa5- ja Hoxb6-proteiinien isoformien ilmentymistasot muuttuivat kehityksen myötä ja muuttuivat edelleen NT-PH-keuhkoissa. Normaaleihin keuhkoihin verrattuna GD19- ja vastasyntyneiden NT-PH-keuhkoissa Hoxb6:n määrä väheni ja Hoxa5:n ja Hoxb4:n määrä lisääntyi. Hoxa5:n solulokalisoituminen muuttui normaaleissa keuhkoissa aikaisemmin mesenkiimistä epiteeliksi. Hoxb4:ää ilmentyi mesenkyymi- ja epiteelisoluissa koko kehityksen ajan. Hoxb6 säilyi pääasiassa mesenkyymisoluissa distaalisten hengitysteiden ympärillä.

**Tulos**

Ovatko Hoxa5-, Hoxb4- ja Hoxb6-proteiinien ainutlaatuiset spatiaaliset ja soluväliset ilmentymismallit normaalisti kehittyvissä hiiren keuhkoissa muuttuneet keuhkojen hypoplasian yhteydessä?

**Esimerkki 9.3562**

Tutkia terapeuttisen hypotermian vaikutusta aivolisäke-lisämunuaisakselin ennustearvoon koomassa olevilla potilailla sydänpysähdyksen jälkeen.", "Prospektiivinen havainnointitutkimus erään yliopiston ja siihen liittyvän aluesairaalan teho-osastoilla.", "Kaksikymmentäyhdeksän peräkkäistä potilasta, jotka olivat koomassa sydänpysähdyksen jälkeen, jotka otettiin teho-osastolle ja joita hoidettiin hypotermialla.".', 'Teho-osastolle otettaessa (T=1), saavutettaessa tavoite 32-33 °C terapeuttisen hypotermian aikana (T=2), hypotermian päättyessä (T=3) ja 48 tuntia myöhemmin (T=4) mitattiin plasman adrenokortikotrofinen hormoni (ACTH), seerumin kortisoli, albumiini ja kortikosteroidia sitova globuliini (CBG). Lyhyt 250 mikrogramman ACTH-testi tehtiin jokaisessa ajankohdassa, paitsi T=1:ssä. Myös vapaa kortisoliindeksi (FCI) ja Coolensin menetelmällä laskettu vapaa kortisoli arvioitiin.", "Teho-osastokuolleisuus oli 59 %, mukaan lukien elämää ylläpitävän hoidon lopettaminen 45 %:lla negatiivisten somatosensorisesti herätettyjen potentiaalien vuoksi. ACTH- ja (vapaan) kortisolin tasot (keskimäärin 13,1 pmol/l vs. 6,0 pmol/l ja 1250 nmol/l vs. 596 nmol/l) olivat korkeammat muilla kuin eloonjääneillä kuin eloonjääneillä. Tasot laskivat ajan myötä, mutta suhteellinen ero tulosryhmien välillä säilyi T=4:ään asti. Kortisolivaste ACTH:lle oli alhaisempi vain T=3:ssa (P=0,047) muilla kuin eloonjääneillä.

**Tulos**

Aktivoituuko aivolisäke-lisämunuaisakseli enemmän muilla kuin sydänpysähdyksestä eloonjääneillä kuin eloonjääneillä sydänpysähdyksestä eloonjääneillä, riippumatta terapeuttisesta hypotermiasta?

**Esimerkki 9.3563**

Hemodialyysi (HD) liittyy typpioksidin (NO) estäjien N(G)-monometyyli-L-arginiinin (L-NMMA), epäsymmetrisen dimetyyliarginiinin (ADMA) ja symmetrisen dimetyyliarginiinin (SDMA) pitoisuuksien merkittävään alenemiseen plasmassa. Pyrimme selvittämään, voisivatko näiden NO:n estäjien kohonneet pitoisuudet ennen HD:tä ja/tai niiden akuutti lasku HD:n aikana välittää intradialyyttistä hypotensiota (IDH).", "Systolinen verenpaine (SBP), L-arginiini, L-NMMA, ADMA ja SDMA mitattiin alussa (ennen HD:tä) ja lopussa (HD:n loppu) 52:lta peräkkäiseltä HD-potilaalta (iältään 64,4 +/- 13,4 vuotta). IDH määriteltiin SBP:n alenemaksi > 20 mmHg HD:n lopussa verrattuna ennen HD:tä.", "Neljällätoista potilaalla todettiin IDH.", "Neljällätoista potilaalla todettiin IDH. Keskimääräinen SBP:n lasku HD:n aikana oli tässä ryhmässä -35 +/- 13 mmHg verrattuna nousuun +2 +/- 12 mmHg 38 potilaalla, joilla ei ollut IDH:ta (ei-IDH). Demografiset, kliiniset ja biokemialliset perusparametrit eivät eronneet IDH- ja ei-IDH-ryhmien välillä. IDH-ryhmässä oli kuitenkin korkeampi SBP ennen HD:tä (155 +/- 17 vs. 132 +/- 14 mmHg, P < 0,001), korkeampi SDMA-pitoisuus plasmassa ennen HD:tä (1,98 +/- 0,61 vs. 1,64 +/- 0,46 mikromoolia/l, P = 0,04) ja korkeampi SDMA:n vähenemä HD:n aikana (-0,78 +/- 0,43 vs. -0,56 +/- 0,32 mikromoolia/l, P = 0,06) kuin ryhmässä, jossa ei ollut IDH:ta. HD:ta edeltävän SBP:n säätämisen jälkeen IDH:n esiintymiskertoimet olivat korkeammat, kun SDMA-pitoisuudet plasmassa ennen HD:ta olivat kohonneet (OR = 1,31 per 0,1 mikromol/l SDMA:n nousu; 95 % CI = 1,04-1,65, P = 0,02) ja kun SDMA:n pitoisuudet olivat laskeneet HD:n aikana (OR = 1,39 per 0,1 mikromol/l SDMA:n lasku; 95 % CI = 1,02-1,91, P = 0,04).

**Tulos**

Onko symmetrinen dimetyyliarginiini riippumaton intradialyyttisen hypotension ennustaja?

**Esimerkki 9.3564**

Suoritimme geneettisiä assosiaatiotutkimuksia käyttäen japanilaista alkuperäisväestöä tutkiaksemme lysyylioksidaasin kaltaisen 1:n (LOXL1) geneettisten assosiaatiotutkimusten tulosten toistettavuutta eksfoliaatioglaukooman (XFG) osalta etnisen alkuperän erojen lisäksi. Määritimme myös LOXL1:n mRNA:n ilmentymisen ihmisen linssikapselissa tutkiaksemme LOXL1:n ilmentymisen ja XFG:n patogeneesin mahdollista yhteyttä.", "Teimme tapaus-verrokkitutkimuksen, jossa käytimme 95 japanilaista XFG-potilasta ja 190 kontrollia. Reaaliaikainen polymeraasiketjureaktioanalyysi (PCR) tehtiin leikkauksen aikana saaduista linssikapseleista.", "Yksinukleotidipolymorfismin (SNP) rs1048661 TT-genotyyppi ja LOXL1:n eksonissa 1 sijaitsevan SNP:n rs3825942 GG-genotyyppi liittyivät merkitsevästi lisääntyneeseen riskiin sairastua XFG:hen resessiivisissä malleissa (chi-testi (chi(2)-testi, p=5,34 x 10(-34) ja p=2,1 x 10(-8)). LOXL1:n mRNA-ekspression kvantitatiivinen määritys ei osoittanut merkittävää eroa XFG- ja seniilikataraktonäytteiden välillä.

**Tulos**

Ovatko lOXL1-geenipolymorfismit yhteydessä kuorintageuloomaan japanilaisessa väestössä?

**Esimerkki 9.3565**

Masto-solut (MC) ovat allergisten sairauksien ja helmintoosien vastustuskyvyn keskeisiä tehosoluja, jotka indusoivat tai vahvistavat erilaisia synnynnäisiä ja adaptiivisia immuunivasteet. MC:n mobilisaatiota tulehduksen aikana ohjaavia signaaleja ei tunneta täysin.", "Koska anafylatoksiinit ovat houkuttelevia ehdokkaita MC:n kemoattraktantteina, tutkimme anafylatoksiinireseptorien ilmentymistä ja toimintaa hiiren MC:ssä. Prekursorisoluista peräisin olevat MC:t, joita viljeltiin IL-3:lla SCF:n läsnäollessa tai puuttuessa, eivät ilmentäneet merkittäviä määriä pinnan C5a-reseptoria (C5aR) tai C3a-reseptoria (C3aR). MC tarvitsi noin 4 tunnin stimulaation Ag:llä (DNP-albumiinilla IgE-vasta-DNP:llä esi-inkuboinnin jälkeen), ionomysiinillä tai PMA:lla, jotta se saisi voimakkaan kemotaktisen vasteen C5a:ta kohtaan, minkä rinnalla C5aR:n määrä nousi selvästi. Samoin C5a indusoi solunsisäisiä kalsiumvirtoja ainoastaan aktivoidussa MC:ssä. Sitä vastoin C3a osoittautui heikoksi MC:n kemotaksiiniksi, eikä se kyennyt lisäämään solunsisäistä kalsiumia. Primaarinen vatsakalvon MC ei ilmentänyt havaittavia määriä anafylatoksiinireseptoreita, mutta kuten esiastesoluista peräisin olevan MC:n kohdalla, Ag:llä tai ionomysiinillä 4 tunnin ajan tapahtuva stimulaatio indusoi C5aR:n huomattavan pinnan ilmentymisen, kun taas C3aR:n ilmentymistä ei voitu havaita.

**Tulos**

Onko syöttösolujen aktivaatiolle ominaista toiminnallisen anafyllatoksiini C5a -reseptorin ylössäätely?

**Esimerkki 9.3566**

Ihmisen rintakasvaimet ovat heterogeenisiä ja koostuvat fenotyyppisesti erilaisista soluista. Rintasyöpäsoluilla, joilla on CD44+/CD24- fenotyyppi, on ehdotettu olevan kasvaimen käynnistäviä ominaisuuksia, joilla on kantasolujen kaltaisia ja invasiivisia piirteitä, vaikka on epäselvää, onko niiden esiintymisellä kasvaimessa kliinisiä vaikutuksia. Kasvainten välillä on myös suurta heterogeenisuutta, jota kuvaa toistettavissa oleva ositus eri alatyyppeihin geeniekspressioprofiilien tai histopatologisten piirteiden perusteella. Olemme tutkineet eri CD44/CD24-fenotyyppejä omaavien solujen esiintyvyyttä rintasyövän alatyypeissä.", "Kaksoisvärjäyksellä tehtävää immunohistokemiaa käytettiin CD44:n ja CD24:n ilmentymisen kvantifioimiseen 240 ihmisen rintakasvaimessa, joista oli saatavilla tietoja muista kasvaimen merkkiaineista ja kliinisistä ominaisuuksista. Aineistosta oli saatavilla myös geeniekspressiotietoja.", "CD44- ja CD24-ekspressiossa havaittiin huomattavaa heterogeenisuutta sekä kasvainten välillä että niiden sisällä.", "CD44- ja CD24-ekspressiossa havaittiin huomattavaa heterogeenisuutta sekä kasvainten välillä että niiden sisällä. Molempien proteiinien täydellinen puuttuminen oli ilmeistä 35 prosentissa kasvaimista, kun taas 13 prosentissa oli soluja, jotka edustivat useampaa kuin yhtä CD44+/CD24-, CD44-/CD24+ ja CD44+/CD24+ -fenotyyppiä. CD44+/CD24- soluja havaittiin 31 prosentissa kasvaimista, ja niiden osuus vaihteli muutamasta solusta lähes 100 prosenttiin kasvainsoluista. CD44+/CD24- fenotyyppi oli yleisin basaalisessa alaryhmässä, jota luonnehditaan estrogeeni- ja progesteronireseptorien sekä HER2:n suhteen negatiiviseksi ja sytokeratiini 5/14:n ja/tai epidermisen kasvutekijän reseptorin suhteen positiiviseksi, ja joka oli erityisen yleinen BRCA1-perinnöllisissä kasvaimissa, joista 94 prosentissa esiintyi CD44+/CD24- soluja. CD44+/CD24- fenotyyppiä oli yllättävän vähän HER2+ kasvaimissa, joissa oli pääasiassa CD24+-status. Muodostettiin CD44+/CD24-geeniekspressiosignifikaatio, jossa CD44 ja alfa6-integriini (CD49f) kuuluivat yliekspressoitujen geenien kärkijoukkoon.

**Tulos**

Rikastuuko CD44+/CD24- fenotyyppi basaalin kaltaisissa rintakasvaimissa?

**Esimerkki 9.3567**

Sydänleikkaukset, joissa käytetään kardiopulmonaalista ohitusleikkausta (CPB), aiheuttavat akuutin vaiheen reaktion, joka on osallisena useiden postoperatiivisten komplikaatioiden patogeneesissä. Tutkimukset ovat osoittaneet, että akuutti hyperglykemia lisää proinflammatorisia sytokiineja. Viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että insuliinilla on tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia. Tämän vuoksi oletimme, että suuriannoksinen insuliinihoito vähentäisi sepelvaltimoiden ohitusleikkauspotilaiden systeemistä tulehdusreaktiota kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen ja leikkauksen jälkeen säilyttäen samalla normoglykemian.', 'Yhteensä 52 potilasta, jotka tulivat sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen, satunnaistettiin saamaan intraoperatiivista laskimonsisäistä insuliini-infuusiota, joka oli titrattu siten, että veren glukoosipitoisuus pysyi alle 180 mg/dl (ryhmä I, n = 25), tai saamaan intraoperatiivista kiinteää korkeaa annosta laskimonsisäistä insuliini-infuusiota (5 mU/kg/min), johon oli infusoitu 20 %:a dekstroosia, joka infusoitiin erikseen siten, että veren glukoosipitoisuus pysyi 70-110 mg/dl:n välillä (ryhmä II, n = 27). Verinäytteet otettiin eri ajankohtina kasvainnaekroositekijä alfan (TNFalfa), interleukiini 6:n ja 8:n (IL6 ja IL8) sekä komplementtitekijä 3:n ja 4:n (C3 ja C4) määrittämiseksi.", "Molempien ryhmien potilailla oli samanlaiset leikkausta edeltävät ominaisuudet. Suurannosinsuliiniryhmän potilailla oli korkeammat veren insuliinipitoisuudet ja tiukempi verensokerin hallinta. Ryhmässä II IL6:n (150 pg/dl vs. 245 pg/dl, p = 0,03), IL-8:n (49 pg/dl vs. 74 pg/dl, p = 0,05) ja TNFalfa:n (2,2 pg/dl vs. 3,0 pg/dl, p = 0,04) pitoisuudet olivat alhaisemmat varhaisessa postoperatiivisessa vaiheessa.

**Tulos**

Vaimentaako suuriannoksinen insuliinihoito systeemistä tulehdusvastetta sepelvaltimon ohitusleikkauspotilailla?

**Esimerkki 9.3568**

Kriittisen kokoiset luun defektit määritellään defekteiksi, jotka eivät parane spontaanisti uudeksi luuksi aikuisen ihmisen elinaikana. Sitä vastoin epäkypsät eläimet pystyvät parantamaan samankokoisia vikoja. Hypoteesimme oli, että ikään liittyvät parakriiniset vaikutukset ovat merkityksellisiä tämän regeneroitumiseron kannalta.", "Prenataalisista tai postnataalisista luovuttajista peräisin olevien rottien primaaristen calvariaalisten osteoblastien kaltaisten soluviljelmien (POBC) yhdistetty supernatantti konsentroitiin ja levitettiin aikuisten vastaanottajaeliöiden (n = 10) CSD:hen. Lisäksi synnytystä edeltäviltä luovuttajilta saatujen POBC:n supernatantti yhdistettiin ja puhdistettiin käänteisfaasikromatografialla. Kukin esipuhdistettu fraktio testattiin proliferaatiota osoittavassa biotestissä. Peptidifraktiot, jotka sisälsivät proliferatiivisia aktiivisuuksia, kromatografoitiin uudelleen ja testattiin uudelleen biotestissä. Lopuksi proliferatiivinen aktiivisuus puhdistettiin, tunnistettiin sekvenssianalyysin avulla ja levitettiin aikuisten vastaanottajien CSD:hen.", "Synnytystä edeltävistä luovuttajista peräisin olevan POBC:n levittäminen johti CSD:n luuston uusiutumiseen aikuisten vastaanottajien CSD:ssä, kun taas synnytyksen jälkeisistä luovuttajista peräisin olevalla supernatantilla oli paljon pienemmät vaikutukset. Morfologiset piirteet muistuttivat epäkypsissä organismeissa esiintyvien samankokoisten calvariaalisten defektien spontaania luukudoksen paranemista. Polypeptidi "metalloproteinaasien kudosinhibiittori tyyppi II" (TIMP-2) eristettiin synnytystä edeltäviltä luovuttajilta peräisin olevien POBC-viljelmien supernatantista mittaamalla niiden proliferaation induktio. Lisäksi ihmisen TIMP-2:n injektoiminen aikuisten organismien calvariaalisiin CSD:iin johti luuston paranemiseen.

**Tulos**

Onko metalloproteinaasien kudosinhibiittori II ( TIMP-2 ) osteoanabolinen tekijä in vitro ja in vivo?

**Esimerkki 9.3569**

Antiproteaasin alfa-1-antitrypsiinin (AAT) puute ja altistuminen tupakansavulle (CS) vaikuttavat varhain alkavan emfyseeman kehittymiseen. CS:n aiheuttamalla alveolisolujen, myös endoteelisolujen, apoptoosilla on ratkaiseva merkitys keuhkojen tuhoutumisessa. AAT:n puutokseen liittyy myös lisääntynyt keuhkokudostuho. Oletamme, että AAT suojaa keuhkojen alveoleja haitallisilta ympäristöärsykkeiltä, kuten CS:n aiheuttamalta apoptoosilta.", "Sian keuhkovaltimon endoteelisoluja (PAEC) altistettiin CS:lle AAT:n (20 mikroM) läsnäollessa tai puuttuessa. AAT:n internalisaatiota ja apoptoosin merkkiaineita arvioitiin konfokaalimikroskopialla. Virtaussytometria suoritettiin rinnakkain AAT:lla kuormitettujen ja apoptoottisten solujen määrän kvantifioimiseksi.", "Osoitimme, että eksogeeninen AAT kertyi PAEC:iin ja suojasi soluja CS:n aiheuttamalta apoptoosilta. AAT:lla kuormitetuissa CS:lle altistuneissa soluissa oli lisääntynyt chaperoni HSP-70:n määrä sytosolissa ja vähemmän apoptoosia indusoivaa tekijää ytimissä verrattuna AAT:lla käsittelemättömiin, CS:lle altistuneisiin soluihin.

**Tulos**

Vaimentaako endoteelin alfa-1-antitrypsiini tupakansavun aiheuttamaa apoptoosia in vitro?

**Esimerkki 9.3570**

Tavoitteena oli verrata posterioriseen yläleukaan asennettavia implantteja sinus floor augmentationin kanssa tai ilman sitä.", "Retrospektiivinen tutkimus tehtiin potilaista, joille oli asennettu implantit posterioriseen yläleukaan. Kaikki potilaat saivat yksinäiset, implantilla kiinnitetyt kiinteät osaproteesit tai kruunut. Seurantatutkimuksen dokumentoinnissa käytettiin standardoitua implanttihoidon lomaketta. Eri parametreja analysoitiin aluksi kuvailevasti taajuusjakauman, keskitendenssimittarin ja tilastollisen hajonnan avulla. Kaikille testeille asetettiin 95 prosentin merkitsevyystaso.", "Arvioitiin yhteensä 76 potilasta, joilla oli 141 hammasimplanttia yläleuan takaosassa. Viisikymmentäyksi potilasta, joilla oli 71 implanttia, ei ollut aiemmin saanut augmentaatiota (sinus floor elevation), ja he muodostivat kontrolliryhmän. Kaksikymmentäviisi potilasta, joilla oli 70 implanttia, sai ylimääräisen luusiirron ennen implantin asettamista. Potilaiden keski-ikä seurantatutkimushetkellä oli 49,7 vuotta koko ryhmässä, 52,6 vuotta miehillä ja 46,7 vuotta naisilla. Augmentoidulle alueelle asetettujen implanttien stabiilisuus ja implantin häviäminen olivat samanlaisia 1,6 vuoden (vaihteluväli 0,5-4,7 vuotta) keskimääräisen toiminnallisen seuranta-ajan jälkeen kuin ilman augmentointia asetettujen implanttien. Augmentoitujen implanttien luun resorptio oli vähäisempää implantin ympärillä.

**Tulos**

Vertailevatko kliiniset tulokset posteriorisen yläleuan implantin asettamisen jälkeen sinus augmentationin kanssa ja ilman?

**Esimerkki 9.3571**

Psykostimulantteja käytetään usein nikotiinin läheisessä ajallisessa läheisyydessä, ja niiden on raportoitu lisäävän akuutisti nikotiinin haluttavuutta ihmisillä.", "Tutkiaksemme amfetamiinin ja nikotiinin välisiä akuutteja yhteyksiä tutkimme kliinisesti merkityksellisten, pienten lääkeannosten potentiaalisia yhteisvaikutuksia näiden lääkkeiden liikunta-aktiivisuuteen ja dopamiinin ylivirtaukseen rotalla.', 'Liikunta-aktiivisuutta mitattiin telemetrialla kotihäkkiympäristössä, ja dopamiinin ylivirtausta arvioitiin naaras-Holtzman-rottien striatumin viipalevalmisteissa.', 'Kun nikotiinia ja amfetamiinia annettiin samanaikaisesti, nikotiini ja amfetamiini tuottivat pääasiassa additiivisen vaikutuksen liikuntakäyttäytymiseen. Kuitenkin amfetamiini, kun sitä annettiin 2-4 tuntia ennen nikotiinia, voimisti voimakkaasti nikotiinin aiheuttamaa liikunta-aktiivisuutta. Vastaavasti nikotiini, jota annettiin 1-4 tuntia ennen amfetamiinia, lisäsi voimakkaasti amfetamiinin stimuloimaa liikunta-aktiivisuutta myös silloin, kun nikotiinin esikäsittelyn vaikutukset hävisivät. Akuutti nikotiinin esikäsittely tehosti samalla tavoin dopamiinin kuljettajan ligandien, kokaiinin, nomifensiinin ja metamfetamiinin vaikutuksia, mutta ei suoran dopamiinireseptoriagonistin. Johdonmukaisesti käyttäytymistutkimusten kanssa in vivo nikotiinin esikäsittely liioitteli amfetamiinin aiheuttamaa dopamiinin ulosvirtausta rotan striatumin viipaleista. Samoin rottien in vivo -esikäsittely amfetamiinilla voimisti nikotiinin aiheuttamaa dopamiinin ulosvirtausta striatumin viipaleista. Striataalikudoksen suora esikäsittely nikotiinilla tehosti myös myöhempää amfetamiinin stimuloimaa dopamiinin ylivuotoa, mikä viittaa edelleen siihen, että nikotiinin ja amfetamiinin vuorovaikutus tapahtuu dopamiiniterminaalin tasolla.

**Tulos**

Vahvistavatko nikotiini ja amfetamiini akuutisti ristipotentiaalisesti käyttäytymis- ja neurokemiallisia vasteita naaraspuolisilla Holtzman-rotilla?

**Esimerkki 9.3572**

HLA-luokan II vasta-aineiden aktivoimien monosyyttien tuottamien tulehdusvälittäjäaineiden uskotaan olevan tärkeässä roolissa ei-hemolyyttisten verensiirtoreaktioiden etiologiassa. Endoteelisolujen lisääntynyt läpäisevyys vaikuttaa osaltaan verensiirtoreaktioiden oireina esiintyvien ihottuman, nokkosihottuman, angioödeeman ja keuhkoödeeman patogeneesiin.", "Tutkimme, voivatko monosyyteistä HLA-luokan II vasta-aineiden stimulaation yhteydessä vapautuvat tulehdusvälittäjäaineet lisätä endoteelin läpäisevyyttä. Ihmisen endoteelisolujen monolayerejä inkuboitiin perifeerisen veren mononukleaaristen solujen (PBMNC) soluvapailla supernatanteilla, jotka oli stimuloitu HLA-luokan II vasta-aineita sisältävällä plasmalla (anti-HLA-DR-plasma), joka on ollut osallisena vakavissa ei-hemolyyttisissä verensiirtoreaktioissa. Endoteelisolujen läpäisevyys dekstraanille mitattiin.", "Anti-HLA-DR-plasmalla stimuloitujen PBMNC:iden supernatantit vastaavissa antigeeni-vasta-aineyhdistelmissä pystyivät lisäämään endoteelin läpäisevyyttä. PBMNC:iden altistaminen anti-HLA-DR-plasmalle edellytti vähintään 3 tunnin altistumista anti-HLA-DR-plasmalle, jotta saatiin aikaan supernatantti, joka saattoi aiheuttaa merkittävää läpäisevyyden lisääntymistä. Kasvainnekroositekijä alfaa (TNF-alfa) ja interleukiini 1 beetaa (IL-1 beeta) neutraloivien vasta-aineiden samanaikainen lisääminen aktivoituun PBMNC:n supernatanttiin vähensi merkittävästi läpäisevyyden lisääntymistä. Endoteelisolujen käsittely ydintekijä kappaB:n (NF-kappaB) estäjällä, mutta ei apoptoosin estäjillä, esti merkittävästi läpäisevyyden lisääntymistä.

**Tulos**

Lisääkö HLA-luokan II vasta-aineella stimuloitujen perifeerisen veren mononukleaaristen solujen supernatantti endoteelin läpäisevyyttä?

**Esimerkki 9.3573**

Ginkgo biloba -uute, EGb761, on yksi yleisimmin käytetyistä kasviperäisistä lisäravinteista länsimaisessa yhteiskunnassa. Sitä on käytetty useiden yleisten vanhuusvaivojen, kuten lyhytaikaisen muistin menetyksen, hoidossa. Osoitimme, että EGb761:n akuutti systeeminen anto lisäsi pelon voimistamaa säikähdystä (FPS) rotilla. Keskitetysti annetun EGb761:n käyttäytymisvaikutuksista FPS:ään tiedetään vain vähän.", "Tässä tutkimuksessa arvioitiin amygdalan basolateraalisen ytimen (BLA) osuutta EGb761:n FPS:ää helpottavassa vaikutuksessa.", "Käytettiin urospuolisia aikuisia SD-rotteja. EGb761 infusoitiin cerebroventrikulaariin tai basolateraaliseen amygdalan ytimeen 10 minuuttia ennen pelon ehdollistamista. Eläimiä testattiin sitten FPS 24 h myöhemmin. Results showed that (1) intra-cerebroventricular infusion of EGb761 (0.1, 1.0, or 3.0 microg/3.0 microl per side, bilaterally) and intra-amygdaloid infusion of EGb761 (1.0, 14.0, or 28.0 ng/microl per side, bilaterally) 30 and 10 min prior to fear conditioning, respectively, facilitated FPS in a dose-dependent manner. (2) EGb761:n antaminen ei heikentänyt eläimen basaalista säikähdysreaktiota tai kivun havaitsemista. (3) Myöhemmän kontrollikokeen tulokset osoittivat, että EGb761:n helpottava vaikutus hankintaan ei johtunut anksiogeenisesta vaikutuksesta tai epäspesifisestä vaikutuksesta.

**Tulos**

Helpottaako Ginkgo biloba -lehtiuutteen ( EGb761 ) amygdaloidin sisäinen infuusio pelon voimistamaa hätääntymistä rotilla?

**Esimerkki 9.3574**

Dialyysipotilailla tilavuuden liikahydraatio on yleistä, ja se liittyy lisääntyneeseen sydän- ja verisuonisairauksien ja -kuolleisuuden riskiin. On kuitenkin edelleen epäselvää, aiheuttaako tilavuuden ylikuormitus nämä haitalliset vaikutukset endoteelin toimintahäiriön kautta.", "Tähän poikkileikkaustutkimukseen valittiin 81 vakiintunutta potilasta, jotka olivat jatkuvassa ambulatorisessa peritoneaalidialyysissä yhdessä keskuksessa. Tilavuuden tila arvioitiin solunulkoisen veden perusteella, joka arvioitiin bioimpedanssianalyysillä ja normalisoitiin yksilölliseen pituuteen (nECW). Endoteelin toimintaa arvioitiin rannevaltimon endoteeliriippuvaisella virtausvälitteisellä laajentumisella (FMD) ja ilmaistiin prosentuaalisena muutoksena suhteessa lähtötilanteen halkaisijaan.", "Potilaita oli 37 mies- ja 44 naispuolista (keski-ikä 61 +/- 12 vuotta, dialyysivuosi 20 +/- 23 kuukautta). Naispotilaiden FMD oli merkittävästi suurempi kuin miespotilaiden (9,17 % +/- 6,23 % vs. 6,31 % +/- 5,01 %, p < 0,05). FMD korreloi negatiivisesti painon (r = -0,308, p < 0,01), painoindeksin (r = -0,242, p < 0,05), systolisen verenpaineen (r = -0,228, p < 0,05), ECW:n (r = -0,404, p < 0,001) ja nECW:n (r = -0,418, p < 0,001) kanssa. FMD:n ja muiden muuttujien välillä ei havaittu korrelaatiota. Moninkertaisessa vaiheittaisessa regressioanalyysissä kalsium x fosfaattituote (beta = 0,422, p < 0,001), nECW (beta = -0,343, p < 0,01) ja dialyysivuosi (beta = -0,237, p < 0,05) olivat itsenäisiä FMD:n määrittäjiä (mukautettu R(2) = 0,327 tässä mallissa).

**Tulos**

Liittyykö tilavuuden liikanesteytys endoteelin toimintahäiriöön jatkuvassa ambulatorisessa peritoneaalidialyysissä olevilla potilailla?

**Esimerkki 9.3575**

Granulosyyttikoloniaa stimuloivaa tekijää (G-CSF) käytetään luuytimen ja endoteelin esisolujen mobilisointiin, vaikka G-CSF:n aiheuttama tulehdus voi aiheuttaa endoteelin toimintahäiriöitä. Tutkimme G-CSF:n vaikutuksia endoteeliin, C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), tuumorinekroositekijä-alfaan (TNF-alfa) ja anti-inflammatorisiin sytokiineihin, nimittäin interleukiini 10:een (IL-10).", "Tutkimme 60 rintasyöpää sairastavaa naista, jotka satunnaistettiin saamaan G-CSF:ää (5 mikrog/kg) ihonalaisesti, o.d., 5 päivän ajan adjuvanttisen kemoterapian jälkeen (n = 40) tai lumelääkettä (n = 20).', 'Mittasimme rannevaltimon virtausvälitteisen laajentuman (FMD-%) ultraäänitutkimuksella, CRP:n, TNF-alfa:n, IL-10:n ja TNF-alfa/ IL-10-suhteen veripitoisuudet ennen G-CSF-hoitoa tai lumelääkehoitoa, 2 tuntia ja 5 päivää sen jälkeen.', 'FMD:n, IL-10:n lisääntyminen ja TNF-alfa/ IL-10:n väheneminen oli suurempaa 2 tuntia ja 5 päivää G-CSF-hoidon jälkeen kuin lumelääkkeen. Vaikka CRP ja TNF-alfa olivat korkeammat, TNF-alfa/IL-10 oli pienempi G-CSF-hoidon lopussa lumelääkkeeseen verrattuna. FMD:n paraneminen oli yhteydessä IL-10:n ja TNF-alfa/IL-10:n muutoksiin.

**Tulos**

Liittyykö granulosyyttikoloniaa stimuloivalla tekijällä annettu hoito endoteelin toiminnan paranemiseen?

**Esimerkki 9.3576**

B-ryhmän streptokokki (GBS) on tärkein vastasyntyneiden sepsiksen aiheuttaja, jossa sydänlihaksen toimintahäiriö on tärkeä tekijä huonon lopputuloksen kannalta. Tässä tutkimuksessa selvitetään GBS:n huokosia muodostavan beetahemolysiini/sytolysiini (Bh/c) -eksotoksiinin vaikutuksia kardiomyosyyttien elinkelpoisuuteen, supistumiskykyyn ja kalsiumtransientteihin.", "HL-1-kardiomyosyyttien elinkelpoisuutta arvioitiin trypan sinisellä poissulkemisella ja apoptoosia TUNEL-värjäyksellä, kun ne oli altistettu ehjälle villityypin (WT) tai isogeeniselle Deltabeta h/c -mutantti GBS:lle tai kumman tahansa kannan soluttomille uutteille. Altistettujen kardiomyosyyttien toiminnallisuus analysoitiin supistumisnopeuden ja -asteen visuaalisella määrityksellä. Mitokondriokalvojen polarisaatio mitattiin TMRE:llä kuormitetuista soluista, jotka oli altistettu GBS beta h/c:lle. GBS beeta h/c:n vaikutuksia kalsiumtransientteihin tutkittiin fura-2AM-kuormitetuissa primaarisissa rotan kammiokardiomyosyyteissä. HL-1-kardiomyosyyttien altistaminen joko WT GBS:lle tai beta h/c -uutteille vähensi merkittävästi sekä supistumisnopeutta että supistumisen laajuutta ja aiheutti myöhemmin nekroottisen ja apoptoottisen solukuoleman. Deltabeta h/c -mutaatiobakteerien tai -uutteiden käsittelyn jälkeen ei havaittu vaikutuksia kardiomyosyyttien elinkelpoisuuteen tai toimintaan. Beeta h/c -toksiini liittyi havaittavien kalsiumtransienttien täydelliseen ja nopeaan häviämiseen primaarisissa vastasyntyneiden rottien kammiokardiomyosyyteissä ja aiheutti mitokondriokalvojen polarisaation häviämisen. Nämä vaikutukset elinkelpoisuuteen ja toimintaan kumottiin beeta h/c -inhibiittorilla, dipalmitoyylifosfatidyylikoliinilla (DPPC).

**Tulos**

Vaikuttaako B-ryhmän streptokokin beetahemolysiini/sytolysiini suoraan kardiomyosyyttien elinkelpoisuuteen ja toimintaan?

**Esimerkki 9.3577**

Kasvainsolujen erittyvien ja solupinnan proteiinien valikoiman selvittäminen on tärkeää molekyylidiagnostiikan, kasvainten kuvantamisen ja kohdennettujen hoitojen kannalta. Olemme luonnehtineet solupinnan proteomia ja solunulkoiseen ympäristöön vapautuvia proteiineja kolmesta munasarjasyövän solulinjasta, CaOV3, OVCAR3 ja ES2, sekä askitesnesteestä rikastetuista munasarjojen kasvainsoluista.", "Soluja kasvatettiin [(13)C]-leimatun lysiinin läsnä ollessa, jotta voitaisiin erottaa väliaineeseen vapautuvat proteiinit viljelyssä käytetyn väliaineen proteiinikomponenteista. Solujen pintaan liittyvien proteiinien talteenottoon käytettiin biotinylaatioon perustuvaa lähestymistapaa. Yleinen koestrategia koostui proteiinien fraktioinnista yksittäisistä lokeroista, jota seurasi proteolyyttinen pilkkominen ja LC-MS/MS-analyysi. Kaikkiaan noin 6400 proteiinia tunnistettiin erittäin luotettavasti kaikissa näytteissä ja fraktioissa.

**Tulos**

Paljastuuko munasarjasyöpäsolujen proteomianalyysissä proteiinien erityksen ja solunulkoisten domeenien irtoamisen dynaamiset prosessit?

**Esimerkki 9.3578**

Lyhennettyjen G-CSFR-muotojen ilmentyminen SCN/AML-potilailla aiheuttaa hyperproliferaatiota ja solujen pitkittynyttä eloonjäämistä. Aiemmin osoitimme, että ligandin internalisaatio viivästyy ja typistettyjen G-CSFR-muotojen hajoaminen on puutteellista SCN/AML-potilailla.", "Tässä tutkimuksessa selvitimme G-CSFR:n sytoplasmisessa dileusiini- ja tyrosiinipohjaisten motiivien mahdollisia rooleja ligandin/reseptorin internalisaation moduloinnissa. Käyttämällä vakiomuotoisia sitoutumiskokeita, joissa käytettiin radiomerkittyä ligandia ja COS-7-soluja, G-CSFR:n dileusiinimotiivin korvaaminen tai tyrosiinijäämien poistaminen ei muuttanut internalisaatiota. Transferriinireseptorin YTRF-internalisoitumismotiivin liittäminen SCN/AML-potilaalta saatuun typistettyyn G-CSFR-muotoon korjasi viallisen internalisaation, mutta ei reseptorin hajoamista, mikä viittaa siihen, että reseptorin internalisaatio ja hajoaminen tapahtuvat toisistaan riippumatta erillisten alueiden ja/tai prosessien kautta.

**Tulos**

Välittävätkö erilaiset reitit COS-7-soluissa typistettyjen G-CSFR-muotojen puutteellista internalisaatiota ja solunsisäistä reititystä SCN/AML:ssä?

**Esimerkki 9.3579**

Verkkokalvon aksonikadon tutkiminen on lupaava multippeliskleroosin (MS-taudin) biomarkkeri. Tavoitteenamme oli verrata optista koherenssitomografiaa (OCT) ja Heidelbergin verkkokalvotomografiaa (HRT) verkkokalvon hermokuitukerroksen (RNFL) paksuuden mittaamiseksi MS-potilailla ja tutkia RNFL:n paksuuden muutosten yhteyttä fyysiseen ja kognitiiviseen toimintakyvyttömyyteen. Tutkimme 52 MS-potilasta ja 18 suhteellisesti vastaavaa kontrollihenkilöä tekemällä neurologisen tutkimuksen, neuropsykologisen arvioinnin käyttäen Brief Repetitive Battery-Neuropsychology -testiä ja RNFL:n paksuuden mittauksen OCT:llä ja HRT:llä.", "Havaitsimme, että sekä OCT:llä että HRT:llä pystyttiin määrittämään RNFL:n paksuuden pieneneminen MS-potilailla verrattuna kontrollihenkilöihin, vaikka molempien mittausten välinen korrelaatio olikin heikko, mikä viittaa siihen, että ne saattavat mitata eri näkökohtia MS-taudissa tapahtuvista kudosmuutoksista. RNFL-atrofian aste korreloi kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemisen kanssa, lähinnä symbolinumerotestin kanssa (r=0,754, P<0,001). Lisäksi OCT:llä mitattu temporaalisen kvadrantin RNFL-atrofia oli yhteydessä fyysiseen vammaisuuteen.

**Tulos**

Liittyykö verkkokalvon hermokuitukerroksen surkastuminen fyysiseen ja kognitiiviseen vammautumiseen multippeliskleroosissa?

**Esimerkki 9.3580**

Tulehdus ja reaktiiviset happilajit (ROS) ovat tärkeitä perinataalisen aivovamman kehittymisessä. ROS:ia tuottava entsyymi NADPH-oksidaasi (Nox2) on läsnä tulehdussoluissa ja vaikuttaa aivovammoihin aikuisten eläinmalleissa.", "NADPH-oksidaasi vaikuttaa ROS:ien muodostumiseen ja vammojen kehittymiseen epäkypsissä aivoissa, ja NADPH-oksidaasin esto lievittää perinataalista aivovammaa.', 'Käytimme eläinmalleja, joissa hypoksia-iskemia (HI) (P9-hiiret) ja ibotenaatin aiheuttama eksitotoksinen vaurio (P5-hiiret) jäljittelivät ennenaikaisilla lapsilla esiintyvän periventrikulaarisen leukomalasian piirteitä. NADPH-oksidaasista riippuvaisen ROS:n muodostumisen tutkimiseen käytettiin in vitro -mikrogliasoluviljelmiä. In vivo määritimme 1) HI:n vaikutuksen NADPH-oksidaasigeenien ilmentymiseen 2) geneettisen (gp91-phox/Nox2 knock-out) ja 3) farmakologisen NADPH-oksidaasin eston vaikutuksen HI:n aiheuttamaan vammaan ja NMDA-reseptorivälitteiseen eksitotoksiseen vammaan. Päätepisteitä olivat ROS:n muodostuminen, oksidatiivinen stressi, apoptoosi, tulehdus ja vamman laajuus.", "Hypoksia-iskemia lisäsi NADPH-oksidaasin alayksiköiden mRNA-ekspressiota koko aivokudoksessa in vivo. In vitro ibotenaatti lisäsi NADPH-oksidaasista riippuvaista reaktiivisten happilajien muodostumista mikroglioissa. In vivo NADPH-oksidaasin esto ei vähentänyt aivovamman laajuutta missään eläinmallissa. Sitä vastoin NADPH-oksidaasin esto lisäsi vammaa, ja geneettiseen estoon liittyi galektiini-3:n ja IL-1beta:n lisääntynyt määrä.

**Tulos**

Vähentääkö NADPH-oksidaasin farmakologinen ja geneettinen esto aivovaurioita vastasyntyneiden hiirten perinataalisen aivovamman eri malleissa?

**Esimerkki 9.3581**

Ihmisen prioniproteiinigeeniä (PRNP) pidetään kriittisenä ja perustavanlaatuisena geeninä ihmisen prionisairauksien esiintyvyyden määrittämisessä. Koodoneilla 129 ja 219 on tärkeä rooli alttiudessa sporadiselle Creutzfeldt-Jakobin taudille (CJD). Brittiläisessä ja saksalaisessa väestössä on raportoitu yhteys sporadisen CJD:n ja PRNP:n eksonin 1 ylävirtaan sijaitsevan polymorfismin (PRNP 1368) välillä, mutta alankomaalaisessa väestössä tehdyssä tutkimuksessa ei ole pystytty vahvistamaan yhteyttä.', 'Tutkia, liittyykö PRNP 1368 -polymorfismi sporadiseen CJD:hen korealaisessa väestössä.', 'Vertailimme PRNP 1368 -polymorfismin genotyyppi- ja alleelifrekvenssejä 171 sporadisella CJD-potilaalla ja 212 terveellä korealaisella.

**Tulos**

Liittyykö pRNP 1368 polymorfismi sporadiseen Creutzfeldt-Jakobin tautiin korealaisessa väestössä?

**Esimerkki 9.3582**

Pääasiassa synapseihin paikallistunut prioniproteiini (PrP) voi muokata hermosolujen herätettävyyttä. Prioniproteiinigeeniä (PRNP) on pidetty yhtenä kandidaattigeeninä, jolla on merkitystä kouristusalttiudessa. Tuore tutkimus osoitti, että PRNP-geenin 129V-alleeli oli yhteydessä alttiuteen sairastua ohimolohkoepilepsiaan (TLE) italialaisväestön naispotilailla. Seuloimme PRNP-geenin avoimen lukukehyksen (ORF) variaatioita ja toistimme myös M129V-polymorfismin yhteyden TLE:hen han-kiinalaisessa populaatiossa.", "M129V-polymorfismi genotyypiteltiin 320 MTLE-potilaalla ja 558 ei-epilepsiaa sairastavalla kontrolleilla. Kaikki tutkittavat olivat han-kiinalaisia.", "PRNP-geenin ORF:ssä ei havaittu uutta polymorfismia. Erot tämän polymorfismin genotyyppijakaumissa ja alleelifrekvensseissä tapausten ja kontrollien välillä olivat merkityksettömiä (P = 0,24). Myös lisäanalyysit, joissa tulokset ositettiin sukupuolen tai iän mukaan, ja kliinisten ominaisuuksien analysointi suhteessa M129V-genotyyppeihin tuottivat negatiivisia tuloksia.

**Tulos**

Liittyykö prioniproteiinigeenin m129V-polymorfismi mesiaaliseen ohimolohkoepilepsiaan han-kiinalaisessa väestössä?

**Esimerkki 9.3583**

Ei-astmaattinen eosinofiilinen keuhkoputkentulehdus (EB) on osoittautunut hyödylliseksi välineeksi astman hengitysteiden yliherkkyysmekanismien rakenteellisten ja tulehduksellisten mekanismien tutkimisessa. Olemme aiemmin osoittaneet, että EB:ssä esiintyy verisuonten uudelleenmuodostumista ja retikulaarisen tyvikalvon (RBM) paksuuntumista. Ei kuitenkaan tiedetä, esiintyykö EB:ssä myös muita rakenteellisen uudelleenmuodostuksen piirteitä, kuten lisääntynyttä hengitysteiden sileän lihaksen (ASM) massaa, matriksin laskeumaa ja rauhasten hyperplasiaa.", "Pyrimme selvittämään, esiintyykö EB:ssä rakenteellista uudelleenmuodostusta ja liittyykö se AHR:ään ja ilmavirran rajoittumiseen.", "Mukaan otettiin 42 astmapotilasta, 21 EB-potilasta ja 19 tervettä vapaaehtoista. ASM:n pinta-ala, RBM:n paksuus, kollageenin 3 laskeuma, rauhasten pinta-ala, syöttösolut ja granulosyytit arvioitiin keuhkoputkien biopsianäytteistä.", "Ei-astmaattiseen eosinofiiliseen keuhkoputkentulehdukseen ja astmaan liittyi ASM:n massan ja RBM:n paksuuden merkittävä lisääntyminen terveisiin henkilöihin verrattuna. Sitä vastoin emme havainneet merkittäviä eroja kollageeni 3:n laskeutumisessa lamina propriaan ja ASM:ään tai rauhasten prosentuaalisessa pinta-alassa lamina propriaan. Univariate-analyysi osoitti, että mastosolujen määrä ASM:ssä oli ainoa remodelingin piirre, joka liittyi AHR:ään (beta = -0,51; P = .004). Asteittainen lineaarinen regressio osoitti, että ASM:n mastosolujen lukumäärän (beta = -0,43) ja taudin keston (beta = -0,25; mallilla korjattu R(2) = 0,26; P = .027) yhdistelmä mallintivat parhaiten AHR:ää.

**Tulos**

Onko hengitysteiden yliherkkyys erillään hengitysteiden seinämän rakenteellisesta uudelleenmuodostuksesta?

**Esimerkki 9.3584**

Veren kosketus keinotekoisiin pintoihin ja ilmaan sekä sydämen ja keuhkojen iskemia/reperfuusiovaurio välittävät systeemistä ja paikallista tulehdusta kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen (CPB) aikana. Komplementti- ja hyytymiskaskadien aktivoituminen johtaa endoteelisoluvaurioon ja seuraa sitä. Tämän vuoksi endoteeliin kohdistettu sytosuojan antaminen komplementin estäjällä ja endoteelia suojaavalla dekstraanisulfaatilla (DXS, MW 5000) voi lieventää CBP:hen liittyvää sydänlihas- ja keuhkovauriota.", "Kahdeksantoista sialle (DXS, n=10; fosfaattipuskuroitu keittosuolaliuos, n=8) tehtiin tavanomainen kardiopulmonaalinen ohitus. Aortan poikkileikkauksen jälkeen sydänpysähdys aloitettiin modifioidulla Buckbergin verikardioplegialla (BCP), joka toistettiin 30 ja 60 minuutin kuluttua BCP:llä, joka sisälsi joko DXS:ää (300 mg/10 ml, vastaa 5mg/kg) tai 10 ml PBS:ää. 30 minuutin reperfuusion jälkeen siat vieroitettiin CPB:stä. Sydämen toimintaa seurattiin 2 tunnin tarkkailun aikana kaikukardiografialla ja invasiivisilla painemittauksilla. Tulehdus- ja hyytymismarkkereita arvioitiin säännöllisesti. Eläimet teurastettiin ja sydän ja keuhkot analysoitiin.", "DXS vähensi merkittävästi CK-MB-tasoja (43,4+/-14,8 ng/ml PBS, 35,9+/-11,1 ng/ml DXS, p=0,042) ja vähensi merkittävästi sytokiinien vapautumista: PBS, 222,1+/-125,6 pg/ml DXS, p=0,0071), IL1beta (1081,8+/-203,0 pg/ml PBS, 110,7+/-79,4 pg/ml DXS, p=0,0071), IL1beta (1081,8+/-203,0 pg/ml DXS, p=0.0071), IL-6 (173,0+/-91,5 pg/ml PBS, 40,8+/-19,4 pg/ml DXS, p=0,002) ja IL-8 (304,6+/-81,3 pg/ml PBS, 25,4+/-14,2 pg/ml DXS, p=0,0071). Kudoksen endoteliini-1-tasot vähenivät merkittävästi (6,29+/-1,90 pg/100 mg PBS, 3,55+/-1,15 pg/100 mg DXS, p=0,030) samoin kuin trombiini-antitrombiinin muodostuminen (20,7+/-1,0 mikrog/ml PBS, 12,8+/-4,1 mikrog/ml DXS, p=0,043). DXS vähensi myös sydämen ja keuhkojen komplementin laskeumaa, neutrofiilien infiltraatiota, verenvuotoa ja keuhkoödeemaa (mitattuna keuhkojen vesipitoisuutena, 81+/-3 % vs. 78+/-3 %, p=0,047), mikä viittaa sydänlihaksen ja keuhkojen CPB-vaurioiden lieventymiseen. Vasemman kammion diastolinen toiminta (mitattuna dp/dt(min)), keuhkovaltimopaine (21+/-3 mmHg PBS, 19+/-3 mmHg DXS, p=0,002) ja oikean kammion paine (21+/-1 mmHg PBS, 19+/-3 mmHg DXS, p=0,021) paranivat merkitsevästi DXS:n käytön myötä.

**Tulos**

Vaimentaako dekstraanisulfaatin lisääminen veren kardioplegiaan reperfuusiovaurioita sian kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen mallissa?

**Esimerkki 9.3585**

Liikuntatestejä käytetään yhä useammin leikkausta edeltävässä arvioinnissa ennen keuhkojen resektiota. Tässä tutkimuksessa arvioitiin oireiden rajoittaman porraskiipeilytestin suorittamisen ja postoperatiivisen kardiopulmonaalisen sairastuvuuden, kuolleisuuden ja kustannusten välistä yhteyttä suurten keuhkojen resektioiden jälkeen.", "Osana rutiininomaista preoperatiivista arviointia 640 potilaalle, joille oli tehty keuhkosyövän vuoksi lobektomia (n = 533) tai pneumonektomia (n = 107) tammikuun 2000 ja huhtikuun 2007 välisenä aikana, suoritettiin preoperatiivinen oireiden rajoittama porraskiipeilytesti. Herkkyys-/spesifisyysanalyysin avulla määritettiin parhaat lopputulokseen liittyvät kiipeämiskorkeuden (askelmien määrä x askelman korkeus metreinä) raja-arvot. Univariaatti- ja monimuuttujaregressioanalyysejä (validoitu bootstrap-menetelmällä) käytettiin testaamaan preoperatiivisten ja operatiivisten tekijöiden ja postoperatiivisten kardiopulmonaalisten komplikaatioiden, kuolleisuuden ja postoperatiivisten kustannusten välisiä yhteyksiä.", "Portaiden kiipeämiskokeessa saavutettu korkeus liittyi luotettavasti lisääntyneisiin kardiopulmonaalisiin komplikaatioihin (p = 0,04), kuolleisuuteen (p = 0,02) ja kustannuksiin (p < 0,0001).". Alle 12 m:n korkeuteen kiivenneillä potilailla kardiopulmonaaliset komplikaatiot, kuolleisuus ja kustannukset olivat vastaavasti 2-kertaiset (p < 0,0001), 13-kertaiset (p < 0,0001) ja 2,5-kertaiset verrattuna yli 22 m:n korkeuteen kiivenneisiin potilaisiin.

**Tulos**

Liittyykö suorituskyky oireisiin rajoittuvassa porraskiipeilytestissä lisääntyneisiin kardiopulmonaalisiin komplikaatioihin, kuolleisuuteen ja kustannuksiin keuhkojen suuren resektion jälkeen?

**Esimerkki 9.3586**

Komplementtitekijän mannoosia sitovan lektiinin (MBL) genotyyppien ja tautialttiuden ja -vaikeuden välisestä yhteydestä on saatu ristiriitaisia tuloksia RA:ssa. Tämä saattaa johtua aiempien tutkimusten puutteellisuudesta ja siitä, että tutkimuksissa ei ole käytetty vahvistettuja kohortteja. Siksi erilainen lähestymistapa on perusteltua.", "MBL2-geenin polymorfismit määritettiin kahdessa RA-kohortissa (378 ja 261 tapausta) ja 648 kontrollissa. MBL-polymorfismit huomioon ottaen tapaukset ja kontrollit luokiteltiin ryhmiin, joissa MBL-tuotanto oli korkeaa, keskitasoista ja matalaa. Kokonaisnäytemäärän ansiosta voidaan havaita mahdollinen yhteys RA-alttiuden ja MBL-ryhmien välillä kertoimen ollessa 1,37 (alfa < 0,05; 1-beta > 0,8). Taudin vaikeusaste, joka määriteltiin anti-TNF-hoidon tarpeen perusteella, analysoitiin myös mahdollisten yhteyksien löytämiseksi MBL-ryhmiin.", "RA-tapausten ja kontrolliryhmien MBL-genotyyppien frekvensseissä ei ollut eroa korkean (tapaukset 54,4 %, kontrollit 57,0 %), keskitason (tapaukset 28,9 %, kontrollit 27,5 %) tai matalan (tapaukset 16,7 %, kontrollit 15,5 %) MBL-tuotannon välillä. MBL-ryhmien ja taudin vaikeusasteen välillä ei myöskään ollut yhteyttä.

**Tulos**

Ovatko mannoosia sitovan lektiinin polymorfismit yhteydessä nivelreumaan - vahvistus kahdessa suuressa kohortissa?

**Esimerkki 9.3587**

Kromosomi 11:n pitkän varren osan toistuva katoaminen on aggressiivisten neuroblastoomien alatyypin tunnettu tunnusmerkki. Huolimatta intensiivisistä kartoituspyrkimyksistä syyllisen 11q-kasvainsuppressorigeenin lokalisoimiseksi tämä etsintä ei ole toistaiseksi onnistunut, koska riittävän pientä kriittistä aluetta ei ole voitu rajata ehdokasgeenien valintaa varten.", "11q-kadon kriittisen alueen tarkentamiseksi 100 primaarisen neuroblastooman kasvaimen ja 29 solulinjan kromosomi 11:n tila analysoitiin käyttämällä BAC-joukkoa, joka sisälsi kromosomi 11:n laatoitusreitin. Tarkennetun menetysalueen geenien osalta suoritettiin julkaistujen neuroblastooman mRNA-geeniekspressiotietokantojen meta-analyysi ehdokasgeenien valintaa varten. Tuloksena saadun ehdokasgeenin DNA-metylaatiotilanne määritettiin uudelleenekspressiokokeilla käsittelemällä neuroblastoomasoluja demetyloivalla aineella 5-atsa-2'-deoksisytidiinillä ja bisulfiittisekvensoinnilla.", "Tunnistettiin kaksi pientä kriittistä häviöaluetta 11q23:n sisällä kromosomikaistaleilla 11q23.1-q23.2 (1,79 Mb) ja 11q23.2-q23.3 (3,72 Mb). Ensimmäisenä askeleena neuroblastooman kasvainsuppressorigeeniehdokkaiden valinnassa suoritimme meta-analyysin 692 neuroblastooman kasvaimen julkaistuista ekspressioprofiileista. Tuloksena saadun ehdokasgeeniluettelon yhdistäminen neuroblastooman esiasteiden solujen ekspressiotietoihin osoitti CADM1:n vakuuttavaksi ehdokasgeeniksi. Meta-analyysi osoitti, että CADM1:n ilmentymisellä on ennusteellista merkitystä ja että geenin erilainen ilmentyminen havaittiin epäsuotuisissa neuroblastoomissa verrattuna normaaleihin neuroblasteihin. Metylaatioanalyysi ei antanut näyttöä kahden osuman mekanismista 11q:n poistetuissa solulinjoissa.

**Tulos**

Onko cADM1 vahva neuroblastooma-ehdokasgeeni, joka karttuu 3,72 Mb:n kriittiselle häviöalueelle 11q23:ssa?

**Esimerkki 9.3588**

Tutkia haudatun peniksen vaikutusta rottien corpus cavernosumin typpioksidisyntaasin (NOS) aktiivisuuteen.", "Piilotetun peniksen kokeellinen malli luotiin ompelemalla peniksen juuren taskun sisäinen ommel. Kaksisataa neljäkymmentä rottaa satunnaistettiin tasapuolisesti 2-, 4- ja 6 kuukauden ryhmään, joista kukin jaettiin edelleen haudattuun (n = 50), näennäisoperaatioon (n = 15) ja normaaliin alaryhmään (n = 15). Corpus cavernosumin kehitystä tutkittiin mittaamalla sen paino ja suhde ruumiinpainoon, minkä jälkeen määritettiin NOS-aktiivisuus corpus cavernosumissa spektrofotometrialla.", "Corpus cavernosumin painossa, ruumiinpainossa ja niiden suhteessa ei havaittu merkitseviä eroja haudatun, näennäisoperaation ja normaalin ryhmän välillä missään koevaiheessa (P > 0,05). Haudattu penis vähensi NOS-aktiivisuutta 4- ja 6 kuukauden ryhmissä (P < 0,05 ja P < 0,01) verrattuna normaaliryhmään, mutta ei vaikuttanut merkittävään muutokseen 2 kuukauden ryhmässä.

**Tulos**

Vähentääkö [ haudattu penis corpus cavernosumin typpioksidisyntaasia ]?

**Esimerkki 9.3589**

Tutkitaan akryyliamidille subkroonisen altistumisen vaikutusta rottien lisääntymiseen ja kivesten hormonitoimintaan.', 'Neljäkymmentä tervettä aikuista urospuolista SD-rottaa jaettiin satunnaisesti neljään yhtä suureen ryhmään, jotka altistettiin akryyliamidille annoksilla 0, 4, 10 ja 18 mg/(kg x d) 9 viikon ajan, minkä jälkeen niille määritettiin takaraajojen laskeutumisjalan venymä, siittiöiden elinvoimaisuus ja morfologia, happaman fosfataasin (ACP) ja emäksisen fosfataasin (ALP) aktiivisuus kivesten homogenaatissa sekä testosteronin (T) ja estradiolin (E2) pitoisuudet seerumissa ja kivesten homogenaatissa. Akryyliamidille 0, 0,1, 0,75, 4 ja 8 mmol/l altistettujen primaaristen Leydigin soluviljelmämallien perusteella Leydigin solujen aktiivisuus mitattiin CCK-8-menetelmällä.", "Akryyliamidialtistuksen jälkeen takaraajojen laskeutumisjalkojen loitonnus lisääntyi selvästi annoksen kasvaessa (P < 0,01). Siittiöiden elinvoimaisuusasteet olivat (6,86 +/- 5,46)%, (65,43 +/- 5,16)%, (60,86 +/- 4,26)% ja (46,86 +/- 2,73)% altistuneissa ryhmissä, mikä oli merkitsevästi alhaisempi kuin kontrolliryhmissä (P < 0.01); epänormaalien siittiöiden osuudet olivat (39,00 +/- 10,95)%, (35,43 +/- 7,54)%, (45,71 +/- 13,28)% ja (56,71 +/- 17,01)%, ja ne olivat merkitsevästi suuremmat altistuneiden ryhmissä 10 ja 18 mg/(kg x d) (P < 0.05); ACP-aktiivisuus oli (82,93 +/- 11,05), (73,52 +/- 8,77), (77,67 +/- 3,04) ja (68,56 +/- 3,09) U/g prot, mikä osoitti laskevaa suuntausta, kun taas ALP-aktiivisuus oli (0,96 +/- 0,15), (1,07 +/- 0,22), (1,12 +/- 0,22) ja (0,74 +/- 0,10) U/g prot, mikä osoitti ensin nousevaa ja sen jälkeen laskevaa suuntausta. Sekä AKT- että ALP-aktiivisuus estyivät merkittävästi 18 mg/(kg x d) -ryhmässä kontrolliin verrattuna (P < 0,05). T-pitoisuudet seerumissa (13,44 +/- 4,76), (7,69 +/- 3,84), (5,23 +/- 1,42) ja (1,36 +/- 0,86) ng/ml sekä kivesten homogenaatissa (4.) T-pitoisuudet vähenivät huomattavasti.95 +/- 1,64), (3,01 +/- 0,76), (2,44 +/- 0,91) ja (0,85 +/- 0,49) ng/mg prot, (P < 0,01), mutta 17beta-E2-tasoissa ei havaittu merkittäviä muutoksia. 24 tunnin akryyliamidialtistuksen jälkeen optiset tiheydet olivat 0,82 +/- 0,06, 0,56 +/- 0,07, 0,44 +/- 0,06, 0,26 +/- 0,03 ja 0,45 +/- 0,21, mikä osoitti Leydig-solujen aktiivisuuden ilmeistä estymistä annoksilla 0,1, 0,75, 4 ja 8 mmol/l (P < 0,01).

**Tulos**

Vaikuttaako [ Akryyliamidin subkrooninen altistuminen rottien lisääntymiseen ja kivesten hormonitoimintaan ]?

**Esimerkki 9.3590**

Tutkitaan Phyllanthus Urinaria (PU) -uutteen suojaavaa vaikutusta N-kadheriinin ilmentymiseen typpisinapin (HN2) häiritsemissä kiveskudoksissa in vivo.", "HN2 ruiskutettiin vatsansisäisesti uros-KM-hiiriin annoksella 5 mg/kg lisääntymistoksisuusmallien tekemiseksi, ja samanaikaisesti PU:ta annettiin interventioon annoksilla 125 mg/kg, 250 mg/kg ja 500 mg/kg. N-kadheriinin jakautuminen, mRNA:n ja proteiinin ilmentyminen kiveskudoksissa havaittiin immunohistokemiallisesti, RT-PCR:llä ja Western blotting -menetelmällä.", "N-kadheriini jakautui pääasiassa siemenkalvon epiteelien, Leydigin solujen ja peritubulaaristen solujen pohjakerroksessa olevien Sertolin solujen kalvoon ja sytoplasmaan, ja se ilmentyi niukasti siemenkalvon epiteelien pohjakerroksessa ja peritubulaarisissa soluissa HN2:n antamisen jälkeen. N-kadheriinin mRNA:n ja proteiinien ilmentymät kohosivat merkittävästi PU-annoksen suurentuessa (P < 0,01). Normaaliin kontrolliin verrattuna N-kadheriinin jakautumisessa ja ilmentymisessä ei ollut merkittäviä eroja joko suuren annoksen PU-ryhmässä tai HN2:n ja suuren annoksen PU-interventioryhmässä (P > 0,05).

**Tulos**

Edistääkö [ Phyllanthus urinaria -uute N-kadheriinin ilmentymistä typpisinapilla vaurioituneissa kiveskudoksissa in vivo ]?

**Esimerkki 9.3591**

Arvioida WHO:n densitometristen kriteerien soveltuvuutta selkärangan osteoporoosin diagnosointiin miehillä ja verrata sitä naisiin, joilla on selkärangan murtumia, sekä analysoida selkärangan mittojen merkitystä selkärangan murtumien kehittymisessä.', 'Näitä tarkoituksia varten analysoimme DXA:n avulla nikamien projektiopinta-alaa ja lannerangan luun mineraalitiheyttä (BMD) sekä lannerangan T- ja Z-pisteitä 66946 henkilön kohortissa; näistä henkilöistä 2556:lla oli yksi tai useampi atraumaattinen nikamamurtuma (396 miestä ja 2160 postmenopausaalista naista).', 'Murtumasta kärsivillä miehillä ja naisilla oli huomattavasti alhaisemmat keskimääräiset BMD-, T- ja Z-arvot kuin henkilöillä, joilla ei ollut murtumaa, kun taas nikamien mitat olivat samanlaiset molemmissa potilasryhmissä. Verrattaessa miehiä ja naisia, joilla oli nikamamurtumia, ensin mainituilla oli merkitsevästi suurempi projisoitu pinta-ala (46,89+/-5,5 vs. 39,13+/-4,6 cm(2) p<0,001) ja lannerangan BMD (0,991+/- 0,21 vs. 0,938+/- t0,19 g/cm(2) p<0,001). Lannerangan T-pisteiden mediaaniarvot olivat kuitenkin samanlaiset molemmilla sukupuolilla (-2,3 naisilla vs. -2,2 miehillä; p: NS). Lisäksi samanlaisella prosentilla miehistä ja naisista, joilla oli nikamamurtumia, T-pistemäärä oli lannerangan T-pistemäärässä <-2,5 (44 % vs. 46 %, p=NS).

**Tulos**

Kärsivätkö miehet nikamamurtumista samanlaisilla selkärangan T-pisteillä kuin naiset?

**Esimerkki 9.3592**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, vaikuttaako alfa1A-adrenoseptorigeenin poisto hiiren eturauhasen supistumisreaktioihin noradrenaliinille. Hiiren eturauhasen vasteiden noradrenaliinille tiedetään olevan alfa1L-adrenoreseptorien välittämiä, joiden ajatellaan olevan alfa1A-adrenoreseptorin toiminnallinen fenotyyppi.', 'Eturauhaskudokset alfa1A-adrenoseptorin tyrmäyshiiristä, jotka olivat homotsygoottisia (alfa1A -/-) ja heterotsygoottisia (alfa1A +/-) alfa1A-adrenoseptorigeenin suhteen, sekä villityyppisistä (alfa1A +/+) lajitovereista asennettiin lasieristettyihin elinkylpyihin. Hermojen sähkökenttästimulaatiota ja noradrenaliinin eksogeenista annostelua käytettiin alfa1A-adrenoseptorin häiriön vaikutusten tutkimiseen eturauhasen supistumiskykyyn.", "Sähkökenttästimulaation (0,5 ms:n pulssin kesto, 60 V, 0,1-20 Hz) taajuus-vastekäyrät tuottivat taajuusriippuvaisia supistuksia. Taajuuksilla 10 ja 20 Hz alfa1A -/-hiirten eturauhaset saivat aikaan noin 30 % pienemmän vasteen verrattuna alfa(1A)+/+-hiirten eturauhasiin. Pratsosiini (0,3 muM) heikensi vasteita sähkökenttästimulaatioon alfa1A +/+- ja alfa1A +/- -hiirten eturauhasissa, mutta ei alfa1A -/- -hiirten eturauhasissa. Eksogeenisesti annostellun noradrenaliinin (10 nM-1 mM) kasvavat pitoisuudet tuottivat alfa1A +/+- ja alfa1A +/- -hiirten eturauhasissa keskimääräisiä pitoisuus-vastekäyriä, jotka eivät eronneet toisistaan. Noradrenaliinin maksimivasteet pienenivät noin 80 % alfa1A -/- -hiirten eturauhasissa verrattuna alfa1A +/+ -hiiriin. Pratsosiini heikensi vasteita noradrenaliinille kaikissa genotyypeissä.

**Tulos**

Tarvitaanko alfa1A-adrenoreseptorigeeniä alfa1L-adrenoreseptorivälitteiseen vasteeseen hiiren eturauhasen eristetyissä valmisteissa?

**Esimerkki 9.3593**

Ehdotimme äskettäin, että rotan mesenkymaaliviljelmissä on neurotoksisia vuorovaikutussuhteita kannabinoidityypin 1 (CB(1)) reseptorin ja transienttireseptoripotentiaalin vanilloidi 1 (TRPV1) -kanavien välillä. Tässä tutkimuksessa etsitään todisteita CB(1)-reseptorien ja TRPV1:n välisten neurotoksisten vuorovaikutusten taustalla olevista välittäjistä ja mekanismeista in vitro ja in vivo.', 'CB(1)-reseptorien ja TRPV1:n välisten vuorovaikutusten välittäjä(t) ja mekanismi(t) arvioitiin solujen elinkelpoisuusmäärityksillä, immunosytokemialla, Fura-2-kalsiumkuvantamisella, mitokondrioiden morfologian määrityksellä, ELISA-testillä ja Western blot -määrityksellä in vitro hermosoluilla rikastetuissa mesenkymaaliviljelmissä. Vuorovaikutusten vahvistamiseksi in vivo käytettiin myös injektioita substantia nigraan ja sitä seuranneita solulaskentoja.", "Neurotoksiset vuorovaikutukset välitettiin 12(S)-hydroperoksieikosatetraeenihapolla (12(S)-HPETE), joka on endogeeninen TRPV1-agonisti. CB(1)-reseptoriagonistit (HU210 ja WIN55,212-2) lisäsivät 12(S)-hydroksieikosatetraeenihapon (12(S)-HETE) määrää, joka on 12(S)-HPETE:n jälkimetaboliitti ja joka stimuloi mesenkymaalisten neuronien TRPV1-välitteistä kuolemaa sekä in vitro että in vivo. Neurotoksisuutta välitti TRPV1:n kautta lisääntynyt solunsisäinen Ca(2+)-pitoisuus ([Ca(2+)](i)), mikä johti mitokondrioiden vaurioitumiseen, ja sitä vaimensi 12-lipoksygenaasin estäjä baikaleiini.

**Tulos**

Ovatko 12-HPETE:n välittämät CB ( 1 ) -reseptorien ja TRPV1-kanavien väliset vuorovaikutukset sytotoksisia mesenkefaalisille dopaminergisille neuroneille?

**Esimerkki 9.3594**

Tutkimus peroperatiivisen transrektaalisen ultraäänitutkimuksen (peTRUS) merkityksestä virtsarakon kaulan leikkauksessa robottiavusteisen laparoskooppisen eturauhasen poistoleikkauksen (RALP) aikana.", "Da Vinci S -järjestelmään (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) integroitua peTRUS-kuvausta käytettiin virtsarakon kaulan tunnistamiseen ja leikkaamiseen 80:llä ensimmäisellä potilaalla, joilla oli kliinisesti paikallinen eturauhassyöpä ja jotka operoi kaksi urologia. Kliinisiä ja patologisia tuloksia verrattiin 80 alkuperäiseen potilaaseen, joille oli tehty RALP ilman peTRUS-menetelmää. Positiivisten marginaalien sijainti kirjattiin ylös.", "Leikkauksen kesto, verenhukka, sairaalassaoloaika, katetriin joutuminen, kliininen ja patologinen T-vaihe ja Gleasonin summapisteet eivät eronneet ryhmien välillä. Eturauhaspesifisen antigeenin taso diagnoosin tekohetkellä oli hieman korkeampi peTRUS-ryhmään kuuluvilla potilailla. Basaaliset leikkausrajat (virtsarakon kaula ja molempien eturauhaslohkojen basaalialueet) olivat positiivisia kasvaimen suhteen 9,1 prosentilla ilman peTRUS-menetelmää hoidetuista potilaista ja 2,3 prosentilla peTRUS-menetelmällä hoidetuista potilaista (P = 0,001). Vaikka peTRUS:n käyttö paransi basaalimarginaalien osuutta kummankin ryhmän 30 ensimmäisellä potilaalla, se ei parantanut sitä kummankin ryhmän 30 viimeisellä potilaalla, kun urologin kokemus ilmeisesti parani. Monimuuttuja-analyysissä peTRUS-mittauksen käyttö ja patologinen T-vaihe olivat parhaita perusmarginaalitilanteen ennustajia. Tamponin käyttö 6 kuukautta leikkauksen jälkeen oli samanlaista molemmissa ryhmissä.

**Tulos**

Helpottaako peroperatiivinen transrektaalisen ultraäänitutkimuksen ohjaama virtsarakon kaulan katkaisu robottiavusteisen laparoskooppisen eturauhasen poiston oppimista?

**Esimerkki 9.3595**

Kun allergeenit sitovat reseptoriin sitoutuneet IgE-vasta-aineet ristiin, tyypin I allergisiin reaktioihin osallistuvat efektorisolut (basofiilit ja syöttösolut) degranuloituvat ja vapauttavat rakeisiinsa varastoituneita voimakkaita kemiallisia välittäjäaineita. Kokonais- ja allergeenispesifiset IgE-pitoisuudet, IgE:n affiniteetti allergeenille ja IgE:n klonaalisuus ovat kaikki allergisten potilaiden IgE-repertuaarien erillisiä ominaisuuksia. Kyvyttömyys eristää yksittäisiä IgE-vasta-aineita allergisten potilaiden seerumista on kuitenkin suuri este ymmärtää potilaskohtaisten IgE-repertuaarien merkitystä allergisten oireiden ilmenemisessä ja vakavuudessa.", "Pyrimme tutkimaan, miten IgE-repertuaarin yksittäiset ominaisuudet vaikuttavat efektorisolujen degranulaatioon.', 'Tärkeimmälle kotipölypunkkien allergeenille Der p 2:lle spesifisten rekombinanttisten IgE-vasta-aineiden (rIgE) paneeli kehitettiin ja karakterisoitiin Der p 2 -affiniteetin sekä Der p 2 -epitooppispesifisyyden osalta pintaplasmoniresonanssitekniikkaa käyttäen. Ihmisen basofiilit herkistettiin erilaisilla rIgE-yhdistelmillä, ja degranulaatiovasteet mitattiin virtaussytometrialla Der p 2 -haasteen jälkeen.", "Tuotettiin yhteensä 31 Der p 2 -spesifistä rIgE:tä. Ne sitoivat yhteensä 9 eri Der p 2 -epitooppia affiniteettialueella (K(D)-arvo) 0,0358-291 nM. Ihmisen basofiilien degranulaatiota lisääviä tekijöitä olivat lisääntyneet IgE:n kokonaispitoisuudet, allergeenispesifisen IgE:n lisääntyneet pitoisuudet suhteessa ei-allergeenispesifiseen IgE:hen, yksittäisten allergeenispesifisten IgE-kloonien tasaisemmat pitoisuudet, lisääntynyt IgE:n affiniteetti allergeenille ja IgE-repertuaariin tunnistettujen allergeeniepitooppien lisääntynyt määrä (lisääntynyt IgE:n kloonisuus).

**Tulos**

Määrittävätkö IgE-repertuaarin useat erilaiset ominaisuudet efektorisolujen degranulaation vastauksena allergeenihaasteeseen?

**Esimerkki 9.3596**

Korkean triglyseridipitoisuuden merkitys sepelvaltimotaudin riskitekijänä on epävarma. Oletimme, että oraalinen glukoosin sietotesti (OGTT) ja tietyt uudet merkkiaineet voivat auttaa tunnistamaan riskipotilaat.", "Rekrytoimme tähän tutkimukseen 80 henkilöä, joilla oli vaikea hypertriglyseridemia (ikä 27-73 vuotta) ilman kliinistä proteinuriaa ja diabetes mellitusta (DM), joka diagnosoitiin paastoglukoosin ollessa <126 mg/dl, Kansallisen taiwanilaisen yliopistollisen sairaalan hyperlipidemian klinikalta. Sovelsimme OGTT:tä okkultisen DM:n arvioimiseksi ja homeostaasimallin arviointia (HOMA)-insuliiniresistenssi (IR) -pistemäärää insuliiniresistenssin arvioimiseksi sekä mikroalbuminurian mittauksia verisuonivaurion merkkiaineena. Lisäksi arvioitiin seerumin tai plasman tulehduksen ja fibrinolyysin merkkiaineita, paastoglukoosia ja insuliinia sekä perinteisiä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.", "Seerumin triglyseridipitoisuus oli korkeampi potilailla, joilla oli mikroalbuminuria, kuin potilailla, joilla ei ollut mikroalbuminuriaa (14,1+/-5,7 vs. 9,6+/-3,9 mmol/l, p=0,025). Potilailla, joilla oli mikroalbuminuria, oli korkeampi paastoverensokeri ja insuliini, korkeampi post-OGTT-glukoosi ja insuliini, korkeampi hiljattain kehittyneen diabetes mellituksen (DM) esiintyvyys (39 % vs. 11 %, p=0,007) ja korkeampi HOMA-IR (6,2+/-4,4 vs. 3,3+/-2,0, p<0,001). Kaikista tulehdus- ja fibrinolyyttisistä merkkiaineista ainoastaan liukoinen solujen välinen adheesiomolekyyli erosi merkittävästi näiden kahden ryhmän välillä. Moninkertainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että seerumin merkkiaineista vain HOMA-IR-taso oli merkittävästi yhteydessä mikroalbuminuriaan.

**Tulos**

Onko insuliiniresistenssi tärkein mikroalbuminurian aiheuttaja vaikean hypertriglyseridemian yhteydessä: mitä se merkitsee korkean riskin stratifioinnissa?

**Esimerkki 9.3597**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että muiden elintarvikkeiden antaminen imetyksen aikana lisää riskiä ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) tyypin 1 tarttumiselle äidistä lapseen. Mekanismiksi on arveltu ruoansulatuskanavan lisääntynyttä tulehdusta.", "Prospektiivisessa pitkittäistutkimuksessa verrattiin ulosteen kalprotektiinia, joka on suoliston tulehdussairauden merkkiaine, 0-6 kuukauden ikäisillä terveillä yhdysvaltalaisilla imeväisillä, joita imetettiin yksinomaan, verrattuna niihin, jotka saivat lisänesteitä tai kiinteitä elintarvikkeita.", "Verrattaessa imeväisiin, jotka saivat lisänesteitä tai kiinteitä elintarvikkeita sekaruokinnassa, ulosteen kalprotektiinin pitoisuus oli merkitsevästi korkeampi yksinomaan imetettyjen ryhmässä (p = 0,01), keskiarvo oli 60 mg/kg (SE = 23).

**Tulos**

Ovatko ulosteen kalprotektiinipitoisuudet korkeammat yksinomaan rintaruokituilla imeväisillä kuin sekaruokituilla?

**Esimerkki 9.3598**

Synnytyskomplikaatiot, joihin liittyy synnytyksen hypoksia, ovat osallisena dopaminergiseen toimintahäiriöön liittyvien häiriöiden, kuten skitsofrenian, etiologiassa. Keisarinleikkaus sekä ihmisillä että rotilla liittyy lisääntyneeseen lievään hengitysvaikeuteen ja alhaisempiin katekoliamiinien pitoisuuksiin syntymän yhteydessä, sillä ne normaalisti käynnistävät keuhkot ja aktivoivat muita kohdunulkoista sopeutumista edistäviä prosesseja. Rotan mallin avulla on havaittu, että keisarinleikkaussynnytys voi aiheuttaa pitkäaikaisia muutoksia keskushermoston (CNS) dopamiinitoiminnassa verrattuna emättimen kautta tapahtuvaan synnytykseen.", "Näissä kokeissa testattiin, voisiko eksogeenisen adrenaliinin antaminen synnytyksen yhteydessä kumota pitkäaikaiset muutokset dopaminergisissä parametreissa keisarinleikkaussynnytyksen läpikäyneillä rotilla.', 'Ilman stressiä aikuisuudessa ei havaittu eroja C-sektion kautta ja vaginaalisesti syntyneiden rottien välillä in vivo tyrosiinihydroksylaasiaktiivisuuden (TH) ja dopamiinin kuljettajan (DAT) sitoutumisen tasoissa. Toistuvan lievän stressin jälkeen aikuisiässä C-sektion läpikäyneillä rotilla havaittiin kuitenkin lisääntynyttä TH-aktiivisuutta nucleus accumbensissa ja lisääntynyttä DAT:ää dorsaalisessa striatumissa ja accumbensissa verrattuna vaginaalisesti syntyneisiin kontrolleihin. C-sektion läpikäyneille rotille heti syntymän jälkeen annettu yksittäinen adrenaliini-injektio esti C-sektion läpikäyneillä rotilla havaitun lisääntyneen TH-aktiivisuuden ja DAT-sitoutumisen toistuvan lievän stressin jälkeen aikuisuudessa. Syntymähetkellä annettu adrenaliini kumosi myös osittain amfetamiinin aiheuttaman lisääntyneen liikkumisen, joka oli havaittavissa C-sektion läpikäyneillä rotilla aikuisiässä.

**Tulos**

Estääkö adrenaliinin antaminen synnytyksen yhteydessä rotilla keisarinleikkaussynnytyksen aiheuttamat dopaminergisten parametrien pitkän aikavälin muutokset?

**Esimerkki 9.3599**

Kriittisesti sairailla potilailla esiintyy veren O(2)-ylläpitoisuuden ja laktaattipitoisuuden gradientteja ylemmästä laskimokovasta (SVC) keuhkovaltimoon (PA). Nämä gradientit (DeltaSO(2) ja Delta[Lac]) voivat olla positiivisia tai negatiivisia. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan positiiviset DeltaSO(2) ja Delta[Lac] ovat yhteydessä parempaan eloonjäämiseen kriittisesti sairailla potilailla.", "Monikansallinen, prospektiivinen havainnointitutkimus, joka suoritettiin kuudella lääketieteellisellä ja kirurgisella teho-osastolla.", "Peräkkäinen otos 106 aikuisesta, jotka tarvitsivat keuhkovaltimokatetrin (PAC) asettamista. Keski-ikä oli 59,5 +/- 15,5 vuotta, APACHE II -pisteet 15,5 +/- 6,7 (keskiarvo +/- SD). Tärkein tulosmittari oli 28 päivän kuolleisuus.", 'None.', 'Otimme verinäytteet PAC:n proksimaalisesta ja distaalisesta portista 6 tunnin välein PAC:n asettamisesta (alkumittaus) sen poistamiseen (loppumittaus). Näytteistä analysoitiin SO(2), [Lac], glukoosipitoisuus ja verikaasut. Hemodynaamiset mittaukset tehtiin verinäytteiden ottamisen jälkeen. Potilaita seurattiin 30,9 +/- 11,0 tuntia. Kokonaiskuolleisuus oli 25,5 %. Useammalla eloonjääneellä oli keskimääräinen ja lopullinen DeltaSO(2) > tai = 0 ja Delta[Lac] > tai = 0 kuin kuolleilla (p < 0,01; p < 0,05 vastaavasti). Keskimäärin DeltaSO(2) ja Delta[Lac] olivat positiivisia eloonjääneillä ja negatiivisia kuolleilla. Eloonjäämisen kertoimien suhdeluvut loppumittauksille DeltaSO(2) > tai = 0 ja Delta[Lac] > tai = 0 olivat 19,22 ja 7,70 (p < 0,05).

**Tulos**

Liittyvätkö keskuslaskimo- ja sekalaskimoveren happi- ja laktaattigradientit kriittisesti sairaiden potilaiden lopputulokseen?

**Esimerkki 9.3600**

Kroonisella systeemisellä tulehduksella on keskeinen rooli ateroskleroosin kehittymisessä nivelreumassa. Tässä tutkimuksessa selvitimme, muuttaako anti-TNF-alfa-antagonisti-monoklonaalisen vasta-aineen-infliksimabin antaminen resistiinin, proinflammaattisen adipokiinin, verenkierron tasoja. Arvioimme lisäksi kiertävän resistiinipitoisuuden yhteyksiä CRP- ja ESR-tasoihin, verihiutaleiden määrään sekä metaboliseen oireyhtymään ja demografisiin ominaisuuksiin infliksimabihoitoa säännöllisesti saavilla RA-potilailla.", "Tutkimme 33:aa RA-potilasta, jotka saivat säännöllisesti infliksimabihoitoa. Seerumin resistiinipitoisuudet määritettiin välittömästi ennen infliksimabi-infuusiota ja infliksimabi-infuusion jälkeen.", "Infliksimabin annon jälkeen seerumin resistiinipitoisuuksien (ng/ml) keskiarvo (SD) laski 21,9:stä (9,9,9) 17,4:ään (8,9) (p=0,005). Lisäksi havaittiin merkitsevä yhteys taudin diagnoosista lasketun keskimääräisen ESR:n (r=0,405; p=0,03) ja CRP:n (r=0,571; p=0,0005) sekä tutkimusajankohdan ESR:n (r=0,486; p=0,004), CRP:n (r=0,599; p=0,0005) ja verihiutaleiden lukumäärän (r=0,559; p=0,0007) ja lähtötilanteen resistiinipitoisuuksien välillä.

**Tulos**

Muuntaako TNF-alfa-vastainen hoito resistiiniä nivelreumapotilailla?

**Esimerkki 9.3601**

Mekanismista, jolla pieni annos metotreksaattia (MTX, nivelreuman kultainen vakiohoito) vaikuttaa tulehdusta ehkäisevästi nivelreumapotilailla, keskustellaan edelleen. Viime aikoina MTX:n immunosuppressiivinen vaikutus on liitetty apoptoosiin, erityisesti aktiivisilla RA-potilailla, ja siihen on liittynyt ROS:ia.", "Tässä tutkimuksessa selvitimme MTX:n oksidatiivista vaikutusta ja sen kykyä muokata immuunitasapainoa aktiivisilla ja ei-aktiivisilla RA-potilailla.", "Tuloksemme osoittavat, että MTX indusoi IL-10:n (TH2-sytokiini) eritystä ja vähentää merkittävästi TH1-profiilia aktiivisilta RA-potilailta (n=28) peräisin olevissa perifeerisissä mononukleaarisissa soluissa.". Lisäksi havaitsimme, että MTX moduloi immuunistatusta kohti TH2-dominanssia vähentämällä TH1-populaatiolle tyypillisiä IL-12R- ja CXCR3-reseptoreita. Lisäksi MTX:n havaittiin estävän typpioksidin (NO) tuotantoa näillä potilailla, mikä saattaa osaltaan vaikuttaa MTX:n vaikutukseen sytokiinien homeostaasiin. MTX:n IL-10-induktion ja NO:n eston välillä todettiin merkittävä korrelaatio aktiivisilla RA-potilailla.

**Tulos**

Muuntaako metotreksaatti selektiivisesti TH1/TH2-tasapainoa aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.3602**

Olemme aiemmin raportoineet, että ihmisen OA:n subkondraalisen luun osteoblastit voitiin erottaa kahteen osapopulaatioon, jotka tunnistettiin niiden endogeenisen PGE(2)-tuotannon tason perusteella (alhainen [L] tai korkea [H]). Tässä tutkimme OPG:n ja RANKL:n ilmentymistasoja, subkondraaliluun histologista analyysia sekä osteoblastien osteoklastien erilaistumisvaikutusta normaaleissa ja molemmissa OA:n osapopulaatioissa (L ja H) ja tarkastelimme edelleen L OA:n osteoblastien osalta luun uudelleenmuokkaustekijöiden modulaatiota OPG:n ja RANKL:n tasoihin sekä resorptiotoimintaan.', 'Geeniekspressio määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä, PGE2- ja OPG-tasot spesifisellä ELISA:lla ja kalvojen RANKL-tasot virtaussytometrialla. Subkondraalisen luun histologinen havainnointi suoritettiin ihmisen polvinäytteistä. Osteoklastien erilaistumista ja muodostumista tutkittiin käyttämällä preosteoklastista solulinjaa RAW 264.7. L OA:n osteoblastien OPG:n ja RANKL:n modulaatiota seurattiin osteotrooppisilla tekijöillä tehdyn hoidon jälkeen, ja resorptiotoimintaa tutkittiin erilaistuneiden PBMC:n/osteoblastien yhteiskulttuurilla.", "Ihmisen OA:n subkondraaliluun osteoblastit ilmaisivat vähemmän OPG:tä kuin normaalit. Normaaliin verrattuna RANKL-geenin ilmentymistasot olivat lisääntyneet L OA:n soluissa ja vähentyneet H OA:n soluissa. OPG/RANKL-mRNA-suhde pieneni merkitsevästi L OA:ssa verrattuna normaaliin tai H OA:han (p<0,02, p<0,03) ja lisääntyi merkitsevästi H OA:ssa verrattuna normaaliin. Endogeenisen PGE(2)-tason estäminen indometasiinilla vähensi OPG/RANKL-suhdetta H OA:ssa selvästi. Toisin kuin H OA:n osteoblastit, L OA:n solut indusoivat merkittävästi korkeamman osteoklastien erilaistumisen ja muodostumisen tason (p<0,05). Histologinen analyysi osoitti, että L OA:n subkondraalinen luusto oli vähentynyt ja H OA:n luumassa oli lisääntynyt normaaliin verrattuna. L OA:n osteoblastien käsittely osteotrooppisilla tekijöillä osoitti, että D(3)-vitamiini vähensi merkittävästi OPG/RANKL-mRNA:n ilmentymissuhdetta ja TNF-alfa, PTH ja PGE(2) lisäsivät sitä merkittävästi, kun taas IL-1Beta ei osoittanut vaikutusta. OPG-proteiinitasot osoittivat samanlaisia profiileja. IL-1Beta-, PGE(2)- ja PTH-käsittelyllä ei todettu todellista vaikutusta kalvomaisen RANKL:n pitoisuuteen, mutta D3-vitamiinilla ja TNF-alfalla havaittiin merkittävää kasvua. L OA-solujen resorptiotoimintaa estivät merkitsevästi kaikki käsittelyt IL-1Betaa lukuun ottamatta, ja suurin vaikutus havaittiin D(3)-vitamiinilla ja PGE(2):lla.

**Tulos**

Onko osteoprotegerinin ( OPG ) ja ydintekijä kappaB:n ligandin ( RANKL ) reseptoriaktivaattorin erilainen ilmentyminen ihmisen osteoartriittisissä subkondraalisen luun osteoblasteissa indikaattori näiden tautisolujen metabolisesta tilasta?

**Esimerkki 9.3603**

Tutkia delta-opioidireseptorin (DOR) vaikutusta elektroakupunktiossa (EA), joka suojaa aivoja akuutilta iskeemiseltä vammalta.", "Viisikymmentäyksi rottaa jaettiin satunnaisesti shami-iskemiaryhmään, iskeemiaryhmään, sham EA-ryhmään, EA-ryhmään ja EA + DOR-antagonisti (naltrindoli) ryhmään. Ohimenevä fokaalinen aivojen iskemia (1 tunti) aiheutettiin rottien aivoissa keskimmäisen aivovaltimon tukkeutumismenetelmällä (MCAO). EA:ta käytettiin Shuigou- (GV 26) ja Neiguan- (PC 6) -alueilla 30 minuutin ajan, alkaen välittömästi reperfuusion alkamisen jälkeen. Neurologiset vajearvot ja aivoinfarktin määrä havaittiin 24 tunnin reperfuusion jälkeen. Muut 12 rottaa jaettiin satunnaisesti shami-iskemiaryhmään, iskemiaryhmään, EA-ryhmään ja EA + naltrindoli-ryhmään. DOR-proteiinin ilmentymistä arvioitiin Western blotting -menetelmällä 24 tunnin reperfuusion jälkeen.", "Verrattuna iskeemiaryhmään ja näennäiseen EA-ryhmään EA vähensi merkittävästi iskeemistä infarktia ja neurologisia puutteita (P<0,05); EA lisäsi merkittävästi 60 kD:n DOR-proteiinin ilmentymistä (P<0,05) ja oli taipuvainen lisäämään 36 kD:n DOR-proteiinin ilmentymistä (P>0,05). Kun naltrindoli yhdistettiin EA:han, naltrindoli poisti kokonaan EA:n aiheuttaman suojan iskeemisessä infarktissa ja neurologisissa vajaatoiminnoissa ja pysäytti myös DOR:n ilmentymisen.

**Tulos**

Suojaako [ Sähköakupunktio aivoja akuutilta iskeemiseltä vammalta delta-opioidireseptorin säätelyn kautta rotilla ]?

**Esimerkki 9.3604**

Hiljattain osoitettiin, että maksan hyväksikäytön geneettinen vaihtelu vaikuttaa statiinien dispositioon ja kolesterolia alentaviin vaikutuksiin. Ezetimibi, joka on suoliston kolesterolinottoproteiinin Niemann-Pick C 1:n kaltaisen proteiinin 1 estäjä, on toinen lääke, jonka kohdalla maksan orgaanisia anioneja kuljettavien polypeptidien (OATP) geneettisillä polymorfismeilla odotetaan olevan kliinistä merkitystä, koska ezetimibi kulkee intensiivisessä enterohepaattisessa kierrossa, jossa maksan ottokuljettajat voivat olla nopeutta rajoittavia tekijöitä.', 'Käyttämällä OATP1B3-, OATP2B1- ja OATP1B1-transfektoituja HEK-soluja, mukaan lukien OATP1B1-varianttia OATP1B1\*1b ja OATP1B1\*5, mittasimme ezetimibin ja sen glukuronidin ottoa ja analysoimme kilpailua yhteisen OATP-substraatin bromosulfoftaaliinin kanssa. 20 mg:n ezetimibin dispositiota ja sterolia alentavia vaikutuksia mitattiin 35 terveellä osallistujalla, jotka oli genotyypiltään OATP1B1, ABCB1, ABCC2 ja UGT1A1.", "Ezetimibin glukuronidi esti bromosulfoftaaliinin ottoa kaikissa OATP-transfektoiduissa soluissa (50 %:n inhiboiva pitoisuus (IC50): 0,14-0,26 mumol/l), kun taas ezetimibi oli 30-100 kertaa tehottomampi. Ainoastaan glukuronidi kumuloitui merkittävästi OATP1B1:tä ja OATP2B1:tä ilmentävissä soluissa. Sen imeytyminen OATP1B1\*1b ja \*5:tä ilmentävissä soluissa väheni. In-vivo-tutkimukset osoittivat, että geenistä riippuvainen ezetimibin pinta-alan pieneneminen oli havaittavissa osallistujilla, joilla oli OATP1B1\*1b-proteiini (\*1a/\*1a, N=12, 112+/-66 ngxh/ml vs. \*1a/\*1b, N=8, 88+/-39 ngxh/ml vs. \*1b/\*1b, N=5, 55+/-18 ngxh/ml; Jonkheere-Terpstra, P=0,041) ja taipumus lisääntyneeseen glukuronidialtistukseen (704+/-296 vs. 878+/-369 vs. 1059+/-363 ngxh/ml; P=0,092). Ezetimibin erittyminen ulosteeseen väheni merkittävästi, kun taas munuaisglukuronidin erittyminen lisääntyi \*1b/\*1b-kantajilla. Myös OATP1B1\*5:n ja \*15:n kantajilla ulosteen erittyminen väheni. OATP1B1-polymorfismit eivät vaikuttaneet ezetimibin steroleja alentavaan vaikutukseen.

**Tulos**

Vaikuttavatko maksan ottokuljettajan OATP1B1:n polymorfismit ezetimibin dispositioon?

**Esimerkki 9.3605**

Typpioksidisyntaasi 1 -adaptaasiproteiinin (NOS1AP) geenin yhden nukleotidin polymorfismi rs10494366 liittyy QTc-ajan pidentymiseen, koska se vaikuttaa solunsisäisiin Ca-tasoihin. Koska sulfonyyliureat stimuloivat insuliinin eritystä Ca:n lisääntyneen sisäänvirtauksen avulla, oletimme, että tämä polymorfismi liittyy glukoosia alentavaan vaikutukseen ja kuolleisuusriskiin sulfonyyliurean käyttäjillä.', 'NOS1AP-polymorfismin, määrättyjen annosten ja sulfonyyliurean, metformiinin ja insuliinin käyttäjien kuolleisuuden välisiä yhteyksiä arvioitiin Rotterdam-tutkimuksessa, joka on 7983 iäkkään henkilön väestöpohjainen kohorttitutkimus.', 'Tunnistimme 619 osallistujaa, joille määrättiin seurannan aikana oraalisia diabeteslääkkeitä. TG-genotyyppiä kantavilla glibenklamidin käyttäjillä määrätyt annokset olivat suurempia kuin TT-genotyyppiä kantavilla glibenklamidin käyttäjillä [0,38 määritettyä vuorokausiannosyksikköä, 95 prosentin luottamusväli (CI) 0,14-0,63]. Glibenklamidin käyttäjillä, joilla oli TG- tai GG-genotyyppi, oli kohonnut kuolleisuusriski verrattuna glibenklamidin käyttäjiin, joilla oli TT-genotyyppi [riskisuhde (HR) 2,80, 95 % CI: 1,09-7,22]. Tolbutamidin käyttäjillä, joilla oli TG- tai GG-genotyyppi (HR: 0,30, 95 % CI: 0,14-0,63), ja glimepiridin käyttäjillä, joilla oli TG- tai GG-genotyyppi (HR: 0,18, 95 % CI: 0,04-0,74), oli pienempi kuolleisuusriski verrattuna tolbutamidin ja glimepiridin käyttäjiin, joilla oli TT-genotyyppi.

**Tulos**

Liittyykö NOS1AP-geenin yleinen vaihtelu heikentyneeseen glukoosia alentavaan vaikutukseen ja lisääntyneeseen kuolleisuuteen sulfonyyliurean käyttäjillä?

**Esimerkki 9.3606**

Folaatit tarjoavat yhden hiilen yksiköitä nukleotidisynteesiä ja metylaatioreaktioita varten. Yleinen polymorfismi (677C-->T) metyleenitetrahydrofolaattireduktaasissa (MTHFR) koodaa entsyymiä, jonka aktiivisuus on vähentynyt. Vaste metotreksaatti-antifoliaattiin (MTX) voi muuttua 677TT-henkilöillä, koska MTHFR muuntaa tymidiini- ja puriinisynteesissä käytettävät metyloitumattomat folaatit 5-metyylitetrahydrofolaatiksi, jota käytetään homokysteiinin uudelleenmetyloinnissa metioniiniksi. Tutkiaksemme MTHFR:n aktiivisuuden ja MTX:n mahdollisia yhteisvaikutuksia tutkimme MTHFR:n vähentyneen ja lisääntyneen ilmentymisen vaikutusta MTX-vasteeseen hiirillä.', "Mthfr-puutteisille (Mthfr ja Mthfr) ja villityyppisille (Mthfr) hiirille ruiskutettiin MTX:ää tai suolaliuosta ja arvioitiin hematologiset parametrit (hematokriitti, hemoglobiini, punasolujen ja valkosolujen määrä), plasman homokysteiini, nefrotoksisuus, hepatotoksisuus ja pernan 2'-deoksiuridiini 5'-trifosfaatti/2'-deoksiymidiini 5'-trifosfaatti-suhteet. MTHFR:ää yliekspressoivia siirtogeenisiä hiiriä (MTHFR-Tg) tuotettiin, metaboliitit ja folaattijakaumat mitattiin ja vaste MTX:lle arvioitiin.", "MTX:llä käsitellyillä Mthfr- ja Mthfr-hiirillä esiintyi hyperhomokysteinemiaa ja hematokriitin, hemoglobiinin ja punasolujen lukumäärän vähenemistä verrattuna villityyppisiin eläimiin. Mthfr-hiirillä ilmeni myös lisääntynyttä nefrotoksisuutta ja hepatotoksisuutta. MTHFR-Tg-hiiret luotiin ja vahvistettiin, että niiden MTHFR-tasot olivat kohonneet ja folaatin ja tiolien jakautuminen oli muuttunut kudosspesifisesti. MTX-hoidon jälkeen MTHFR-Tg-hiirillä havaittiin samat hematologisten parametrien laskut kuin Mthfr-puutteisilla hiirillä, ja niiden tymidiinisynteesi väheni merkittävästi (korkeampi 2'-deoksiuridiini-5'-trifosfaatti/2'-deoksityymidiini-5'-trifosfaattisuhde) verrattuna villityyppisiin hiiriin, mutta ne olivat suojattuja MTX:n aiheuttamalta hyperhomokysteinemialta.

**Tulos**

Muuttuuko metyleenitetrahydrofolaattireduktaasin muuttunut ilmentyminen hiirten vastetta metotreksaatille?

**Esimerkki 9.3607**

Solun sisällä HIV Tat -proteiini on pääasiassa tuman ja nukleolin sisällä. Nukleoli, ribosomin biogeneesin paikka, on erittäin järjestäytynyt, ei-kalvoon sidottu osa-alue, jossa on proteiineja, joilla on suuri affiniteetti nukleolikomponentteihin. Vaikka tiedetäänkin, että Tat kertyy nukleoliin spesifisen nukleolaarisen kohdentumissekvenssin kautta, sen funktio tässä lokerossa on edelleen tuntematon.", "Selvittääksemme Tatin nukleolaarisen lokalisoitumisen merkityksen indusoimme proteiinin ilmentymisen oogeneesin aikana Drosophila melanogaster -kannassa, joka on HIV-tat-geenin siirtogeeninen. Tässä osoitamme, että Tat lokalisoituu Drosophilan munasolun hoitosolujen nukleoleihin, joissa se erityisesti yhteislokaloituu fibrillariinin kanssa. Tat-ekspressioon liittyy sytoplasman ribosomien merkittävä väheneminen, mikä ilmeisesti liittyy ribosomaalisen rRNA:n esiasteen prosessoinnin heikkenemiseen. Tällainen tapahtuma selittyy Tatin vuorovaikutuksella fibrillariinin ja U3 snoRNA:n kanssa, joita molempia tarvitaan pre-rRNA:n kypsymiseen.

**Tulos**

Vaikuttaako HIV:n Tat-proteiini ribosomaalisen RNA:n esiasteen prosessointiin?

**Esimerkki 9.3608**

Kilpirauhasen ei-diagnostinen ohutneulabiopsia (ND-FNAB) johtaa tarpeettomaan tyreoidektomiaan. Tämän tutkimuksen tavoitteet olivat seuraavat: (Yhteensä 241 potilaalle, joille tehtiin FNAB ja tyreoidektomia, arvioitiin ND-FNAB:iin liittyviä tekijöitä.", "Yhteensä 215 naiselle ja 26 miehelle tehtiin FNAB ja tyreoidektomia.", "Yhteensä 215:lle naiselle ja 26 miehelle tehtiin FNAB ja tyreoidektomia. ND-FNA:ta esiintyi 51 potilaalla 241:stä (21 %). Ultraääniohjaus ei vähentänyt ND-biopsian todennäköisyyttä. Potilailla, joiden kyhmyt olivat yli 3 cm:n kokoisia, oli enemmän ND-FNA:ita. Kaksikymmentäyksi 51:stä ND-biopsian saaneesta potilaasta tehtiin toistuva FNAB. Toistuva FNAB oli ND 29 prosentilla potilaista. Pahanlaatuista tautia oli 7:llä 51:stä (14 %), joilla oli ND-FNAB. Potilaan ikä, sukupuoli, kilpirauhasen toiminta, rauhasen koko, useat kyhmyt ja lopullinen patologia eivät olleet yhteydessä ND-FNAB:iin (P > .05).

**Tulos**

Ovatko ei-diagnostiset kilpirauhasen ohutneulabiopsiat enää ongelma?

**Esimerkki 9.3609**

Tutkittiin fosfatidyyliseriiniin ja hapettuneeseen lipoproteiiniin (SR-PSOX)/CXC-kemokiiniligandiin 16 (CXCL16) sitoutuvan scavenger-reseptorin ilmentymistä ihmisen monosyyttiperäisessä solulinjassa THP-1 ja SR-PSOX/CXCL16-lyhyt hiusneula-RNA:n stabiiliin levittämiseen käytettävien lentiviraalisten vektoreiden vaikutusta vaahtosolujen muodostumiseen.', 'Rakennettiin lentiviraalinen ekspressiovektori, joka sisälsi tehostettua vihreää fluoresenssiproteiinia (GFP) ja SR-PSOX:n pientä häiritsevää RNA:ta (siRNA) (Lenti-SR-PSOXsi) tai kontrollin siRNA:ta (Lenti-NC). Ihmisen monosyyttiperäinen solulinja THP-1 transfektoitiin Lenti-SR-PSOXsi- tai Lenti-NC-geenin eri infektiokertoimella (MOI) ja sitä kasvatettiin, jotta saatiin stabiilisti transfektoituja THP- 1KD- ja THP-1NC-soluja. Kun soluja oli inkuboitu oksidatiivisesti modifioidulla, matalan tiheyden lipoproteiinilla (Ox-LDL), SR-PSOX/CXCL16-mRNA:n ilmentyminen määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä. SR-PSOX/CXCL16-proteiinin ilmentyminen havaittiin virtaussytometria-analyysillä. Lenti-SR-PSOXsi vaikutus vaahtosolujen muodostumiseen arvioitiin öljypunaisen O-värin analyysillä.", "Ox-LDL lisäsi SR-PSOX/CXCL16 mRNA:n ilmentymistä aika- ja annosriippuvaisesti THP-1-soluissa. Neljä päivää Lenti-SR-PSOXsi-transfektion (MOI: 100) jälkeen GFP:tä ilmentävien solujen prosenttiosuus oli yli 89,3 %. SR-PSOX/ CXCL16-mRNA:n ja -proteiinin ilmentyminen THP-1KD-soluissa väheni merkittävästi kantasoluihin verrattuna, jopa THP-1KD-soluissa, joita stimuloitiin 40 mg/L Ox-LDL:llä. Ox-LDL:n ottokokeet THP-1- ja THP-1KD-peräisissä makrofageissa osoittivat, että SR-PSOX/CXCL16-puutos vähensi makrofageista peräisin olevien vaahtosolujen muodostumista.

**Tulos**

Estääkö lentsiviraalivektorivälitteinen SR-PSOX:n siRNA-kopiointi vaahtosolujen muodostumista in vitro?

**Esimerkki 9.3610**

Reniini-angiotensiinijärjestelmällä (RAS) on kriittinen rooli verenpaineen säätelyssä sekä kehon neste- ja elektrolyyttikemikaalien homeostaasissa. Viime vuosina on raportoitu, että angiotensiini (Ang) (1-7) kumoaa Ang II:n vaikutuksia, ja sitä on pidetty jopa uutena terapeuttisena kohteena RAS:ssa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Ang (1-7) -annostelun vaikutusta diabeettiseen eläinmalliin ja modulaatiota paikalliseen RAS:ään.", "Kokeessa käytettiin streptotsotosiinin (STZ) injektiolla indusoituja diabeettisia rottia. Eläimet jaettiin kolmeen ryhmään: (1) kontrolli; (2) STZ:n aiheuttama diabetes; ja (3) STZ:n aiheuttama diabetes, jossa oli krooninen Ang (1-7) -hoito [D+Ang(1-7)]. D+Ang(1-7)-ryhmässä annos 25 mikrog x kg(-1) x h(-1) Ang (1-7) annettiin jatkuvasti kaulalaskimon läpi upottamalla miniosmoottinen pumppu 6 viikon ajan. Plasman glukoosipitoisuutta, munuaisten suhdetta kehon painoon sekä 24 h virtsan proteiinia ja seerumin kreatiniinia seurattiin tavanomaisin mittauksin. Plasman ja munuaisten Ang II -tasot mitattiin radioimmunomäärityksellä. Ang-konvertoivan entsyymin (ACE), ACE2:n, Ang II -tyypin 1 (AT1) reseptorin, Ang II -tyypin 2 (AT2) reseptorin, Ang (1-7) Mas -reseptorin ja TGF- beeta1:n mRNA-tasot mitattiin reaaliaikaisella PCR:llä; ACE:n, ACE2:n ja TGF- beeta1:n proteiinipitoisuudet analysoitiin Western blotting -menetelmällä.", "Diabeettisten rottojen munuaistoiminta taantui merkittävästi kontrollirottiin verrattuna. Sen jälkeen, kun hoitoa oli annettu jatkuvalla Ang (1-7) -suonensisäisellä injektiolla 6 viikon ajan, munuaisten toiminnan todettiin olevan vielä huonompi kuin diabeettisilla rotilla, ja sekä TGF-beta1 mRNA- että proteiinitasot olivat koholla D+Ang (1-7) -ryhmässä verrattuna diabeettisiin rottiin. Reaaliaikainen PCR-tulos osoitti myös ACE:n mRNA-ekspression lisääntymistä ja ACE2:n mRNA-tason vähenemistä D+Ang(1-7)-ryhmässä verrattuna diabeettisiin rottiin. AT1-reseptorien määrä lisääntyi Ang(1-7)-injektion saaneessa ryhmässä, kun taas AT2- ja Mas-reseptorien määrä väheni.

**Tulos**

Nopeuttaako krooninen angiotensiini ( 1-7 ) -injektio STZ:n aiheuttamaa diabeettista munuaisvauriota?

**Esimerkki 9.3611**

Viimeaikaiset todisteet ovat osoittaneet, että luonnollisilla jasmonaateilla, jotka kuuluvat kasvien stressihormonien perheeseen, on syöpää ehkäisevää vaikutusta. Tässä tutkimuksessa selvitettiin jasmonaattien vaikutuksia ihmisen neuroblastoomien in vitro -kasvuun, joka on yksi lasten yleisimmistä kiinteistä kasvaimista.", "Solujen proliferaatiota mitattiin 3-(4,5-dimetyylititiatsoli-2-yyli)-2,5-difenyylitetratsolibromidikolorimetrialla ja pesäkkeiden muodostusmäärityksellä. Apoptoosi havaittiin Hoechst 33258 -värjäyksellä ja virtaussytometrialla. Geeniekspression määrittämiseksi käytettiin Western blotting -menetelmää.", "Luonnollisten jasmonaattien, metyylijasmonaatin, cis-jasmonin ja jasmonihapon antaminen viljellylle neuroblastooma-solulinjalle SH-SY5Y johti solujen proliferaation vähenemiseen annoksesta ja ajasta riippuvaisella tavalla. Jasmonaatit eivät kuitenkaan vaikuttaneet in vitro viljellyn ihmisen alkion munuaisen (HEK 293) solulinjan HEK 293 kasvuun. Jasmonaatilla käsiteltyjen SH-SY5Y-solujen solusyklit pysähtyivät G2/M-vaiheeseen. SH-SY5Y-solujen inkubointi jasmonaateilla johti tyypillisiin apoptoosimuutoksiin. Luonnollisten jasmonaattien syövänvastaiset vaikutukset SH-SY5Y-soluihin ovat seuraavat: metyylijasmonaatti>cis-jasmoni>jasmonihappo. Lisäksi metyylijasmonaatti alensi proliferoivan solun ydinantigeenin ja N-myc:n ilmentymistä. Lisäksi metyylijasmonaatti vähensi SH-SY5Y-soluissa apoptoosin inhibiittoriproteiinin Xlinked inhibitor of apoptosis -proteiinin ja surviviinin, jotka ovat kriittisiä apoptoosin inhibiittoriproteiiniperheen jäseniä, ilmentymistä.

**Tulos**

Tukahduttavatko eri rakenteiset luonnolliset jasmonaatit ihmisen neuroblastoomasolulinjan SH-SY5Y kasvua ja sen mekanismeja?

**Esimerkki 9.3612**

Kohdunsisäisen elinsiirron epäonnistuminen immuunikompetenttien vastaanottajien kohdalla viittaa siihen, että sikiöllä on immuunieste. Luovuttajan suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) luokan I ilmentymisen merkitys synnytystä edeltävän toleranssin induktiossa on edelleen määrittelemättä. Oletimme, että luovuttajasolujen MHC-luokan I ilmentyminen helpottaa verensiirtoa synnytystä edeltävillä allogeenisilla vastaanottajilla sen sijaan, että se edistäisi immuunihyljintää.", "B6.Ly5.2 (luokka I(+)) tai B6.TAP(-/-) (luokka I(-)) hiiren sikiön maksasoluja siirrettiin iänmukaisiin allogeenisiin sikiövastaanottajiin. Selviytyminen vieroitukseen ja myöhempi kasvu arvioitiin. Siirtymisasteet ja perifeerisen veren kimerismitasot mitattiin sarjamittauksin.", "Luokan I ilmentymisen esiintyminen tai puuttuminen ei vaikuttanut vastaanottajien eloonjäämiseen tai kasvuun, eikä graft-vs-host-tautia kehittynyt. B6.Ly5.2-solujen allogeenisilla vastaanottajilla oli huomattavasti korkeampi luovuttajan hematopoieettisen kimerismin taso kuin B6.TAP(-/-)-solujen vastaanottajilla (27 % + 10 % vs. 11 % + 8 %; P = .004), joka heikkeni edelleen ajan myötä.

**Tulos**

Määrittääkö luovuttajan päähistokompatibiliteettikompleksin luokan I ilmentyminen synnytystä edeltävän elinsiirron tuloksen?

**Esimerkki 9.3613**

Leikkauksen jälkeistä kalsiumhoitoa varten kehitettiin uusi protokolla, jonka tavoitteena oli lisätä niiden potilaiden osuutta, jotka kotiutuvat turvallisesti ensimmäisenä leikkauksen jälkeisenä päivänä. Esitämme kokemuksemme 50 ensimmäisestä potilaasta, joita hoidettiin tämän uuden protokollan mukaisesti.", "Kohorttitutkimus tehtiin 50 ensimmäisestä potilaasta, jotka otettiin vastaan täydellistä tai täydellistä tyreoidektomiaa varten, ja näitä tietoja verrattiin sitten kontrolliryhmään. Intakti PTH (iPTH) mitattiin 4 tuntia leikkauksen jälkeen, ja potilaat, joiden iPTH oli normaalialueella, kotiutettiin ensimmäisenä postoperatiivisena päivänä.", "Keski-ikä ja sukupuolijakauma olivat samanlaiset molemmissa ryhmissä. Keskimääräiset alimmat postoperatiiviset korjatut kalsiumpitoisuudet olivat tutkimusryhmässä 2,19 mmol/l ja kontrolliryhmässä 2,15 mmol/l (P = 0,24). Lisäkilpirauhasen autosiirto oli yhteydessä alhaisiin PTH-tasoihin (riskisuhde = 0,49). Tutkimusryhmässä yli 50 % potilaista (n = 27) kotiutui onnistuneesti ensimmäisenä postoperatiivisena päivänä, eikä yksikään potilas tarvinnut takaisinottoa. Tutkimusryhmässä hoitojakso oli merkittävästi lyhyempi, keskimäärin 1,64 päivää verrattuna 2,20 päivään (P < 0,05).

**Tulos**

Helpottaako postoperatiivinen PTH-mittaus päivän 1 kotiutumista täydellisen tyreoidektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.3614**

Neutrofiilien kyky hävittää bakteeri-infektioita riippuu normaalista kehityksestä ja toiminnallisten vasteiden aktivoitumisesta, joihin kuuluvat kemotaksia ja happiradikaalien tuottaminen hengityspurkauksen aikana. Neutrofiilin ainutlaatuinen piirre on sen voimakkaasti liuskainen ydin, jonka uskotaan helpottavan kemotaksista, mutta jolla voi olla merkitystä myös muissa neutrofiilien kriittisissä toiminnoissa. Ytimen lobulaatio on riippuvainen sisäisen ydinkuoren proteiinin, lamiini B -reseptorin (LBR), ilmentymisestä, jonka mutaatiot aiheuttavat hypolobuloituneet neutrofiilien ytimet ihmisen Pelger-Huët-anomaliassa ja hiirten "iktyoosi"-fenotyypin (ic). Tässä tutkimuksessa selvitimme LBR:n roolia neutrofiilien kehityksen ja useiden neutrofiilien toimintojen, kuten kemotaksiksen ja hengityspurkauksen, aktivoinnin välittäjänä.", "ic/ic-hiiristä luotiin EML-alkuinen solulinja, ja johdetut solut, joista puuttui LBR:n ilmentyminen, indusoitiin kypsiksi neutrofiileiksi ja tutkittiin sitten epänormaalin morfologian ja toiminnallisten vasteiden varalta.", "EML-ic/ic-soluista johdetuissa neutrofiileissä oli samanlainen ydinten hypolobulaatio kuin ichtyoosihiirillä havaittu. ic/ic-neutrofiileillä oli myös epänormaali kemotaksis, mikä tukee käsitystä siitä, että ytimen segmentoituminen lisää neutrofiilien ekstravasaatiota. Lisäksi ic/ic-solujen promyelosyyttiset muodot osoittivat heikentynyttä proliferatiivista vastetta ja tuottivat puutteellisen hengityspurkauksen terminaalisen kypsymisen yhteydessä.

**Tulos**

Onko hiiren neutrofiileillä, joilta puuttuu lamiini B-reseptorin ilmentyminen, poikkeava kehitys ja puuttuvatko kriittiset toiminnalliset vasteet?

**Esimerkki 9.3615**

Progranuliinigeenin (PGRN) toimintakyvyttömyysmutaatioita on tunnistettu eturauhasen degeneraatiossa (FTLD), johon liittyy ubikitiini-immunoreaktiivisia hermosolujen sulkeumia (FTLD-U). Arvioimme, vaikuttaako PGRN myös Alzheimerin taudin geneettiseen riskiin laajassa belgialaisessa Alzheimerin taudin potilasryhmässä (n = 779, alkamisikä 74,7 +/- 8,7 vuotta).", "PGRN:n koodaavan alueen mutaatioanalyysi tehtiin. Missense-mutaatioiden vaikutusta arvioitiin käyttämällä in silico -ennusteita ja proteiinien mallintamista. Yleisten geneettisten varianttien riskivaikutukset arvioitiin logistisella regressioanalyysillä ja geenipohjaisella haplotyyppien assosiaatioanalyysillä.", "Havaitsimme seitsemän missense-mutaatiota kahdeksalla potilaalla (1,3 %). Vakuuttavaa patogeenistä näyttöä saatiin kahdesta missense-mutaatiosta, p.Cys139Arg ja p.Pro451Leu, jotka vaikuttavat PGRN-proteiinin taittumiseen ja johtavat PGRN:n häviämiseen väärin taittuneen proteiinin hajoamisen kautta. Lisäksi osoitimme, että PGRN-haplotyypit liittyvät lisääntyneeseen Alzheimerin taudin riskiin.

**Tulos**

Vaikuttaako progranuliinin geneettinen vaihtelu kliinisesti diagnosoidun Alzheimerin taudin riskiin?

**Esimerkki 9.3616**

Androgeeneille altistuminen varhaisessa kehitysvaiheessa voi aktivoida sopeutuvaa aggressiivista käyttäytymistä, mutta sillä voi olla myös pitkäaikaisia vaikutuksia fenotyypin muihin kuin kohteena oleviin osatekijöihin. Vertailemme tässä näitä perinataalisten androgeenien organisatorisia vaikutuksia läheisesti sukua olevilla nazca- (Sula granti) ja sinijalkatyypeillä (S. nebouxii), jotka eroavat toisistaan vastasyntyneiden sosiaalisen järjestelmän suhteen. Kahdesta Nazca-tytönpoikasesta vanhempi hyökkää ehdoitta nuoremman kimppuun ja heittää hänet pois pesästä muutaman päivän kuluessa kuoriutumisesta, kun taas sinijalkatytön vastasyntyneillä ei ole tappavaa aggressiota. Molemmat Nazca boobien poikaset säätävät testosteronia (T) fakultatiivisesti ylöspäin taistelujen aikana, mikä motivoi ennustusta, jonka mukaan androgeenien lähtötason tasot eroavat pakollisesti sisarussidisten ja muiden lajien välillä.", "We show that obligately siblicidal Nazca boobies hatch with higher circulating androgen levels than do facultatively siblicidal blue-footed boobies, providing comparative evidence of the role of androgens in sociality. Vaikka androgeenit lisäävät lyhyellä aikavälillä aggressiivisuutta Nazca boobien vastasyntyneiden poikasten keskuudessa, altistuminen kohonneille androgeenipitoisuuksille tämän herkän kehitysvaiheen aikana voi myös aiheuttaa pitkäaikaisia organisatorisia vaikutuksia käyttäytymiseen tai morfologiaan. Aikuiset Nazca-tytöt osoittavat varhaisen androgeenialtistuksen organisatorisia vaikutuksia poikkeavalla aikuiskäyttäytymisellä: ne vierailevat pesäkkeessä hoitamattomien ei-perheellisten poikasten luona ja suuntaavat niihin aggressiivista, affiliatiivista ja seksuaalista käyttäytymistä. Pitkittäisanalyysissä havaitsimme, että aktiivisimmat ei-vanhempien aikuisten vierailijat (NAV) olivat niitä, joilla oli ollut sisarustenmurhaista käyttäytymistä vastasyntyneenä, mikä viittaa siihen, että taipumusta osoittaa sosiaalista kiinnostusta poikasiin ohjelmoivat osittain pakolliseen sisarustenmurhaan liittyvät korkeat perinataaliset androgeenit. Lähisukulaisilta sinijalkatiaisilta saadut tiedot tukevat tätä tulkintaa vertailevasti. Koska niillä ei ole pakollista sisaruskumppanuutta, niiden kuoriutumisessa on vastaavasti alhainen androgeenitaso, ja sinijalkaisten tissien aikuisten NAV-käyttäytyminen on paljon harvinaisempaa ja todennäköisyys käyttäytyä aggressiivisesti NAV-vuorovaikutuksen aikana on pienempi. Tämä lajiero aikuisten sosiaalisessa käyttäytymisessä näyttää juontavan juurensa sekä pleiotrooppisiin että kokemuksellisiin vaikutuksiin pesivän sosiaalisen järjestelmän kanssa.

**Tulos**

Vaihtelevatko perinataaliset androgeenit ja aikuisen käyttäytyminen sisaruspoikasten sosiaalisen järjestelmän mukaan?

**Esimerkki 9.3617**

Wave-kompleksi aktivoi Arp2/3-kompleksin, mikä indusoi aktiinin polymerisaatiota lamellipodioissa ja kalvokyhmyissä. Wave-kompleksi koostuu viidestä alayksiköstä, joista pienin, Brick1/Hspc300 (Brk1), on vähiten tunnettu. Olemme aiemmin raportoineet, että toisin kuin muut alayksiköt, Brk1 on olemassa myös vapaana muotona.", "Tässä raportoimme, että tämä Brk1:n vapaa muoto koostuu homotrimereistä. Käyttämällä uutta testiä, jossa puhdistettu vapaa Brk1 sähköistetään HeLa-soluihin, pystyimme seuraamaan sen biokemiallista kohtaloa soluissa ja osoittamaan, että vapaa Brk1 liitetään Wave-kompleksiin. Tärkeää on, että vapaan Brk1:n liittyminen Wave-kompleksiin estyi proteiinisynteesin estämisen yhteydessä, ja liittyneen Brk1:n havaittiin assosioituvan ensisijaisesti uusintäsyntetisoitujen alayksiköiden kanssa. Brk1:stä köyhdytettyjen HeLa-solujen havaittiin verestävän, samoin kuin Nap1-, Wave2- tai ARPC2- köyhdytettyjen solujen, mikä viittaa siihen, että tämä Brk1:stä köyhdytettyjen solujen verestävä fenotyyppi johtuu pikemminkin Wave-kompleksin toiminnan heikkenemisestä kuin vapaan Brk1:n spesifisestä toiminnasta. Brk1:stä köyhdytettyjen solujen blebbit syntyivät kohdissa, joissa normaalisti syntyy lamellipodioita ja kalvokyhmyjä. Brk1:stä köyhdytetyissä soluissa vapaan Brk1:n elektroporaatio riitti palauttamaan Wave-kompleksin kokoonpanon ja pelastamaan blebbing-fenotyypin.

**Tulos**

Onko vapaa Brick1 trimeerinen esiaste toiminnallisen aaltokompleksin kokoamisessa?

**Esimerkki 9.3618**

Mitata Brugadan tyypin 1 EKG-mallin esiintyvyyttä Filippiinien väestössä. TUTKIMUKSEN SIJAINTI JA SUUNNITTELU: Äkillinen selittämätön kuolemantapaus on harvinainen länsimaissa, mutta yleinen kaakkois-aasialaisilla. Kammiovärinä on päätetapahtuma. Brugada-tyypin 1 EKG-kuvio, jossa on J-piste ja kaareva ST-nousu oikeassa prekordiaalisessa johtimessa, on äkillisen selittämättömän kuoleman oireyhtymän merkki. Sen esiintyvyyttä väestössä ei tunneta. Filippiineillä tehtiin vuonna 2003 valtakunnallinen poikkileikkaustutkimus, jossa käytettiin ositettua monivaiheista otantamenetelmää, joka kattoi maan kaikki alueet ja maakunnat. Kaikille tutkituille aikuisille tehtiin EKG. Määritettiin Brugadan tyypin 1 EKG-mallin (kovera tyyppi) ja minkä tahansa tyyppisen Brugadan EKG-mallin esiintyvyys.", "Filippiinien väestössä Brugadan tyypin 1 (kovera) EKG-mallia todettiin 0,2 prosentilla (95 prosentin luottamusväli [CI] 0,03 %-0,36 %) väestöstä. Miesten keskuudessa esiintyvyys oli 0,3 % (+/-0,1). Minkä tahansa tyyppisen Brugadan EKG:n esiintyvyys oli 2 % (95 % CI 1,5-2,6 %).

**Tulos**

Onko Brugada-tyypin 1 elektrokardiografinen malli yleinen filippiiniläisillä?

**Esimerkki 9.3619**

Varhainen laparoskooppinen kolekystektomia (LC) johtaa lyhyempään hoitoaikaan ja hyväksyttäviin muunto- ja komplikaatiolukuihin verrattuna antibioottihoitoon ja intervalli LC:hen tai perkutaaniseen kolekystostomiaan potilailla, jotka on otettu kirurgiseen yksikköön akuutin kolekystiitin vuoksi. Todellinen käytäntö ei kuitenkaan vastaa nykyistä näyttöä.", "Retrospektiivinen kohorttitutkimus.", "Kaupunkimainen opetussairaala.", "Tiedot poimittiin kaikkien niiden potilaiden sairauskertomuksista, joilla oli akuutti kolekystiitti ja jotka otettiin kirurgiseen yksikköön päivystysosaston kautta 36 kuukauden aikana (1. lokakuuta 2002 - 30. syyskuuta 2005). Potilaat jaettiin 5 ryhmään saadun hoidon perusteella. Tutkimuksessa analysoitiin hoitojakson pituus, oireiden kesto, merkittävät komplikaatiot ja konversioluvut.", "173:sta akuuttia kolekystiittiä sairastavasta potilaasta 71:lle (41 %) tehtiin varhainen kolekystiitti. Pelkällä antibioottihoidolla hoidetuista 102 potilaasta (59 %) 57 kotiutettiin; antibioottihoito ei onnistunut 45 potilaalla. Niistä potilaista, joilla antibioottihoito ei tuottanut tulosta, 26:lle tehtiin myöhäinen LC ja 19:lle perkutaaninen kolekystostomia. Intervallikoleskooppi tehtiin lopulta 55 potilaalle, joille ei tehty leikkausta indeksitutkimuksen aikana. Hoitoaika oli merkittävästi lyhyempi varhaisen LC:n ryhmässä kuin intervalli-LC-ryhmässä (P < .001). Konversioluvut eivät eronneet tilastollisesti toisistaan kolmessa LC-ryhmässä (varhainen LC 5,6 %, myöhäinen LC 11,5 % ja intervalli LC 9,1 %). Ainoa sappikomplikaatio ilmeni intervalli-LC-ryhmässä.

**Tulos**

Onko varhainen laparoskooppinen kolekystektomia suositeltavin akuutin kolekystiitin hoito?

**Esimerkki 9.3620**

Kohonneet myeloperoksidaasipitoisuudet (MPO) ennustavat suurta sydän- ja verisuonitautiriskiä väestössä. MPO:n arvoa sydän- ja verisuonitautien merkkiaineena HIV-populaatiossa ei ole tutkittu.", "Sairauskertomuksista käytiin läpi HIV+-potilaat, joilla oli dokumentoitu sydän- ja verisuonitautitapahtuma (sydänlihasiskemia/infarkti) ja joiden plasmanäytteet oli säilytetty tapahtumaa edeltäneiden 12 kuukauden aikana. HIV+-aikuiset, joilla ei ollut sydän- ja verisuonitautihistoriaa ja joilla oli vastaavasti saatavilla varastoituja plasmanäytteitä, sovitettiin 1:1 tapausten kanssa.", "Tunnistimme 124 osallistujaa (62 tapaus-kontrolliparia): 94 % miehiä, keski-ikä 46 vuotta. MPO-pitoisuuksien mediaani (IQR) (pmol/l) oli alhaisempi tapauksilla kuin kontrolleilla: 292 (235-376) vs. 320 (249-467); p= .004. Tapauksilla oli todennäköisemmin muita CV-riskitekijöitä, kuten tupakointi, verenpainetauti ja korkeampi kolesteroli- ja triglyseridipitoisuus. Havaittu MPO:n suuntaero säilyi, kun CV-riskitekijät oli kontrolloitu. Pelkistetyssä mallissa havaitut MPO:n erot olivat edelleen itsenäisesti ja negatiivisesti yhteydessä CV-tapahtumaan (p= .03) sen jälkeen, kun oli otettu huomioon kaksi positiivisesti liittyvää riskitekijää, erot kolesterolitasoissa (p= .01) ja erot tupakointihistoriassa (koskaan tupakoitu vs. ei koskaan tupakoitu; p= .04). Erot triglyseridipitoisuuksissa ja verenpaineessa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä riippumattomia riskitekijöitä tässä otoksessa (p> .05). Tapausten sisällä MPO korreloi negatiivisesti CD4:n määrän (rs= -0. 40, p= .0023) ja iän (rs= -0. 34, p= .01) kanssa. Sitä vastoin ikä verenottohetkellä korreloi positiivisesti MPO:n kanssa kontrolleissa (rs= 0,28, p= .031) ja CD4 ei korreloinut (rs= -0,01, p> .9). Mikään muu tekijä ei korreloinut merkitsevästi MPO:n kanssa ryhmien sisällä.

**Tulos**

Liittyvätkö korkeammat plasman myeloperoksidaasipitoisuudet lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin HIV-tartunnan saaneilla aikuisilla?

**Esimerkki 9.3621**

Dekstraani-40 vähentää tehokkaasti postoperatiivista Doppler-havaittavaa embolisaatiota potilailla, joille tehdään kaulavaltimon endarterektomia (CEA). Dekstraaneilla uskotaan olevan antitromboottisia ja verihiutaleiden muodostumista estäviä vaikutuksia. Vaikutustapa on epäselvä. Rotilla dekstraani estää kudosplasminogeeniaktivaattorin (tPA) imeytymisen mannoosia sitoviin reseptoreihin. Koska tämä tehostaisi endogeenista fibrinolyysiä, tutkimme tätä dekstraani-40:n vaikutusta fibrinolyysiin ihmisellä.", "Kaksikymmentä potilasta, joille tehtiin endovaskulaarinen stenttaus vatsa-aortan aneurysman vuoksi, satunnaistettiin saamaan leikkauksen aikana hepariinin lisäksi 100 ml 10-prosenttista 10-prosenttista dekstraani-40:tä tai suolaliuosta yhden tunnin ajan. Verinäytteet otettiin preoperatiivisesti, intraoperatiivisesti (heti leikkauksen jälkeen) ja 24 tuntia postoperatiivisesti. Trombit muodostettiin Chandlerin silmukkaan ja niitä käytettiin endogeenisen fibrinolyysin arviointiin 24 tunnin aikana, mikä mitattiin trombin painon laskuna ja fluoresenssilla leimatun fibrinogeenin vapautumisena trombista. Plasmanäytteistä analysoitiin fibrinolyysin merkkiaineet: plasmin-antiplasmiini (PAP), PAI-1 ja t-PA sekä funktionaalinen von Willebrandin tekijä (vWF). Verihiutaleiden vaste trombiinille ja muille agonisteille mitattiin virtaussytometrialla.", "Dekstraanilla käsiteltyjen potilaiden intraoperatiivisista verinäytteistä ex vivo muodostuneet trombit osoittivat huomattavasti suurempaa fibrinolyysiä verrattuna preoperatiivisiin näytteisiin, mikä näkyi sekä trombin painon prosentuaalisena vähenemisenä (34,7 %:sta 70,6 %:iin vähennys) että 175 %:n lisäyksenä fluoresenssin vapautumisessa (P < .05). Fibrinolyysi palautui lähtötasolle seuraavana päivänä. Suolaliuosta saaneessa ryhmässä ei havaittu muutosta. Plasman PAP- ja PAI-1-pitoisuudet kasvoivat merkittävästi postoperatiivisesti dekstraanilla käsitellyssä ryhmässä verrattuna suolaliuosryhmään (P < .05). Toiminnallisen VWF:n postoperatiivinen taso oli merkittävästi alhaisempi dekstraanilla käsitellyssä ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään. Trombosyyttien vaste trombiinille, mutta ei muille agonisteille, väheni spesifisesti dekstraanilla käsitellyn ryhmän intraoperatiivisissa näytteissä (11,1 % vs. 37,1 %; P = .022), mitä ei havaittu kontrolleissa.

**Tulos**

Johtuuko dekstraani-40:n antitromboottinen vaikutus ihmisessä tehostetusta fibrinolyysistä in vivo?

**Esimerkki 9.3622**

Niiden potilaiden operatiivinen hoito, joilla on induktiohoidon jälkeen jatkuva N2-tauti, on edelleen kiistanalainen.", "Sata viittäkymmentäkolme peräkkäistä potilasta, joille tehtiin pneumonektomia tammikuusta 1999 heinäkuuhun 2005; 28 potilaalla (18,3 %) oli jatkuva N2-tauti induktiohoidon jälkeen (ryhmä 1), 32 potilaalla (20,9 %) oli patologinen N0- tai N1-aste induktiohoidon jälkeen (ryhmä 2), ja 93 potilasta (60,8 %), joilla oli patologinen N2-tauti ja jotka leikattiin välittömästi (ryhmä 3). Lyhyen aikavälin päätetapahtumat olivat leikkauskuolleisuus 30 ja 90 päivän kuluttua ja suuret komplikaatiot. Pitkän aikavälin päätetapahtumat olivat viiden vuoden elossaolo- ja taudista vapaan elossaolon määrä.", "Kolmen ryhmän demografiset tiedot olivat samankaltaiset (ikä, sukupuoli, leikkauspuoli, solunsalpaajahoitotyyppi, tupakointitilanne ja liitännäissairaudet, kuten sepelvaltimotauti, diabetes ja krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus). Kolmenkymmenen päivän postoperatiivinen kuolleisuus oli 10,7 % ryhmässä 1, 3,1 % ryhmässä 2 (p = 0,257) ja 4,3 % ryhmässä 3 (p = 0,201). 90 päivän postoperatiivinen kuolleisuus oli 10,7 % ryhmässä 1, 12,5 % ryhmässä 2 (p = 0,577) ja 9,7 % ryhmässä 3 (p = 0,558). Leikkauksen jälkeisten suurten komplikaatioiden esiintyvyys oli samanlainen. Viiden vuoden elossaololuku oli 32,2 % (mediaani 28 kuukautta; 95 %:n luottamusväli 7-43) ryhmässä 1, 34,8 % (mediaani 27 kuukautta; 95 %:n luottamusväli 7-47) ryhmässä 2 (p = 0,685) ja 12,4 % (mediaani 15 kuukautta; 95 %:n luottamusväli 11-19) ryhmässä 3 (p = 0,127). Tilastollista eroa ei havaittu 5 vuoden tapahtumattoman elossaolon tai pneumonektomian puolen suhteen.

**Tulos**

Vaarantaako induktiohoidon jälkeinen jatkuva N2-tauti pneumonektomian varhaisen ja keskipitkän aikavälin tulokset?

**Esimerkki 9.3623**

Testata hypoteesia, jonka mukaan kuumat aallot liittyvät erityisesti verbaaliseen muistisuoritukseen, tutkimalla objektiivisten kuumien aaltojen ja kognitiivisten testisuoritusten välistä suhdetta naisilla, joilla on kohtalaisia tai vaikeita vasomotorisia oireita.', 'Havainnointitutkimuksessa 29 keski-ikäistä naista (keski-ikä 53 vuotta), joilla oli keskivaikeita tai vaikeita kuumia aaltoja, mittasivat objektiivisia kuumia aaltoja ambulatorisella kuumia aaltoja mittaavalla mittarilla, subjektiivisia kuumia aaltoja päiväkirjalla ja kyselylomakkeella sekä verbaalisen muistin ja muiden kognitiivisten toimintojen objektiivisia mittareita standardoiduilla neuropsykologisilla testeillä.', 'Objektiivisia kuumia aaltoja oli keskimäärin 19,5 päivässä (vaihteluväli 6-35), joista 15,3 oli hereilläoloaikana (vaihteluväli 6-85), ja niistä oli unen aikana esiintyviä aaltoja oli 4,2 (vaihteluväli 0-9). Keskimääräinen herkkyys (eli objektiivisesti mitattujen kuumien aaltojen subjektiivinen havaitseminen) oli 60 %. Regressioanalyysit osoittivat, että objektiivisten kuumien aaltojen kokonaismäärä, unen kesto ja sanallinen tietämys olivat merkittäviä viivästyneen sanallisen muistin ennustajia. Sanallinen sujuvuus korreloi positiivisesti objektiivisten päiväkuumien aaltojen kanssa. Kuumat aallot eivät ennustaneet suorituskykyä millään muulla toissijaisella kognitiivisella mittarilla (ts. tarkkaavaisuus, työmuisti, visuaalinen muisti), vaikka huono uni ennusti huonompaa suorituskykyä useissa tulosmittareissa.

**Tulos**

Ovatko objektiiviset kuumat aallot negatiivisesti yhteydessä verbaaliseen muistisuoritukseen keski-iän naisilla?

**Esimerkki 9.3624**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kuvata seerumin rasvahappojen ja desaturaasiaktiivisuuden (DA) yhteyttä ylipainoon, insuliiniherkkyyteen ja sydän- ja verisuonitautien (CVD) riskitekijöihin nuorilla.", "Seerumin fosfolipidien (PL) ja kolesteryyliesterien (CE) rasvahappojen prosentuaalisen osuuden ja arvioidun DA:n yhteyttä CVD-riskitekijöihin tutkittiin 264 nuorella (keski-ikä 15 vuotta). Rasvahapot määritettiin kaasunestekromotografialla. DA:n korvaavat mittarit ilmaistiin seerumin rasvahappojen suhteina: Delta9 DA=16:0/16:1; Delta6 DA=20:3,n6/18:2,n6 (PL) tai 18:3,n6/18:2,n6 (CE); ja Delta5 DA=20:4,n6/20:3,n6. Rasvahappojen (%) ja DA-suhteiden Spearmanin osittaiset korrelaatiot CVD-riskitekijöiden kanssa raportoitiin, kun ikä, sukupuoli, rotu, Tannerin vaihe, energiansaanti ja fyysinen aktiivisuus oli korjattu.", "Ylipainoisilla nuorilla oli normaalipainoisiin verrattuna enemmän CVD-riskitekijöitä, PL- ja CE-rasvahappojen koostumusta seerumissa sekä Delta6 DA- ja Delta5 DA-suhteita. Linolihapolla oli käänteinen yhteys painoindeksiin (BMI), vyötärönympärykseen ja triglyserideihin (P<tai=0,01). Dihomo-gamma-linoleenihappo oli positiivisessa yhteydessä BMI:hen, vyötärönympärykseen, insuliiniin ja triglyserideihin ja käänteisessä yhteydessä suuren tiheyden lipoproteiinikolesterolipitoisuuksiin (P<tai=0,01). Delta6 DA oli epäsuotuisassa yhteydessä useimpiin riskitekijöihin (P<tai=0,01), kun taas triglyserideillä ja paastoinsuliinilla oli suotuisa yhteys Delta5 DA:han (P<tai=0,01).

**Tulos**

Ovatko seerumin fosfolipidien ja kolesteryyliesterien rasvahapot ja arvioitu desaturaasiaktiivisuus yhteydessä ylipainoon ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin nuorilla?

**Esimerkki 9.3625**

Vaikka useissa tutkimuksissa on tutkittu kolesterolin ja dementian välistä yhteyttä, vain harvoissa tutkimuksissa on tarkasteltu kolesterolin ja kognitiivisten toimintojen heikkenemisen välistä yhteyttä. Tutkimuksessa tarkasteltiin seerumin kokonaiskolesterolia ja HDL-kolesterolia, kokonais- ja HDL-kolesterolin suhdetta sekä kognitiivisten osa-alueiden kehitystä.", "Osallistujat olivat 436 yhteisössä asuvaa naista (70-79-vuotiaita), jotka osallistuivat Women's Health and Aging Study II -tutkimukseen; he olivat lähtötilanteessa fyysisesti hyvin toimintakykyisiä ja kognitiivisesti ehjiä. Kognitio ja muut terveyteen liittyvät muuttujat arvioitiin viidellä 9 vuoden välein. Kognitiivisiin arviointeihin kuuluivat Trail Making Test Parts A (TMT-A) ja B (TMT-B), Hopkins Verbal Learning Test-Revised, Purdue Pegboard ja Mini-Mental State Examination (MMSE). Seerumin lipidien lähtötason ja kognitiivisten kehityskulkujen välistä yhteyttä arvioitiin käyttämällä yleistettyjä estimointiyhtälöitä (GEE). Kovariaatteja olivat ikä, koulutus, rotu, verisuonisairaus, seerumin kreatiniini, masennus ja lipidejä alentavat lääkkeet.", "Monimuuttuja-analyyseissä lähtötilanteen korkeampi kokonaiskolesterolipitoisuus (p =.02) ja HDL-kolesterolipitoisuus (p =.03) liittyivät parempaan suorituskykyyn Purdue Pegboard -tehtävässä. Kliinisen kolesterolin raja-arvoja käytettäessä seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus > 240 mg/dl oli lähtötilanteessa yhteydessä parhaaseen suoritukseen (p =.02). Lähtötason lipidit eivät olleet yhteydessä muihin kognitiivisiin testeihin; lipidien ja ajan välisiä vuorovaikutuksia ei ollut.

**Tulos**

Liittyykö seerumin kolesteroli lähtötilanteessa valikoivasti moottorin nopeuteen eikä kognitiivisen heikkenemisen määrään : Women 's Health and Aging Study II?

**Esimerkki 9.3626**

CXCL12- ja CXCR4-signaloinnilla on kriittinen rooli kehityksessä, homeostaasissa ja kasvainten etäpesäkkeissä. Olemme aiemmin osoittaneet, että CXCL12:n epigeneettinen vaimentaminen paksu- ja rintasyövissä edistää etäpesäkkeiden muodostumista. Anoikis on olennainen prosessi paksusuolen epiteelin vaihtumisessa ja rajoittaa karsinooman metastaattista etenemistä. Pyrimme selvittämään, mikä on anoikiksen rooli kasvaimen metastaasin rajoittamisessa CXCL12:n uudelleenekspression jälkeen ihmisen paksusuolen karsinoomasoluissa.", "Paksusuolen karsinoomasolujen kasvainten muodostumista ja metastaasia seurattiin käyttämällä in vivo -bioluminesenssikuvausta. Anoikis määriteltiin käyttämällä kaspaasi-3/7-, fokaaliadheesiokinaasi- (FAK) ja p130Cas-hajautumismäärityksiä, DNA:n fragmentoitumista ja solujen eloonjäämismäärityksiä. Solunulkoisesti säädellyn kinaasi-1/2:n (ERK1/2) fosforylaatiota seurattiin immunoblotilla ja immunohistokemiallisesti, ja aktiivisuutta estettiin käyttämällä U0126:ta.", "CXCL12:n konstitutiivinen ilmentyminen ihmisen paksusuolen karsinoomasoluissa vähensi ortotooppisen kasvaimen muodostumista ja esti etäpesäkkeiden muodostumista vakavissa yhdistetyissä immuunipuutteisissa hiirissä. Lisäksi CXCL12-ekspressio indusoi apoptoosia erityisesti ei-kiinnittyvissä kolorektaalikarsinoomasoluissa. Apoptoottista solukuolemaa edelsi FAK:n ja p130Cas:n hypofosforylaatio ja pilkkoutuminen, mikä johti lisääntyneeseen solujen irtoamiseen viljelyssä, ja se riippui solunulkoisen matriisin muutoksista. Samoin kuin in vivo paksusuolen epiteelissä, karsinoomasolujen CXCL12:n aiheuttama anoikis riippui ERK1/2:n perusaktivaatiosta.

**Tulos**

Aiheuttaako konstitutiivinen CXCL12-ekspressio anoikista kolorektaalikarsinoomasoluissa?

**Esimerkki 9.3627**

Sytoskeletin säätely on keskeinen piirre solujen siirtymisessä. Formin-proteiiniperhe kontrolloi aktiinin ydintymisnopeutta sen piikkipäässä. Näin ollen forminien ennustetaan osallistuvan useisiin tärkeisiin soluprosesseihin, kuten liikkumiseen, kalvojen röyhistymiseen, vesikkelien endosytoosiin sekä stressisäikeiden muodostumiseen ja irtoamiseen.", "Tässä tutkimuksessa selvitimme Formin1-isomuodon 4 (Fmn1-IV) toiminnallista roolia käyttämällä geneettisesti nollattuja primäärisoluja, jotka osoittivat lisääntynyttä ulkonevaa käyttäytymistä haavan paranemisen aikana ja viivästynyttä solujen leviämistä. Fmn1-IV:n puutteelliset solut osoittivat myös heikentynyttä tehokkuutta fokaalisten adheesioiden muodostamisessa. Lisäksi loimme EGFP:llä (enhanced green fluorescence protein) fuusioidun Fmn1-IV knock-in -hiiren Fmn1-IV:n endogeenisen subcellulaarisen lokalisoitumisen seuraamiseksi. Sen lokalisaatio havaittiin sytoplasmassa ja mikrotubuluksia pitkin, mutta se oli suurelta osin poissa adherens-liitoksista.

**Tulos**

Onko formin 1-isomuoto IV:n puutteellisilla soluilla puutteita solujen leviämisessä ja fokaalisten adheesioiden muodostumisessa?

**Esimerkki 9.3628**

Määrittää aivojen surkastumisen yleiset mallit, jotka liittyvät muistiin, toimeenpaneviin toimintoihin (EF) ja dopamiiniin reagoimattomiin motorisiin mittareihin iäkkäillä parkinsonpotilailla.", "Neljäkymmentäkolme iäkästä Parkinson-potilasta (> tai = 65 vuotta) ja vertailukelpoiset kontrolliryhmät kävivät läpi neurologisen tutkimuksen (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, eroteltuna dopamiiniin reagoiviin ja dopamiiniin reagoimattomiin merkkeihin) ja neuropsykologisen testauksen (muisti: California Verbal Learning Test (CVLT)) ja yhdistetty toimeenpanotoiminnan indeksi (EF): Stroopin häiriö, Trail Making Test Part B ja numeroiden järjestäminen. Kaikille tehtiin volumetriset MRI-kuvaukset, jotka analysoitiin käyttämällä vokselipohjaista morfometriaa (VBM). Ryhmävertailut sekä MRI:n harmaan ja valkoisen aineen tilavuuden sekä motoristen ja kognitiivisten mittausten väliset korrelaatiot kontrolloitiin iän, sukupuolen ja kallonsisäisen tilavuuden suhteen. Pikkuaivojen tilavuus mitattiin riippumattomasti validoidulla uuttomenetelmällä.", "Potilaat ja kontrolliryhmät sovitettiin yhteen demografisten tietojen ja globaalien kognitiivisten mittausten osalta. VBM osoitti merkittävää harmaan aineen (GM) atrofiaa pikkuaivoissa Parkinsonin taudissa, ja se vahvistettiin riippumattomasti. Huono muisti liittyi GM-atrofiaan vasemmassa (uncus, keskimmäinen ohimolohko ja fusiform gyri) ja oikeassa ohimolohkossa ja vasemmassa putamenissa. Dopamiiniin reagoimattomat motoriset oireet ja EF liittyivät caudate-atrofiaan. EF liittyi myös GM-atrofiaan keskimmäisessä ohimolohkossa, vasemmassa precuneuksessa ja pikkuaivoissa.

**Tulos**

Paljastuuko voxel-pohjaisella morfometrialla ekstranigraaliset atrofian mallit, jotka liittyvät dopamiinirefraktorisiin kognitiivisiin ja motorisiin häiriöihin parkinsonismissa?

**Esimerkki 9.3629**

Tarkkailla hypoksia-indusoituvan tekijän 1 alfa (HIF-1alfa) vaikutusta angiogeneesiin eturauhaskarsinoomassa in vivo ja tutkia sen molekulaarista mekanismia.", "LNCaP/HIF-1alfa- ja LNCaP-soluja viljeltiin, PSA:n taso kasvatusmedian supernatantissa havaittiin ELISA-testillä ennen transfektiota ja transfektion jälkeen ja solusykli mitattiin virtaussytometrialla. LNCaP/HIF-1alfa- ja LNCaP-soluilla perustettiin alasti hiiren ihonalaisen kasvaimen malleja, kasvaimen kasvua tarkkailtiin ja kasvainnäytteitä kerättiin immunohistokemiallisia värjäyksiä varten.", "LNCaP/HIF-1alfa-soluihin verrattuna LNCaP/HIF-1alfa-soluilla oli selvästi alentunut PSA-taso (t = 8,243, P < 0,05) ja lisääntynyt proliferatiivinen aktiivisuus. Kasvainten syntymisnopeus kasvoi ja kasvainten syntymisaika eteni nude-hiirten LNCaP/HIF-1alfa-ryhmässä. Immunohistokemia osoitti korkeampia VEGF:n, iNOS:n ja Ang-2:n ilmentymiä LNCaP/HIF-1alfa-ryhmässä kuin LNCaP-ryhmässä.

**Tulos**

Lisääkö [ Hypoksia-indusoituvan tekijä 1 alfan yli-ilmentyminen LNCaP-solujen angiogeneesiä in vivo ]?

**Esimerkki 9.3630**

Beetakateniinigeenin (CTNNB1) mutaatioita esiintyy usein lisämunuaiskuoren kasvaimissa. Tällä on merkittäviä seurauksia Wnt-reitin transkriptionaalisten kohteiden ilmentymisen dereguloitumiselle, mikä voi edistää kasvainten syntyä.", "Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia T-solutekijä (Tcf)/beeta-kateniinikompleksin pienimolekyylisen estäjän PKF115-584 vaikutusta beeta-kateniinistä riippuvaiseen transkriptioon ja proliferaatioon H295R-lisämunuaiskuoren kasvainsoluissa, joissa on mutaatioita CTNNB1:ssä sekä TP53-kasvainsuppressorigeenissä.', 'Käytettiin immunofluoresenssia, ohimenevää transfektiota, proliferaatiomäärityksiä ja virtaussytometrisiä analyysejä.', 'H295R-soluissa havaittiin beetakateniinin ydinlokalisaatiota ja beetakateniinistä riippuvan transkription konstitutiivista aktivoitumista. PKF115-584 esti annosriippuvaisesti beetakateniini-riippuvaista transkriptiota ja H295R-solujen proliferaatiota, vaikka steroidogeenisen tekijä-1:n pitoisuudet olivat kasvaneet, mikä lisää proliferaatiota tässä solulinjassa. Lääkkeellä ei ollut vaikutusta HeLa-soluihin, joka on solulinja, jossa beetakateniinireitti ei ole aktivoitunut. PKF115-584 vähensi S-vaiheessa olevien H295R-solujen prosenttiosuutta ja lisäsi apoptoottisten solujen prosenttiosuutta.

**Tulos**

Estääkö T-solutekijä/beeta-kateniiniantagonisti PKF115-584 lisämunuaiskuoren karsinoomasolujen proliferaatiota?

**Esimerkki 9.3631**

Hyaluronihapporeseptori on plasmakalvon glykoproteiini, ja CD44 on sen edustaja, joka ilmentyy monissa solutyypeissä, joissa sen tehtävänä on solujen adheesio.", "Tämän kokeellisen tutkimuksen tavoitteena on tutkia mahdollisuutta käyttää immunohistokemiaa hyaluronihapon jakautumisen tunnistamiseen äänihuulten pitkin.", "Resekoimme normaalit äänihuulet normaalilta 23-vuotiaalta mustaihoiselta miespuoliselta yksilöltä. Dioja analysoitiin histomorfometrisellä tutkimuksella, jossa verrattiin värin voimakkuutta lamina proprian pinnallisissa, keskimmäisissä ja syvissä kerroksissa. Silanoitujen diojen kohdalla käytimme immunohistokemiaa ja arvioimme dioja valomikroskoopilla 40-kertaisella suurennoksella, ja väri muuttui ruskeaksi, kun hyaluronihapon reseptorin kanssa oli tapahtunut reaktio.", "Immunohistokemialliset löydökset osoittivat hyaluronihapporeseptorien läsnäolon äänihuulten peittävässä epiteelissä, ja ne olivat keskittyneempiä äänihuulten keskiosaan.

**Tulos**

Havaitaanko hyaluronihapporeseptori ihmisen äänihuulten taitteessa immunohistokemiallisesti?

**Esimerkki 9.3632**

Olemme aiemmin osoittaneet, että sophorolipideillä, helposti kemoentsymaattisesti muunneltavien glykolipidien luokalla, on anti-inflammatorisia vaikutuksia in vitro ja in vivo. Koska glykolipideillä on osoitettu olevan syöpää ehkäisevää vaikutusta, tutkimme sophorolipidien ja niiden johdannaisten vaikutuksia haimasyöpää vastaan.', 'Ihmisen haimakarsinoomasoluja käsiteltiin kasvavilla pitoisuuksilla luonnollista sophorolipidiseosta tai valikoituja johdannaisia (etyyliesteri, metyyliesteri, etyyliesterimonoasetaatti, etyyliesteridiasetaatti, hapan sophorolipid [AS], laktoninen sophorolipididiasetaatti [LSD]) 24 tunnin ajan ja arvioitiin solujen nekroosia (sytotoksisuus - laktaattidehydrogenaasin vapautuminen). Kontrollit koostuivat soluista, joita oli käsitelty pelkällä väliaineella tai kantaja-aineella, sekä perifeerisen veren mononukleaaristen solujen sophorolipidikäsittelystä.", "Sophorolipidit osoittivat syöpää ehkäisevää aktiivisuutta ihmisen haimasyövän soluja vastaan. Luonnollinen seos välitti johdonmukaista sytotoksisuutta kaikilla testatuilla annoksilla (20 +/- 4 %). Metyyliesterijohdannainen aiheutti kuitenkin paljon enemmän sytotoksisuutta (63 +/- 5 %) kuin muut johdannaiset (etyyliesteridiasetaatti, 36 +/- 6 %, etyyliesterimonoasetaatti, 18 +/- 7 %; P < 0,05). Sitä vastoin LSD:n ja AS:n välittämä toksisuus oli kääntäen verrannollinen annokseen (LSD, 40,3 % 0,5 mg/ml:ssa, 3,4 % 2,0 mg/ml:ssa; AS, 49 % 0,5 mg/ml:ssa, 0 % 2,0 mg/ml:ssa). Sophorolipidikäsittely ei vaikuttanut perifeerisen veren mononukleaarisiin soluihin kaikilla testatuilla annoksilla.

**Tulos**

Ovatko sophorolipidit ja niiden johdannaiset tappavia ihmisen haimasyöpäsoluja vastaan?

**Esimerkki 9.3633**

Haavan korjauksen taustalla olevia solujen signaalireittejä tutkitaan laajasti, mutta näitä prosesseja ohjaavia mekanismeja ei vielä tunneta riittävästi. Hox-geenit, jotka ovat homeobox-geenien alaryhmä, koodaavat transkriptiotekijöiden perhettä, joilla on kriittinen rooli kudosten siirtymisessä ja solujen erilaistumisessa alkionkehityksen aikana ja jotka voivat myös toimia postnataalisen haavan korjauksen pääsäätelygeeneinä. Olemme kehittäneet sikiöaikaisen haavan paranemismallin, jossa raskauden puolivälissä olevat haavat paranevat regeneratiivisesti, kun taas myöhäisraskauden haavat ovat arpimaisia. Teoreettisesti oletamme, että Hoxd3 ja Hoxd8 ilmentyvät eri tavoin keski- ja myöhäisraskauden haavoissa verrattuna normaaliin ihoon.", "Raskaana oleville FVB-hiirille tehtiin hysterotomia keski- (E15) tai myöhäisraskauden (E18) aikapisteissä, ja kunkin sikiön selkäpuolelle tehtiin 3 mm:n leikkaushaavat. Haavanäytteet (w) kerättiin vammakohdasta sekä saman sikiön normaalista ihosta (nwc) haavan läheisyydestä. Kontrolli-ihonäytteet (c) otettiin myös viereisistä haavoittumattomista sikiöistä. Näytteet otettiin 3 ja 6 tunnin kohdalla, ja reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio suoritettiin Hoxd3:n ja Hoxd8:n osalta ja normalisoitiin glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasin suhteen. Tiedot analysoitiin varianssianalyysillä tilastollisen merkitsevyyden ollessa P < 0,05.", "Hoxd3-tasot olivat kohonneet kaikissa raskauden keskivaiheilla olevissa ryhmissä, ja niiden nousu oli merkittävää 3 h:n kohdalla verrattuna myöhään raskauden aikana oleviin kontrolliryhmiin. Hoxd8 on lisääntynyt 3 tunnin aikaryhmässä keskiraskauden haavoissa verrattuna myöhäisraskauden kontrolliihoon. Tämä toistuu 6 tunnin aikaryhmässä, jossa Hoxd8 on lisääntynyt raskauden puolivälissä olevissa haavoissa verrattuna kaikkiin ryhmiin. Myös Hoxd8 on merkitsevästi suurempi raskauden puolivälin lähellä olevien haavojen kontrolliryhmissä kuin myöhäisraskauden lähellä olevien haavojen kontrolli- ja kontrolliryhmissä.

**Tulos**

Ekspressoituvatko homeobox-geenit Hoxd3 ja Hoxd8 eri tavoin hiiren sikiöaikaisissa leikkaushaavoissa?

**Esimerkki 9.3634**

Tyypin 2 diabeteksen (aikuisiän ei-insuliiniriippuvainen diabetes), joka on ihmisillä yleisin diabeteksen muoto, vaikutusta osseointegraatiokykyyn ei ole tutkittu sopivassa eläinmallissa. Tässä tutkimuksessa tutkitaan histologisesti ja histomorfometrisesti luun paranemista titaani-implanttien ympärillä tyypin 2 diabeteksen rotan mallissa.", "Kammioimplantit asetettiin normaaleille urosrotille ja geneettisesti muunnetuille urosrotille, joilla oli läheinen oireellinen yhdennäköisyys ihmisen tyypin 2 diabeteksen kanssa, jolle on ominaista myöhään alkanut hyperglykemia ja liikalihavuus, reisiluuhun. Implanttikammioon kasvaneen kudoksen poikkileikkaushistologiaa tutkittiin.", "Implanttien ympärillä oleva luun tilavuus oli johdonmukaisesti (viikoilla 4-8 istutuksen jälkeen) pienempi diabeteksen ryhmässä kuin kontrolliryhmässä kortikaalisen alueen luun tilavuudessa, kun taas luuytimen alueen luun tilavuuteen diabetes ei vaikuttanut. Luu-implanttikontaktin prosenttiosuus oli huomattavasti pienempi diabetesryhmässä sekä kortikaali- että luuydinalueella, ja viikolla 4 luun ja implantin kontakti kortikaalialueella oli 12 prosenttia diabetesryhmässä ja 61 prosenttia kontrolliryhmässä. Ero oli edelleen 2-kertainen viikolla 8. Diabeettisten rottien luun morfogeneesille oli ominaista luukudoksen pirstaleisuus ja laaja pehmytkudostoimenpide.

**Tulos**

Heikentääkö tyypin 2 diabetes implantin osseointegraatiokykyä rotilla?

**Esimerkki 9.3635**

Useimmat herpes simplex -viruksen (HSV) infektioita vastaan suunnatut viruslääkkeet rajoittuvat pieneen ryhmään nukleosidianalogeja, jotka kohdistuvat viruksen polymeraasiin. Näiden lääkkeiden laajamittainen kliininen käyttö on johtanut resistenttien viruskantojen ilmaantumiseen pääasiassa heikentyneen immuunijärjestelmän potilailla. Tämä korostaa tarvetta kehittää uusia herpesviruslääkkeitä, joilla on uudenlaiset kohdelääkkeet. Tässä tutkimuksessa tutkittiin erään kasviantrakinonin, emodiinin, vaikutuksia HSV-1:n emäksiseen nukleaasiaktiivisuuteen ja virustuottoon.", "HSV-1:n emäksistä nukleaasiaktiivisuutta tutkittiin nukleaasiaktiivisuusmäärityksellä. Virustuoton estäminen mitattiin plakkien reduktiomäärityksellä ja immunohistokemiallisella värjäyksellä. Emodiinin ja emäksisen nukleaasin välistä vuorovaikutusta analysoitiin telakointitekniikalla.", "Emodiini esti spesifisesti HSV-1 UL12 -emäksisen nukleaasin nukleaasiaktiivisuutta biokemiallisessa määrityksessä. Plakkien vähentämismääritys osoitti, että emodiini vähensi plakkien muodostumista EC(50)-arvon ollessa 21,5+/-4,4 muM. Immunohistokemiallinen värjäys anti-nukleokapsidiproteiinivasta-aineella osoitti, että emodiini indusoi viruksen nukleokapsidien kertymistä ytimeen annoksesta riippuvaisella tavalla. Lisäksi telakointianalyysi osoitti, että emodiinin estävä vaikutus UL12:n aktiivisuuteen voi johtua emodiinin ja UL12:n kriittisten katalyyttisten aminohappojäämien välisestä vuorovaikutuksesta.

**Tulos**

Onko emodiini uusi emäksinen nukleaasi-inhibiittori, joka estää herpes simplex -viruksen tyypin 1 tuottoa soluviljelmissä?

**Esimerkki 9.3636**

Tetrodotoksiinia (TTX) käytetään erottamaan toisistaan kaksi jännitteellä varustettujen natriumkanavien (VGSC) luokkaa - TTX-herkkä (TTXS) ja TTX-resistentti (TTXR). TTXR-VGSC:iden resistenssin ajatellaan johtuvan TTX:n alhaisesta sitoutumisaffiniteetista, vaikka suurilla TTX-pitoisuuksilla kanavasalpaa esiintyykin. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että TTX voi sitoutua TTXR VGSC:iin pitoisuuksilla, jotka ovat pienempiä kuin ne, jotka aiheuttavat salpauksen.", "Koko solun jännitepuristinrekisteröinnit tehtiin dissosioituneista rotan selkäjuuren ganglioneuroneista, jotka ilmentävät sekä TTXS- että TTXR-natriumvirtoja. Jänniteohjatut kalsiumvirrat estettiin 10 mikroM solunulkoisella lantaanikloridilla. TTXS-, mutta ei TTXR-virta tukahdutettiin käyttämällä -50 mV:n pitopotentiaalia, ja tutkittiin TTX:n vaikutusta eristettyyn TTXR-virtaan.", "0,5 mikroM TTX:n ekstrasellulaarinen käyttö aiheutti 40 %:n lisäyksen TTXR-virran amplitudissa, negatiivisen muutoksen virran aktivoitumisen (noin -8 mV) ja inaktivoitumisen (noin -10 mV) jännite-riippuvuudessa ja virran aktivoitumis- ja inaktivoitumisnopeuden kasvun. TTX:n vaikutus virran amplitudiin oli annosriippuvainen (EC50 = 364 nM). Lantaanin poistaminen esti TTX:n vaikutuksen TTXR-virran amplitudiin, kun taas solunulkoisen kalsiumin vähentäminen ei estänyt sitä.

**Tulos**

Ovatko matalat tetrodotoksiinipitoisuudet vuorovaikutuksessa tetrodotoksiinille resistenttien jänniteherkkien natriumkanavien kanssa?

**Esimerkki 9.3637**

Kemokiineilla on kriittinen rooli astman patogeneesissä ja ne helpottavat tulehdussolujen rekrytoitumista hengitysteihin. Nyt on saatu näyttöä siitä, että hengitysteiden sileä lihas (ASM) voi toimia kemokiinien lähteenä tulehtuneissa hengitysteissä. Vaikka D-vitamiinilla on voimakkaita anti-inflammatorisia ominaisuuksia in vitro joissakin solutyypeissä, sen vaikutukset ASM-soluihin ovat edelleen epäselvät. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, moduloiko 1alfa,25-dihydroksi-D3-vitamiini (kalsitrioli) kemokiinituotantoa ASM:ssä.", "Ihmisen ASM-soluviljelmät saatiin leikkauksen aikana otetuista henkitorven näytteistä. ASM-soluja käsiteltiin 24 tunnin ajan tuumorinekroositekijä alfalla (TNFalfa) ja/tai interferonigammalla (IFNgamma), kun läsnä oli kalsitriolia ja/tai glukokortikoidi flutikasonia, joka lisättiin 2 tuntia aikaisemmin. RANTES- (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted), interferoni-indusoituvan proteiini 10:n (IP-10) ja fraktalkiinin (FKN) pitoisuudet solujen supernatantista mitattiin ELISA-menetelmällä.", "TNFalfa-käsitellyissä soluissa kalsitrioli esti RANTES:n ja IP-10:n eritystä pitoisuudesta riippuvaisella tavalla. FKN-tasot olivat merkityksettömiä. TNFalfa/IFNgamma-käsitellyissä soluissa flutikasoni tai kalsitrioli yksinään estivät RANTES-eritystä osittain (38 % ja 20 %), mutta molempien lääkkeiden yhdistelmä esti RANTES-eritystä additiivisesti (60 %). IP-10:n eritykseen ei havaittu vaikutusta. Kun flutikasoni lisäsi FKN:n eritystä (50 %), kalsitrioli vähensi FKN-tasoja merkittävästi (50 %). Mielenkiintoista on, että kalsitrioli esti flutikasonin stimuloivan vaikutuksen FKN:n eritykseen, joka estyi 60 % kalsitriolin ja flutikasonin yhdistelmällä.

**Tulos**

Muokkaavatko D-vitamiini ja glukokortikoidit eri tavoin kemokiinien ilmentymistä ihmisen hengitysteiden sileissä lihassoluissa?

**Esimerkki 9.3638**

Tässä tutkimuksessa analysoitiin ja verrattiin Taiwanissa keuhkosyöpään, erityisesti ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään, sairastuneiden veteraanien ja siviilien kliinisiä ominaisuuksia ja eloonjäämiseroja sekä selvitettiin, onko veteraaneilla huonompi ennuste kuin siviileillä.", "Tarkastelimme taannehtivasti sairaalassamme vuosina 1996-2000 diagnosoitujen keuhkosyöpäpotilaiden sairauskertomuksia ja tietokonetietokonetiedostoja.". Potilaiden kliiniset ominaisuudet, siviilisääty, vaiheistus, hoitomuoto ja kokonaiselossaoloaika analysoitiin ja niitä verrattiin sen perusteella, olivatko potilaat veteraaneja vai siviilejä.", "Tänä aikana diagnosoitiin 3727 keuhkosyöpäpotilasta (2386 veteraania, 1341 siviiliä).", "Tänä aikana diagnosoitiin 3727 keuhkosyöpäpotilasta (2386 veteraania, 1341 siviiliä). Kaikkien keuhkosyöpäpotilaiden kokonaiselossaoloaika osoitti, että siviileillä oli parempi elossaoloaika kuin veteraaneilla (mediaani 12 kuukautta vs. 8 kuukautta, p < 0,001). Myös muiden kuin pienisoluisten keuhkosyöpäpotilaiden elossaoloaika oli siviileillä parempi kuin veteraaneilla (mediaani 13 kuukautta vs. 9 kuukautta, p < 0,001). Leikkaus oli tärkein hoitomuoto sekä I- että II-vaiheen siviileillä ja veteraaneilla. Sädehoitoa sai suurempi osa II- ja III-vaiheen veteraaneista kuin saman vaiheen siviileistä, ja ero oli tilastollisesti merkitsevä III-vaiheen potilailla (p < 0,001). Monimuuttujainen eloonjäämisanalyysi osoitti, että ikä ja sukupuoli olivat riippumattomia kuolleisuuden riskitekijöitä, kun taas asema (veteraani tai siviili) ei ollut, sekä kaikissa keuhkosyövissä että pelkästään ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä.

**Tulos**

Johtuuko keuhkosyöpään sairastuneiden veteraanien eloonjäämistilanne ikä- ja sukupuolieroista huonommin kuin siviilien : tutkimus Taiwanin kiinalaisista veteraaneista?

**Esimerkki 9.3639**

Hepatiitti B -viruksen (HBV) pol-geeni on päällekkäinen pinta-antigeenia (HBsAg) koodaavan S-geenin kanssa. Aiemmin on raportoitu, että lääkkeiden aiheuttamat muutokset HBsAg:ssä muuttavat sen sitoutumista HBV:tä vastaan immunisoitujen ihmisten seerumiin. Tässä tutkimme useiden lääkeresistenttien mutaatioiden aiheuttamia muutoksia a-determinantin (neutraloivan vasta-aineen pääkohde) spesifisissä epitoopeissa.", "Rekombinantti-HBsAg-geenit, jotka oli tuotettu transfektoimalla kiinalaisten hamsterien munasarjasoluja S-geeniplasmideilla, joihin oli lisätty lamivudiini-, adefoviiri- ja entekaviiriresistenssiä ja yleisiä vasta-ainepakoisia mutaatioita, koeteltiin monoklonaalisilla vasta-aineilla, jotka kohdistuvat a-determinantin ensimmäisen ja toisen silmukan epiotoopeihin.', 'Mutaatiot rtF166L/sF158Y (lamivudiiniin liittyvä, kompensoiva) ja rtl169T/sF161L (entekaviiriin liittyvä, primaarinen), jotka toimivat yksin, sekä mutaatiot rtV173L/sE164D (lamivudiiniin liittyvä, kompensoiva) ja rtSilent/sD144E (vasta-ainepakoassosioitunut) johtivat kukin yhdessä rtM204V/sl195M:n (lamivudiiniin assosioitunut, primaarinen) kanssa vasta-aineiden reaktiivisuuden vähenemiseen ensimmäisen tai toisen silmukan tai molempien silmukoiden epitoopeille. Mutaatiot rtM204V/sl195M + rtV173L/sE164D tuottivat samanlaisen epitooppi-vasta-aineprofiilin kuin rtR153Q/sG145R-rokotteen pakomutaatio. rtM204V/sl195M-mutaatio yhdistettynä rtF166L/sF158Y- tai rtR153Q/sG145R-mutaatioon palautti reaktiivisuuden toisen silmukan epitooppeihin, jotka yksittäiset mutaatiot olivat aiemmin poistaneet.

**Tulos**

Tehostavatko viruslääkeresistenssimutaatiot hepatiitti B -viruksen immuunipuolustusta sen pinta-antigeenin a-determinantin häiriintymisen kautta?

**Esimerkki 9.3640**

Mahalaukun limakalvo muodostaa tiukan epiteeliesteen ja tuottaa happoa ja entsyymejä, jotka käynnistävät ruoansulatuksen. Tässä uudistuvassa kudoksessa esiasteet erilaistuvat jatkuvasti neljäksi pääasialliseksi erikoistuneeksi solutyypiksi, mutta erilaistumisen taustalla olevat mekanismit tunnetaan huonosti. Tunnistimme haarukkapää-transkriptiotekijän FOXQ1:n rajoittuneen ekspression mahalaukussa.", "Käytimme geneettisen, histokemiallisen, ultrastruktuurisen ja molekyylianalyysin yhdistelmää tutkiaksemme mahalaukun solulinjoja FOXQ1:n suhteen.", "Kehittyvässä ja aikuisessa ruoansulatuskanavassa FOXQ1:n lähetti-rna (mRNA) rajoittuu mahalaukkuun, ja se ekspressoituu pääasiassa foveolaarisissa soluissa (kuopissa), jotka ovat limakalvon pinnan reunustavia, runsaasti eritystä tuottavia soluja. Foxq1:tä koodaavia mutaatioita kantavilla hiirillä ei käytännössä esiinny mahalaukun tärkeimmän musiinin MUC5AC:n selkärangan mRNA:ta ja proteiinia. Nämä havainnot vastaavat foveolaarisolujen erittävien vesikkelien vähäisyyttä ja mahalaukun mutta ei suolen liman huomattavaa häviämistä. Transkriptioprofiloinnissa tunnistettiin yllättävän rajoitettu joukko geenejä, joiden ilmentyminen muuttui Foxq1-mutaation vatsassa. MUC5AC on erittäin kudosrajoitettu tuote, joka on samalla tavalla riippuvainen FOXQ1:stä sen toisessa tärkeimmässä ilmentymispaikassa, sidekalvon puslasoluissa.

**Tulos**

Ohjaako transkriptiotekijä foxq1 hiiren mahalaukun pinnan limakalvosolujen mukiinigeenien ilmentymistä ja rakeiden pitoisuutta?

**Esimerkki 9.3641**

Kasvuhormonin (GH) puutosta (GHD) sairastavilla aikuisilla GH-hoito palauttaa heikentyneen endoteelin toiminnan, joka on sydän- ja verisuonitautien esiaste. Sen vaikutusta GHD:tä sairastavilla lapsilla ei tunneta.", "Yhdeksälle GHD:tä sairastavalle lapselle annettiin kolme kuukautta GH-hoitoa (0,3 mg/kg/vko). Endoteelin toimintaa mitattiin reaktiivisen hyperemisen vasteen avulla. Kyynärvarren verenkierto (FBF, strain gauge pletysmography) mitattiin ennen ja jälkeen 5 minuuttia kestäneen yläkäsivarren valtimotukoksen. Verenpaine sekä rasva-, insuliini- ja glukoosipitoisuudet mitattiin. Endoteelin toimintaa verrattiin 18 aiemmin tutkittuun kontrollilapseen.", "Kyynärvarren verisuoniresistanssin prosentuaalinen lasku oli suurempi kontrolleilla (81,2 +/- 1,9 %) kuin lapsilla, joilla oli GHD (69,6 +/- 5,3 %, p = 0,021), mutta GH ei vaikuttanut siihen (60,6 +/- 7,5 %). GH lisäsi huomattavasti HOMAIR-arvoa (21 +/- 7 vs. 43 +/- 8, p = 0,004). Plasman rasva-arvot eivät eronneet merkittävästi toisistaan.

**Tulos**

Palauttaako kasvuhormoni ( GH ) -hoito endoteelin toiminnan lapsilla, joilla on GH:n puutos?

**Esimerkki 9.3642**

Vaiheen I tutkimuksessa määritetään viikoittaisen gemsitabiinin suurin siedetty annos samanaikaisesti sädehoidon kanssa paikallisesti edenneessä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä (NSCLC) sekä suhde säteilytetyn ruokatorven määrän ja vakavan ruokatorvitulehduksen välillä.", "Kaksikymmentäyksi potilasta, joilla oli vaiheen III NSCLC, sai gemsitabiinia aluksi 150 mg/m(2)/wk 7 viikon ajan samanaikaisesti rintakehän sädehoidon kanssa, jonka teho oli 63 Gy 34 fraktiossa. Ensimmäiset 9 potilasta hoidettiin kaksiulotteisella (2D) sädehoidolla; loput 12 potilasta hoidettiin kolmiulotteisella konformisella sädehoidolla (3D-CRT), ja kohdetilavuus vähennettiin kliinisesti havaittavaan tautiin. Konsolidaatiohoitona käytettiin 4 sykliä gemsitabiinia 1000 mg/m(2)/wk ja sisplatiinia 60 mg/m(2).", "2D-ryhmässä annosta rajoittava toksisuus, asteen 3 ruokatorvitulehdus, ilmeni kolmella potilaalla kuudesta potilaasta kohortissa, jossa annos oli 150 mg/m(2)/wk, ja kahdella potilaalla kolmesta potilaasta kohortissa, jossa annos oli 125 mg/m(2)/wk.". Näillä annoksilla 3D-ryhmässä ei esiintynyt yhtään asteen 3 esofagiittitapausta. Gemsitabiiniannoksella 190 mg/m(2)/wk 3D-kohortin 6 potilaasta 2:lla oli asteen 3 esofagiitti. Keskimääräiset 60 Gy:n säteilyannoksella säteilytetyn ruokatorven prosenttiosuudet olivat 68 % 2D-kohortissa ja 18 % 3D-kohortissa.

**Tulos**

Onko gemsitabiinin annoksen suurentaminen mahdollista samanaikaisella rintakehän kolmiulotteisella eikä kaksiulotteisella sädehoidolla : vaiheen I tutkimus potilailla, joilla on vaiheen III ei-pienisoluinen keuhkosyöpä?

**Esimerkki 9.3643**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia itsetuhoisuuden vaikutusta alkoholiriippuvaisten potilaiden uusiutumiseen. Tarkemmin sanottuna elämänaikaista itsemurhayritystä lähtötilanteessa käytettiin ennustamaan uusiutumista hoidon jälkeisenä vuonna. Lisäksi tutkittiin impulsiivisten itsemurhayritysten ainutlaatuista vaikutusta.", "Tutkimukseen osallistui yhteensä 154 alkoholiriippuvaista potilasta, jotka otettiin peräkkäin neljään riippuvuushoitolaitokseen Varsovassa, Puolassa. Näistä 154 potilaasta 118 (76,6 %) täytti standardoidun seuranta-arvioinnin 12 kuukauden kuluttua.", "Aiemmat itsemurhayritykset olivat yleisiä alkoholiriippuvuuden vuoksi hoidetuilla aikuisilla, sillä 43 prosenttia tämän otoksen potilaista ilmoitti yrittäneensä itsemurhaa jossain vaiheessa elämäänsä. Lisäksi yli 62 prosenttia niistä potilaista, joilla oli ollut itsemurhayritys elämänsä aikana, ilmoitti tehneensä impulsiivisen yrityksen. Elinikäisillä itsemurhayrityksillä ei ollut yhteyttä hoidon jälkeiseen uusiutumiseen (khiin neliö=2,37, d.f.=1, p=0,124). Impulsiiviset itsemurhayritykset ennustivat kuitenkin vahvasti uusiutumista (OR=2.81, 95 % CI=1.13-6.95, p=0.026) ja uusiutumiseen kuluvaa aikaa (OR=2.10, 95 % CI=1.18-3.74, p=0.012) myös sen jälkeen, kun oli otettu huomioon muut lähtötilanteen psykopatologiaa, masennusta, impulsiivisuutta, toivottomuutta ja alkoholinkäytön vaikeusastetta kuvaavat toimenpiteet.

**Tulos**

Ennustavatko impulsiiviset itsemurhayritykset hoidon jälkeistä uusiutumista alkoholiriippuvaisilla potilailla?

**Esimerkki 9.3644**

Tetrahydrokurkumiini (THC) on kurkumiinin aktiivinen metaboliitti. Sillä on raportoitu olevan samanlainen farmakologinen aktiivisuus kuin kurkumiinilla. Solunulkoisen matriisin (ECM) hajoamiseen osallistuvat proteaasit osallistuvat syöpäsolujen metastaasiin. Tässä tutkimuksessa tutkitaan kurkumiinin perimmäisen metaboliitin, THC:n, vaikutusta erittäin metastaattisten HT1080-ihmisen fibrosarkoomasolujen invaasioon ja liikkuvuuteen.", "THC:n vaikutus HT1080-solujen invaasioon ja migraatioon määritettiin Boydenin kammiotestillä. Solujen sitoutumista ECM-molekyyleihin tutkittiin solujen adheesiomäärityksellä. Zymografiamääritystä käytettiin analysoimaan THC:n vaikutusta HT1080-solujen matriksin metalloproteinaasi (MMP)-2:n, MMP-9:n ja urokinaasiplasminogeeniaktivaattorin (uPA) eritykseen. Metalloproteinaasin kudosinhibiittorin (TIMP)-2 ja membraanityyppisen 1 matriisimetalloproteinaasin (MT1-MMP) proteiinien tasot analysoitiin Western blotting -menetelmällä.", "THC:llä annettu hoito vähensi HT1080-solujen invaasiota ja migraatiota annosriippuvaisesti. THC vähensi myös solujen adheesiota Matrigeliin ja laminoidulle levylle. Analyysi zymografialla osoitti, että THC:n käsittely vähensi MMP-2:n, MMP-9:n ja uPA:n tasoja. THC esti myös Western blot -analyysillä havaittujen MT1-MMP- ja TIMP-2-proteiinien tasoja.

**Tulos**

Estääkö tetrahydrokurkumiini HT1080-solujen migraatiota ja invaasiota MMP: n ja uPA: n alaregulaation kautta?

**Esimerkki 9.3645**

Neurotensiini-1-reseptorin (NT1) agonisteja on ehdotettu potentiaalisiksi psykoosilääkkeiksi. Aivoihin tunkeutuvat NT-analogit, jotka on tuotettu pienimmän NT-fragmentin, NT(8-13):n, stabiilisuutta lisäävällä modifikaatiolla, ovat äskettäin osoittaneet antipsykoottisen kaltaista tehoa akuutin systeemisen injektion jälkeen useissa prekliinisissä eläinkokeissa, jotka ennustavat antipsykoottista tehoa. Näyttö näiden vaikutusten pysyvyydestä tai sietokyvystä toistuvan antamisen jälkeen on kuitenkin epäselvä. Aiemmissa tutkimuksissa on käytetty yhdisteitä, jotka aktivoivat epäselektiivisesti sekä NT1- että NT2-reseptoreita, tai käytetty annosten jatkuvaa hidasta, keskitettyä infuusiota päivittäisen akuutin annostelun sijaan, ja molemmat tekijät ovat saattaneet osaltaan vaikuttaa kirjallisuudessa esiintyvään epäselvyyteen toleranssin ilmenemisestä.', 'Määrittääksemme, kehittyykö NT1-reseptoriagonistien antipsykoottisten vaikutusten kaltaisille vaikutuksille toleranssia, tutkimme PD149163:n, aivoihin tunkeutuvan NT-analogin, joka on selektiivinen NT1-reseptorille, subkroonisen päivittäisen systeemisen annon vaikutuksia amfetamiinin aikaansaamaan lokomotoriseen aktivaatioon, joka on klassinen antipsykoottisen tehon prekliininen testi.', 'Sprague-Dawley-rotat esikäsiteltiin kahdeksalla peräkkäisellä päivittäisellä ihonalaisella (SC) injektiolla, joissa annettiin PD149163:a tai suolaliuosta. Yhdeksäntenä päivänä rotat saivat pari SC-injektiota, jotka koostuivat PD149163:sta tai suolaliuoksesta ja sen jälkeen amfetamiinista (0,5 mg/kg) tai suolaliuoksesta. Tämän jälkeen mitattiin lokomotorinen aktiivisuus valokeilalla varustetuissa häkeissä.", "Tulokset osoittivat, että PD149163:n toistuva päivittäinen antaminen pystyi antagonisoimaan amfetamiinin lokomotorista toimintaa aktivoivan vaikutuksen, joka oli verrattavissa ensimmäisen annoksen vaikutukseen, huolimatta siitä, että PD149163:n toistuva antaminen aiheutti lokomotorisen aktiivisuuden lisääntymisen lähtötilanteessa, jota ei nähty ensimmäisen annoksen jälkeen.

**Tulos**

Onko amfetamiinin aiheuttaman lokomotorisen aktivaation kumoaminen selektiivisellä neurotensiini-1-reseptoriagonistilla toleranssia?

**Esimerkki 9.3646**

Akuutti tryptofaanin puute (ATD) alentaa ohimenevästi keskushermoston serotoniinitasoja ja voi aiheuttaa masennustiloja ja kognitiivisia vikoja. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että ATD heikentää esineiden tunnistamista rotilla.", "Koska serotoniinin keskushermoston välityksessä on yksilöllisiä eroja, ATD:n vaikutus voi vaihdella vastaavasti. Tässä kokeessa tutkittiin hypoteesia, jonka mukaan urospuoliset serotoniinikuljettajan knockout (SERT(-/-)) -rotat, joille on merkitty alhaisempi SERT-toiminta, ovat alttiimpia ATD:n vaikutuksille esineiden tunnistustehtävässä kuin urospuoliset villityyppiset (SERT(+/+)) ja heterotsygoottiset (SERT(+/-)) rotat.', 'Kaksitoista urospuolista SERT(+/+), SERT(+/-) ja SERT(-/-) -rottaa hoidettiin vakioannoksella ja pienellä annoksella ATD:tä käyttäen gelatiinipohjaista proteiini-hiilihydraattiseosta, josta puuttui tryptofaania. Kontrollihoidossa seokseen lisättiin L:-tryptofaania. Neljä tuntia hoidon jälkeen rotille suoritettiin esineiden tunnistustehtävä. Lisäksi mitattiin ATD:n vaikutukset plasman aminohappopitoisuuksiin ja mitattiin 5-HT- ja 5-HIAA-pitoisuudet näiden rottien otsalohkossa ja hippokampuksessa.", "Plasman TRP-pitoisuudet ja keskushermoston 5-HT- ja 5-HIAA-pitoisuudet vähenivät kaikissa genotyypeissä ATD:n jälkeen, mutta vaikutukset olivat voimakkaampia SERT(-/-) -rotilla. ATD:n vakioannos heikensi esineiden tunnistamista kaikissa genotyypeissä. SERT(-/-) ja SERT(+/-) -rotat olivat herkempiä pienelle ATD-annokselle esineiden tunnistustehtävässä kuin SERT(+/+) -rotat.

**Tulos**

Heikentääkö akuutti tryptofaanin puute annosriippuvaisesti esinemuistia serotoniinikuljettajan knockout-rotilla?

**Esimerkki 9.3647**

Vain muutamissa pienissä tutkimuksissa on arvioitu riskitekijöitä, jotka liittyvät ennenaikaiseen kuolemaan paksusuolen syövän vuoksi tehdyn hätäleikkauksen jälkeen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa riskitekijät, jotka liittyvät 30 päivän kuluessa tällaisen leikkauksen jälkeen tapahtuvaan kuolemaan.", "Kansallisesta paksusuolen syöpärekisteristä tunnistettiin noin 2157 potilasta, joille oli tehty paksusuolen syövän kiireellinen hoito toukokuun 2001 ja joulukuun 2005 välisenä aikana. Kolmenkymmenen päivän kuolleisuus laskettiin ja varhaisen kuoleman riskitekijät tunnistettiin logistisen regressioanalyysin avulla.", "30 päivän kokonaiskuolleisuus oli 22,1 prosenttia. Vahvin ennenaikaisen kuoleman riskitekijä oli leikkauksen jälkeiset lääketieteelliset komplikaatiot (kardiopulmonaaliset, munuais- ja tromboemboliset komplikaatiot sekä infektiot), joiden kertoimen suhde oli 11,7 (95 prosentin luottamusväli 8,8-15,5). Tällaisia komplikaatioita esiintyi 24,4 prosentilla potilaista, joista 57,8 prosenttia kuoli. Muita riippumattomia riskitekijöitä olivat vähintään 71 vuoden ikä, miessukupuoli, American Society of Anesthesiologists -järjestön aste III tai enemmän, palliatiivinen lopputulos, kasvaimen perforaatio, pernanpoisto ja leikkauksen sisäiset haittavaikutukset. Postoperatiivisia kirurgisia komplikaatioita todettiin 20,4 prosentilla potilaista, mutta niillä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta kuolleisuuteen.

**Tulos**

Ovatko leikkauksen jälkeiset lääketieteelliset komplikaatiot tärkein syy varhaiseen kuolemaan paksusuolen syövän hätäleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.3648**

Ohjelmoitua kuolemaa-1 (PD-1) estävä immunoreseptori on lisääntynyt virusspesifisten CD8-T-solujen toimintahäiriöissä kroonisten virusinfektioiden aikana, ja PD-1/PD-ligandin (PD-L) vuorovaikutuksen estäminen voi palauttaa niiden toiminnan. Koska hepatiitti C -virus (HCV) säilyy maksassa immuunivälitteisen tautipatogeneesin myötä, tutkimme PD-1/PD-L-reitin roolia antigeenispesifisten CD8 T-solujen toimintahäiriössä HCV-infektoituneiden potilaiden maksassa ja veressä.', 'HCV:lle, Epstein-Barr-virukselle ja influenssavirukselle spesifisten kiertävien CD8-T-solujen PD-1-ekspressiota ja toimintaa tutkittiin ex vivo ja antigeenistimulaation jälkeen in vitro potilailla, joilla oli akuutti, krooninen ja selvitetty HCV-infektio, käyttäen luokan I tetramereita ja virtaussytometriaa. Maksansisäisiä CD8 T-soluja tutkittiin kroonisesti HCV-infektoituneiden elinsiirron saaneiden potilaiden maksanäytteistä.", "Kroonisesti HCV-infektoituneiden potilaiden maksansisäiset HCV-spesifiset CD8 T-solut olivat erittäin PD-1-positiivisia, syvästi toimintahäiriöisiä ja odottamattomasti vastustuskykyisiä PD-1/PD-L:n estolle, mikä poikkesi kiertävistä PD-1-väliaikaisista HCV-spesifisistä CD8 T-soluista, jotka reagoivat PD-1/PD-L:n estolle. Tämä maksan sisäinen toiminnallinen häiriö oli HCV-spesifinen ja suoraan yhteydessä PD-1-ekspression tasoon. Korkean PD-1-positiivisuuden omaavat maksan sisäiset CD8 T-solut olivat fenotyyppisesti uupuneempia, ja niiden sytotoksinen T-lymfosyyttiantigeeni 4 oli lisääntynyt ja CD28- ja CD127-ekspressio vähentynyt, mikä viittaa siihen, että aktiivinen antigeenispesifinen stimulaatio maksassa aiheuttaa syvän toiminnallisen uupumuksen, joka ei ole palautettavissa pelkällä PD-1/PD-L:n salpauksella.

**Tulos**

Määritetäänkö HCV-spesifisten CD8-T-solujen toiminnallinen palautuminen PD-1-salpauksen avulla PD-1:n ilmentymisen ja lokeroitumisen perusteella?

**Esimerkki 9.3649**

Vihreän teen katekiinien tiedetään vaikuttavan syöpää ehkäisevästi. Epigallokatekiini-3-gallaatti (EGCG) muodostaa lähes 50 prosenttia vihreän teen kokonaiskatekiinipitoisuudesta, ja sillä on erittäin voimakkaita antioksidanttisia vaikutuksia. EGCG estää myös angiogeneesiä mahdollisesti estämällä proangiogeenisiä tekijöitä, kuten verisuonten endoteelin kasvutekijää (VEGF) ja perusfibroblastikasvutekijää (bFGF), mikä puolestaan estää kasvaimen kasvua ja etäpesäkkeiden muodostumista. Tarkkaa molekyylimekanismia, jolla EGCG estää bFGF:n ilmentymistä, ei kuitenkaan tunneta. Tavoitteenamme oli selvittää molekyylimekanismeja, joilla EGCG estää bFGF:n ilmentymistä kolorektaalisyövässä.", "Tutkimme bFGF:n posttranslationaalista säätelyä EGCG:n avulla ihmisen kolorektaalisyöpäsoluissa. Tutkittiin myös bFGF:ää APC(Min/+)-hiirten suolistokasvainten muodostumisessa katekiinihoidon kanssa ja ilman sitä.", "bFGF-proteiini hajosi nopeasti EGCG:n läsnä ollessa, mutta proteasomin estäjä esti tämän hajoamisen. EGCG:n havaittiin myös lisäävän bFGF:n ubikitinaatiota ja 20S-proteasomin trypsiinin kaltaista aktiivisuutta, mikä johti bFGF-proteiinin hajoamiseen. Lisäksi EGCG hillitsi kasvainten muodostumista APC(Min/+)-hiirillä verrattuna lääkkeellä käsiteltyihin hiiriin yhdessä vähentyneen bFGF-ekspression kanssa.

**Tulos**

Tukahduttaako vihreän teen komponentti perusfibroblastikasvutekijän posttranslationaalista ilmentymistä kolorektaalisyövässä?

**Esimerkki 9.3650**

Moninkertaisten hepatosellulaaristen karsinoomien (HCC) ja portaalihypertensiota (PHT) sisältävien HCC:iden kirurgiset indikaatiot ovat edelleen kiistanalaisia.", "Tarkastelimme 434 potilasta, joille oli tehty HCC:n alkuperäinen resektio, ja jaoimme heidät kasvainten lukumäärän mukaan moninkertaisten (n = 126) tai yksittäisten (n = 308) potilaiden ryhmään. Luokittelimme 386 potilasta myös PHT-ryhmään (n = 136) ja ryhmään, jossa ei ollut PHT:tä (n = 250), sen mukaan, oliko heillä PHT:tä (joka oli määritelty ruokatorven suonikohjujen esiintymisellä tai verihiutaleiden määrällä <100 000/mikrolitra yhdessä splenomegalian kanssa).', 'Child-Pugh-luokan A-potilaiden kokonaiselossaololuvut olivat 5 vuoden kuluttua 58 % moniryhmässä ja 56 % PHT-ryhmässä, jotka olivat alhaisemmat kuin yhden potilaan ryhmässä (68 %, P = 0,035) ja ryhmässä, jossa ei ollut PHT:tä (71 %, P = 0,008). Child-Pugh-luokan B-potilailla, joilla oli useita HCC:tä, 5 vuoden kokonaiselossaololuku oli 19 %. Monimuuttuja-analyysit osoittivat, että useiden kasvainten esiintyminen oli leikkauksen jälkeisen uusiutumisen riippumaton riskitekijä (suhteellinen riski 1,64; 95 %:n luottamusväli 1,23-2,18; P = .001). Toinen resektio johti tyydyttävään kokonaiseloonjäämiseen uusintatapauksen toteamisen jälkeen monitumoristen (73 % kolmen vuoden kuluttua) tai PHT- (73 %) ryhmissä sekä yksittäisten (79 %) tai ilman PHT:tä olevien (81 %) ryhmien osalta.

**Tulos**

Eivätkö moninkertaiset kasvaimet eivätkä portaalihypertensio ole kirurgisia vasta-aiheita hepatosellulaariselle karsinoomalle?

**Esimerkki 9.3651**

Aiemmin ei ole raportoitu virallista arviota naisten elinajanodotteesta, joilla on näiden geenien BRCA1- ja BRCA2-mutaatioita. Olemme arvioineet elinajanodotetta vakuutusmatemaattisen analyysin avulla ja arvioineet rinta- ja munasarjasyöpien vaikutusta ennenaikaiseen kuolemaan >1 000 BRCA1/2-geenin kantajalla.", "Perheitä, joilla on patogeenisiä mutaatioita BRCA1- ja BRCA2-geeneissä, on kartoitettu 10 miljoonan asukkaan alueella Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuodesta 1996 lähtien. Mutaatiokantajia ja heidän ensimmäisen asteen sukulaisiaan käytettiin rinta- ja munasarjasyöpien ilmaantuvuuden ja kuolleisuuden analyysissä sekä eliniänodotteen vakuutusmatemaattisen arvion laatimisessa ja vertailussa.", "482 perheestä tunnistettiin kuusisataa kaksitoista BRCA1-mutaatiokantajaa ja 482 BRCA2-mutaatiokantajaa. BRCA1-mutaation kantajien elinajanodote oli merkittävästi pienempi kuin BRCA2-mutaation kantajien (P = 0,0002). Tämä vaikutus johtui lisääntyneestä munasarjasyöpäkuolleisuudesta (P = 0,04). Kaplan-Meier-analyysi osoitti, että BRCA2-kantajilla oli parempi pitkäaikainen eloonjääminen varhaisvaiheen munasarjasyövästä, mutta ei merkittäviä eroja rintasyöpäkuolemissa tai myöhäisvaiheen munasarjasyövän saaneiden naisten kuolemissa. BRCA1/2:n kantajina olevilla naisilla ei ollut muuta merkittävää muuta kuolinsyytä kuin rinta-/munasarjasyöpä.

**Tulos**

Johtuuko parempi elinajanodote naisilla, joilla on BRCA2-mutaatioita verrattuna BRCA1-mutaatioihin, munasarjasyövän harvinaisemmasta esiintyvyydestä ja myöhemmästä puhkeamisesta?

**Esimerkki 9.3652**

Supraklavikulaarinen plexus brachialis -blokit eivät ole yleisiä lapsilla keuhkolaajentuman riskin vuoksi. Infraclavicular brachial plexus -blokkeja on kuitenkin kuvattu lapsipotilailla sekä hermostimulaation että ultraääniohjauksen avulla. US-ohjaus vähentää komplikaatioriskiä aikuisten supraklavikulaarisissa brachial plexus -blokeissa.", "Vertailla US-ohjattujen supraklavikulaaristen ja infraklavikulaaristen brachial plexus -blokkien onnistumisprosenttia, komplikaatioita ja suoritusaikaa lapsilla.", "Kahdeksankymmentä 5-15-vuotiasta lasta, joille oli suunniteltu yläraajaleikkaus, jaettiin kahteen satunnaistettuun ryhmään: ryhmä S (supraklavikulaarinen), n = 40, ja ryhmä I (infraklavikulaarinen), n = 40. Kaikki blokit suoritettiin yksinomaan US-ohjatusti, ja niitä suoritti vanhempi anestesiologi, jolla oli vähintään 6 kuukauden kokemus US-ohjatuista blokeista. Supraklavikulaariblokkeja varten koetin asetettiin koronaalisesti vino tasossa supraklavikulaariseen fossaan ja punktio tehtiin tasossa (IP) lateraalisesti mediaalisesti. Infraklavikulaariblokkeja varten koetin asetettiin solisluun suuntaisesti ja sen alapuolelle, ja punktio tehtiin tasosta ulospäin (out-of-plane). Ropivakaiinia 0,5 % annosteltiin enintään 0,5 ml x kg(-1), kunnes asianmukainen US-ohjattu levitys saavutettiin. Supraklavikulaarisessa lähestymistavassa käytetyn ropivakaiinin kesto ja määrät (keskiarvo +/-1SD) kirjattiin ylös. Onnistumisprosentti (keskiarvo +/- 1 SD, 95 %:n luottamusväli), komplikaatioiden määrä ja blokin suorittamiseen kulunut aika (Studentin kaksoistesti) kirjattiin ylös sekä supraklavikulaarisen että infraklavikulaarisen lähestymistavan osalta.", "US-ohjatuissa supraklavikulaarisissa rintarangan plexus brachialis -blokkeissa sensorisen blokin kesto oli 6,5 +/- 2 h ja motorisen blokin 4 +/- 1 h. Ryhmässä käytetyn ropivakaiinin tilavuus tässä ryhmässä oli 6 +/- 2 ml. Ryhmässä I 88 %:lla blokeista saavutettiin kirurginen anestesia ilman lisäanalgesiaa, kun taas ryhmässä S vastaava luku oli 95 % (P = 0,39; ero = 7 %; 95 % CI: -10 % - 24 %). Ryhmän I epäonnistumiset johtuivat valtimopunktion ja riittämättömän ulnaari- tai radiaalisen sensorisen blokin vuoksi. Ryhmän S epäonnistumiset johtuivat riittämättömästä ulnaarisesta sensorisesta estosta. Kummassakaan ryhmässä ei todettu pneumothoraxia tai Hornerin oireyhtymää. Keskimääräinen aika (SD) blokin suorittamiseen oli ryhmässä I: 13 minuuttia (vaihteluväli 5-16) ja ryhmässä S: 9 minuuttia (vaihteluväli 7-12); 95 prosentin CI tälle erolle oli 2-6 minuuttia ja se oli tilastollisesti merkitsevä (P < 0,05).

**Tulos**

Onko ultraääniohjattu supraklavikulaarinen vs. infraklavikulaarinen brachial plexus -blokki lapsilla?

**Esimerkki 9.3653**

Hyönteisten puremat aiheuttavat erilaisia ihoreaktioita. Vaikka niveljalkaisten hyökkäysten histopatologisia piirteitä ei ole koskaan tutkittu systemaattisesti, vaikka ne ovatkin varsin yleisiä.", "Kaksikymmentä biopsiatapausta, jotka oli kliinisesti diagnosoitu niveljalkaisten puremareaktioiksi tammikuun 2003 ja kesäkuun 2007 välisenä aikana, tarkasteltiin takautuvasti. Tutkimuksen tavoitteena oli varmistaa, voidaanko havaittujen löydösten yleisyyden perusteella laatia luotettavia histopatologisia kriteerejä.", "Epidermaalinen spongiosi (esiintyi 16:ssa tapauksessa 20:stä), erityisesti infundibulaarisen epiteelin spongiosi ja akrosyringia sekä eosinofiilinen spongiosi nousevat esiin merkityksellisinä diagnostisina vihjeinä. Dermiksessä esiintyi kohtalaisen tiheää, pinnallista ja syvää infiltraattia, joka koostui pääasiassa lymfosyyteistä ja eosinofiileistä, ja eosinofiilit jakautuivat yleensä interstitiaalisesti ja periadnexaalisesti. Huomionarvoista on, että 20:stä tapauksesta 19:ssä (95 %) infiltraatti oli mukana periadnexaalisesti, kun taas 20:stä 16:ssa (80 %) infiltraatti ulottui erityisesti hikikanavien ja kierteisten rauhasten varrelle. Kolmessa biopsiassa todettiin samanaikainen hikirauhasten, karvatupen ja talirauhasten osallistuminen.

**Tulos**

Tuodaanko 20 potilaan niveljalkaisten puremareaktioiden histopatologisessa tutkimuksessa esiin asiaankuuluva lisäkudoksen osallistuminen?

**Esimerkki 9.3654**

Vertailla amyloidiprekursoriproteiinin (APP), amyloidi-beeta-kertymien, tulehduskemokiinien ja apoptoosin ajallisia ja alueellisia ilmentymismalleja Alzheimerin taudin (AD) hiirimallin verkkokalvolla.', 'Mutaattista preseniliiniä (PS1) ja mutaattista APP-geeniä kantavien siirtogeenisten hiirten verkkokalvot käsiteltiin TUNEL- ja immunohistokemiallisessa tutkimuksessa APP:n, amyloidi-beetan, monosyyttien kemotaktisen proteiinin (MCP)-1 ja F4/80:n vasta-aineilla. Vertailuja tehtiin ikäryhmien välillä sekä siirtogeenisten ja villityyppisten sukulaisten välillä.", "Neuroretina osoitti ikäriippuvaista APP:n lisääntymistä gangliosoluissa (RGC) ja sisemmän ydinkerroksen (INL) neuroneissa. Amyloidi-beeta osoitti merkittävää iästä riippuvaa laskeumaa hermokuitukerroksessa (NFL). TUNEL-positiiviset RGC:t lisääntyivät iästä riippuvalla tavalla ja siirtogeenisillä verrattuna villityyppisiin sukulaisiin. Samanaikainen MCP-1:n yliekspressio ja voimakas immunoreaktiivisuus F4/80:lle viittasivat siihen, että RGC:t säätelevät MCP-1:tä vasteena amyloidi-beetalle. Aktivoitunut mikroglia lisääntyi vasteena MCP-1:lle. Ulommassa verkkokalvolla verkkokalvon pigmenttiepiteelissä (RPE) havaittiin kohtalaista, iästä riippuvaa APP-immunoreaktiivisuutta, mutta lähellä ei ollut drusenin kaltaisia kerrostumia. Amyloidi-beetaa havaittiin iäkkäiden eläinten choriocapillarisissa.

**Tulos**

Johtavatko amyloidi-beeta-kertymät verkkokalvon rappeutumiseen Alzheimerin taudin hiirimallissa?

**Esimerkki 9.3655**

HMGB1 (High-mobility group box 1) on DNA:ta sitova ydinproteiini, joka vapautuu nekroottisista soluista, aiheuttaa tulehdusreaktioita ja edistää kudoksen korjautumista ja angiogeneesiä. Testataksemme hypoteesia, jonka mukaan HMGB1 tehostaa angiogeneesiä ja palauttaa sydämen toimintaa sydäninfarktin jälkeen, loimme siirtogeenisiä hiiriä, joilla oli HMGB1:n sydänspesifinen yliekspressio (HMGB1-Tg) alfa-myosiinin raskaan ketjun promoottorin avulla.", "Vasen etummainen laskeva sepelvaltimo ligatoitiin HMGB1-Tg- ja villiintyneillä littermate-hiirillä (Wt). Sepelvaltimon ligatoinnin jälkeen HMGB1 vapautui verenkiertoon HMGB1:tä yliekspressoivien sydänten nekroottisista kardiomyosyyteistä. MI:n koko oli pienempi HMGB1-Tg- kuin Wt-hiirillä. Kaikukardiografia ja sydämen katetrointi osoittivat, että sydämen remodelling ja toimintahäiriöt MI:n jälkeen olivat estyneet HMGB1-Tg-hiirillä verrattuna Wt-hiiriin. Lisäksi HMGB1-Tg-hiirten eloonjäämisaste MI:n jälkeen oli korkeampi kuin Wt-hiirillä. Immunohistokemiallinen värjäys osoitti, että kapillaarien ja valtimoiden muodostuminen MI:n jälkeen tehostui HMGB1-Tg-hiirillä.

**Tulos**

Palauttaako korkean liikkuvuusryhmän laatikko 1 sydämen toiminnan sydäninfarktin jälkeen siirtogeenisillä hiirillä?

**Esimerkki 9.3656**

Perinteiset sappiviljelymenetelmät saattavat jättää huomiotta suuren määrän taustalla olevia bakteeri-infektioita, jotka voivat johtaa akuuttiin tai krooniseen kolekystiittiin.", "arvioida mahdollisia eroja materiaalin keräyspaikan suhteen ja siten löytää sopivin näytteenottopaikka sappirakon viljelyä varten.", "Mukaan otettiin 137 potilasta, joilla oli oireinen sappikivitauti.", "Sappirakon viljelyyn osallistui 137 potilasta. Sappirakon kirurgisen poiston jälkeen sappiviljelyt tehtiin erikseen funduksesta, rungosta ja kaulasta. Bakteerien tunnistaminen sekä keskimääräisten bakteeripitoisuuksien laskeminen suoritettiin tavanomaisilla mikrobiologisilla menetelmillä. Jatkuvien ja erillisten muuttujien vertailuun käytettiin Wilcoxonin parittaisia testejä ja Khiin neliö -testejä.", "31 potilaalla (22,6 %) oli vähintään yksi positiivinen viljelynäyte. Positiivisuus oli 31/31 (100,0 %) kaulanäytteissä, 20/31 (64,5 %) vartalonäytteissä ja 13/31 (41,9 %) silmänpohjanäytteissä (P<0,001). Tunnistetut mikro-organismit olivat Escherichia coli (14 tapausta) ja Enterococcus faecalis (10 tapausta), seuraavina Staphylococcus aureus (3 tapausta), Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecium, Enterobacter aerogenes ja Enterobacter cloacae (1 tapaus kukin). Kaulasta saatujen positiivisten näytteiden keskimääräiset bakteeripitoisuudet (272,2 +/- 187,5) olivat korkeammat (P<0,01) verrattuna sekä vartalosta (38,2 +/- 28,7) että silmänpohjasta (12,5 +/- 11,3) saatuihin näytteisiin. Keskimääräiset bakteeripitoisuudet positiivisissa näytteissä, jotka oli saatu vartalosta, olivat korkeammat (P<0,01) kuin silmänpohjasta saaduissa näytteissä.

**Tulos**

Vaikuttaako sappirakon viljelypaikka bakteerien talteenottoon oireisessa sappikivitaudissa?

**Esimerkki 9.3657**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää laparoskooppisen kolekystektomian tehokkuus lapsilla, joilla on sappidyskinesia.", "Tarkasteltiin raportteja lapsista, joilla oli tammikuun 2001 ja heinäkuun 2006 välisenä aikana tehty epänormaali kolekystokiniini (CCK) -stimuloitu HIDA-kuvaus ja joille oli tehty laparoskooppinen kolekystektomia. Leikkauksen jälkeen vanhemmille annettiin 23-kohtainen Likert-asteikollinen oirekyselylomake.", "Kuusikymmentäneljällä lapsella, joilla oli kroonista vatsakipua ja joilla ei ollut sappikiviä ultraäänitutkimuksessa, oli epänormaali CCK-HIDA-kuvaus. Kaksikymmentäkolme lasta (mediaani-ikä 14 vuotta; 16 tyttöä), joiden keskimääräinen (SD) ejektiofraktio oli 17 % (8), joille tehtiin laparoskooppinen kolekystektomia ja jotka analysoitiin edelleen. Preoperatiivisesti näillä lapsilla oli oikean yläneljänneksen/epigastrisen alueen kipua (78 %), pahoinvointia (52 %), oksentelua (43 %) ja yleistynyttä vatsakipua (22 %), jotka kestivät mediaanisti 3 kuukautta (vaihteluväli 1 kuukaudesta 2,5 vuoteen). Leikkauksen jälkeisen seurannan mediaani oli 2,7 vuotta. Kyselyyn vastasi 16 (70 %) vanhempaa. Vastaajista 63 % ilmoitti, ettei heidän lapsillaan ollut vatsakipua, 87 % ei ollut oksentanut ja 69 % ei ollut pahoinvointia kyselyä edeltävän kuukauden aikana. Kaiken kaikkiaan 67 % vanhemmista ilmoitti, että heidän lastensa oireet olivat täysin helpottuneet kolekystektomian jälkeen, kun taas 7 % ilmoitti, että oireet eivät olleet helpottuneet.

**Tulos**

Saavuttaako laparoskooppinen kolekystektomia sappitietulehduksen hoidossa lapsilla pysyvän oireiden lievityksen?

**Esimerkki 9.3658**

Surfaktanttiproteiini (SP) D on samoja kohdesoluja kuin proinflammatorinen sytokiini TNF-alfa, joka on tärkeä hengitysteiden dendriittisten solujen ja makrofagien autokriininen stimulaattori.", "Pyrimme tutkimaan mekanismeja, joilla TNF-alfa ja SP-D voivat vaikuttaa keuhkojen synnynnäisen immuunijärjestelmän solukomponentteihin.', 'Sytokiinien ja SP-D:n proteiini- ja mRNA-ekspressiota arvioitiin ELISA:lla, Western blottingilla ja reaaliaikaisella PCR:llä käyttäen allergisen hengitysteiden herkistymisen in vivo -malleja. Makrofagien ja dendriittisten solujen fenotyypit analysoitiin FACS-analyysin avulla. Luuytimestä peräisin olevien dendriittisten solujen kypsymistä tutkittiin in vitro.", "TNF-alfa, joka saatiin aikaan joko allergeenialtistuksella tai keuhkojen yliekspressiolla, indusoi SP-D:n, IL-13:n ja mononukleaaristen solujen sisäänvirtausta keuhkoihin. Rekombinantti IL-13 pystyi myös itsessään tehostamaan SP-D:tä in vivo ja in vitro, ja SP-D-vaste allergeenihaasteeseen oli heikentynyt IL-13-puutteisilla hiirillä. Allergeenin aiheuttama SP-D:n lisääntyminen hengitysteissä tapahtui samaan aikaan TNF-alfa-päästön ja solujen sisäänvirtauksen purkautumisen kanssa. SP-D-puutteisilla hiirillä oli konstitutiivisesti suuri määrä alveolaarisia mononukleaarisia soluja, jotka ilmentävät TNF-alfaa, MHC-luokan II, CD86:ta ja CD11b:tä, jotka ovat proinflammatoristen, myeloidisten dendriittisolujen ominaisuuksia. Rekombinantti SP-D tukahdutti merkittävästi kaikkia näitä molekyylejä luuytimestä peräisin olevissa dendriittisoluviljelmissä.

**Tulos**

Estääkö surfaktanttiproteiini D makrofagien ja dendriittisten solujen TNF-alfa-tuotantoa hiirissä?

**Esimerkki 9.3659**

Kroonisten munuaistautien esiintyvyys naisilla lisääntyy ikääntymisen myötä, erityisesti vaihdevuosien jälkeen, mikä viittaa siihen, että sukupuolihormonien menetys voi vaikuttaa munuaistaudin kehittymiseen ja etenemiseen. Mekanismit, joilla sukupuolihormonit, erityisesti estrogeenit, vaikuttavat tautiprosessiin, ovat kuitenkin epäselviä.", "Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin munasarjojen poiston (OVX) vaikutuksia 17 beeta-estradiolin (E2) lisäannoksen (OVX+E2) kanssa tai ilman sitä (OVX+E2) indusoituvan (iNOS) ja endoteelialueen (eNOS) typpioksidisyntaasin ilmentymiseen munuaisissa.', 'Tutkimus suoritettiin nuorilla (4 kuukautta [4M]) ja iäkkäillä (12 kuukautta [12M]) naaraspuolisilla Dahl-suolaherkillä rotilla, joita ruokittiin vähän natriumia (0,1 % NaCl) sisältävällä ruokavaliolla. Eläimille tehtiin 3 kuukauden iässä joko näennäisleikkaus, OVX tai OVX, johon istutettiin E2-silastic-pelletti. Hoitoja annettiin joko 1 tai 9 kuukauden ajan, jolloin eläimet olivat teurastushetkellä 4 kuukauden tai 12 kuukauden ikäisiä. NOS-isoformien munuaisekspressio mitattiin Western blottingilla ja immunohistokemiallisesti.", "OVX iäkkäillä rotilla liittyi 35 % ja 25 %:n laskuun medullaarisessa iNOS:ssä (keskimääräinen [SEM] suhteellinen optinen tiheys [ROD]: 4M OVX, 1.81 [0.14] vs 12M OVX, 1.17 [0.16]; P < 0.05) ja eNOS (keskimääräinen ROD: 4M OVX, 1.91 [0.09] vs 12M OVX, 1.43 [0.15]; P < 0.05) proteiiniekspressiota vastaavasti ja 25-kertainen lisäys CD68-positiivisten solujen runsaudessa, mikä osoittaa makrofagien infiltraatiota (keskimääräiset solut/mm2: 4M OVX, 1.18 [0.09] vs 12M OVX, 30.0 [0.74]; P < 0.001). E2-lisäys joko osittain tai kokonaan vaimensi näitä muutoksia iNOS:ssä (keskimääräinen ROD: 4M OVX+E2, 2.26 [0.08] vs. 12M OVX+E2, 1.70 [0.09]; P < 0.05), eNOS:ssä (keskimääräinen ROD: 4M OVX+E2, 2.03 [0.07] vs. 12M OVX+E2, 1.77 [0.11]; P = NS) ja CD68 (keskimääräiset solut/mm2: 4M OVX+E2, 1.46 [0.07] vs. 12M OVX+E2, 6.87 [1.6]; P < 0.01), jotka liittyivät OVX:ään vanhenevassa munuaisessa.

**Tulos**

Lieventääkö 17-beta-estradioli-lisä 17-beta-estradioli-lisäys naaraspuolisten Dahlin suola-herkkien rottien ikään liittyvää munuaissairautta typpioksidisyntaasin ilmentymistä moduloimalla?

**Esimerkki 9.3660**

Tutkia, seuraako stimuloimaton koko syljen virtausnopeus (UFR) ja osmolaliteetti (Sosm) nesteytystilan muutoksia 48 tunnin rajoitetun nesteen saannin (RF) tai yhdistetyn nesteen ja energian rajoituksen (RF+RE) aikana. 48 tunnin jaksojen jälkeen UFR ja Sosm arvioitiin akuutin rasituksen aiheuttaman nestehukan ja nesteytyksen jälkeen.", "Kolmetoista tervettä miestä suoritti kolme tutkimusta satunnaistetussa järjestyksessä: kontrolli (CON), jossa osallistujat saivat arvioidun energiamääränsä (12 154+/-230kJ/d: keskiarvo+/-S.E.M.) ja nestetarpeen (3912+/-140ml/d), RF-kokeilu, jossa osallistujat saivat energiantarpeensa ja 193+/-19ml/d vettä juotavaksi (nesteen kokonaismäärä 960+/-15ml/d), ja RF+RE, jossa osallistujat saivat 1214+/-25kJ/d ja 962+/-16ml/d vettä. Osallistujat suorittivat 48 tunnin kuluttua 30 minuutin maksimaalisen harjoituksen, jonka jälkeen he saivat nesteytyksen (0-2 tuntia) ja uudelleen ruokailun (2-6 tuntia).", "48 tunnin kuluttua kehon massahäviö oli yli 3 % RF:llä ja RF+RE:llä. UFR laski 48 tunnin aikana RF:llä (510+/-122-169+/-37microl/min) ja RF+RE:llä (452+/-92-265+/-53microl/min) ja oli alhaisempi kuin CON:lla 48 tunnin kohdalla (441+/-90microl/min: P<0,05). Sosm kasvoi 48 tunnin aikana RF:llä (54+/-3 - 73+/-5mOsmol/kg) ja RF+RE:llä (52+/-3 - 68+/-5mOsmol/kg) ja oli suurempi kuin CON:lla 48 tunnin kohdalla (52+/-2mOsmol/kg: P<0,05). Toisin kuin UFR, Sosm tunnisti liikuntaan liittyvän ylimääräisen hypohydraation (P<0,05) ja palautui 0h-arvojen sisäpuolelle rehydraation myötä.

**Tulos**

Seuraavatko sylki-indeksit hypohydraatiota 48 tunnin nesteen rajoituksen tai yhdistetyn nesteen ja energian rajoituksen aikana?

**Esimerkki 9.3661**

Tutkitaan hepatiitti B - pinta-antigeenin (HBsAg) terminaatiokodonin vinoutumista.", "GenBankista valittiin yhteensä 174 referenssisekvenssiä kaikenlaisista hepatiitti B -viruksen (HBV) genotyypeistä, ja niitä verrattiin BioEdit-ohjelmalla. Sitten RNA:n sekundaarirakenne rakennettiin ja analysoitiin yhdessä.', '(1) HBsAg-terminaatiokodonia oli kahdenlaista: TAA ja TGA 174 referenssisekvenssissä. TAA oli 124 tapauksessa (71,26 %) ja TGA 50 tapauksessa (28,74 %). (2) HBsAg-terminaatiokodonissa oli koodonipoikkeaman valinta, ja se saattoi vaikuttaa RNA:n sekundäärirakenteeseen ja proteiinia koodaavaan aminohapposekvenssiin.

**Tulos**

Lopettaako [ Hepatiitti B -pinta-antigeenin koodonien valinnan vääristyminen ]?

**Esimerkki 9.3662**

Tavoitteena oli kehittää ja arvioida osteokondraalisen autosiirteen kliinisiä tuloksia koirien reisiluun osteokondroosin (OC) hoidossa.", "Retrospektiivinen tapaussarja.", "Koirat, joilla oli reisiluun OC (n=10).", "Osteokondraalinen autosiirto kehitettiin ja optimoitiin koiraeläinten raadoilla ja tarkoitusta varten kasvatetuilla tutkimuskoirilla käyttäen osteokondraalista autosiirtojärjestelmää (Osteochondral Autograft Transfer System, OATS).". Koirat, joilla oli nilkan OC (n=10 koiraa, 12 nilkkaa), hoidettiin OATS-järjestelmällä. Tulokset arvioitiin röntgenkuvauksella (n=12), magneettikuvauksella (1), toisen silmäyksen artroskopialla (9), ontumapisteytyksellä (12) ja puhelinkyselyllä omistajille (10 asiakasta, 12 jalkaa) 6-15 kuukautta leikkauksen jälkeen.", "Komplikaatioita todettiin 4:ssä 12:sta hoidetusta jalasta, ja niihin kuului peri-incisionaalisia seroomia (3) ja selvä jalkaerite (1). Seurantaröntgenkuvien subjektiivinen arviointi osoitti, että siirteet olivat integroituneet ja luutason pinnan arkkitehtuuri oli säilynyt. Subjektiivinen arviointi magneettikuvauksen seurannasta osoitti yhdessä kantaluussa, että siirteet olivat sulautuneet ja nivelpinnan ääriviivat olivat palautuneet. Toisen kerran tehdyssä tähystyksessä 6-30 viikon kuluttua leikkauksesta todettiin nivelruston säilyminen siirteen kohdalla. Koirien ontuminen oli merkittävästi (P<.001) vähäisempää seurannassa verrattuna leikkausta edeltäviin tuloksiin. Seurantakyselyjen perusteella vain kahdella koiralla ei ollut kipua tai ontumista; muilla koirilla arvioitiin olevan lievää kipua ja/tai ontumista. Kaikki omistajat huomasivat koirien elämänlaadun parantuneen leikkauksen jälkeen.

**Tulos**

Onko autogeeninen osteokondraalinen siirto koirien kantaluun osteokondroosin hoidossa?

**Esimerkki 9.3663**

Virusvälitteinen onkolyysi on uusi syöpähoitomenetelmä, joka voi olla tehokkaampi ja vähemmän myrkyllinen kuin nykyiset hoitomuodot, koska aineet kasvavat ja monistuvat kasvainsoluissa. Tähän mennessä nämä aineet ovat olleet erittäin turvallisia potilailla, mutta ne eivät yleensä ole saavuttaneet odotettua terapeuttista arvoa monoterapiana. Tämän vuoksi tarvitaan uusia lähestymistapoja erittäin tehokkaiden onkolyyttisten virusten tuottamiseksi. Tähän tarpeeseen vastaamiseksi kehitimme uuden menetelmän, jota kutsumme "suunnatuksi evoluutioksi", jolla luodaan erittäin voimakkaita onkolyyttisiä viruksia.", "Suunnatun evoluution" lähestymistavassa virusten monimuotoisuutta lisättiin kokoamalla joukko serotyyppejä ja kuljettamalla ne sitten olosuhteissa, joissa serotyyppien välinen rekombinaatio oli mahdollista. Nämä erittäin monimuotoiset viruspoolit asetettiin sitten tiukan suunnatun valinnan kohteeksi, jotta saatiin aikaan ja tunnistettua erittäin voimakkaita aineita. ColoAd1, monimutkainen Ad3/Ad11p-kimeerinen virus, oli ensimmäinen tällä uudella menetelmällä johdettu onkolyyttinen virus. ColoAd1, ensimmäinen kuvattu ei-Ad5-pohjainen onkolyyttinen ad-virus, on 2-3 kertaa tehokkaampi ja selektiivisempi kuin emoserotyypit tai kliinisesti edistynein onkolyyttinen ad-virus, ONYX-015, in vitro. ColoAd1\:n teho testattiin lisäksi in vivo paksusuolen syövän maksametastaasien ksenograft-mallissa laskimonsisäisen injektion jälkeen, ja sen ex vivo -selektiivisyys osoitettiin kirurgisesti saaduissa ihmisen paksusuolen ja peräsuolen kasvainkudoksissa. Lopuksi osoitimme, että ColoAd1 voidaan varustaa eksogeenisella geenillä, mikä antaa mahdollisuuden vaikuttaa syövän hoitoon monella tasolla yhdellä aineella.

**Tulos**

Tuottaako suunnattu evoluutio uudenlaisen onkolyyttisen viruksen paksusuolisyövän hoitoon?

**Esimerkki 9.3664**

Määritettiin, parantaako kahdenvälinen S3-johdon asettaminen vaiheen I kokeilujakson aikana "onnistumisprosenttia" siirryttäessä vaiheen II (pysyvään) sakraalisen neuromodulaattorin asettamiseen.", "Tehtiin retrospektiivinen karttatarkastelu 124 potilaasta (20 mies- ja 104 naispuolisesta), joille oli tehty sakraalisen neuromodulaation vaiheen I (InterStim, Medtronic, Minneapolis, Minnesota) implantointi refraktorisen tyhjennyshäiriön hoitamiseksi. Potilaat jaettiin kahteen kohorttiin sen perusteella, oliko vaihe I:n johto sijoitettu yksipuolisesti vai molemminpuolisesti S3-haaraan. Molemmat ryhmät arvioitiin ja niitä verrattiin sitten yleisen "onnistumisen" suhteen, joka määriteltiin etenemisenä vaiheesta I vaiheeseen II.", "Viidelläkymmenelläviidellä viidellä potilaalla (44 %) tehtiin yksipuolinen vaiheen I johdinasennus ja 69:lle (56 %) asennettiin kahdenväliset S3-johtimet. Vaiheen I onnistuneita kokeita raportoitiin 32/55:ssä (58 %) ja 53/69:ssä (76 %) yksipuolisessa ja kahdenvälisessä kohortissa (P = 0,03). Viisi haavainfektiota raportoitiin - 2 (3,6 %) yksipuolisen ja 3 (4,3 %) kahdenvälisen vaiheen I johtimen asettamisen jälkeen. Muita komplikaatioita ei esiintynyt.

**Tulos**

Onko yksipuolinen vai kahdenvälinen vaiheen I neuromodulaattorijohdon sijoittaminen refraktorisen tyhjennyshäiriön hoidossa?

**Esimerkki 9.3665**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kuvata aivorungon kuuloaistiin liittyvien herätettyjen potentiaalien nomogrammeja, vestibulaarielinten värähtelevää stimulaatiota ja marsujen spiraalielimen ultrastrukturaalista tutkimusmenetelmää.", "Tutkimusmateriaalina käytettiin 60 molempia sukupuolia edustavaa marsua, joiden paino oli 250-300 grammaa. Yleisanestesian jälkeen, jossa annosteltiin Ketalaria 100 milligrammaa kilogrammaa kohti ja fentanyyliä 0,1 millilitraa kilogrammaa kohti ruumiinpainoa kohti, rekisteröitiin aivorungon kuuloärsykkeet ja suoritettiin värähtelevän tuolin koe (ei edeltävää anestesiaa). Asetettiin avustajan polville, joka istui tuolilla. Sitten marsut nukutettiin 35-prosenttisella kloraalihydraattiliuoksella vatsansisäisesti (annosteltuna 1 millilitra kehon massakiloa kohti). Elektronimikroskooppista tutkimusta varten kalvokierteet kerättiin molemmin puolin mikropreparaatiomenetelmällä. Laadullinen havainnointi suoritettiin Philipsin elektronimikroskoopissa (EM 300).", "Saatujen tulosten perusteella pääteltiin, että elementtien P1-P2 välinen läpäisyaika on vakio ja lukujen välillä 3,1-3,6 ms riippumatta stimulaatiovoimasta. Marsun vestibulaarielimet ovat herkempiä suurille kiihtyvyyksille (17-12 astetta/s2) kuin ihmisen vestibulaarielimet. Ne reagoivat kuitenkin paljon heikommin pienempiin kiihtyvyyksiin (12-0 astetta/s2).

**Tulos**

Vastustavatko [ marsut yhtä usein otoneurologisia kokeellisia tutkimuksia ]?

**Esimerkki 9.3666**

Arvioida retrobulbaarisen estopuudutuksen riittävyyttä ainoastaan lasiaisaivokirurgiassa.", "Tutkimukseen osallistui 90 potilasta, joista 25:lle tehtiin 25-gauge transkonjunktivaalinen ompelematon vitrektomia ja 65:lle 20-gauge tavanomainen pars plana -vitrektomia. Lisäksi 25 potilaalle 90:stä tehtiin yhdistetty fakoemulsifikaatio ja silmänsisäisen linssin istutus. Pelkän retrobulbaariblokuspuudutuksen tehokkuutta arvioitiin seuraamalla elintoimintoja leikkauksen aikana, tarkastelemalla potilaiden vastauksia kyselylomakkeeseen, joka koski heidän kokemuksiaan leikkauksen aikana, ja analysoimalla leikkaustuloksia.", "Neljä potilasta valitti kohtalaista kipua leikkauksen aikana, mutta yksikään potilas ei valittanut kovaa kipua. Infiltraatiopuudutusta tarvittiin lisäksi 14 potilaalla. Yhdelläkään potilaalla ei ollut pään liikkeistä johtuvia leikkauksen aikaisia komplikaatioita. Systolinen verenpaine nousi yli 15 mmHg 11 potilaalla ja hengitystaajuus nousi 3 hengityskertaa minuutissa tai enemmän 7 potilaalla. Anatomiset onnistumisprosentit olivat 95 % ja toiminnalliset 80 %. Komplikaatioihin kuuluivat hallittavissa oleva retrobulbaarinen verenvuoto (1 potilas) ja postoperatiivinen neovaskulaarinen glaukooma (2 potilasta).

**Tulos**

Onko retrobulbaarisen estopuudutuksen tehokkuus vain pars plana -vitrektomiassa ja transkonjunktivaalisessa ompelemattomassa vitrektomiassa?

**Esimerkki 9.3667**

Tässä tutkimuksessa verrattiin vakiomuotoisen SPECT:n diagnostista suorituskykyä liikkeellä jäädytettyyn (MF) sydänlihasperfuusio-SPECT:ään (MPS) lihavilla potilailla.", "Yhteensä 90 peräkkäiselle lihavalle potilaalle (painoindeksi 30,1-46,8, keskiarvo 34,3 +/- 3,6, ikä 63 +/- 12 vuotta, 30 % naisia) tehtiin vakiomuotoinen selinmakuulla lepotilassa oleva (201)Tl/stressi (99m)Tc dual-isotooppi gated MPS ja sydämen katetrointi kolmen kuukauden kuluessa. MF-kuvat saatiin epälineaarisella sydämen vaiheiden poimuttamisella loppudiastoliseen asentoon. Kokonaisperfuusiovaje (TPD) saatiin summatuista (S-TPD) ja liikkeestä jäädytetyistä (MF-TPD) datasarjoista, joissa oli sukupuolisidonnaiset vakio- ja MF-normaalirajat.", "Vastaanottajan toimintakäyrän (ROC) alapuolella oleva pinta-ala sepelvaltimotaudin havaitsemisessa MF-TPD:llä oli merkittävästi suurempi kuin S-TPD:llä (0,93 +/- 0,25 vs. 0,88 +/- 0,32, P < 0,05). MF-TPD:n spesifisyys (77 % vs. 55 %, P < 0,05) ja tarkkuus (89 % vs. 80 %, P < 0,05) oli suurempi kuin S-TPD:n.

**Tulos**

Parantaako liikkeellä jäädytetty sydänlihasperfuusio-SPECT sepelvaltimotaudin havaitsemista lihavilla potilailla?

**Esimerkki 9.3668**

Fosfatidyyliinositoli-4-fosfaatti-5-kinaasi II alfa (PIP5K2A) ja skitsofrenian välisestä yhteydestä saatiin hiljattain näyttöä, joka toistettiin useissa näytteissä. PIP5K2A kontrolloi KCNQ-kanavien toimintaa fosfatidylinositoli-4,5-bisfosfaatin (PIP2) synteesin kautta. Mielenkiintoista on, että viimeaikaiset tiedot viittaavat siihen, että KCNQ-kanavat tukahduttavat dopaminergisten neuronien perusaktiivisuutta ja dopaminergistä laukaisua. KCNQ:n aktivointi heikentää vastaavasti dopamiinin, kokaiinin, metyylifenidaatin ja fenyylisyklidiinin keskeisiä stimuloivia vaikutuksia.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia PIP5K2A:n toiminnallista merkitystä, joka saattaa vaikuttaa skitsofreeniseen käyttäytymiseen.', 'Tässä tutkimme neuronaalisen PIP5K2A:n vaikutuksia KCNQ2:een, KCNQ5:een, KCNQ2/KCNQ3:een ja KCNQ3/KCNQ5:een Xenopus-ekspressiojärjestelmässä.', 'Huomaamme, että villityyppinen PIP5K2A mutta ei skitsofreniaan liittyvä mutantti (N251S)-PIP5K2A aktivoi heteromeeriset KCNQ2/KCNQ3 ja KCNQ3/KCNQ5, neuronaalisten M-kanavien molekyylikorrelaatin. Kinaasi ei aktivoinut homomeerisiä KCNQ2- ja KCNQ5-kanavia, mikä osoittaa, että KCNQ3:n läsnäolo kanavakompleksissa on välttämätöntä kinaasivälitteisten vaikutusten kannalta. PI(4,5)P2:n ja PIP2-pelkistäjän akuutti käyttö osoittaa, että mutaatio N251S tekee kinaasi PIP5K2A:sta inaktiivisen.

**Tulos**

Eikö skitsofreniaan liittyvä PIP5K2A:n mutaatio onnistu aktivoimaan neuronaalisia M-kanavia?

**Esimerkki 9.3669**

Vaikka transformoivan kasvutekijän beeta-indusoidun/beeta-indusoidun geenin inhimillisen kloonin 3 (TGFBI/BIGH3) geenin koodaaman keratoepiteliiniproteiinin (KE) ilmentyminen on kaikkialla läsnä, sarveiskalvon dystrofiat rajoittuvat sarveiskalvoon, eivätkä ne vaikuta muihin kudoksiin. Tutkimme TGFBI/BIGH3:n roolia Groenouw'n sarveiskalvon dystrofioissa tuottamalla R555W-mutaatiota sisältävää TGFBI/BIGH3:a yliekspressoivia siirtogeenisiä hiiriä.", "Ihmisen TGFBI/BIGH3:n Groenouw'n mutaatiota ilmentävät siirtogeeniset eläimet tuotettiin lentivirusvektoreilla. Linja ilmentää R555W-mutaatiota sisältävää TGFBI/BIGH3:a fosfokoglyseraattikinaasin (PGK) promoottorin ohjaamana. Siirtogeenin ilmentymistä seurattiin Southern- ja Western-blottauksella sekä RT-PCR:llä. Elektroretinogrammianalyysi tehtiin, ja neljälle hiirelle tehtiin täydellinen nekroskopia.", "Transgeenin ilmentymistä havaittiin eri elimissä, vaikkakaan ilman spesifistä ilmentymistä sarveiskalvolla. KE:n yliekspressio ei vaikuttanut vakavasti siirtogeenisten eläinten yleiseen morfologiaan. Havaitsimme kuitenkin iästä riippuvaa verkkokalvon rappeutumista sekä toiminnallisesti että histologisesti. Naaraspesifistä follikulaarista hyperplasiaa pernassa ja lisääntyneitä lipofussiinipitoisuuksia lisämunuaisessa havaittiin myös siirtogeenisillä eläimillä.

**Tulos**

Aiheuttaako TGFBI/BIGH3:n mutaatiomuodon yliekspressio verkkokalvon rappeutumista siirtogeenisissä hiirissä?

**Esimerkki 9.3670**

Porta hepatiksen ajoittaista puristamista eli Pringlen ajoittaista manöveriä (IPM) käytetään usein tulovirtauksen hallintaan parenkymaalisen maksan läpileikkauksen aikana. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, liittyykö IPM epäsuotuisiin pitkäaikaistuloksiin paksusuolen maksametastaasin (CRLM) vuoksi tehdyn maksaresektion jälkeen.", "Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki vuosina 1993-2006 CRLM:n vuoksi tehdyt resektiopotilaat, joiden tiedot IPM:stä oli kirjattu. Analyysia varten oli käytettävissä yhteensä 563 potilasta.", "IPM tehtiin 289 potilaalle (51,3 prosenttia). IPM:n kesto oli 2-104 (mediaani 22) minuuttia. Kliinipatologisissa ominaisuuksissa tai postoperatiivisessa sairastuvuudessa ei ollut eroja niiden potilaiden välillä, joille oli tehty IPM, ja niiden välillä, joille ei ollut tehty. IPM:n läpikäyneiden potilaiden elossaoloajan mediaani oli 55,7 kuukautta verrattuna 48,9 kuukauteen niillä potilailla, joille ei tehty IPM:ää (P = 0,406). Taudista vapaan elossaolon mediaanissa ei ollut eroa näiden kahden ryhmän välillä (22,1 kuukautta ja 19,9 kuukautta; P = 0,199).

**Tulos**

Liittyykö ajoittainen Pringle-manööveri epäsuotuisaan pitkän aikavälin ennusteeseen paksusuolen maksametastaasien resektion jälkeen?

**Esimerkki 9.3671**

Arvioimme kryptorchidian ja nivustyrien esiintyvyyttä potilailla, joilla oli takimmaiset virtsaputkiläpät, ja vertasimme ominaisuuksia potilailla, joilla oli kryptorchidia tai nivustyrä, ja potilailla, joilla ei ollut kryptorchidiaa tai nivustyriä.", "Sairaalatietokannasta tunnistettiin yhteensä 200 potilasta, joilla oli takimmaiset virtsaputkiläpät ja jotka oli hoidettu vuosien 1953 ja 2003 välillä. Potilastiedot käytiin läpi takautuvasti. Kivesten laskeutumistila ja nivustyrä kirjattiin 192 potilaalta. Potilaiden ominaisuudet analysoitiin.", "192 potilaasta 31:llä (16 %) oli kryptorchidia, joka oli molemminpuolinen 9:llä (29 %). Yhteensä 21 potilaalla (11 %) oli nivustyrä, joka ei liittynyt kryptorchiaan. Potilailla, joilla oli kryptorchidia, ja jossain määrin myös potilailla, joilla oli tyrä, näytti olevan vaikeampi muoto posteriorisia virtsaputken läppiä kuin potilailla, joilla ei ollut kryptorchidiaa. Seerumin kreatiniinipitoisuuden mediaani oli diagnoosihetkellä 100 mumol/l (vaihteluväli 38-460) pojilla, joilla oli kryptorchidia, ja 87 (14-593) pojilla, joilla ei ollut kryptorchidiaa (p = 0,131). Kuuden kuukauden seurannassa seerumin kreatiniinipitoisuuden mediaani oli 90 mumol/l (vaihteluväli 31-573) potilailla, joilla oli kryptorchidismi, ja 45 (19-504) potilailla, joilla ei ollut kryptorchidismia (p = 0,006). Kryptorchidismi oli myös yleisempää vastasyntyneenä diagnosoiduissa tapauksissa verrattuna myöhemmällä iällä diagnosoituihin tapauksiin (14 potilasta 52:sta, 27 % vs. 14 potilasta 112:sta, 12,5 %, p = 0,027).

**Tulos**

Liittyvätkö posterioriset virtsaputken venttiilit usein kryptorchidismiin ja nivustyriin?

**Esimerkki 9.3672**

Kemoterapia on edelleen kriittinen kysymys leishmaniaasin hoidossa. Viime aikoihin asti viisivalenttiset antimoniumit, amfoterisiini B tai pentamidiini täydensivät klassista hoitoarsenaalia. Kaikki nämä lääkkeet ovat myrkyllisiä, ja ne on annettava parenteraalisesti. Tamoksifeeniä on käytetty antiestrogeenina rintasyövän hoidossa ja ehkäisyssä jo vuosia. Sen turvallisuus ja farmakologinen profiili on osoitettu hyvin ihmisillä. Olemme osoittaneet, että tamoksifeeni on aktiivinen antileishmaniaalinen yhdiste in vitro, ja tässä artikkelissa analysoimme tamoksifeenin tehoa sellaisten hiirten hoidossa, jotka ovat saaneet Leishmania amazonensis -tartunnan, joka on paikallisen iholeishmaniaasin etiologinen aiheuttaja ja diffuusin iholeishmaniaasin pääasiallinen syy Etelä-Amerikassa.", "BALB/c-hiiret infektoitiin L. amazonensis -promastigootilla. Viisi viikkoa tartunnan jälkeen niille annettiin 15 päivittäistä vatsansisäistä 20 mg/kg tamoksifeeni-injektiota. Vaurioiden ja haavaumien koot kirjattiin ylös ja loistartunta määritettiin rajoituslaimennuksella. Tamoksifeenillä hoidetuilla hiirillä havaittiin merkittävää vähenemistä vaurioiden koossa ja haavaumien kehittymisessä verrattuna käsittelemättömiin kontrollieläimiin. Loistartunta inokulaatiokohdassa hoidon lopussa väheni 10(8,5+/-0,7):stä (käsittelemättömien kontrollieläinten osalta) 10(5,0+/-0,0):een (tamoksifeenillä hoidettujen hiirien osalta). Loiskuormitus väheni myös imusolmukkeissa. Loisten määrän väheneminen oli jatkuvaa: Kuusi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen käsittelemättömistä eläimistä määritettiin 10(15,5+/-0,5) loista, kun taas hoidetuissa hiirissä havaittiin 10(5,1+/-0,1) loista.

**Tulos**

Onko tamoksifeeni tehokas Leishmania amazonensis -infektioiden hoidossa hiirillä?

**Esimerkki 9.3673**

Epäselvyyttä ei ole vallitsevasta porttilaskimotromboosista (PVT) potilailla, joille tehdään elävän luovuttajan maksansiirto (LDLT). Raportoimme tulokset yhden keskuksen tutkimuksesta, jossa selvitettiin PVT:n vaikutusta aikuisten LDLT-potilaiden tuloksiin.", "133:sta tammikuun 2000 ja joulukuun 2004 välisenä aikana tehdystä aikuisten LDLT-operaatiosta trombektomia tehtiin 22 potilaalle (16,5 %), joilla oli PVT elinsiirtotoimenpiteen aikana. Sata yksitoista potilasta, joilla ei ollut PVT:tä (ryhmä 1), verrattiin potilaisiin, joilla tromboosi rajoittui porttilaskimoon (ryhmä 2; n = 15), ja potilaisiin, joilla tromboosi ulottui porttilaskimon ulkopuolelle (ryhmä 3; n = 7).", "Doppler-ultraäänen ja tietokonetomografian herkkyys PVT:n havaitsemisessa oli 50 ja 63,6 prosenttia. Aikaisempi suonikohjuverenvuoto (OR = 10,6, p = 0,002) ja kirurginen shunttileikkaus (OR = 28,1, p = 0,044) osoittautuivat PVT:n riippumattomiksi riskitekijöiksi. Postoperatiivisen PVT:n osuus oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli PVT, kuin potilailla, joilla ei ollut PVT:tä (18,2 vs. 2,7 %; p = 0,014). Erityisesti ryhmässä 3 tromboosin määrä oli 28,6 %. PVT-potilaiden aktuaarinen kolmen vuoden elossaoloprosentti (73,6 %) oli samanlainen kuin potilailla, joilla ei ollut PVT:tä (85,3 %; p = 0,351). Ryhmän 3 potilaan vakuutusmatemaattinen kolmen vuoden elossaoloprosentti oli kuitenkin 38,1 %, mikä oli merkittävästi alhaisempi kuin ryhmissä 1 ja 2 (p = 0,006).

**Tulos**

Onko porttilaskimoon rajoittuva tromboosi vasta-aihe elävän luovuttajan maksansiirrolle?

**Esimerkki 9.3674**

Lapsilla, jotka ovat altistuneet raskaudenaikaiselle alkoholille raskaudenaikana, on dokumentoituja heikentymiä toimeenpanevassa toiminnassa (EF). Yhtä toimintakyvyn osatekijää, käsitteiden muodostamista, ei ole tutkittu hyvin tässä ryhmässä.", "Lapsia (8-18-vuotiaita), joilla oli ollut raskaita raskaudenaikaisia alkoholialtistuksia, joilla oli ja ei ollut sikiön alkoholioireyhtymää (FAS), verrattiin tavanomaisesti kehittyviin kontrolliryhmiin kahdella käsitteiden muodostamista ja käsitteellisten kokonaisuuksien siirtämistä mittaavalla mittarilla, jotka olivat Wisconsinin korttien lajittelutesti ja Delis-Kaplanin toimeenpanevaa toimintaa mittaavaan järjestelmään sisältyvä korttien lajittelutesti. Ryhmien välisten vertailujen lisäksi tarkasteltiin suoriutumista suhteessa yleiseen älylliseen toimintakykyyn.", "Lapset, joilla oli ollut raskas raskaudenaikainen alkoholialtistus, osoittivat heikkenemistä molemmissa käsitteenmuodostuksen testeissä verrattuna kontrolleihin, jotka eivät olleet altistuneet alkoholille. Näihin puutteisiin kuuluivat vaikeudet käsitteiden tuottamisessa ja sanallistamisessa, lisääntyneet virhetasot ja perseveratiiviset reaktiot sekä heikompi reagointi palautteeseen. Kontrolliryhmiin verrattuna alkoholille altistuneet lapset suoriutuivat kuitenkin käsitteenmuodostuksen mittauksista paremmin kuin heidän yleiset älykkyysosamääräpisteensä ennustivat. Tutkivat analyysit viittaavat siihen, että tämä saattaa johtua eroista siinä, miten toimenpiteet liittyvät eri ÄO-tasoihin, eikä se välttämättä ole spesifinen ennen syntymää tapahtuvalle alkoholialtistukselle.

**Tulos**

Onko lapsilla, jotka ovat altistuneet raskaudenaikaiselle alkoholialtistukselle, puutteita useissa käsitteenmuodostusta koskevissa mittauksissa?

**Esimerkki 9.3675**

Neurogeenisten kloonien kloonityypitys.", "Sen selvittäminen, olivatko neurogeenistä virtsarakkoa sairastavien oireettomien lasten virtsassa viikkojen ajan esiintyvät neurogeeniset kloonit samankaltaisia kuin tunnetut uropatogeeniset kloonit, jotka liittyvät sairauteen.", "Michigan State University; VA Medical Center, Minneapolis, MN, Yhdysvallat.', '15 aiemmin seuratun lapsen virtsasta saadut Escherichia coli -isolaatit tyypitettiin multilokussekvenssityypityksellä ja niitä verrattiin kahteen ihmisen pyelonefriitin genomikantaan, 29:ään pediatriseen tai aikuisen oireiseen virtsatieinfektiokantaan, 15:een pediatriseen oireettomaan bakteriuria-kantaan, kuuteen eläinten virtsatieinfektiokantaan ja vastasyntyneen aivokalvontulehdus-sepsikemian prototyypin K1-kantaan. Fylotyypit ja virulenssigenotyypit määritettiin PCR:n avulla.", "29 E. coli -isolaattia luokiteltiin 15 klooniin. Kuusi kloonista 15:stä oli samaa sekvenssityyppiä tai läheistä sukua kloonille, joka aiheutti taudin ihmisessä tai eläimessä. Näitä klooneja pidettiin uropatogeeneina. Loput yhdeksän kloonia eivät olleet läheistä sukua tautia aiheuttaneelle kloonille, ja niitä pidettiin tavallisina kloneina. Uropatogeenit kuuluivat pääasiassa B2-ryhmään, niillä oli enemmän virulenssigeenejä ja niitä kannettiin useamman viikon ajan neurogeenisessä virtsarakossa kuin kommenssiklooneja. Yhdeksän lasta 15:stä kantoi yhtä tai useampaa uropatogeenistä kloonia, neljä lasta kantoi yhtä tai useampaa kommensaalista kloonia ja kaksi lasta kantoi sekä uropatogeenistä että kommensaalista kloonia.

**Tulos**

Ovatko neurogeenisen virtsarakon kolonisoivat escherichia coli -bakteerit samanlaisia kuin laajalle levinneet kloonit, jotka aiheuttavat tautia potilailla, joilla on normaali virtsarakon toiminta?

**Esimerkki 9.3676**

Fosfatidyyliinositoli-3-kinataasi/Akt-signalointi hyperaktivoituu PTEN:n toiminnan häiriintymisen kautta, ja näiden geneettisten muutosten ennustetaan lisäävän herkkyyttä nisäkkään rapamysiinin (mTOR) estäjille, kuten RAD001:lle (everolimuusi).', 'Sen testaamiseksi, voitaisiinko PTENin häviämistä käyttää mTOR-inhibiittoriherkkyyden ennustava markkerina, arvioitiin 17:n sarjasiirrettävän glioblastoma multiforme -ksenotransplantaatin vastetta ortotooppisen hoidon arviointimallissa. Näistä 17:stä ksenograft-linjasta 7:ssä oli joko PTEN:n genominen deletio tai mutaatio.", "PTEN:n toiminnan menetyksen ja kohonneen Akt-fosforylaatiotason välillä oli hyvä korrelaatio Akt-signaalin aktivoitumisen kanssa. Kuitenkin niistä seitsemästä linjasta, joissa PTENin toiminta oli häiriintynyt, vain yksi kasvainlinja (GBM10) oli merkittävästi herkkä RAD001-hoidolle (25 %:n pidennys mediaanielossaolossaolossaolossa), kun taas yksi kymmenestä ksenograft-linjasta, jossa oli villiä PTENiä, oli merkittävästi herkkä RAD001-hoidolle (GS22; 34 %:n pidennys elossaolossaolossaolossa). Plaseboon verrattuna viiden päivän RAD001-hoitoon liittyi MIB1-proliferaatioindeksin merkittävä 66 %:n väheneminen herkässä GBM10-linjassa (poistettu PTEN) verrattuna MIB1-merkintäindeksin 25 %:n ja 7 %:n vähenemiseen epäherkissä GBM14- (mutantti PTEN) ja GBM15-linjoissa (villiä PTEN-tyyppiä). Sytostaattisen kasvainvastaisen vaikutuksen kanssa sopusoinnussa luciferaasitransduktoitujen kallonsisäisten GBM10-ksenotransplantaattien bioluminesenssikuvantaminen osoitti kasvaimen kasvun hidastuneen ilman merkittävää kasvaimen taantumista RAD001-hoidon aikana.

**Tulos**

Ennustaako pTEN-menetys vastetta RAD001:lle ( Everolimuusille ) glioblastooman ortotyyppisessä ksenograft-testipaneelissa?

**Esimerkki 9.3677**

del(17p), del(11q) ja niihin liittyvä p53:n toimintahäiriö ennustavat lyhyttä elossaoloaikaa ja kemoresistenssiä B-solujen kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa (CLL). DNA-riippuvainen proteiinikinaasi (DNA-PK) aktivoituu DNA-vaurion seurauksena ja välittää DNA:n kaksoissäikeiden katkeamisten korjausta. Oletimme, että DNA-PK:n estäminen herkistää CLL-soluja lääkkeiden aiheuttamille DNA-vaurioille ja että tämä lähestymistapa voisi lisätä CLL:n hoitoon käytettävien aineiden terapeuttista indeksiä.", "54 CLL-tapausta karakterisoitiin huonon ennusteen markkereiden [del(17p), del(11q), CD38 ja ZAP-70] suhteen. Valituista tapauksista mitattiin myös DNA-PK:n katalyyttisen alayksikön (DNA-PKcs) ilmentyminen ja aktiivisuus sekä p53:n toiminta. Ex vivo -elinkykyisyysmäärityksillä todettiin herkkyys fludarabiinille ja klorambusiilille ja testattiin myös uuden DNA-PK:n estäjän (NU7441) kykyä herkistää CLL-soluja näille lääkkeille. Lisäksi arvioitiin NU7441:n vaikutuksia fludarabiinin aiheuttamaan DNA-vaurioiden korjautumiseen (Comet-määritykset ja gammaH2AX:n havaitseminen).", "DNA-PKcs-tasot korreloivat DNA-PK-aktiivisuuden kanssa ja vaihtelivat 50-kertaisesti eri tapausten välillä, mutta olivat johdonmukaisesti korkeammat del(17p)- (P = 0,01) ja del(11q)-tapauksissa. NU7441 herkisti CLL-solut klorambusiilille ja fludarabiinille, mukaan lukien tapaukset, joissa oli del(17p), del(11q), p53-häiriö tai korkea DNA-PKcs-taso. NU7441 lisäsi fludarabiinin aiheuttamia kaksoissäiekatkoja ja kumosi lääkkeen aiheuttaman DNA-PKcs:n autofosforylaation Ser2056:ssa. Korkeat DNA-PK-tasot ennustivat lyhentynyttä hoitovapaata aikaa.

**Tulos**

Onko dNA-riippuvainen proteiinikinaasi terapeuttinen kohde ja huonon ennusteen indikaattori B-soluisessa kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa?

**Esimerkki 9.3678**

Tutkia muutoksia karieksen esiintyvyydessä 3-15-vuotiaiden nuorten keskuudessa.", "1582:sta tutkimukseen oikeutetusta äidistä 1443 antoi tietoon perustuvan suostumuksen. Tutkimukseen osallistuneita lapsia ja heidän vanhempiaan seurattiin jatkuvasti 3-15-vuotiaasta lähtien ennalta suunnitellulla tavalla ja säännöllisin väliajoin. Tiedot hampaiden terveydentilasta saatiin 1066/1287 nuorelta (82 %) säännöllisten kliinisten hammastarkastusten yhteydessä.", "Yli 26 prosentilla nuorista 15-vuotiaana todettiin hampaiden hoitamatonta kariesta (D). Kaikkiaan karioituneita hampaanpintoja oli 4,9 kappaletta (keskiarvo). Lähes 18 %:lla nuorista (186/1066) oli huono hammasterveys (DMFT oli 5 tai enemmän) ja 26 %:lla (271/1066) DMFS 5 tai enemmän.

**Tulos**

Onko lapsuusiän karies edelleen voimissaan : 15 vuoden seuranta?

**Esimerkki 9.3679**

Tutkitaan Longbixiao (LBX) kapselin kiinalaisen kasviperäisen lääkkeen vaikutuksia TGF-beta1:n ja Smoothelinin ilmentymiin ihmisen eturauhasen stroomaalisissa soluissa, joita on viljelty in vitro.", "LBX:llä lääkittyä veriseerumia inkuboitiin stroomaalisilla soluilla, jotka oli eristetty miehiltä, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu (BPH), ja niitä kasvatettiin in vitro.". TGF-beta1:n ja Smoothelinin mRNA-ekspressiotasot havaittiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä ja muilla asiaankuuluvilla tekniikoilla.", "Suurten ja pienten pitoisuuksien ryhmissä TGF-beta1:n geenien suhteelliset ilmentymät olivat (0,158 +/- 0,020) ja (0,169 +/- 0,020) , kun taas Smoothelinin geenien suhteelliset ilmentymät olivat (0,035 +/- 0,007) ja (0,036 +/- 0,007), ja ne molemmat pienenivät merkitsevästi kontrolliryhmään verrattuna (P < 0,01).

**Tulos**

Vähentääkö [ Longbixiao-kapseli TGF-beta1:n ja Smoothelinin ilmentymiä ihmisen eturauhasen stroomasoluissa, joita viljellään in vitro ]?

**Esimerkki 9.3680**

IL-2-puutteiset (IL-2(-/-)) hiiret, jotka on monokolonisoitu E. coli mpk:lla, saavat koliitin, kun taas IL-2(-/-)-hiiret, jotka on monokolonisoitu B. vulgatus mpk:lla, eivät saa sitä ja ovat jopa suojassa E. coli mpk:n aiheuttamalta koliitilta.', 'Tutkimme, moduloiko E. coli mpk:lla tai B. vulgatus mpk:lla tehty monokolonisaatio eri tavoin suoliston lamina propria (LP) -dendriittisolujen (DC) jakautumista, aktivoitumista ja kypsymistä. Suojaavalla B. vulgatus mpk:lla monokolonisoitujen tai E. coli mpk:lla/B. vulgatus mpk:lla yhteiskolonisoitujen hiirten LP DC:llä oli puolikypsä LP DC:n fenotyyppi (CD40(lo)CD80(lo)MHC-II(hi)), kun taas monokolonisaatio kolitogeenisella E. coli mpk:lla indusoi LP DC:n aktivoitumisen ja kypsymisen ennen koliitin puhkeamista. Vastaavasti kemokiinireseptorin (CCR) 7 pintaekspressio oli selvemmin lisääntynyt E. coli mpk:n kuin B. vulgatus mpk:n mono- tai yhteiskolonisoimien hiirten suoliliepeen imusolmukkeen DC:ssä. Kypsä mutta ei puolikypsä LP DC edisti Th1-polarisaatiota. Koska B. vulgatus mpk edistää puolikypsän DC:n erilaistumista oletettavasti IL-6:n avulla, tutkittiin IL-6:n mRNA- ja proteiiniekspressiota LP DC:ssä. Tiedot osoittivat, että IL-6:n mRNA ja proteiini lisääntyivät B. vulgatus mpk:n LP DC:ssä verrattuna E. coli mpk:n monokolonisoimiin IL-2(-/-)-hiiriin. B. vulgatus mpk:n välittämä CCR7-ekspression ja DC-migraation tukahduttaminen kumoutui IL-6(-/-)-DC:ssä in vitro.

**Tulos**

Estääkö IL-2-puutteisten hiirten suoliston kolonisaatio ei-kolitogeenisella B. vulgatuksella DC:n kypsymistä ja T-solujen polarisaatiota?

**Esimerkki 9.3681**

Turvotusnesteen resorptiolla on ratkaiseva merkitys kaasunvaihdon kannalta, ja se edellyttää aktiivista epiteelin ionikuljetusta Na, K-ATPaasin ja muiden ionikuljetusproteiinien avulla.", "Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään, stimuloiko 3,3',5-trijodi-L-tyroniini (T(3)) alveolinesteen puhdistumista (AFC).", "AFC mitattiin in situ ventiloitavissa keuhkoissa ja ex vivo eristetyissä keuhkoissa tiputtamalla isosmolaarista 5-prosenttista naudan seerumin albumiiniliuosta fluoresceiinilla leimatulla albumiini-merkkiaineella ja mittaamalla fluoresceiini-isotiosyanaatti-albumiinipitoisuuden muutosta ajan myötä.", "Systeeminen hoito vatsakalvonsisäisillä T(3)-injektioilla kolmena peräkkäisenä päivänä lisäsi AFC:tä 52,7 % fosfaattipuskuriliuoksella ruiskutettuihin kontrollirotteihin verrattuna. T(3)-käsiteltyjen rottien alveoliepiteelisoluista valmistetuilla kalvoilla oli suurempi Na, K-ATPaasin hydrolyyttinen aktiivisuus. T(3) (10(-6) M), mutta ei käänteinen T(3) (3,3',5' trijodi-L-tyroniini), joka annettiin alveolaariseen tilaan, lisäsi AFC:tä 31,8 % 1,5 tunnin kuluessa. T(3):n tiputtaminen ilmatilaan ex vivo eristetyissä keuhkoissa lisäsi AFC:tä 61,5 %, mikä viittaa T(3):n suoraan vaikutukseen alveoliepiteeliin. Rottien altistaminen yli 95 %:n happipitoisuudelle 60 tunnin ajan lisäsi keuhkojen märkä-kuiva-painoja ja vähensi AFC:tä, kun taas kilpirauhasreseptorin ilmentyminen ei muuttunut merkittävästi. Ilmatilan T(3) palautti nopeasti AFC:n rottien keuhkoissa, joissa oli hyperoksian aiheuttama keuhkovaurio.

**Tulos**

Edistääkö trijodi-L-tyroniini nopeasti alveolaarisen nesteen puhdistumista normaaleissa ja hyperoksia-vaurioituneissa keuhkoissa?

**Esimerkki 9.3682**

Pienisoluinen keuhkosyöpä (SCLC) on aggressiivinen pahanlaatuinen sairaus. Nykyiset hoitomuodot antavat surkean eloonjäämisluvun. Olemme aiemmin osoittaneet, että histonideasetylaasin (HDAC) estäjät voivat estää neuroendokriinisen kasvaimen kasvua. Notch1-signalointireitin aktivointi heikentää myös SCLC-solujen elinkelpoisuutta. Tässä tutkimuksessa selvitimme HDAC:n estäjän valproiinihapon (VPA) kykyä aktivoida Notch1-signalointia ja estää proliferaatiota SCLC-soluissa.", "DMS53-ihmisen SCLC-soluja käsiteltiin VPA:lla (0-10 mM) 2 d:n ajan. Solujen morfologian muutoksia tutkittiin valomikroskopialla. Notch1-aktivaation arvioimiseksi tehtiin Western-analyysi käyttäen vasta-aineita eri Notch1-reitin proteiineja vastaan. Lisäksi tehtiin immunoblottaus kahdelle neuroendokriinisen kasvaimen merkkiaineelle, kromograniini A:lle ja achaete-scute complex-like 1:lle. Lopuksi mitattiin solujen proliferaatiomäärityksellä VPA:n vaikutuksia SCLC:n kasvuun 8 d:n aikana.", "VPA-hoidon jälkeen DMS53-soluissa tapahtui dramaattisia muutoksia morfologiassa. VPA indusoi Notch1-proteiinin täyspitkän ja aktiivisen muodon ilmentymistä. Lisäksi VPA tukahdutti neuroendokriinisten kasvainmerkkiaineiden kromograniini A:n ja ASLC-1:n tasoja. Tärkeää on, että VPA-hoito johti annoksesta riippuvaiseen SCLC-solujen proliferaation estoon.

**Tulos**

Indusoiko valproiinihappo Notch1-signalointia pienisoluisissa keuhkosyöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.3683**

Iskeeminen esivalmistelu (IPC) lievittää iskemian ja reperfuusion (I/R) aiheuttamaa vahinkoa kokeellisissa malleissa. Tämän suojan kliininen merkitys on kuitenkin ollut epäselvä, eikä kuolleisuuden vähenemistä ole aiemmin raportoitu muissa kuin sydänmalleissa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin luurankolihaksen IPC:n antamaa paikallista ja etäsuojaa ja pyrittiin määrittämään tämän suojan merkitys kuolleisuuteen.", "Hiiriä, joille tehtiin 2 tunnin takaraajojen iskemia/24 tunnin reperfuusio (tavanomainen I/R-vaurio), verrattiin hiiriin, joille tehtiin kaksi 20 minuutin IPC-sykliä ja sen jälkeen tavanomainen I/R-vaurio. Paikallista vammaa arvioitiin gastrocnemiuksen histologian avulla, ja etävammaa arvioitiin suoliston histologian ja keuhkojen neutrofiilien infiltraation avulla (n = 7). Kuolleisuutta verrattiin rinnakkaisissa ryhmissä 1 viikon ajan (n = 6). Ryhmät analysoitiin käyttämällä parittelematonta Studentin t-testiä gastrocnemius- ja keuhkovaurion osalta ja Mann-Whitneyn rank-summatestiä suolistovaurion osalta. Kuolleisuuserot tulkittiin riskisuhteen avulla.", "Merkittävää suojaa havaittiin esivalmistelluissa eläimissä. Paikalliset vammat vähenivät 35 % luurankolihaksessa (71,2 % verrattuna 46,0 %:iin, P < 0,01), etäsuolivammat vähenivät 50 % (2,3 verrattuna 1,1:een, P < 0,01) ja etäsuolivammat keuhkoissa vähenivät 43 % (14,9 verrattuna 8,5:een, P < 0,01) verrattuna tavanomaisiin vammakontrolleihin. Esikunnostetut eläimet olivat myös merkittävästi suojattuja kuolleisuudelta, sillä 66,7 % eläimistä selvisi hengissä 1 wk:n kohdalla verrattuna 0 %:n eloonjäämiseen pelkän vakiovamman jälkeen (riskisuhde 0,20, 95 % CI: 0,02-0,59).

**Tulos**

Lieventääkö luurankolihaksen iskeeminen esivalmistelu etävaurioita ja kuolleisuutta?

**Esimerkki 9.3684**

Caenorhabditis elegansin kemosensointia on tutkittu menestyksekkäästi käyttäytymismäärityksillä, joissa haihtuvien ja vesiliukoisten kemikaalien havaitsemista käsitellään erillisinä aisteina, jotka vastaavat hajua ja makua. Ammoniumasetaattiyhdisteen (NH(4)Ac) houkutteleviin ominaisuuksiin on kuitenkin liittynyt huomattavia epäselvyyksiä. NH(4)Ac:tä on käytetty käyttäytymismäärityksissä sekä kemosensorisesti neutraalina yhdisteenä että houkuttimena.", "Tässä osoitamme, että eri pitoisuuksissa NH(4)Ac voidaan havaita sekä vesiliukoisena houkuttimena että hajuaineena ja että ammoniakki ja etikkahappo toimivat yksittäin hajuaistin houkuttimina. Käytämme geneettistä analyysia osoittaaksemme, että NaCl- ja NH(4)Ac-aistimukset välittyvät eri reittien kautta ja että ammonium-aistimus riippuu syklisen nukleotidin portilla varustetusta TAX-2/TAX-4-ionikanavasta, mutta etikkahappoaistimus ei. Lisäksi osoitamme, että natrium-asetaatti (NaAc) ja ammoniumkloridi (NH(4)Cl) eivät havaitse Na(+)- ja Cl(-)-spesifisiä ärsykkeitä.

**Tulos**

Aistivatko Caenorhabditis elegansin maku- ja hajuhermosolut ammoniumasetaattia?

**Esimerkki 9.3685**

Rapamysiini on immunosuppressiivinen lääke, jota käytetään tällä hetkellä estämään siirteen hylkimistä ihmisillä, minkä katsotaan olevan suvaitsevaista toleranssin induktiolle. Rapamysiini mahdollistaa sekä hiirten että ihmisen luonnossa esiintyvien CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) T-säätelysolujen (nTregit) laajenemisen, jotka ovat keskeisiä perifeerisen toleranssin induktiossa ja ylläpitämisessä. Prekliiniset hiirimallit ovat osoittaneet, että rapamysiini tehostaa nTreg-solujen lisääntymistä ja säätelytoimintaa myös in vivo. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, onko rapamysiinillä in vivo vaikutuksia ihmisen nTreg-yksilöihin.", "nTreg-yksilöiden lukumäärää ja toimintaa tutkittiin ainutlaatuisella joukolla tyypin 1 diabetesta sairastavia potilaita, joille annettiin rapamysiini-monoterapiaa ennen saarekkeensiirtoa.", "Havaitsimme, että rapamysiini-monoterapia ei muuttanut verenkierrossa olevien nTreg-yksilöiden esiintymistiheyttä ja toiminnallisia ominaisuuksia eli proliferaatiota ja sytokiinien tuotantoa.". Tyypin 1 diabeetikoilta eristetyillä nTregeillä, jotka saivat rapamysiinihoitoa, oli kuitenkin lisääntynyt kyky tukahduttaa CD4(+)CD25(-) efektor-T-solujen proliferaatiota verrattuna ennen hoitoa saatuihin tuloksiin.

**Tulos**

Muuttaako tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden rapamysiini-monoterapia CD4+CD25+FOXP3+-sääteleviä T-soluja?

**Esimerkki 9.3686**

P53-geenin mutaatiot voivat vaikuttaa mahasyövän kehittymiseen. Tavoitteenamme oli arvioida premaligniin mahalaukun suolistometaplasiaan liittyviä p53-muutoksia käyttämällä ja vertailemalla kapillaarisekvensointia ja p53-resekvensointisirua mahalaukun biopsiassa ja perifeerisissä verinäytteissä. Lisäksi tutkittiin p53-polymorfismin vaikutusta proteiiniekspressiotasoon.", "Deoksiribonukleiinihappo uutettiin 50 suolimetaplasiapotilaan (27 Helicobacter pylori -positiivista, 23 H. pylori -negatiivista) ja 51 kontrollipotilaan (kaikki H. pylori -negatiivisia) antraalisista mahalaukun biopsianäytteistä. P53-geenin eksoni 4 tutkittiin kapillaarisekvensoinnilla (CS). Seitsemältä suolimetaplasiapotilaalta otettiin ylimääräisiä deoksiribonukleiinihapponäytteitä verestä sekä mahalaukun korpuksesta ja antrumista, ja 5 muuta eksonia tutkittiin CS:llä ja 10 muuta eksonia GeneChip p53 Assayllä (Affymetrix). 19 potilaalle tehtiin p53:n immunohistokemia.", "RR-genotyypin kodonissa 72 havaittiin vähentävän merkittävästi (p=0,0087) suoliston metaplasian mahdollisuutta H. pylori -positiivisilla potilailla verrattuna normaaliin kontrolliryhmään. P53-muutokset olivat identtiset anturaali-, korpus- ja verinäytteissä. P53-proteiinin ilmentyminen korreloi merkittävästi geneettisten muutosten kanssa. CS- ja sirumenetelmään perustuvat sekvensointitulokset eivät korreloineet keskenään.

**Tulos**

Vähentääkö p53-geenin koodonin 72 RR-genotyyppi suoliston metaplasian kehittymistä?

**Esimerkki 9.3687**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa tekijät, jotka liittyvät hoidon saamiseen kotiin annettavassa lääkärin vastaanotossa lapsille, joilla on erityisiä terveydenhoitotarpeita, ja selvittää, miten nämä tekijät vaihtelevat eri sosioekonomisten tasojen välillä.", "Tiedot saatiin National Survey of Children with Special Health Care Needs, 2000-2002. Lääkärikodin käyttömahdollisuudet johdettiin algoritmin avulla. Tutkimuksen analyysiin sisältyivät myös demografiset ominaisuudet, kotitalouden maantieteellinen sijainti, sairauden vakavuus ja sosiaaliset tekijät. Moninkertaiset logistiset regressiomallit muodostettiin liittovaltion köyhyysasteen (FPL) mukaan määritellyille sosioekonomisen aseman (SES) tasoille: <133 %; 133-199 %; 200-299 %; > tai =300 %.", "Ikäryhmä oli merkitsevä kaikissa muissa paitsi 200-299 %:n FPL-asteikolla". Sairauden vakavuus oli merkittävä kaikissa ositteissa. Rotu oli merkitsevä kaikissa muissa paitsi > tai =300 %:n ositteissa. Äidin koulutus oli marginaalisesti merkitsevä alimmassa ja ylimmässä ositteessa. Vakuutustyyppi/-tilanne oli merkitsevä kaikissa muissa paitsi 133-199 % FPL-osassa. Maantieteellinen sijainti oli merkitsevä alimmassa ja ylimmässä kerroksessa. Haastattelun kieli oli merkitsevä vain alimmassa kerroksessa. Vastaajan suhde lapseen oli merkitsevä kahdessa keskimmäisessä kerroksessa. Aikuisten kokonaismäärä kotitaloudessa oli merkitsevä ylimmässä ositteessa, ja lasten kokonaismäärä kotitaloudessa oli merkitsevä 200-299 %:n FPL-ositteessa.

**Tulos**

Eroavatko eri sosioekonomisen aseman omaavien CSHCN-lasten kotisairaanhoitoon pääsyyn vaikuttavat tekijät toisistaan?

**Esimerkki 9.3688**

Lasten hitaasti etenevän ummetuksen fysiologinen perusta tunnetaan huonosti. Halusimme tutkia paanikolonista motiliteettia lapsiryhmässä, jolla oli vaikea krooninen ummetus, joka ei kestänyt konservatiivista hoitoa.", "Teimme 24 tunnin paanikolonisen manometrian 18 lapselle (13 poikaa, 11,6 +/- 0,9 vuotta, vaihteluväli 6,6-18,7 vuotta), joilla oli skintigrafisesti osoitettu STC. Vesihuuhtelulla varustettu, pallokärjellä varustettu, 8-kanavainen silikonikatetri, jonka sisäreikä oli 7,5 cm, tuotiin aiemmin muodostetun umpilisäkkeen poistoleikkauksen kautta. Vertailutiedot saatiin 16 terveen nuoren aikuisen kontrollin nasokoloontisista motiliteettitutkimuksista ja appendikostomiaperäisistä motiliteettitutkimuksista kahdeksalta ummetusta sairastavalta lapselta, joilla oli anorektaalinen retentio ja/tai normaali transitio skintigrafiassa (ei-STC).", "Antegradatiiviset etenemisjaksot (PS) olivat merkitsevästi harvinaisempia (P < 0,01) STC:tä sairastavilla henkilöillä (29 +/- 4 vuorokaudessa) verrattuna aikuisiin (53 +/- 4 vuorokaudessa) ja muihin kuin STC:tä sairastaviin (70 +/- 14 vuorokaudessa). Korkean amplitudin etenemisjaksot (HAPS) olivat normaalin yleisiä STC-henkilöillä. Takautuvat etenemisjaksot olivat huomattavasti yleisempiä (P < 0,05) muilla kuin STC-henkilöillä verrattuna STC- ja aikuishenkilöihin. Suuren amplitudin retrogradisesti eteneviä sekvenssejä havaittiin vain STC- ja ei-STC-pediatriryhmissä. Normaali motiliteetti-indeksin nousu, joka liittyy heräämiseen ja aterian nauttimiseen, puuttui STC-henkilöillä.

**Tulos**

Osoittaako 24 tunnin paksusuolen manometria lasten hitaassa ummetuksessa merkittävää vähenemistä antegradisessa etenemisessä?

**Esimerkki 9.3689**

Akuuttiin parakvatin (PQ) myrkytykseen liittyviä kliinisiä ennustetekijöitä ei ole tutkittu systemaattisesti.", "Tarkoituksena on tunnistaa akuuttia PQ-myrkytystä sairastavien potilaiden kuoleman riippumattomat ennustetekijät.", "Tämä on retrospektiivinen tutkimus, joka tehtiin yliopistollisen sairaalan päivystysosastolla. Tutkimukseen osallistui sata kolme peräkkäistä potilasta, jotka olivat saaneet PQ-myrkytyksen tammikuun 1999 ja joulukuun 2004 välisenä aikana. Virtsan PQ-pitoisuus, elektrolyytti- ja munuaistoiminta, yksityiskohtainen anamneesi ja akuutti fysiologian ja kroonisen terveyden arviointi II poimittiin potilastiedoista. Tulosmittarina oli 30 päivän kuolleisuus. Monimuuttuja-analyysi tehtiin Cox-proportionaalisen vaaran regressiomallin avulla. Valituille ennustetekijöille laskettiin vastaanottokäyrän alle jäävä alue.", "Raaka 30 päivän kuolleisuus oli 67,9 % (70 potilasta 103:sta). Riippumattomia kuoleman ennustetekijöitä olivat akuutti munuaisten vajaatoiminta (vaarasuhde 3,53; 95 prosentin luottamusväli 1,97-6,32), hypokalemia (2,07, 1,21-3,51), hypotermia (2,91, 1,67-5,07), itsemurha (2,11, 1,04-4,29) ja itse ilmoitettu nautittu annos (2,06, 1,38-3,06). Seerumin kaliumpitoisuuksien, virtsan maksimaalisten PQ-pitoisuuksien ja akuutin fysiologian ja kroonisen terveyden arviointi II:n pisteytyksen vastaanottimen käyttöominaisuuksien pinta-ala käyrän alla oli 0,75 (95 prosentin luottamusväli, 0,60-0,81), 0,71 (0,66-0,84) ja 0,80 (0,71-0,88). Jos raja-arvo oli 3,6 mEq/L, hypokalemian herkkyys kuolleisuuden ennustamisessa oli 75 % ja spesifisyys 54 %.

**Tulos**

Ovatko hypokalemia ja hypotermia yhteydessä 30 päivän kuolleisuuteen akuuttia parakvatin aiheuttamaa myrkytystä saaneilla potilailla?

**Esimerkki 9.3690**

Verenpainelääkityksen osittainen noudattaminen on edelleen kansanterveydellinen haaste, ja se voi liittyä lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautiriskiin. Arvioimme kvantitatiivisesti kardiovaskulaarista riskiä, joka liittyy hoidon osittaiseen noudattamiseen spontaanisti hypertensiivisillä rotilla, joilla on kiihtynyt hypertensio.", "Aikuiset spontaanisti hypertensiiviset rotat jaettiin viiteen ryhmään; ryhmä 1 (kontrolli) ei saanut mitään hoitoa, kun taas kaikille muille rotille (ryhmät 2-5) annettiin typpioksidisyntaasin estäjää N-nitro-l-arginiinimetyyliesteriä (L-NAME) hypertension pahentamiseksi. Ryhmälle 2 (käsittelemättömät/ei-kiinnittyvät) annettiin L-NAMEa mutta ei verenpainelääkitystä; ryhmää 3 (täydellisesti kiinnittyvät) hoidettiin päivittäin kandesartaanilla (10 mg/kg); ryhmälle 4 annettiin kandesartaania kolme kertaa viikossa, kun taas ryhmä 5 sai kandesartaania vain kolmen viikon kokeen viimeisten kuuden päivän aikana (osittain kiinnittyvät). Lopussa määritettiin systeemisen ja alueellisen (munuaiset, aivot ja sydän) hemodynamiikan indeksit sekä vasemman kammion toiminnan indeksit.", "L-NAME-hoito pahensi verenpainetautia, vaikutti haitallisesti kohde-elinten verenkiertoon ja vastuksiin sekä heikensi kammion toimintaa. Täydellinen kandesartaanin käyttö kumosi täysin L-NAME-intervention haitalliset kardiovaskulaariset vaikutukset. Osittaisen adheesiota noudattavilla (ryhmät 4 ja 5) valtimopaine laski ja saavutti kontrolliarvot. Kohde-elinten hemodynamiikka ja sydämen toiminta paranivat kuitenkin vain vähän, jos ollenkaan.

**Tulos**

Eikö verenpainelääkityksen osittaisella noudattamisella saavuteta täyttä kardiovaskulaarista hyötyä hypertensiivisillä rotilla?

**Esimerkki 9.3691**

On arveltu, että invasiivinen revaskularisaatio ehkäisee kardiogeenisen sokin kehittymistä. Tiedot satunnaistetuista tutkimuksista, joissa verrataan angioplastiaa ja fibrinolyysiä kardiogeenisen sokin kehittymiseen, puuttuvat.", "Selvittää angioplastian vaikutusta kardiogeenisen sokin kehittymiseen sairaalassa verrattuna fibrinolyysiin.", "To elucidate the effect of angioplasty on in-hospital development of cardiogenic shock compared to fibrinolysis. Arvioida, riippuuko hoidon jälkeen kardiogeenisen sokin kehittävien potilaiden kuolleisuus revaskularisaatiostrategiasta.", "DANAMI-2:ssa satunnaistettiin 1572 STEMI-potilasta fibrinolyysiin (782 potilasta) tai angioplastiaan (790 potilasta). Mukaan otettiin tiedot potilaista, joille satunnaistamisen jälkeen kehittyi sairaalassa kardiogeeninen sokki. Niistä 103 potilaasta (6,6 %), joille kehittyi kardiogeeninen sokki, 57 % satunnaistettiin angioplastiaan, jolloin korjaamaton kertoimen suhde oli 1,39 (0,92-2,11, p=0,14). Kolmen vuoden seurannan aikana 58 % kokonaiskuolleisuudesta johtui kardiogeenisesta sokista, eikä hoitostrategia vaikuttanut sokkiin liittyvään riskiin (riskisuhde 1,05 (0,67-1,64) angioplastian ja fibrinolyysin välillä).

**Tulos**

Ehkäiseekö akuutin sydäninfarktin hoitoon tehty perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide sairaalassa tapahtuvaa kardiogeenisen sokin kehittymistä verrattuna fibrinolyysiin?

**Esimerkki 9.3692**

Kivun vaikeusasteen raja-arvot (CP) ovat hyödyllisiä, koska ne voivat auttaa lääkäreitä tunnistamaan potilaat, joilla on kliinisesti merkittävää kipua. On kuitenkin tarpeen arvioida, eroavatko eri kivun vaikeusasteiden ryhmät toisistaan tiettyjen demografisten, kliinisten ja kipua koskevien ominaisuuksien sekä sellaisten tekijöiden osalta, joihin voidaan soveltaa psykoedukatiivisia interventioita, kuten kivunhoidon itsetehokkuus, selviytymisstrategiat ja kivunhoidon esteet. Tässä poikkileikkaustutkimuksessa, johon osallistui 210 onkologista avohoitopotilasta, joilla oli kipua, optimaalinen CP oli 4 käyttäen keskimääräisen kivun voimakkuuden arviointia. Muuttujat, joilla oli ainutlaatuinen vaikutus >4 CP-ryhmään kuulumisen ennustamiseen, olivat sukupuoli, läpimurtokivun esiintyminen, liitännäissairaudet, kivunhoidon esteet ja kivunhoidon kokonaistehokkuus. Lisäksi >4 CP:n ryhmään kuuluvat potilaat ilmoittivat alhaisemmat arviot fyysisestä, roolista, kognitiivisesta ja yleisestä terveydentilasta.

**Tulos**

Ovatko demografiset , kliiniset ja kipuominaisuudet yhteydessä keskimääräisiin kivun vakavuusryhmiin onkologian avohoitopotilaiden otoksessa?

**Esimerkki 9.3693**

Kolinesteraasin estäjiin perustuvat käänteislääkkeet, joita annetaan ilman neuromuskulaarista estoa, aiheuttavat osittaisen ylähengitysteiden tukkeutumisen vähentämällä luuston ylähengitysteiden lihasten toimintaa. Sugammadex kumoaa neuromuskulaarisen salpauksen kapseloimalla rokuroniumia. Sen vaikutuksia ylähengitysteiden eheyteen ja hengitykseen ei kuitenkaan tunneta.", "51 aikuista urosrottaa nukutettiin isofluraanilla, trakeostomoitiin ja kanyloitiin reisivaltimo ja laskimo. Ensin verrattiin sugammadeksin 15 mg kg(-1) ja neostigmiinin 0,06 mg kg(-1) tehoa rokuroniumin aiheuttaman osittaisen halvauksen hengitysvaikutusten kumoamiseksi [train-of-four-suhde (T4/T1) = 0,5]. Tämän jälkeen verrattiin sugammadeksin ja neostigmiinin turvallisuutta, kun T4/T1 oli palautunut arvoon 1, mittaamalla faasista genioglossus-aktiivisuutta ja hengitystä.", "Osittaisen halvauksen aikana (T4/T1=0.5), aika minuuttitilavuuden palautumiseen perusarvoihin oli 10,9 (2), 75,8 (18) ja 153 (54) s sugammadeksilla, neostigmiinilla ja lumelääkkeellä (sugammadeksi oli merkitsevästi nopeampi kuin neostigmiini ja lumelääke, P<0,05). Myös T4/T1:n palautuminen oli sugammadeksilla nopeampaa kuin neostigmiinilla ja lumelääkkeellä. Neostigmiinin antaminen T4/T1:n täydellisen palautumisen jälkeen vähensi ylähengitysteiden laajentajalihasten aktiivisuutta 64 (30)%:iin lähtötilanteesta ja pienensi hengitystilavuutta (P<0,05 molempien muuttujien osalta), kun taas sugammadeksilla ei ollut vaikutusta kumpaankaan muuttujaan.

**Tulos**

Haittaako neostigmiini mutta ei sugammadeksi ylähengitysteiden laajentajalihasten toimintaa ja hengitystä?

**Esimerkki 9.3694**

Tyypin 1 diabetes mellitus (DM) on autoimmuunisairaus, jossa glukoosi-insuliiniaineenvaihdunta on häiriintynyt ja johon ei ole muuta lääkehoitoa kuin elinikäinen insuliinihoito, josta huolimatta 30 prosentille sairastuneista kehittyy elimellinen vajaatoiminta. Tässä raportoimme ihmisen rasvakudoksesta peräisin olevien, insuliinia tuottavien mesenkymaalisten kantasolujen (h-AD-MSC) käytöstä, jotka on siirretty fraktioimattomalla viljellyllä luuytimellä (CBM) viidelle insuliiniapnealle DM-potilaalle.", "Viisi (M:F, 2:3) insuliiniapneaa DM-potilasta, joiden 0.6-10 vuotta kestäneistä, 14-28-vuotiaista insuliinihoidossa olleista (Human 14-70 U/d) todettiin aterianjälkeiset verensokerit välillä 156-470 mg%, glykosyloitunut hemoglobiini 6,8-9,9 % ja c-peptiditasot 0,02-0,2 ng/ml. Heille annettiin portaalin sisäisesti ksenogeenivapaata h-AD-MSC:tä (keskimääräinen annos = 1,5 ml; solumäärät 2,1 x 10(3)/muL). CD45-/90+/73(+) -solujen (29,8/16,8 %) c-peptidipitoisuus oli 3,08 ng/ml ja insuliinipitoisuus 1578 mikro IU/ml. Alivoottia täydennettiin CBM:llä (keskimääräinen annos 94 ml, solumäärät: 18,7 x 10(3)/mikrolitraa), joka sisälsi CD45-/34+-elementtejä 0,93 %. Institutional Review Board hyväksyi tutkimussuunnitelman ja suostumuslomakkeet.", "Kaikille potilaille infusoitiin onnistuneesti CBM:ää ja h-AD-MSC:tä ilman mitään haittavaikutuksia, ja heidän insuliinintarpeensa väheni 30-50 % ja seerumin c-peptidipitoisuus nousi 4--26-kertaiseksi, ja keskimääräinen seuranta-aika oli 2,9 kuukautta.

**Tulos**

Syntetisoivatko ihmisen rasvakudoksesta peräisin olevat mesenkymaaliset kantasolut yhdistettynä hematopoieettiseen kantasolusiirtoon insuliinia?

**Esimerkki 9.3695**

Arvioida erilaisia muotoja raskaudenaikaisten testitulosten välittämiseksi.", "Tutkimuksessa 1 (N=400) naisopiskelijat täyttivät kyselylomakkeen, jossa arvioitiin riskinäkemystä, vaikutuksia ja raskaudenaikaisten testitulosten hyödyllisyyttä. Tutkimuksessa käytettiin satunnaistettua, 2 (riskitaso; alhainen, korkea) x 4 (muoto; suhde, jonka osoittaja on 1, suhde, jonka nimittäjä on 1000, Paling Perspective Scale, piktogrammit) -asetelmaa. Tutkimuksessa 2 (N=200) käytettiin 2 (riskitaso; matala, korkea) x 2 (muoto; Paling Perspective Scale, riskivertailut numeerisessa muodossa) -asetelmaa.", "Tutkimuksessa 1 Paling Perspective Scale johti korkeampaan koetun riskin tasoon eri riskitasoilla verrattuna muihin muotoihin. Lisäksi matalan riskin ryhmään kuuluvat osallistujat kokivat testitulokset vähemmän riskialttiiksi verrattuna korkean riskin ryhmään kuuluviin osallistujiin (P < 0,001), kun käytettiin Paling Perspective Scale -asteikkoa. Muiden kolmen formaatin osalta ei havaittu merkittäviä eroja matalan ja korkean riskin välillä. Tutkimuksessa 2 Palingin perspektiiviasteikko herätti enemmän koettuja riskejä suhteessa riskivertailujen numeeriseen esitystapaan. Molemmissa muodoissa havaittiin, että osallistujat, jotka kohtasivat suuren riskin, kokivat testitulokset riskialttiimmiksi verrattuna osallistujiin, jotka kohtasivat alhaisen riskin.

**Tulos**

Vaikuttaako hypoteettisen raskaudenaikaisen diagnoosin tuloksen graafinen ja numeerinen esittäminen riskin havaitsemiseen?

**Esimerkki 9.3696**

Ras-signaalin aktivoituminen ja verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) ilmentyminen mesangiaalisoluissa on diabeettisen nefropatian patogeeninen seuraus. Tutkimme simvastatiinin roolia Ras-signaloinnin ja VEGF:n ilmentymisen moduloinnissa mesangiaalisoluissa, joita rasitettiin suurilla glukoosiannoksilla in vitro ja in vivo.", "In vitro -tutkimuksissa viljelimme mesangiaalisoluja 35 mM:n glukoosipitoisuudessa simvastatiinin tai manumysiini A:n esikäsittelyn kanssa tai ilman sitä ja määrittelimme VEGF-aktiivisuutta. In vivo -tutkimuksia varten annoimme simvastatiinia tai manumysiini A:ta streptotsosiini-indusoidulle diabeettiselle rotalle 28 päivän ajan ja leikkasimme munuaiskudoksia glomerulussolujen Ras- ja VEGF-ekspression immunohistologista arviointia varten.", "Osoitimme, että korkea glukoosipitoisuus lisäsi merkittävästi VEGF:n geeniekspressiota ja Ras-aktivaatiota. Esikäsittely 10 mikroM simvastatiinilla ja Ras-aktiivisuuden estäminen manumysiini A:lla kumosi merkittävästi korkean glukoosin aiheuttaman VEGF-mRNA-ekspression edistymisen. Esikäsittely simvastatiinilla ja manumysiini A:lla vaikutti selvästi korkean glukoosin edistämään Ras-aktivaatioon. Putkimaista muodostumaa oli runsaasti korkealla glukoosilla käsitellyissä mesangiaalisoluissa, joita oli viljelty yhdessä HUVEC:n kanssa. Simvastatiini- ja manumysiini A -hoitoryhmän alasreguloitu putkimuodostus oli kuitenkin verrattavissa mesangiaalisoluihin, joita oli käsitelty vain korkealla glukoosilla. Eksogeeninen simvastatiini- ja manumysiini A -hoito lievitti virtsan albumiinin eritystä ja vaimensi Ras-aktivoitumista ja VEGF-proteiinin ilmentymistä diabeettisten rottien munuaisissa.

**Tulos**

Lieventääkö simvastatiini diabeteksen aiheuttamaa VEGF-välitteistä nefropatiaa Ras-signalointireitin moduloinnin kautta?

**Esimerkki 9.3697**

Tavoitteena oli tutkia ahdistuneisuuden ja diagnoosin merkitystä masennusoireisiin ja väsymykseen naisilla, joilla oli varhaisvaiheen rintasyöpä tai hyvänlaatuiset rintaongelmat.", "Prospektiivinen seurantatutkimus suoritettiin masennusoireiden ja väsymyksen ennustetekijöiden löytämiseksi.", "Tutkimukseen osallistuneista 169 naisesta 81:llä oli rintasyöpä ja 88:lla hyvänlaatuiset rintaongelmat.", "Tutkimukseen osallistuneista 169 naisesta 81:llä oli rintasyöpä ja 88:lla hyvänlaatuinen rintaongelma. Masennusoireita ja väsymystä koskevat kyselylomakkeet täytettiin ennen diagnoosia (T1) ja 1 (T2), 3 (T3) ja 6 (T4) kuukautta diagnoosin (hyvänlaatuiset potilaat) tai kirurgisen hoidon (rintasyöpäpotilaat) jälkeen. Ahdistuneisuuskyselylomake täytettiin vain ennen kuin diagnoosi oli tiedossa.", "Ahdistuneisuus, jota arvioitiin ennen diagnoosia, oli ainoa merkittävä masennusoireiden ennustaja T4-hetkellä, vaikka analyysissä otettiin huomioon masennusoireet lähtötilanteessa. Väsymystä T4-hetkellä ennustivat väsymys lähtötilanteessa ja ominaisuusahdistus. Demografisilla ominaisuuksilla, diagnoosilla (hyvänlaatuinen tai rintasyöpä) ja liitännäishoidolla (kemoterapia, sädehoito, hormonihoito) ei ollut merkitystä. Potilaat, joilla oli rintasyöpä tai hyvänlaatuiset rintaongelmat ja jotka saivat korkeat ahdistuneisuuspisteet, saivat korkeammat pistemäärät masennusoireista ja väsymyksestä kuin muut potilaat kaikkina ajankohtina.

**Tulos**

Määrittääkö ahdistuneisuus masennusoireet ja väsymyksen naisilla, joilla on rintojen poikkeavuus?

**Esimerkki 9.3698**

Anti-Mullerian hormonilla (AMH) voi olla merkitystä häiriintyneessä follikulogeneesissä polykystisen munasarjan oireyhtymässä (PCOS). Vaikka PCOS-potilailla on tehty useita tutkimuksia kiertävän AMH:n pitoisuuksista, aiemmissa tutkimuksissa ei ole verrattu PCOS-potilaiden stimuloimattomien munasarjojen follikkelinesteen AMH-pitoisuuksia normaalisti ovuloivien naisten vastaaviin pitoisuuksiin.", "Follikkelinestettä otettiin 4-8 mm:n follikkelista stimuloimattomista munasarjoista rutiinilaparoskopian tai laparotomian yhteydessä naisilta, joilla oli anovulatorinen PCOS (n = 11), ja naisilta, joilla oli säännöllinen ovulaatiokierto (n = 8). Follikulaarista AMH:ta verrattiin näissä kahdessa ryhmässä. Seeruminäytteistä analysoitiin AMH ja hormoniprofiili.", "Follikulaarisen nesteen AMH-pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat (P < 0,0001) naisilla, joilla oli anovulatorinen PCOS (mediaani: 466,2 ng/ml), verrattuna kontrolleihin, joilla oli normaali ovulaatio (mediaani: 78,0 ng/ml). PCOS-potilaiden keskimääräiset follikkelinesteen AMH-pitoisuudet olivat 60 kertaa korkeammat kuin seerumin. Lisäksi follikkelinesteen ja seerumin AMH-pitoisuuksien välillä oli merkitsevä korrelaatio PCOS-ryhmässä (r = 0,86; P = 0,007) mutta ei kontrolleissa.

**Tulos**

Onko anti-Mullerian hormoni lisääntynyt stimuloimattomien munasarjojen follikkelinesteessä naisilla, joilla on polykystinen munasarjojen oireyhtymä?

**Esimerkki 9.3699**

Proteiinityrosiinikinaasi FAK (focal adhesion kinase) ja Src yhdessä sovitinproteiini paxillinin fosforylaation kanssa ovat olennaisia kasvainmetastaasin muodostumisessa. FAK:n, Src:n ja paksilliinin kohonneet tasot voivat lisätä paksusuolen kasvainsolujen metastaattista potentiaalia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia FAK:n, Src:n ja paxilliinin ilmentymistä immunohistokemian avulla taudin etenemisen yhteydessä ja arvioida sen kliinistä merkitystä ennustetekijänä.", "FAK:n, Src:n ja paxilliinin tasojen ja paksusuolen syövän etenemisen välistä suhdetta arvioitiin immunohistokemian avulla 104:stä paksusuolen syövän näytteestä, joihin liittyi kliininen seuranta. Lisäksi FAK:n, Src:n ja paksilliinin ilmentymistasot kvantifioitiin 68 paksusuolen kasvaimesta ja vastaavista maksametastaaseista.", "FAK:n ja paksilliinin ilmentyminen ei yksinään vaikuttanut merkittävästi uusiutumiseen kuluvaan aikaan (p=0,09 ja p=0,89). Src-ekspressio oli yhteydessä kasvaimen uusiutumiseen p=0,03. Kuitenkin kasvaimissa, jotka ilmentivät sekä korkeita FAK- että Src-pitoisuuksia, oli merkittävästi lyhyempi aika uusiutumiseen (p=0,004, riskisuhde: 2,98, 95 % CI 1,14-6,31). FAK-, Src- ja paxilliinitasot olivat vastaavat maksametastaaseissa kuin primaarikasvaimissa (p=0,67, p=0,28 ja p=0,34).

**Tulos**

Liittyykö muiden kuin reseptoriproteiinityrosiinikinaasien kuin FAK:n ja Src:n yhdistetty ilmentyminen primaarisessa kolorektaalisyövässä kasvaimen uusiutumiseen ja etäpesäkkeiden muodostumiseen?

**Esimerkki 9.3700**

Ohjelmoidun solukuoleman (apoptoosin) on todettu olevan osallisena kasvainten kehittymisessä, ja se voi vaikuttaa kasvainsolujen metastaattiseen potentiaaliin. Apoptoosia estävän proto-onkogeenin bcl-2:n roolia on tutkittu useissa pahanlaatuisissa kasvaimissa, myös ihon melanoomissa (CM). Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida bcl-2:n immunohistokemiallinen ilmentyminen 35:ssä alueellisessa imusolmuke-, 28:ssa ihonalaisessa ja 17:ssä viskeraalisessa CM-metastaasissa ja korreloida löydökset potilaiden eloonjäämisen kanssa.", "Historiallisessa kohorttitutkimuksessa potilaiden eloonjääminen korreloi bcl-2:n ilmentymiseen CM:n alueellisissa imusolmuke-, ihonalaisissa ja viskeraalisissa metastaaseissa. Analysoitiin 80 objektilasia, jotka sisälsivät leikkausnäytteitä 50 potilaalta, joilla oli diagnosoitu vaiheen III ja IV CM, joista 28 oli miehiä (56 %) ja 22 naisia (44 %). Keski-ikä diagnoosihetkellä oli 43 vuotta (16-74 vuotta; mediaani = 42 vuotta). Keskimääräinen Breslowin syvyys oli 5,01 mm (0,4-27,5 mm). Dioille tehtiin immunohistokemiallinen reaktio anti-bcl-2-monoklonaalisella vasta-aineella ja ne luokiteltiin värjäytymisasteen mukaan (< 5 %; 5-50 %; tai > 50 % värjäytyneistä kasvainsoluista). Analysoitiin bcl-2-proteiinin ilmentymisen ja eloonjäämisajan välistä suhdetta kunkin etäpesäketyypin, sukupuolen ja iän välillä alkuperäisen diagnoosin yhteydessä.", "Keskimääräinen kokonaiseloonjäämisaika oli 33,9 kuukautta alkuperäisen etäpesäkkeen diagnosoinnista (vaihteluväli: 0-131 kuukautta). Tutkimusjakson loppuun mennessä 24 potilasta 50:stä (48 %) oli kuollut CM:ään. bcl-2:n ilmentyminen havaittiin 74,3, 85,7 ja 82,4 prosentissa imusolmuke-, ihonalais- ja viskeraalimetastaaseista. Yksimuuttuja- ja monimuuttuja-analyysien jälkeen positiivisen bcl-2:n ilmentymisen ja kokonaiselossaolon välillä ei havaittu korrelaatiota arvioitavien metastaasityyppien osalta.

**Tulos**

Liittyykö bcl-2:n ilmentyminen eloonjäämiseen metastaattisessa ihon melanoomassa : historiallinen kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.3701**

Anestesiologian täydennyskoulutuksen tehokkuutta on tutkittu hyvin vähän. Tässä tutkimuksessa verrattiin ilmaemboliaa käsittelevän luennon tehokkuutta luentoon, jossa käytettiin ongelmaan/tapaukseen perustuvaa oppimismenetelmää.", "Prospektiivinen, satunnaistettu tutkimus, johon osallistui 52 kokenutta anestesiologia, jotka osallistuivat ammatilliselle täydennyskurssille. Kaksikymmentäkuusi anestesiologia osallistui luennolle, joka käsitteli ilmaemboliaa anestesiassa, ja 25 osallistui ongelmaan perustuvaan opetukseen. Tavoitteet olivat samat molemmille ryhmille, ja ne oli määritelty etukäteen. Osallistujien tietämystä arvioitiin ennen ja jälkeen opetuksen testeillä, jotka perustuivat kahteen tapaukseen, jotka käsittelivät samoja tietämyksen osa-alueita: riskitekijät ja oireet, diagnoosi, seuranta ja hoito.", "Ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja minkään tietämyksen osa-alueen osalta ennen tai jälkeen opetuksen. Opetuksen jälkeen luentoa kuunnelleet osallistujat paransivat pistemääriään seurantaa (P = .03) ja hoitoa (P = .001) koskevissa tiedoissa. Ongelmaperusteisen oppimisen ryhmään osallistuneet paransivat myös tietämystään hoidosta (P = .003).

**Tulos**

Onko [ Ongelma-/tapauspohjainen oppiminen verrattuna luentoon ilmaemboliaa koskevan tiedon hankkimiseksi lääketieteen täydennyskoulutuksessa ]?

**Esimerkki 9.3702**

Kognitiivisten estoprosessien havaittiin olevan puutteellisia Alzheimerin taudin kliinisen kulun alkuvaiheessa. Redundantin tiedon estäminen on tehokkaan kognitiivisen prosessoinnin edellytys, ja sitä muokkaavat oletettavasti prefrontaaliset tarkkaavaisuusverkostot. Skitsofreniapotilailla tunnetaan hyvin puutteet parittaisten naksahdusten aiheuttaman P50-potentiaalivasteen vaimentamisessa, ja niihin liittyy kolinerginen modulaatio. Tässä tutkimuksessa pyrimme tutkimaan P50:n inhibitorisen porttauksen puutteita AD: ssä ja niiden suhdetta neuropsykologisiin toimenpiteisiin.", "P50-suppressiota arvioitiin 19 AD-potilailla verrattuna nuoreen ja iäkkääseen kontrolliryhmään (n = 17 kumpikin) ja liittyi MMSE- ja erityisiin neuropsykologisiin arviointeihin.", "Potilailla havaittiin heikentynyt sensorinen porttaus verrattuna terveisiin iäkkäisiin henkilöihin (p <0.021) ja heillä oli merkittävästi korkeammat N40-P50-amplitudit. Kontrolleissa ei ollut iän tai sukupuolen vaikutuksia. Frontaaliset neuropsykologiset testit (TMT-B, verbaalinen sujuvuus) ja estoa vaativa työmuisti, mutta eivät deklaratiiviset muistitoiminnot, korreloivat merkitsevästi estävän porttauksen ja testiamplitudin kanssa sekä AD-potilailla että kontrolleilla.

**Tulos**

Korreloiko p50-porttausvaje Alzheimerin dementiassa otsalohkon neuropsykologisen toiminnan kanssa?

**Esimerkki 9.3703**

Patogeenisille mykobakteereille, kuten M. tuberculosis, M. bovis tai M. leprae, on ominaista niiden erittäin hidas kasvunopeus, jolla on tärkeä merkitys mykobakteerien virulenssissa ja bakteerien hävittämisessä. Erilaiset rajoittavat tekijät vaikuttavat mykobakteerien sukupolviutumisaikaan, ja mykobakteerien DNA:ta sitovan proteiinin 1 (MDP1) on myös todettu osallistuvan kasvun säätelyyn. Strategiamme MDP1:n roolin tutkimiseksi mykobakteerien kasvussa koostui MDP1-antisense-geeniä ilmentävän M. bovis BCG -johdannaisen tuottamisesta ja karakterisoinnista.", "MDP1-proteiinin ilmentymisnopeus MDP1-antisense-plasmidia sisältävässä rekombinantti M. bovis BCG:ssä väheni noin 50 prosenttia verrattuna tyhjää vektoria sisältävään referenssikantaan M. bovis BCG:hen. Tähän vertailukantaan verrattuna rekombinantti M. bovis BCG kasvoi nopeammin liemiviljelyssä ja saavutti suuremman solumassan stationaarivaiheessa. Samoin sen solunsisäinen kasvu hiiren ja ihmisen makrofageissa parani. Antisense-plasmidi vähensi bakteerien paakkuuntumista liemiviljelyssä. Antisense-plasmidi lisäsi bakteerien herkkyyttä ampisilliinille. Hapettomissa olosuhteissa ylläpidettyjen bakteerien 2-D-proteiinigeelit osoittivat, että monien proteiinipisteiden määrä ja intensiteetti vähenivät antisense-kannassa vertailukantaan verrattuna.

**Tulos**

Vaikuttaako Mycobacterium bovis BCG:stä peräisin oleva mykobakteerin DNA:ta sitova proteiini 1 ( MDP1 ) erilaisiin kasvuominaisuuksiin?

**Esimerkki 9.3704**

Hiljattain raportoimme, että nesteen leikkausjännitys edistää endoteelisolujen erilaistumista hiiren alkion mesenkymaalisen esiasteen solulinjasta C3H10T1/2. Ei kuitenkaan ole selvää, liittyykö transformoiva kasvutekijä-beeta 1 (TGF-beeta1) -järjestelmä leikkauksen aiheuttamaan endoteelin erilaistumiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää leikkausjännityksen vaikutus TGF-beta1:n ja sen signalointimolekyylien ilmentymiseen C3H10T1/2-soluissa.", "Hiiren C3H10T1/2-soluja inkuboitiin kollageenityyppi 1 -pinnoitetuilla maljoilla ja niille annettiin tasaista nestemäistä leikkausjännitettä 15 dyn/cm(2) 6, 12 ja 24 tunnin ajan. TGF-beta1:n, TGF-beta-reseptorien (TGF-beta R) ja Smad-molekyylien mRNA-tasot määritettiin reaaliaikaisella PCR-analyysillä ja normalisoitiin glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasin mRNA-tasoihin.", "TGF-beta1:n mRNA-ekspressio väheni 60 %:lla ja 66 %:lla leikkausjännityksen alaisena käsitellyissä soluissa 12 ja 24 tunnin kohdalla staattiseen kontrolliryhmään verrattuna (P < 0,01). Lisäksi leikkausjännitys vähensi TGF-beta R1 mRNA-tasoja merkittävästi 30 % ja 50 % leikkausjännityksellä käsitellyissä soluissa 12 ja 24 tunnin kohdalla (P < 0,01). TGF-beta R2:n osalta leikkausrasitus 6, 12 ja 24 tunnin kohdalla vähensi sen ilmentymistä merkitsevästi 93 %, 95 % ja 97 % vastaavasti verrattuna staattisiin kontrolleihin (P < 0,01). Lisäksi leikkausstressi vähensi merkittävästi positiivisten signaalimolekyylien Smad2, Smad3 ja Smad4 mRNA-tasoja ajasta riippuvaisella tavalla (P < 0,01). Kuitenkin leikkausjännitys lisäsi negatiivisen signaalimolekyylin Smad7 mRNA-tasoja merkittävästi 100 % 24 tunnin käsittelyssä verrattuna staattiseen kontrolliryhmään (P < 0,01).

**Tulos**

Sääteleekö nesteen leikkausjännitys TGF-beeta1:n ja sen signalointimolekyylien ilmentymistä hiiren alkion mesenkymaalisissa esiasteen soluissa?

**Esimerkki 9.3705**

Efavirentsia käytetään HIV:n ja tuberkuloosin yhteisinfektiopotilaiden antiretroviraaliseen hoitoon kehitysmaissa. Efavirentsin kustannusten ja sivuvaikutusten vuoksi siirrytään säännöllisesti nevirapiiniin. Farmakokineettisten tutkimusten mukaan nevirapiini olisi aloitettava täydellä annoksella, kun sitä käytetään efavirentsin korvikkeena.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli mitata nevirapiiniin liittyvien haittavaikutusten kumulatiivista esiintyvyyttä potilailla, jotka siirrettiin efavirentsistä välittömästi täydellä annoksella annosteltuun nevirapiiniin (FDN).", "Vuonna 2001 aloitettiin antiretroviraalinen hoito-ohjelma, jossa käytettiin ensilinjan hoitoa stavudiinilla, lamivudiinilla ja efavirentsillä. Vuonna 2003 suositeltiin stavudiinin, lamivudiinin ja nevirapiinin kiinteän annoksen yhdistelmää. Näin ollen ensilinjan hoitoa muutettiin ja FDN aloitettiin, kun potilaat vaihdettiin efavirentsistä nevirapiiniin.", "Huhtikuun ja joulukuun 2004 välisenä aikana 394 potilasta vaihdettiin efavirentsistä FDN:ään. Nevirapiiniin liittyvien haittavaikutusten kumulatiivinen esiintyvyys oli 13,2 % [95 %:n luottamusväli (CI) 10,2-16,7] ja vakavien haittavaikutusten 8,9 % (95 %:n CI 6,5-11,9). Naisilla haittavaikutusten esiintyvyys oli 17,6 % (95 %:n CI 12,1-24,3) ja vakavien haittavaikutusten esiintyvyys 12,2 % (95 %:n CI 7,7-18,2).

**Tulos**

Onko efavirentsin korvaaminen välittömällä täydellä annoksella nevirapiinia turvallista HIV-1-infektoituneilla potilailla Kambodžassa?

**Esimerkki 9.3706**

Testataan hypoteesia, jonka mukaan uudella vaihekontrastisella optisella koherenssitomografiajärjestelmällä (OCT) voidaan kuvata verkkokalvon ja suonikalvon verisuonia elävällä hiirellä.", "Hiiren verkkokalvon kuvantamiseen kehitettiin nopea spektrialueen optinen koherenssitomografiajärjestelmä (SDOCT), joka mittaa koko verkkokalvon syvyydeltä heijastukset kerralla jokaisella aksiaalisella skannauksella (A-scan). Kun hiiren verkkokalvon poikkisuuntaisen linjan yli otetaan useita A-kuvia, saadaan kaksiulotteinen poikkileikkauskuva (B-kuva); useat vierekkäiset B-kuvat voidaan koota kolmiulotteiseksi OCT-kuvaksi. Verkkokalvon verisuonten liikkuvuuden ja poikittaisvirtauksen visualisoimiseksi laskettiin vaiheiden tilastollinen varianssi kunkin sijainnin osalta useista B-kuvauksista, jotka oli otettu peräkkäin samasta verkkokalvon poikkileikkauksesta. Tällaiset vaihevarianssin mittaukset tarjoavat suoran mittauksen liikkeistä virtauksen nopeuksien laajalla dynaamisella alueella.", "Hiiren elävän verkkokalvon kolmiulotteiset vaihekontrastikuvat luotiin käyttämällä useita kaksiulotteisia poikkileikkauskuvausviipaleita verkkokalvon läpi. Tässä esitetyissä tiedoissa kukin poikkileikkauksen vaihekontrastileike syntyi viidestä 100 tai 200 poikittaisen pikselin kuvasta, jotka otettiin 25 ms:n tai 50 ms:n aikana. Lähestymistapa mahdollisti eri syvyyksillä olevien liikealueiden selkeän tunnistamisen, mukaan lukien virtaus verkkokalvon mikroverisuonistossa ja suonikalvon verisuonissa.

**Tulos**

Vaihekontrastinen OCT-kuvaus poikittaisvirtauksesta hiiren verkkokalvolla ja suonikalvolla?

**Esimerkki 9.3707**

Tavoitteenamme on selvittää, mikä on B-solujen vasta-ainevasteiden ja spesifisen T-solujen avun välinen suhde maapähkinäallergian ja -toleranssin erityistapauksissa.", "B-solujen vasta-ainevasteet vieraille proteiineille riippuvat yleensä antigeenispesifisestä T-solujen avusta. Spesifiset vasta-ainetasot voivat kuitenkin joskus säilyä elinikäisinä infektioiden tai rokotusten jälkeen.", "Mittasimme maapähkinäspesifistä lisääntymistä ja vasta-ainetasoja maapähkinäallergisilla ja ei-allergisilla lapsilla käyttämällä tritioidun tymidiinin inkorporaatiota ja UniCAP:tä. Tutkimme myös vastaavia jäykkäkouristustoksoidispesifisiä vasteita molemmissa ryhmissä.", "Huomasimme, että jäykkäkouristustoksoidispesifinen IgG ei korreloinut lymfosyyttien proliferaation kanssa (Spearmanin rank-korrelaatiokerroin r'=0.08, P=0,74) eikä tetanusspesifisen sytokiinituotannon kanssa (IFN-gamma: r'=0,198, P=0,285; TNF-alfa: r'=0,274, P=0,146; IL-4: r'=-0,007, P=0,96; P=0,221; IL-13: r'=0,363, P=0,056). Sitä vastoin maapähkinäallergisilla luovuttajilla maapähkinäspesifinen IgE (keskimäärin 21 kU/L, mediaani 2,27 kU/L, vaihteluväli 0,34-100 kU/L) mutta ei maapähkinäspesifinen IgG korreloi positiivisesti proliferaation kanssa (r'=0,751, P=0,003). Näillä luovuttajilla spesifinen IgE korreloi positiivisesti maapähkinäspesifisten Th2-sytokiinien tuotannon kanssa: r'=0,635, P=0,02 IL-4:n osalta ja r'=0,641, P=0,025 IL-13:n osalta, ja negatiivisesti Th1-sytokiinien kanssa (r'=-0,71, P=0,007 IFN-gamma:n osalta ja r'=-0,746, P=0,005 TNF-alfa:n osalta, vastaavasti). Maapähkinäspesifinen IgE ei kuitenkaan korreloinut T-solujen proliferaation tai sytokiinituotannon kanssa ei-allergisilla henkilöillä. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että allergisilla henkilöillä B- ja T-soluvasteet maapähkinäantigeeneille korreloivat keskenään, kun taas normaalit immuunivasteet B- ja T-soluvasteet eivät ole yhteydessä toisiinsa.

**Tulos**

Ovatko maapähkinäspesifiset B- ja T-soluvasteet korreloituneet maapähkinäallergisilla mutta eivät allergisilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.3708**

Arvioitu glomerulussuodatusnopeus (eGFR) ennen sepelvaltimoiden ohitusleikkausta (CABG) on keskeinen sairaalakuolleisuuden riskitekijä. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali ennen CABG:tä, kehittyy kuitenkin akuutti munuaisvaurio toimenpiteen jälkeen, minkä vuoksi postoperatiivisen munuaistoiminnan arviointi on välttämätöntä. Leikkauksen jälkeistä eGFR:ää ja sen yhteyttä pitkäaikaiseen eloonjäämiseen ei ole tutkittu hyvin.", "Tutkimme 13 593 peräkkäistä CABG-potilasta Pohjois-Uusi-Englannissa vuosina 2001-2006. Potilaat, joilla oli preoperatiivinen dialyysi, jätettiin pois. Tiedot yhdistettiin Social Security Association Death Master File -tietokantaan pitkän aikavälin eloonjäämisen arvioimiseksi. Käytettiin Kaplan-Meier- ja log-rank-tekniikoita. Potilaat ryhmiteltiin leikkauksen jälkeisen eGFR:n vakiintuneiden luokkien mukaan (90 tai enemmän, 60-89, 30-59, 15-29 ja alle 15 ml x min(-1) x 1,73 m(-2)).", "Seurannan mediaani oli 2,8 vuotta (keskiarvo 2,7; vaihteluväli 0-5,5). Potilaiden, joilla oli kohtalainen tai vaikea akuutti munuaisvaurio (alle 60) CABG:n jälkeen, eloonjäämisennuste oli huomattavasti huonompi kuin potilailla, joilla oli vähäinen tai ei lainkaan akuuttia munuaisvauriota (90 tai enemmän).

**Tulos**

Ennustaako arvioitu glomerulussuodatusnopeus pitkäaikaista eloonjäämistä sydänleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.3709**

Varhaisen ja myöhäisen sikiökauden maksan kehityksen aikana kaksipotentiaaliset hepatoblastit lisääntyvät ja erilaistuvat hepatosyyteiksi ja kolangiosyyteiksi. Hyvinvoinnin homeobox 1 -geeni (Prox1) ilmentyy hepatoblasteissa, ja Prox1:n inaktivaatio aiheuttaa maksan varhaiskehityksen häiriöitä, erityisesti sikiön hepatoblastien virheellisen migraation. Prox1 sitoutuu toiseen hepatosyyttien transkriptiotekijään, maksareseptorihomologiin 1 (Lrh1), ja tukahduttaa sen transkriptioaktiivisuutta. Molekyylimekanismia, jolla Prox1 ja Lrh1 säätelevät sikiön maksasolujen ominaisuuksia, ei kuitenkaan vielä tunneta. Tutkimme Prox1:n ja Lrh1:n osuutta maksan varhaisessa kehityksessä. Alkion 13. päivän maksasta peräisin olevat CD45-Ter119-Dlk+-solut puhdistettiin sikiön maksan kantasoluiksi/progenitorisoluiksi, ja yksittäisistä soluista peräisin olevien pesäkkeiden muodostuminen havaittiin matalan tiheyden viljelyolosuhteissa. Havaitsimme, että Prox1:n yliekspressio retrovirusinfektion avulla indusoi sikiön maksan kantasolujen/progenitorisolujen migraatiota ja proliferaatiota. Sitä vastoin Lrh1:n yliekspressio esti pesäkkeiden muodostumisen. Prox1 indusoi sikiön maksan kantasolujen/progenitorisolujen pitkäaikaista proliferaatiota, ja niillä oli sekä korkea proliferatiivinen aktiivisuus että kaksoispotentiaalisuus erilaistumiseen. Prox1 lisäsi sykliinien D2, E1 ja E2 ilmentymistä, kun taas cdk-inhibiittorin p16(ink4a) ilmentymistä se tukahdutti. Lisäksi Prox1:n yliekspressio esti merkittävästi p16(ink4a):n proksimaalista promoottoriaktiivisuutta.

**Tulos**

Säätelevätkö prospero-related homeobox 1 ja liver receptor homolog 1 koordinoidusti hiiren sikiön hepatoblastien pitkäaikaista proliferaatiota?

**Esimerkki 9.3710**

RNA-interferenssiteknologian avulla tehdyt korkean läpimenon seulonnat mahdollistavat nisäkässoluissa tapahtuvan geenien toiminnan menetyksen analysoinnin. Vaikka genomin laajuisten shRNA-kirjastojen rakentaminen on ollut menestyksekästä, näiden kirjastojen laajamittaisen seulonnan tuloksia voi olla vaikea analysoida, koska kohinataso on suhteellisen korkea ja koska kaikki kirjaston shRNA:t eivät ole yhtä tehokkaita geeniekspression vaimentamisessa.", "Olemme seuloneet kirjastoa, joka koostuu 43 828 shRNA:sta, jotka on suunnattu 8500 ihmisen geeniä vastaan, sellaisten toimintojen varalta, jotka ovat välttämättömiä konstitutiivisesti aktivoituneen c-Abl-tyrosiinikinaasin aiheuttamassa solun irtoamisessa. Kohinan ja knockdown-tehokkuuden epävarmuuden aiheuttamien ongelmien käsittelemiseksi käytimme analyyttistä strategiaa, jossa yhdistetään kvantitatiivinen data-analyysi biologiseen tietoon eli Gene Ontology -tietoihin ja polkutietoihin RNAi-seulontatekniikan tehon lisäämiseksi. Tämän strategian avulla löysimme 16 kandidaattigeeniä, jotka osallistuvat Abl:n aiheuttamaan solujen kiinnittymisen häiriöön, ja varmistimme, että IL6ST:n knockdown liittyy solujen kiinnittymisen tehostumiseen.

**Tulos**

Tunnistetaanko kvantitatiivisten shRNA-kirjastoruutujen systeemianalyysillä solujen adheesion säätelijöitä?

**Esimerkki 9.3711**

Tavoitteena oli tarkastella erilaisia lähestymistapoja kynnysarvojen johtamiseen ja keskustella niiden vahvuuksista ja rajoituksista vähimmäistarjontamäärien yhteydessä.", "Seuraavia kynnysarvojen laskentamenetelmiä verrataan ja niistä keskustellaan: hyväksyttävän riskin raja-arvo, hyväksyttävän riskin gradientin arvo, Budtz-Jørgensenin ehdottama vertailuarvo ja Ulmin katkaisupistemalli. Jälkimmäistä laajennetaan siten, että siinä otetaan huomioon kaksi erilaista taitekohtaa. Menetelmiä sovelletaan polven totaaliproteeseja koskeviin saksalaisiin laadunvarmistusaineistoihin.", "Käsitellyt raja-arvojen laskentamenetelmät eroavat toisistaan sen suhteen, millaista tietoa on määriteltävä etukäteen. Hyväksyttävän riskin raja-arvomenetelmää varten on määriteltävä etukäteen absoluuttinen luku, hyväksyttävä riski. Hyväksyttävän riskin arvon gradienttia koskevassa lähestymistavassa ja Budtz-Jørgensenin menetelmässä on määriteltävä suhteellinen muutos, joka ilmaistaan gradienttina ja kertoimena. Sen sijaan Ulmin menetelmän mukainen kynnysarvo määritellään tilastollisen mallin parametrina, eikä sitä tarvitse määritellä etukäteen.

**Tulos**

Ovatko joustavat regressiomallit käyttökelpoisia välineitä kynnysarvojen laskemiseen ja arviointiin palveluntarjoajien vähimmäismäärien yhteydessä?

**Esimerkki 9.3712**

Veren kokonaishomokysteiini- (Hcys) ja folaattipitoisuuksien yhteyttä kognitiivisiin toimintahäiriöihin on tutkittu terveillä mutta ei monisairailla iäkkäillä potilailla. Oletimme, että seerumin kokonais-Hcys on sopiva merkkiaine tunnistamaan monisairaat iäkkäät potilaat, joilla on kognitiivinen toimintahäiriö, jota arvioidaan lyhyen kognitiivisen suorituskyvyn testillä (SKT) ja Mini-Mental State Examination (MMSE).", "Poikkileikkaustutkimus.", "Tutkimuskeskus oli akuutti vanhustensairaala.", "Tutkimukseen osallistui 189 monisairasta iäkästä potilasta.", "Kognitiivinen toimintahäiriö määriteltiin lyhyen kognitiivisen suorituskyvyn testin (SKT) ja Mini-Mental State Examination (MMSE) avulla.", "Kognitiivinen toimintahäiriö määritettiin SKT:n ja MMSE:n avulla.". Biokemialliset parametrit (Hcys, folaatti, B12-vitamiini, hemoglobiini), ravitsemustila (BMI, Mini Nutritional Assessment, ravinnonsaanti) ja päivittäiset elintoiminnot arvioitiin.", "SKT:n mukaan 25,4 prosentilla potilaista ei ollut aivojen kognitiivista toimintahäiriötä, 21,2 prosentilla epäiltiin alkavaa kognitiivista toimintahäiriötä, 12,7 prosentilla lievää kognitiivista toimintahäiriötä, 9,0 prosentilla keskivaikeaa kognitiivista toimintahäiriötä ja 31,7 prosentilla potilaista oli dementoitunut. Plasman Hcys-arvon mediaani oli koholla noin 20 % monisairailla iäkkäillä potilailla riippumatta kognitiivisesta toimintahäiriöstä. Seerumin folaatti- ja B12-vitamiinipitoisuudet olivat normaalialueilla. SKT-ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja ravitsemustilassa, päivittäisissä toiminnoissa, sairauksien tai lääkkeiden määrässä tai valituissa biokemiallisissa parametreissa.

**Tulos**

Tunnistavatko seerumin homokysteiinin kokonaispitoisuudet kognitiivisen toimintahäiriön monisairailla iäkkäillä potilailla?

**Esimerkki 9.3713**

Adiposyytit ilmentävät tulehduksen välittäjäaineita, jotka vaikuttavat lihavilla henkilöillä esiintyvään matalan tason krooniseen tulehdukseen ja jotka on yhdistetty sydän- ja verisuonisairauksien ja tyypin 2 diabetes mellitukseen liittyvän insuliiniresistenssin puhkeamiseen. Tulehdusta aiheuttavien geenien ilmentymisen vähentämisen rasvasoluissa odotettaisiin kumoavan tämän matalan tason tulehdustilan ja parantavan sydän- ja verisuonitoimintaa ja insuliiniherkkyyttä. Luonnontuotteet kurkumiini ja resveratroli ovat vakiintuneita anti-inflammatorisia yhdisteitä, jotka välittävät vaikutuksensa estämällä NF-kappaB-signaloinnin aktivoitumista. Tässä tutkimuksessa selvitimme, voivatko nämä luonnontuotteet estää NF-kappaB:n aktivaatiota rasvasoluissa ja siten vähentää sytokiinien ilmentymistä.", "Sytokiinien (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6) ja COX-2:n geenien ilmentymistä 3T3-L1-peräisissä rasvasoluissa mitattiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä (qRT-PCR) TNF-alfa-stimulaation kanssa tai ilman. Sytokiiniproteiinin ja prostaglandiini E2:n (PGE2) ilmentyminen mitattiin ELISA-testillä. Kurkumiinin ja resveratrolin vaikutuksia arvioitiin käsittelemällä TNF-alfa-stimuloituja adiposyyttejä kullakin yhdisteellä ja 1) arvioimalla NF-kappaB-signalointireitin aktivoitumistilaa ja 2) mittaamalla tulehdusgeenien ilmentymistä qRT-PCR:llä ja ELISA:lla.", "Sekä preadiposyytit että erilaistuneet adiposyytit ilmentävät TNF-alfa-, IL-6- ja COX-2-geenejä, jotka ovat keskeisiä tulehdusreaktiovasteen välittäjiä. Preadiposyyttien havaittiin myös ilmentävän IL-1beta:ta; IL-1beta:n ilmentyminen puuttui kuitenkin erilaistuneista adiposyyteistä. TNF-alfa-hoito aktivoi NF-kappaB-signalointia erilaistuneissa rasvasoluissa indusoimalla IkappaB:n hajoamista ja NF-kappaB:n translokaatiota ytimeen, minkä seurauksena IL-6:n (6-kertainen) ja COX-2:n (2,5-kertainen) mRNA-tasot kasvoivat. TNF-alfa aktivoi myös IL-1beta-geenin ilmentymistä erilaistuneissa rasvasoluissa, mutta sillä ei ollut vaikutusta endogeenisiin TNF-alfa-mRNA-tasoihin. Adiposyytit eivät erittäneet havaittavissa olevaa TNF-alfa- tai IL-1beta-arvoa. Kurkumiini- ja resveratrolihoito estivät NF-kappaB-aktivoitumista ja johtivat TNF-alfa-, IL-1beta-, IL-6- ja COX-2-geenien ilmentymisen vähenemiseen (IC50 = 2 muM) ja erittyvän IL-6:n ja PGE2:n vähenemiseen (IC50 ~ 20 muM).

**Tulos**

Estävätkö kurkumiini ja resveratroli ydintekijä-kappaB-välitteistä sytokiinien ilmentymistä rasvasoluissa?

**Esimerkki 9.3714**

Perinukleolaarinen lokero (PNC) on subnukleaarinen rakenne, joka sijaitsee tuman periferiassa. Aiemmat tutkimukset, joissa käytettiin rintasyöpää mallijärjestelmänä, osoittivat, että PNC:n esiintyvyys (niiden solujen prosenttiosuus, joissa on 1 tai useampi PNC) lisääntyi taudin edetessä ja liittyi huonoihin potilastuloksiin.", "Arvioidakseen PNC:n esiintyvyyden kehittämistä uudeksi haimasyövän ennusteelliseksi merkkiaineeksi, kirjoittajat selvittivät, korreloiko PNC:n esiintyvyys pahanlaatuisuuteen useissa eri kudostyypeissä, ja arvioivat sen valikoivaa yhteyttä pahanlaatuisuuteen erilaisissa kokeellisissa olosuhteissa.".', 'PNC:n esiintyvyys oli alhainen primaarisissa ja immortalisoiduissa soluissa sekä hematologisista maligniteeteista peräisin olevissa solulinjoissa, mutta se oli heterogeeninen kiinteistä kasvaimista peräisin olevissa solulinjoissa, mukaan lukien epiteeliperäiset ja ei-epiteeliperäiset solulinjat. Tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen myometriumkudosta ja kilpirauhassyöpäsolulinjoja, joiden pahanlaatuisuusaste oli erilainen, osoittivat korrelaation PNC:n suuren esiintyvyyden ja pahanlaatuisen potentiaalin välillä. Lisäksi PNC:n esiintyvyys vastasi suoraan metastaattista kapasiteettia sarjassa hyvin karakterisoituja samaa alkuperää olevia solulinjoja, jotka oli valittu hiirimallissa metastaattisen kapasiteetin eri tasojen mukaan. Sitä vastoin PNC:n esiintyvyyttä vähennettiin kokeellisesti ilmentämällä rintasyöpäsoluissa liikaa antimetastaattista proteiinia. PNC:n esiintyvyys ei kuitenkaan liittynyt ominaisuuksiin, jotka olivat yhteisiä sekä syöpä- että normaaleille soluille, kuten proliferaatioon, glykolyysiin ja erilaistumiseen.

**Tulos**

Onko perinukleolaarisen lokeron esiintyvyys pahanlaatuisuuden fenotyyppinen haiman merkkiaine?

**Esimerkki 9.3715**

Aterogeneesissä dendriittiset solut voivat antigeenejä esittelevien solujen lisäksi olla kasvainnaekroositekijä (TNF)alfan ja typpioksidin (NO) lähteitä yhdessä syöttösolujen ja sileiden lihassolujen kanssa.", "Olemme tarkastelleet näiden solujen TNFalfan ja indusoituvan NO-syntaasin (iNOs) ilmentymistä affiniteettisytokemiallisesti normaaleista kaulavaltimoista otetuissa autoptisissa näytteissä, jotka eivät ole repeytyneitä, verenvuotoa aiheuttavia tai kalkkeutuneita ateromia.', 'Dendriittisten, suuren histokompatibiliteettikompleksin luokan II molekyylien (MHC-II+) solujen ja avidiinilla leimattujen syöttösolujen pyöreät solut olivat harvinaisia normaaleissa valtimoissa ja huomattavasti lukuisampia ateromoissa. Monet MHC-II+-solut ilmaisivat S-100-antigeenia; muutamat olivat positiivisia falloidiinille; huomattavat osuudet näistä soluista olivat immunoreaktiivisia TNFalfa- ja iNOs-solujen suhteen sekä kontrollinäytteissä että ateromassa. iNO:n suhteen leimattujen syöttösolujen osuus oli huomattavasti pienempi ateromassa kuin kontrolleissa. Falloidiinipositiiviset solut olivat runsain solutyyppi normaalissa intimassa ja ateromassa; näiden solujen TNFalfa- ja iNOs-leimattujen osuudet olivat ateromassa huomattavasti suuremmat kuin kontrolleissa. Hyvin harvat näistä soluista olivat leimautuneet myös MHC-II:n suhteen. Tietokoneavusteinen kuva-analyysi vahvisti, että iNO:iden ja TNFalfa:n määrät olivat suuremmat ateromassa kuin kontrolleissa. TNFalfan lisääntyminen ateromassa vahvistettiin myös western blot -menetelmällä.

**Tulos**

Ovatko sileät lihassolut, dendriittiset solut ja syöttösolut TNFalfa- ja typpioksidin lähteitä ihmisen kaulavaltimon ateroskleroosissa?

**Esimerkki 9.3716**

SNP309-polymorfismin (T-G) MDM2:n promoottorin alueella on raportoitu aiheuttavan lisääntynyttä sitoutumista transkriptioaktivaattorin Sp1:n affiniteettiin, minkä jälkeen MDM2:n mRNA- ja proteiinitaso kasvaa. Tätä mallia ehdotettiin in vitro pienessä solulinjapaneelissa, joka osoitti, että MDM2:n mRNA-taso oli keskimäärin 8-kertainen soluissa, joissa oli GG-genotyyppi.", "SNP309:n esiintyvyys määritettiin 158 rinta-, 17 kohdun limakalvo-, 13 kohdunkaula- ja 45 munasarjasyövän kudoksesta koostuvassa kohortissa PCR-RFLP:llä. Kohortin p53- ja MDM2-proteiinitasojen ilmentyminen tutkittiin immunohistokemiallisesti ja korreloitiin tilastollisesti SNP309-polymorfismin kanssa Pearsonin chi(2)- ja t-testillä.", "G-alleelin esiintyvyydessä rintasyöpänäytteissä ei havaittu merkittävää eroa verrattuna 149:ään muuhun kuin syöpään sairastuneeseen kontrolliryhmään". G-alleelien esiintymistiheyden ja p53- ja MDM2-proteiinien ilmentymistasojen välillä ei myöskään havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

**Tulos**

Onko mDM2SNP309 yhteydessä kohonneeseen MDM2-proteiinin ilmentymiseen tai rintasyöpäriskiin?

**Esimerkki 9.3717**

Virtsanerityshäiriöt ovat yleisiä peräsuolisyövän hoidon jälkeen, mutta kunkin hoitokomponentin (leikkaus ja sädehoito) osuus niiden kehittymiseen on edelleen epäselvä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida UD:tä 5 vuoden aikana mesorektaalisen totaalisen poistoleikkauksen (TME) jälkeen ja tutkia preoperatiivisen sädehoidon (PRT) ja kirurgisten tekijöiden vaikutusta.", "Potilaat, joilla oli leikkauskelpoinen peräsuolisyöpä, satunnaistettiin TME:hen PRT:n kanssa tai ilman sitä. 785 potilasta täytti UD:tä koskevat kyselylomakkeet ennen leikkausta ja useina ajankohtina leikkauksen jälkeen. Mahdollisia riskitekijöitä, mukaan lukien PRT, demografiset tiedot, kasvaimen sijainti sekä resektion tyyppi ja laajuus, tutkittiin monimuuttujaisella regressioanalyysillä.", "Pitkäaikaista inkontinenssia raportoi 38,1 prosenttia potilaista, joista 72,0 prosentilla oli normaali leikkausta edeltävä toiminta. Preoperatiivinen inkontinenssi (suhteellinen riski (RR) 2,75, P = 0,001) ja naissukupuoli (RR 2,77, P < 0,001) olivat riippumattomia riskitekijöitä. Pitkäkestoisia virtsarakon tyhjenemisvaikeuksia raportoi 30,6 prosenttia potilaista, joista 65,0 prosentilla oli normaali preoperatiivinen toiminta. Virtsarakon tyhjenemisvaikeudet ennen leikkausta (RR 2,94, P < 0,001), leikkauksen aikainen verenhukka (RR 1,73, P = 0,028) ja autonomisen hermoston vaurio (RR 2,82, P = 0,024) olivat itsenäisiä riskitekijöitä. PRT ei liittynyt UD:hen.

**Tulos**

Johtuuko virtsaamishäiriö peräsuolisyövän hoidon jälkeen pääasiassa leikkauksesta?

**Esimerkki 9.3718**

Mesalatsiini on tunnistettu ehdokkaaksi kemopreventiiviseksi aineeksi paksusuolen syövän ennaltaehkäisyssä sen pro-apoptoottisten ja antiproliferatiivisten vaikutusten vuoksi. Tarkkoja vaikutusmekanismeja ei kuitenkaan täysin tunneta. Tutkimuksemme tavoitteena oli tutkia peroksisomaalisen proliferaattoriaktivoituneen reseptorin gamman (PPARgamma) osuutta mesalatsiinin antikarsinogeenisiin vaikutuksiin paksusuolen syöpäsoluissa.", "Mesalatsiinin vaikutuksia solusyklin jakautumiseen, solujen lukumäärään, proliferaatioon ja kaspaasivälitteiseen apoptoosiin tutkittiin Caco-2-, HT-29- ja HCT-116-soluissa, joita käytettiin villityyppisinä, dominantti-negatiivisina PPARgammamutaattina ja tyhjänä vektorina. Keskityimme kaspaasi-3-aktiivisuuteen, poly(ADP-riboosi)polymeraasin (PARP), kaspaasi-8:n ja kaspaasi-9:n pilkkomiseen sekä surviviinin, X-linked inhibitor of apoptosis (Xiap), kromosomista kymmenen poistetun fosfataasi- ja tensinihomologin (PTEN) ja c-Myc:n ilmentymiseen. Käytettyihin tekniikoihin kuuluivat transfektiomääritykset, immunoblottaus, virtaussytometrinen analyysi sekä kolorimetriset ja fluorometriset määritykset.", "Mesalatsiini aiheutti aika- ja annosriippuvaisen vähenemisen sekä solujen kasvussa että proliferaatiossa. Kasvun estoon liittyi G1/G0-pysähdys, PTEN:n, kaspaasi-3-aktiivisuuden, PARP:n ja kaspaasi-8:n pilkkoutumisen merkittävä lisääntyminen, kun taas Xiap:n, surviviinin ja c-Myc:n ilmentymät vähenivät samanaikaisesti. Kaspaasi-9:n pilkkoutumista ei havaittu. Lisäksi PPARgamma-ekspressio ja -aktiivisuus olivat koholla. Mesalatsiinin kasvua estävä vaikutus väheni osittain dominoivasti negatiivisissa PPARgamma-mutantti-soluissa, kun taas c-Myc:n ilmentymiseen ei vaikuttanut. Mesalatsiinin aiheuttama lisääntynyt kaspaasi-3-aktiivisuus, PTEN:n ilmentyminen, PARP:n ja kaspaasi-8:n pilkkoutuminen sekä survivinin ja Xiap:n alentuneet tasot hävisivät kokonaan PPARgamma-mutanttien solulinjoissa.

**Tulos**

Onko pPARgamma osallisena mesalatsiinin välittämässä apoptoosin induktiossa ja solukasvun estossa paksusuolen syöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.3719**

Masennukselle on ominaista muuttunut tunteiden käsittely ja kognitiivisen kontrollin puutteet. Kognitiivisissa interferenssitehtävissä MDD-potilaat ovat osoittaneet liiallista amygdala-aktiivisuutta ja dorsolateraalisen prefrontaalisen aivokuoren (DLPFC) alirekrytointia. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia masennuslääkehoidon vaikutuksia poikkeavaan neuraaliseen aktiivisuuteen kognitiivisen kontrollin ja tunteiden käsittelypiirissä.", "Toiminnallinen magneettikuvaus suoritettiin masennuspotilaille (n = 23) (sekä ennen masennuslääkehoitoa että sen jälkeen) verrattuna vastaaviin kontrolleihin (n = 18), kun he suorittivat kognitiivista tehtävää, johon sisältyi läsnäolevia ja huomaamattomia pelkoon liittyviä ärsykkeitä.', 'Kahdeksan viikon SSRI-masennuslääkehoidon jälkeen masennuspotilaat osoittivat merkittävästi lisääntynyttä DLPFC-aktiivisuutta valvomattomille pelkoon liittyville ärsykkeille eivätkä enää eronneet kontrolleista joko DLPFC- tai amygdala-aktiivisuudessa.

**Tulos**

Normalisoiko masennuslääkehoito dorsolateraalisen prefrontaalisen aivokuoren hypoaktiivisuutta emotionaalisten häiriöiden käsittelyn aikana suuressa masennuksessa?

**Esimerkki 9.3720**

Mesenkymaaliset kantasolut/progenitorisolut (MSC-solut) ovat monikykyisiä kantasoluja, jotka erilaistuvat esimerkiksi luun, rasvan, ruston ja stroomasolujen kaltaisiksi sukulinjoiksi, jotka tukevat hemopoieesia. Luuytimen MSC-solut voivat myös edistää sydämen korjausta, vaikka tämän mekanismi on epäselvä. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan eri lähteistä peräisin olevien MSC-solujen mahdollisuuksia tuottaa kardiomyosyyttejä in vitro, jotta voidaan ennustaa niiden terapeuttista potentiaalia sydäninfarktin jälkeen.", "Mesenchymal stem/progenitor cells was isolated from the perivascular tissue and Wharton's jelly of the umbilical cord and from cord blood. Niiden immunofenotyyppiä ja erilaistumispotentiaalia osteoblastien, kondrosyyttien, adiposyyttien ja kardiomyoksyyttien tuottamiseksi in vitro verrattiin luuytimen MSC-solujen immunotyyppiin.", "Napanuorasta ja napanuoraverestä eristetyt mesenkymaaliset kantasolut/progenitorisolut olivat fenotyypiltään samankaltaisia kuin luuytimen MSC-solut, poikkeuksena CD106:n ilmentyminen, joka puuttui napanuorasta peräisin olevista MSC-soluista, ja CD146:n ilmentyminen, joka oli vahvasti ilmaistuna napanuoraverestä peräisin olevissa MSC-soluissa. Niillä on vaihteleva kyky synnyttää osteoblasteja, kondrosyyttejä ja adiposyyttejä, ja luuytimen MSC:t ovat vahvimpia. Pieni osa (noin 0,07 %) luuytimen MSC:stä pystyi tuottamaan sydänlihassolujen kaltaisia soluja in vitro, mutta napanuorasta ja napanuoraverestä saadut MSC:t eivät ilmentäneet sydänmerkkiaineita spontaanisti eivätkä 5-atsasytidiinikäsittelyn jälkeen.

**Tulos**

Muodostavatko napanuorasta, napanuoraverestä ja luuytimestä peräisin olevat 5-asasitidiinilla käsitellyt ihmisen mesenkymaaliset kantasolut/progenitorisolut kardiomyosyyttejä in vitro suurella taajuudella?

**Esimerkki 9.3721**

Esijäähdytyksen on osoitettu parantavan suorituskykyä toistuvissa sprinttiharjoituksissa liikuntakykyisillä henkilöillä kuumassa ympäristössä. Selkäydinvamma aiheuttaa lämmönsäätelyhäiriöitä, joilla on haitallinen vaikutus suorituskykyyn. Tässä tutkimuksessa arvioitiin, parantavatko jäähdytysstrategiat ennen kuumuudessa tapahtuvaa harjoittelua ja sen aikana parantavat sprinttisuorituskykyä urheilijoilla, joilla on neliraajahalvaus.", "Kahdeksan miesurheilijaa, joilla on neliraajahalvaus, suoritti jaksottaista käsivarsikahvakuulaharjoittelua kuumuudessa (32,0 C (0,1 C); kosteus 50 % (0,1 %)) korkeintaan 60 minuutin ajan tai uupumukseen asti. Kokeisiin sisältyi jäähdyttämätön kontrolli (CON), esijäähdytys (PRE) tai jäähdytys harjoituksen aikana (DUR). Kukin jaksoittainen sprinttiprotokolla koostui vaihtelevista passiivisen levon, maksimaalisen sprintin ja aktiivisen palautumisen jaksoista.", "Sekä PRE- että DUR-jäähdytysstrategiat paransivat urheilijoiden kykyä suorittaa toistuvasti korkean intensiteetin sprinttejä, joissa oli uupumukseen johtava aika (TTE), kun taas CON-kokeen aikana urheilijat osoittivat, että sprinttien kokonaismäärä ja TTE lyhenivät (47,2 (10,8), 52,8 (5,8) ja 36,2 (9,6) minuuttia CON:ssa, PRE:ssä ja DUR:ssä vastaavasti). Ydinlämpötila oli merkittävästi korkeampi CON:ssa (37,3 C (0,3 C)) verrattuna PRE:hen ja DUR:iin (36,5 C (0,6 C) ja 37,0 C (0,5 C), p<0,01). Arvioinnit koetusta rasituksesta ja lämpöaistimuksesta uupumuksen tai valmistumisen yhteydessä eivät eronneet toisistaan.

**Tulos**

Parantavatko jäähdytysstrategiat tetraplegiaa sairastavien urheilijoiden ajoittaista sprinttisuoritusta kuumuudessa?

**Esimerkki 9.3722**

Yksittäisiin ja useisiin antigeeneihin kohdistuvien immuunivasteiden terapeuttinen merkitys tunnetaan huonosti. Ei ole myöskään riittävästi tietoa siitä, ovatko vasteet tiettyyn antigeenien alaryhmään merkittävämpiä kuin toiseen. Syöpäpotilailla esiintyy usein autovasta-aineita. Niillä ei voi olla biologista merkitystä tai ne voivat johtaa heikentäviin paraneoplastisiin oireyhtymiin. Autoreaktiivisuuteen on liitetty kliinisiä hyötyjä, mutta ei tiedetä, kuinka suuri määrä on tarpeen merkityksellisten tulosten saavuttamiseksi. Autologiset kasvainsolut, jotka on suunniteltu erittämään granulosyytti-makrofagikolonioita stimuloivaa tekijää, tuottavat immuuni-infiltraatteja jo olemassa oleviin etäpesäkkeisiin, joihin liittyy kasvaimen tuhoutuminen. Pyrimme tunnistamaan tämän rokotusstrategian vasteen kohteita.", "Rokotuksen jälkeisessä seerumissa, jota käytettiin seulottaessa cDNA-ekspressiokirjastoa, joka oli valmistettu pitkäaikaisesti elossa olevan melanoomapotilaan tiheästi infiltroiduista metastaaseista, tunnistettiin useita autoantigeeneja. Muita autoantigeenejä tunnistettiin samankaltaisissa seulonnoissa ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä ja hiirimalleissa, sekä proteiineja, jotka ovat osallisina syövän leviämisessä. Useille kohteille tehtiin ELISA-testit käyttämällä rekombinanttiproteiineja, kun taas muita arvioitiin petit serologisilla testeillä.", "Yksitoista geenituotetta tunnistettiin serologisessa seulonnassa kahdelta potilaalta, joiden kliiniset tulokset olivat erittäin suotuisat. Antigeenien alaryhmä paljasti merkittäviä muutoksia vasta-ainetittereissä verrattuna heikoihin vasteisiin muille proteiineille. Ajan kulun analyysit osoittivat koordinoituja kohonneita tittereitä useita kohteita vastaan rokotuksen funktiona vastanneilla potilailla.

**Tulos**

Liittyvätkö voimakkaat humoraaliset immuunivasteet autoantigeeneille kasvaimen tuhoutumiseen ja suotuisiin kliinisiin tuloksiin ilman autoimmuniteettia?

**Esimerkki 9.3723**

Trombosyyttikonsentraatit ovat tärkeitä myelotoksista solunsalpaajahoitoa tarvitsevien pahanlaatuisia kasvaimia sairastavien potilaiden tukemisessa. Varastoinnin aikana 10-15 prosenttia verihiutaleista voi aktivoitua, jolloin vapautuu kasvutekijöitä sisältäviä alfahiutaleita. Oletamme, että varastoinnin aikana plasmaan kertyy kasvutekijöitä, erityisesti verihiutaleista peräisin olevaa kasvutekijää, verisuonten endoteelin kasvutekijää (VEGF), transformoivaa kasvutekijä-beetaa ja fibroblastikasvutekijä-2:ta, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti syöpäpotilaisiin.", "Kasvutekijöiden pitoisuudet mitattiin ELISA-menetelmällä afereesitrombosyyttien veriplasmasta sarjoittain varastoinnin aikana (päivinä 1, 3, 5 ja 7), ja niitä verrattiin terveiltä verenluovuttajilta saadun tuoreen veriplasman pitoisuuksiin. Pesua arvioitiin kasvutekijöiden poistomenetelmänä, ja in vitro -mallilla verihiutaleiden siirrosta potilaalle, joka sai bevasitsumabia (Avastin), käytettiin immunoprecipitaatiota sen määrittämiseksi, sitoutuuko bevasitsumabi afereesihiutaleiden VEGF:ään.", "VEGF, verihiutaleista peräisin oleva kasvutekijä ja transformoiva kasvutekijä-beta lisääntyivät ensimmäisenä päivänä tuoreeseen veriplasmaan verrattuna ja koko varastoinnin ajan, saavuttaen suhteellisen maksiminsa päivämäärän päättyessä (P < 0,01, 5. tai 7. päivä). Fibroblastikasvutekijä-2:n pitoisuudet kasvoivat merkitsevästi pelkästään päivänä 7 verrattuna päivään 1 tai tuoreeseen plasmaan (P < 0,01). Pesu poisti 41 +/- 11 % - 56 +/- 2 % kasvutekijöistä. Bevatsitsumabi sitoi tehokkaasti afereesin verihiutaleiden VEGF:ää, ja supernatanttiin jäi merkittäviä määriä VEGF:ää.

**Tulos**

Kertyvätkö onkogeeniset ja angiogeeniset kasvutekijät afereesitrombosyyttien rutiinivarastoinnin aikana?

**Esimerkki 9.3724**

Arvioidaan hyaluronidaasientsyymin ja onkolyyttisten adenovirusten yhteistoimitusta sen määrittämiseksi, parantaako se viruksen leviämistä kasvaimissa ja lisääkö se siten kasvaimen vastaista tehoa kasvainmalleissa.', 'Optimaalinen hyaluronidaasiannos, jolla saavutettiin paras transduktiotehokkuus ja vihreää fluoresoivaa proteiinia (GFP) ilmentävän adenoviruksen leviäminen kasvaimissa, yhdistettiin onkolyyttisiin viruksiin kasvainmalleissa sen määrittämiseksi, parantaako yhdistelmähoito kasvaimen vastaista tehoa.', 'Hiirillä, joihin oli injektoitu adenovirus Ad5/35GFP ja optimaalinen hyaluronidaasiannos (50 U), havaittiin GFP:tä ilmentävien solujen määrän merkittävää lisääntymistä verrattuna eläimiin, joihin oli injektoitu vain virus (P < 0,0001). Kun onkolyyttiset adenovirukset Ad5OV tai Ad5/35 OV (OV-5 tai OV5T35H) annosteltiin yhdessä 50 U hyaluronidaasin kanssa, havaittiin kasvaimen etenemisen merkittävää viivästymistä, mikä johti kasvainta kantavien hiirten keskimääräisen elossaoloajan merkittävään pidentymiseen verrattuna kumpaankin monoterapiahoitoa saaneeseen ryhmään (P < 0,0001). Lisäksi Ad5/35 OV:n ja hyaluronidaasin yhdistelmää saaneilla hiirillä oli paras kasvaimen vastainen teho. Tärkeää on, että yhdistelmähoito ei lisännyt kasvainten metastaattista potentiaalia. Viruksen tehon lisääntyminen havaittiin eläimissä, jotka saivat sekä entsyymiä että virusta, ja se korreloi viruksen lisääntyneen leviämisen kanssa kasvaimissa.

**Tulos**

Parantaako hyaluronidaasientsyymin ja onkolyyttisten adenovirusten intratumoraalinen yhteiskäyttö viruksen tehoa metastaattisen kasvaimen malleissa?

**Esimerkki 9.3725**

Aiemmin raportoimaamme terapeuttista synergiaa luonnossa esiintyvän seleno-aminohapon metyyliselenokysteiinin (MSC) ja syöpälääkkeiden välillä ei voitu osoittaa in vitro. Tutkimuksissa selvitettiin MSC:n aiheuttaman kasvaimen verisuonten kypsymisen ja lisääntyneen lääkeaineen kulkeutumisen mahdollista roolia havaitussa terapeuttisessa synergiassa in vivo.", "Hiiriä, joilla oli s.c. FaDu ihmisen pään ja kaulan levyepiteelisolusyöpä xenografeja, hoidettiin MSC:llä (0,2 mg/d x 14 päivää suun kautta). Muutokset mikroverisuonten tiheydessä (CD31), verisuonten kypsymisessä (CD31/alfa-sileälihasaktiini), perfuusiossa (Hoechst 33342/DiOC7) ja läpäisevyydessä (dynaaminen kontrastilla tehostettu magneettikuvaus) määritettiin 14 päivän hoitojakson lopussa. Lisäksi tutkittiin MSC:n vaikutusta lääkeaineen kulkeutumiseen määrittämällä doksorubisiinin intratumoraalinen pitoisuus korkean suorituskyvyn nestekromatografian ja fluoresenssimikroskopian avulla.", "Kasvainleikkeiden kaksinkertainen immunovärjäys paljasti, että MSC-hoidon jälkeen kasvaimen kasvun estymisen myötä mikroverisuonten tiheys väheni selvästi ( noin 40 %) ja että verisuonten kypsymisindeksi nousi samanaikaisesti ( noin 30 % > kontrolli), mikä osoittaa mikroverisuonten lisääntynyttä pericyyttipeittoa. Hoechst 33342/DiOC7 -värjäys osoitti, että verisuonten toiminnallisuus on parantunut, ja dynaaminen kontrastivahvisteinen magneettikuvaus, jossa käytettiin verisuonensisäistä kontrastiainetta, albumiini-GdDTPA:ta, osoitti verisuonten läpäisevyyden vähentyneen merkittävästi MSC-hoidon jälkeen. Näiden havaintojen mukaisesti MSC-esikäsittelyn yhteydessä havaittiin tumansisäisten doksorubisiinipitoisuuksien nelinkertaistuminen verrattuna pelkän doksorubisiinin antamiseen.

**Tulos**

Johtaako metyyliselenokysteiinin aiheuttama kasvaimen verisuonten kypsyminen ja lääkkeiden parempi kulkeutuminen terapeuttiseen synergiaan syöpälääkkeiden kanssa?

**Esimerkki 9.3726**

Elektroporaation on osoitettu lisäävän plasmidi-DNA:n lihaksensisäisen injektion tehokkuutta, mikä johtaa vieraan geenin korkeampaan ilmentymistasoon. Tätä tekniikkaa käyttäen tutkittiin virusperäisen IL-10-geeninsiirron vaikutusta henkitorven allograftin ahtauman ehkäisyyn eläinmallissa.", "Henkitorvensiirtopäivänä vastaanottaville Lewis-rotille injektoitiin lihaksensisäisesti joko plasmidiplasmidi pCAGGS-LacZ tai plasmidiplasmidi pCAGGS-virus-IL-10, minkä jälkeen suoritettiin välittömästi elektroporaatio. Brown Norway -luovuttajilta saadut henkitorvet siirrettiin Lewis-vastaanottajien selkään, ja siirteiden histologia arvioitiin 2 ja 4 viikon kuluttua siirrosta.", "IL-10:n seerumipitoisuus oli korkeimmillaan 2000 pg/ml vuorokausi injektion jälkeen; sen jälkeen pitoisuus laski hitaasti, mutta pysyi yli 1000 pg/ml:n tasolla 8 vuorokauteen injektion jälkeen. Päivänä 28 trakeaalisten allotransplantaattien hengitysteiden lumenit olivat lähes kokonaan fibroproliferatiivisen kudoksen peittämiä kontrollirotilla, joita oli käsitelty pCAGGS-LacZ:lla. Rotilla, joille oli injisoitu kerran pCAGGS-virus-IL-10:tä, luminaalien obliteroituminen väheni merkittävästi verrattuna kontrolliin pCAGGS-LacZ-käsiteltyihin rottiin (keskimääräinen luminaalien avautuminen 46,8 % vs. 0 % p<0,05). Myös hengitysteitä reunustavien epiteelisolujen häviäminen väheni IL-10-käsitellyssä ryhmässä (keskimääräinen epiteelin peittävyys 42 % vs. 5 % p<0,05). Useat pCAGGS-virus-IL-10-injektiot eivät parantaneet histologisia muutoksia entisestään.

**Tulos**

Vaimentaako IL-10:tä koodaavan plasmidi-DNA:n elektroporaatiovälitteinen siirto ortotopista trakeaalista allograftin ahtaumaa rotilla?

**Esimerkki 9.3727**

On yhä enemmän näyttöä siitä, että hypertensiiviset raskauskomplikaatiot ja muut epäsuotuisat raskaustulokset liittyvät perinnöllisiin tai hankittuihin trombofilioihin. Koska hemolyysi, kohonneet maksaentsyymit ja matalat verihiutaleet (HELLP-oireyhtymä) on yksi vaikeimmista pre-eklampsian muodoista, tavoitteenamme oli arvioida tekijä V Leidenin, protrombiini 20210G >A -mutaation ja metyleenitetrahydrofolaattireduktaasin (MTHFR) 677C >T-polymorfismin esiintyvyyttä naisilla, joilla on HELLP-oireyhtymä, ja heidän sikiöissään samasta indeksiraskaudesta.', 'Tutkimus suoritettiin retrospektiivisesti tapaus-verrokkirakenteella.', 'Tutkimukseen otettiin mukaan 71 äiti-lapsi-paria, joilla oli HELLP-oireyhtymä, ja 79 kontrolliäiti-lapsi-paria, joilla oli komplisoitumaton raskaus.', 'Kolmen trombofiilimutaation genotyypitys suoritettiin LightCycler-tekniikkaa käyttäen. Tilastollisessa analyysissä käytettiin khiin neliö -testiä. Tärkeimmät tulosmittarit olivat äidin ja sikiön genotyypit ja niiden korrelaatio kliinisten parametrien kanssa.", "Äidin heterotsygoottius tekijä V Leidenin suhteen oli merkittävästi yleisempää HELLP-ryhmässä kuin kontrolleissa (OR 4,45, 95 % CI 1,31-15,31). Äidin protrombiinimutaatiolla tai MTHFR-polymorfismilla ei havaittu merkittävää yhteyttä (p=0,894, p=0,189). Sikiön genotyyppi ei ollut yhteydessä HELLP-oireyhtymään minkään kolmen tutkitun mutaation osalta. Geenien ja geenien välisten vuorovaikutusten sekä genotyypin ja fenotyypin välisen korrelaation analyysi kliinisten parametrien ja perinataalisen lopputuloksen osalta ei paljastanut muita eroja.

**Tulos**

Liittyykö äidin tekijä V Leidenin mutaatio HELLP-oireyhtymään valkoihoisilla naisilla?

**Esimerkki 9.3728**

Vertailla silikageeliä ja asikloviirivoidetta toistuvan herpes labialiksen hoidossa.", "Tässä satunnaistetussa, avoimessa, vertailukontrolloidussa tutkimuksessa 74 potilaalle, joilla oli toistuva herpes labialis, annettiin silikageeliä tai asikloviirivoidetta 10 päivän ajan. Hoito aloitettiin 24 tunnin kuluessa uuden uusiutumisen ensimmäisistä oireista. Potilaat arvioivat viisi oiretta (kireys, pistely, kutina, polttava tunne, kipu), leesion vaiheen, tehon, siedettävyyden ja keston paranemisen alkamiseen saakka. Heidän maksuhalukkuutensa arvioitiin. Lääkärit arvioivat herpeksen uusiutumisen vakavuutta ja tehoa.", "Silikageelin ja asikloviirivoiteen välillä ei ollut merkittävää eroa potilaiden kokonaisarvioinnissa. On näyttöä siitä, että silikageeli lievitti kaikki tutkittavat oireet aiemmin kuin asikloviirivoide. Molempien lääkkeiden teho ja siedettävyys arvioitiin hyväksi tai erittäin hyväksi.

**Tulos**

Onko silikageeli yhtä tehokas kuin asikloviirivoide potilailla, joilla on toistuva herpes labialis : satunnaistetun , avoimen tutkimuksen tulokset?

**Esimerkki 9.3729**

Vertailimme tavanomaista hoitoa pumplettomaan kehonulkoiseen keuhkokalvoon (Interventional Lung Assist [iLA] Novalung; Novalung GmbH, Hechingen, Saksa) sian postpneumonectomian jälkeisen vakavan akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän mallissa.", "Aikuisille sioille tehtiin vasen thorakotomia ilman (ryhmä I) tai vasemman ekstraperikardiaalisen pneumonectomian ja radikaalin imusolmukkeiden poiston kanssa (ryhmät II-V). Vakauttamisen jälkeen vain ryhmään II kuuluvia sikoja tarkkailtiin, kun taas ryhmiin III-V kuuluvilla sioilla havaittiin surfaktanttipuutoksen aiheuttama vaikea (Pao(2)/Fio(2) < 100) postpneumonektomian jälkeinen akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä. Tämän jälkeen seurasi tarkkailu (ryhmä III), hoito tavanomaisella hoidolla, johon sisältyi suojaava ventilaatio, steroidit ja typpioksidi (ryhmä IV), tai reisivaltimoiden arteriovenoosinen iLA Novalungin asettaminen, lähes staattinen ventilaatio, steroidit ja typpioksidi (ryhmä V). Kuhunkin ryhmään kuului 5 eläintä. Ensisijainen tulos oli ekstubaatio 12 tuntia postoperatiivisesti tai postpneumonektomian jälkeinen akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä.", "Vakava postpneumonektomian jälkeinen akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä saatiin 9 +/- 2 alveolaarisen huuhtelun jälkeen 90 +/- 20 minuutin aikana. Ryhmän V sioilla iLA Novalung -laite ohjasi 17 % +/- 4 % sydämen minuuttitilavuudesta, mahdollisti hapen siirron 298,4 +/- 173,7 ml/min ja hiilidioksidin poiston 287,7 +/- 87,3 ml/min sekä staattisen ventilaation (hengitystilavuus 2,2 +/- 1 ml/kg; hengitystaajuus 6 +/- 2,9 henkeä/min). Ryhmään V kuuluneet siat voitiin yhtä lukuun ottamatta ekstuboida, kun taas ryhmiin III ja IV ei kuulunut yhtään (P < .01), ja vain niiden keuhkoissa sytokiinien vapautuminen (P < .001) ja surfaktantti (P < .03) normalisoituivat ja niissä oli vähemmän parenkyymivaurioita (P < .05).

**Tulos**

Suojaako kehonulkoinen keuhkokalvo keuhkoja paremmin kuin tavanomainen hoito vaikeassa postpneumonectomian jälkeisessä ei-kardiogeenisessa akuutissa hengitysvaikeusoireyhtymässä?

**Esimerkki 9.3730**

Toimintahäiriöisen sydänlihaksen palautumisen tarkka ennustaminen optimoisi riski-hyötyanalyysin niiden potilaiden osalta, joilla on sepelvaltimotauti ja heikentynyt kammion toiminta. Kudosleimattu magneettikuvaus mahdollistaa kammiotoiminnan muutosten kvantitatiivisen arvioinnin ja voi parantaa sydänlihaksen toipumisen ennustamista sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen.", "Kolmelletoista potilaalle tehtiin preoperatiivinen ja postoperatiivinen rasitusmagneettikuvaus, johon sisältyi rasitusanalyysi lepovaiheessa 5 ja 10 mikrog x kg(-1) x min(-1) dobutamiinilla. Kaksiulotteinen rasitusanalyysi tehtiin yhdestä keskikammion lyhytakselisesta kuvasta, joka oli jaettu kuuteen alueeseen kunkin potilaan osalta (n = 78). Kullakin rasitustasolla laskettiin alueelliset pää-, kehä- ja säteittäiset minimijännitysarvot. Postoperatiivisen venymän alueelliset muutokset korreloitiin preoperatiivisen dobutamiinijännityksen muutoksiin logistisen regression avulla. Vastaanottajan käyttöominaiskäyrät luotiin, jotta voitiin määrittää preoperatiivisen dobutamiinirasituksen tarkkuus postoperatiivisen sydänlihaksen palautumiskyvyn ennustamisessa.", "Minimipäällimmäiset pää-, kehä- ja säteittäiset rasitusarvot 5 ja 10 mikrog dobutamiinia käytettäessä erosivat merkitsevästi lähtötilanteen rasituksista (P < .05). Vastaanottavan operaattorin ominaiskäyrät osoittivat, että pienin pääsuuntainen venymä oli 75 prosentin tarkkuudella ennustettavissa toipumiskyvyn suhteen molemmilla rasitustasoilla. Ympäryssuuntainen venymä oli 72 % ja 70 % tarkka 5 ja 10 mikrog:n kohdalla, kun taas säteittäinen venymä oli 77 % ja 64 % tarkka 5 ja 10 mikrog:n kohdalla.

**Tulos**

Ennustaako pieniannoksinen dobutamiinia sisältävä sydämen magneettikuvaus, johon liittyy sydänlihaksen venymäanalyysi, sydänlihaksen palautumiskykyä sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.3731**

Neutrofiilien jatkuva virtaaminen hengitysteihin on ominaista krooniselle hengitystieinfektiolle, ja se heikentää osaltaan keuhkojen toimintaa. Greliini on uusi kasvuhormonia (GH) vapauttava peptidi, jolla on potentiaalisia anti-inflammatorisia vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, voiko greliini vähentää neutrofiilipainotteista tulehdusta kroonista hengitystieinfektiota sairastavien potilaiden hengitysteissä.", "Syntetisoitua greliiniä annettiin suonensisäisesti kolmen viikon ajan 7:lle kroonista hengitystieinfektiota sairastavalle kakektiselle potilaalle greliinin vaikutusten vahvistamiseksi hengitystieinfektioon ja ravitsemustilaan. Neutrofiilejä, neutrofiilituotteita ja tulehdussytokiineja ysköksessä käytettiin hengitystietulehduksen merkkiaineina. Seerumin proteiinipitoisuuksien muutoksia arvioitiin myös yhdessä plasman katekoliamiinipitoisuuksien kanssa. Liikunnan sietokykyä arvioitiin mittaamalla 6 minuutin kävelymatka ennen kolmen viikon greliinihoitoa ja sen jälkeen.", "Kolmen viikon greliinihoito vähensi neutrofiilien tiheyttä ja tulehdussytokiinien pitoisuuksia ysköksessä, vähensi plasman noradrenaliinipitoisuutta ja lisäsi kehon painoa, seerumin proteiinipitoisuutta ja 6 minuutin kävelymatkaa.

**Tulos**

Tukahduttaako greliinihoito neutrofiilipainotteisen tulehduksen kroonista hengitystieinfektiota sairastavien potilaiden hengitysteissä?

**Esimerkki 9.3732**

Viikon pienimmän uloshengityksen huippuvirtauksen (PEF), joka ilmaistaan prosentteina suurimmasta PEF:stä (Min%Max PEF), on raportoitu olevan indeksi, joka korreloi läheisimmin hengitysteiden yliherkkyyden (AHR) kanssa astmaatikoilla. Sekä hengitysteiden kaliiperin vaihtelua että ilmavirran rajoittumista pidetään kuitenkin astman fysiologisina ominaisuuksina, jotka liittyvät läheisesti AHR:ään. Tarkka indeksi, joka osoittaa AHR:n asteen, voidaan saada yhdistämällä hengitysteiden epävakauden indeksi ja hengitysteiden kaliiperia kuvaavat parametrit.", "Mukaan otettiin yhdeksänkymmentäkaksi steroidivapaata ja kaksikymmentäkahdeksan steroidilla hoidettua astmapotilasta. Spirometriasta ja PEF-seurannasta saatujen fysiologisten parametrien avulla tutkittiin, mitkä indeksit korreloivat tarkasti inhalaatiokokeella mitatun hengitysteiden reagointikyvyn kanssa.", "Vaikka metakoliinikynnys oli yhteydessä kaikkiin parametreihin, jotka edustavat hengitysteiden kaliberia ja labiliteettia, Min%Max PEF:llä oli voimakkain korrelaatio AHR:n kanssa. Kun Min%Max PEF mukautettiin hengitysteiden geometrisilla tekijöillä, Min%Max PEF:n normalisointi pakotetulla uloshengitystilavuudella sekunnissa prosentteina ennustetusta arvosta (%FEV(1)) paransi Min%Max PEF:n ja AHR:n välistä yhteyttä.

**Tulos**

Onko uloshengityksen huippuvirtauksen vaihtelu, joka on mukautettu pakotetulla uloshengitystilavuudella sekunnissa, hyvä indeksi hengitysteiden reaktiivisuudelle astmaatikoilla?

**Esimerkki 9.3733**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan sosiaalisten tekijöiden, television katselun aikaisen ruoankäytön ja television katselun kokonaismäärän välistä suhdetta ja sitä, miten nämä tekijät ovat yhteydessä painoindeksiin, kun otetaan huomioon perhetekijöiden ja sosiaalisten tekijöiden rooli väestöpohjaisessa syntymäkohortissa, joka koostuu esikouluikäisistä lapsista Québecistä (Kanada).", "Analyysit tehtiin käyttäen tietoja Québecin lasten kehityksen pitkittäistutkimuksesta (Longitudinal Study of Child Development in Québec (1998-2002) (LSCDQ). Tutkimuksessa seurataan edustavaa otosta (n 2103) vuonna 1998 Kanadan Québecin maakunnassa syntyneistä lapsista. Ravitsemustilan arviointi tehtiin 1549:lle 4,5-vuotiaalle lapselle, ja siihen sisältyi 24 tunnin ruokavaliomuistio, syömiskäyttäytymistä ja television katselua koskeva kyselylomake sekä lasten pituuden ja painon mittaaminen. Tilastolliset analyysit suoritettiin.", "Lähes neljännes lapsista söi vähintään kaksi kertaa päivässä television ääressä. Lapsilla, jotka söivät välipaloja televisiota katsoessaan päivittäin, oli korkeampi BMI kuin lapsilla, jotka tekivät niin harvemmin. Lapset, jotka söivät välipaloja television ääressä joka päivä tai joitakin kertoja viikossa, söivät enemmän hiilihydraatteja (yhteensä), enemmän rasvaa ja vähemmän proteiinia, vähemmän hedelmiä ja vihanneksia ja joivat virvoitusjuomia useammin kuin lapset, jotka eivät koskaan syöneet välipaloja television ääressä.

**Tulos**

Ovatko sosiaaliset tekijät ja television käyttö aterioiden ja välipalojen aikana yhteydessä korkeampaan BMI:hen esikouluikäisten lasten keskuudessa?

**Esimerkki 9.3734**

Analysoida solujen elinkelpoisuutta ja morfologiaa primaarisissa soluviljelmissä CD133-immunomerkityistä ja lajitelluista soluista, jotka on saatu eturauhasen hyvänlaatuisesta liikakasvusta (BPH) kärsivien potilaiden epiteelistä.", "Viideltä potilaalta saadut solut jaettiin kahteen fraktioon. Ensimmäistä fraktiota (CD133+/CD133-) kasvatettiin DMEM:ssä, jossa oli 10 % FBS:ää. Toinen fraktio sekoitettiin CD133-mikrohelmiin ja jaettiin immunomagneettisesti CD133+- ja CD133-fraktioihin. Näitä soluja kasvatettiin ja seurattiin 2 viikon ajan. Solut värjättiin Annexin V FITC/propidiumjodidi -värjäyksellä.", "Seitsemänkymmentä CD133+/CD133- viljelyä, kolmekymmentäyksi CD133+ ja kolmekymmentäyksi CD133- solua, perustettiin. CD133+/CD133- ja CD133+-solujen määrä kasvoi 5-kertaiseksi ja 3-kertaiseksi 2 viikon kuluttua. CD133+/CD133- ja CD133+-monokerroksilla oli epiteelin kaltainen morfologia ja sytokeratiinin ilmentyminen. CD133- viljelmät romahtivat. Solujen elinkelpoisuus CD133+- ja CD133- populaatioissa oli 90,1-/+6,3 % ja 24,3-/+6,2 %. Apoptoottinen indeksi oli 9,0-/-/+6,1 % ja 28,5-/+23,8 % CD133+- ja CD133- viljelmissä.

**Tulos**

Ovatko progenitorisolut vastuussa ihmisen eturauhasen epiteelin primaariviljelmien muodostumisesta?

**Esimerkki 9.3735**

Patologiset todisteet tukevat pro- ja anti-inflammatorisen sytokiiniverkoston mahdollista roolia tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) patogeneesissä. Lisäksi asiaan liittyvät tutkimukset viittaavat siihen, että sytokineihin liittyvillä geeneillä on mahdollisesti osuutta IBD-alttiuteen. Tässä tutkimuksessa arvioimme anti-inflammatorisen interleukiini-10-geenin (IL10) vaikutusta haavaiseen paksusuolitulehdukseen (UC).", "IL10-promoottorin kaksi funktionaalista yksittäisen nukleotidin polymorfismia (-1082 G/A, -819 T/C) määritettiin 203 italialaisen sporadisen UC-potilaan ja 391 kontrollihenkilön IL10-promoottorissa käyttäen korkearesoluutioista sulatusanalyysiä.', '-1082A -alleelin frekvenssi oli merkitsevästi korkeampi UC-potilailla kuin kontrolleilla (p=0,00003); myös -1082-genotyypin frekvenssit erosivat merkitsevästi UC-potilaiden ja kontrollien välillä (p=0,0001). -819 T/C:n alleeli- ja genotyyppifrekvenssit eivät olleet merkittävästi yhteydessä UC:hen. Lisäksi haplotyyppien -1082A/-819C ja -1082A/-819T, joiden promoottoriaktiivisuuden on raportoitu olevan alhaisempi, frekvenssit olivat merkittävästi korkeammat UC-potilailla kuin kontrolleilla (p=0,0004). Sukupuolen mukaan jaoteltuna havaitsimme merkitsevän eron -1082A alleelin (p=0,00004) ja genotyypin (p=0,0002) frekvensseissä vain naispuolisten UC-potilaiden ja kontrollien välillä; sama tulos saatiin myös -1082A/-819C- ja -1082A/-819T-haplotyyppien osalta (p=0,0006).

**Tulos**

Vaikuttavatko interleukiini-10:n promoottoripolymorfismit alttiuteen sairastua haavaiseen paksusuolitulehdukseen sukupuolisidonnaisesti?

**Esimerkki 9.3736**

Määritettiin fosforodiamidaattimorfoliini-oligomeerien (PMO) ja peptidikonjugoitujen PMO:iden (PPMO) antiviraalinen aktiivisuus AG129-hiirillä, jotka infektoitiin denguevirus 2:lla (DENV-2).", "Antisense PMO ja PPMO suunniteltiin DENV:n genomisen RNA:n 5'-terminaalista aluetta (5'SL) tai 3'-syklisoitumissekvenssialuetta (3'CS) vastaan, ja niitä annettiin AG129-hiirille ennen ja/tai jälkeen DENV-2-infektion. Lisäksi suoritettiin soluviljelyarviointeja, joiden tarkoituksena oli määrittää PPMO:n optimaalinen pituus, sekä PPMO:n farmakokineettisiä ja toksisuusanalyysejä.", "Mock-käsitellyt AG129-hiiret elivät 9-17 päivää sen jälkeen, kun ne oli vatsakalvon sisäisesti (ip) infektoitu 10(4)-10(6) pfu:lla DENV-2:ta (kanta Uusi-Guinea C). 5'SL- tai 3'CS PPMO:n antaminen vatsansisäisesti ennen DENV-infektiota ja sen jälkeen lisäsi keskimääräistä elossaoloaikaa jopa 8 päivää. Eläimet, jotka saivat ainoastaan infektion jälkeistä PPMO-hoitoa, eivät hyötyneet merkittävästi. Soluviljelytutkimukset osoittivat, että 22-24 emäksen pituiset PPMO:t tuottivat huomattavasti suurempia DENV-titterin vähennyksiä kuin PPMO:t, jotka olivat joko lyhyempiä tai pidempiä. Farmakokineettinen ja toksikologinen analyysi ei-infektoituneilla eläimillä osoitti, että yhdeksän peräkkäistä kerran päivässä annettua ip-hoitoa 10 mg/kg PPMO:ta johti suuriin PPMO-pitoisuuksiin maksassa ja aiheutti vain vähän vaikutusta yleisterveyteen.

**Tulos**

Lisääkö AG129-hiirten käsittely antisense-morfolino-oligomeereillä eloonjäämisaikaa dengue 2 -viruksen aiheuttaman haasteen jälkeen?

**Esimerkki 9.3737**

Tutkittiin, miten takautuvan kurkunpään hermon (RLN) tunnistaminen vaikuttaa komplikaatioihin täydellisen tyroideektomian ja lobektomian jälkeen.", "Yhteensä 134 peräkkäistä potilasta, joille tehtiin täydellinen tyroideektomia tai kilpirauhasen lobektomia tammikuun 2003 ja marraskuun 2004 välisenä aikana, tutkittiin takautuvasti. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään: RLN tunnistettiin (ryhmä A) tai ei tunnistettu (ryhmä B). Näitä kahta ryhmää verrattiin RLN-vamman ja hypokalsemian osalta.", "Ryhmässä A potilaiden ja riskihermojen määrä oli 71 ja 129 ja ryhmässä B 63 ja 121.", "Ryhmässä B potilaiden ja riskihermojen määrä oli 71 ja 129. RLN-vamma oli ryhmässä A (0) merkitsevästi pienempi kuin ryhmässä B (5 [7,9 %]) potilasta, 7 [5,8 %] hermoa) potilaiden lukumäärän (P=0,016) ja riskihermojen lukumäärän (P=0,006) osalta. Tilapäistä hypokalsemiaa oli merkittävästi enemmän ryhmässä A kuin ryhmässä B (14 [24,1 %] vs. 6 [10,3 %], P=0,049). Pysyviä komplikaatioita oli ryhmässä B merkittävästi enemmän kuin ryhmässä A (13 [20,6 %] vs. 4 [5,6 %], P=0,009).

**Tulos**

Onko totaalinen tyreoidektomia turvallisempi, jos kurkunpään hermo tunnistetaan?

**Esimerkki 9.3738**

Epilepsian ja autismin välisestä yhteydestä on raportoitu jatkuvasti, ja esiintyvyys vaihtelee suuresti. Tämä saattaa johtua näytteiden heterogeenisuudesta iän, liitännäissairauksien, sukupuolen ja älyllisen kehitysvammaisuuden suhteen. Tavoitteenamme oli verrata epilepsian esiintyvyyttä 1) autistisilla potilailla, joilla on kehitysvamma ja autistisilla potilailla, joilla ei ole kehitysvammaisuutta, ja 2) miespuolisilla ja naispuolisilla autistisilla potilailla.", "Tarkastelimme kaikkia autismia ja epilepsiaa koskevista julkaistuista raporteista (1963-2006) saatavilla olevia tietoja ja teimme 10 ja 14 tutkimuksen meta-analyysin arvioidaksemme epilepsian suhteellista riskiä (RR) autismissa kehitysvammaisuuden ja sukupuolen mukaan. Yhdistettyihin ryhmiin kuului 2112 (627 potilasta, joiden ÄO oli > tai = 70, 1485 potilasta, joiden ÄO oli < 70) ja 1530 (1191 miestä, 339 naista) potilasta.", "ÄO:n mukaan suhteellisessa riskissä (RR) oli suuri ero, ja useammilla autistisilla potilailla, joilla oli älykkyysosamääritelmä, esiintyi epilepsiaa (RR = 0,555; 95 %:n luottamusväli: 0,42 - 0,73; p < 0,001)". Epilepsian yhdistetty esiintyvyys oli 21,5 % autistisilla henkilöillä, joilla oli ID, ja 8 % autistisilla henkilöillä, joilla ei ollut ID. Sukupuolen mukaan määräytyvässä RR:ssä oli suuri ero, joka suosi epilepsian samanaikaista esiintymistä autistisilla tytöillä (RR = 0,549; 95 %:n CI: 0,45- 0,66; p < 0,001). Epilepsian kanssa samanaikaisen autismin miesten ja naisten suhde oli lähes 2:1, kun taas autismin ilman epilepsiaa miesten ja naisten suhde oli 3,5:1.

**Tulos**

Liittyykö autismin kirjon epilepsia älylliseen kehitysvammaisuuteen ja sukupuoleen : näyttöä meta-analyysistä?

**Esimerkki 9.3739**

Analysoimme eri EEG-kaistojen funktionaalisia kytkentäkuvioita valveillaolon ja unen aikana (eri univaiheet ja syklinen vuorotteleva kuvio (CAP) -tilanteet) käyttäen graafiteoriasta johdettuja käsitteitä.", "Arvioimme EEG-kaistojen synkronoinnin alueellisia kuvioita kaikkien mahdollisten elektrodiparien (19) välillä, jotka on sijoitettu 10 nukkuvan terveen nuoren normaalin koehenkilön päänahkaan, käyttäen kahta graafiteoreettista toimenpidettä: klusterointikerrointa (Cp) ja tyypillistä polun pituutta (Lp). Mitat saatiin valveillaolon ja eri univaiheiden/CAP-olosuhteiden aikana todellisista EEG-kytkentäverkoista ja satunnaistetuista kontrolliverkoista (korvaavista) (Cp-s ja Lp-s).", "Löysimme Cp:n ja Lp:n arvoja, jotka olivat yhteensopivia pienen maailman verkko-organisaation kanssa kaikissa univaiheissa ja kaikilla EEG-kaistoilla. Kaikilla alle 15 Hz:n taajuusalueilla nämä piirteet lisääntyivät unen aikana (ja erityisesti CAP-A-vaiheiden aikana) verrattuna heräämiseen.

**Tulos**

Siirtyykö eri EEG-kaistojen toiminnallinen kytkeytyneisyys kohti pienen maailman verkko-organisaatiota unen aikana?

**Esimerkki 9.3740**

Allogeenisen verensiirron jälkeisen verensiirtoon liittyvän immunomodulaation (TRIM) mahdollisiksi syiksi on ehdotettu useita mekanismeja. Jos yksi näistä mekanismeista, immuniteetin ja tulehduksen välittäjäaineiden ("biologisen vasteen modifioijat" [BRM]) vapautuminen hajoavista verisoluista verituotteiden varastoinnin aikana, todella aiheuttaa TRIM:n, sitä pitäisi periaatteessa esiintyä myös autologisen verensiirron jälkeen. Näin ollen autologisen veren leukoosin vähentämisen ennen varastointia pitäisi pystyä estämään TRIM:n kliiniset seuraukset autologisen verensiirron jälkeen.", "Tätä hypoteesia tutkittiin monikeskuksisessa, satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa. Yhteensä 1089 potilasta, joille oli suunniteltu lonkan tekonivelleikkaus ja jotka olivat oikeutettuja preoperatiiviseen autologiseen verenluovutukseen, satunnaistettiin saamaan autologista kokoverta (AWB) joko muokkaamattomana tai leukoredusoituna, kun verensiirto oli aiheellinen.", "Ensisijainen tutkimustulos eli postoperatiivisten infektioiden kokonaismäärä (17.3 % vs. 17,6 %, p = 0,59), eikä useat toissijaiset tulokset, kuten sairaalassaoloajan mediaanipituus (14 päivää vs. 14 päivää, p = 0,17), erosivat merkittävästi ryhmien välillä riippumatta siitä, analysoitiinko niitä intention-to-treat-periaatteen mukaisesti vai "kuten käsiteltiin".

**Tulos**

Eikö autologisen kokoveren leukodepletio vaikuta perioperatiivisten infektioiden määrään ja sairaalassaoloajan pituuteen?

**Esimerkki 9.3741**

Tekijöitä, jotka vaikuttavat alloimmunisaatioon siirretyille punasoluille, ei tunneta hyvin. Olemme hiljattain raportoineet hiirimallin avulla, että RBC-alloimmunisaatio tehostuu, kun vastaanottajaa käsitellään viruksen kaltaisella polyinosiinipolysytidyylihapolla (poly(I:C)). Selvittääksemme, lisääkö myös erilainen tulehduksen alatyyppi RBC-alloimmunisaatiota, tutkimme bakteeriendotoksiinin lipopolysakkaridin (LPS) vaikutuksia alloimmunisaatioon.", "Hiiriä käsiteltiin poly(I:C:llä) tai LPS:llä; valikoiduissa kokeissa naiivien antigeenispesifisten CD4+ T-solujen esiasteiden tiheyttä lisättiin käyttämällä T-solureseptorilla transgeenisistä hiiristä peräisin olevia T-soluja. Vastaanottajille annettiin verensiirtona leukodedusoituja RBC-verrokkirakkuloita, jotka ilmentävät kalvoon sidottua kananmunan lysotsyymiantigeenia (mHEL), ja alloimmunisaatio mitattiin anti-HEL-immunoglobuliini G -vasteiden avulla käyttäen entsyymisidonnaista immunosorbenttimääritystä ja virtaussytometristä ristiintunnistusta. Kostimulatoristen molekyylien ilmentymistä tutkittiin antigeeniä esittelevissä soluissa (APC) virtaussytometrialla.", "APC:iden kostimulatoristen molekyylien ilmentyminen lisääntyi joko poly(I:C)- tai LPS-käsittelyn jälkeen. Toisin kuin poly(I:C)-käsittelyn jälkeen havaittu RBC:n alloimmunisaation voimistuminen, LPS ei ainoastaan lisännyt vaan myös aktiivisesti tukahdutti alloimmunisaatiota, vaikka mHEL-spesifisten CD4+ T-solujen määrä oli lisääntynyt (p < 0,001 LPS vs. kontrolli).

**Tulos**

Vaikuttavatko eri Tollin kaltaiset reseptoriagonistit eri tavoin alloimmunisaatioon verensiirron yhteydessä siirretyille punasoluille?

**Esimerkki 9.3742**

Ionisoivaa säteilyä kestävät bakteerit (IRRB) osoittavat yllättävää kykyä sopeutua ionisoivaan säteilyyn ja kuivumiseen. Positiivisella darwinistisella valinnalla odotetaan olevan tärkeä rooli tässä ominaisuudessa, mutta tällä hetkellä ei ole saatavilla tietoja positiivisen sopeutumisvalinnan roolista ionisoivan säteilyn vastustuskyvyssä ja kuivumisen sietokyvyssä. Analysoimme neljä tunnettua IRRB:n (Deinococcus geothermalis, Deinococcus radiodurans, Kineococcus radiotolerans ja Rubrobacter xylanophilus) genomisekvenssiä selvittääksemme positiivisen darwinistisen valinnan roolin ionisoivan säteilyn vastustuskyvyn ja kuivumisen sietokyvyn evoluutiossa.", "Käytimme MultiParanoid- ja DnaSP-ohjelmia päättellessämme ortologien joukkoja, jotka ovat potentiaalisesti kehittyneet positiivisen darwinistisen valinnan seurauksena IRRB:ssä. Huomasimme, että positiivinen valinta kohdistuu 689 IRRB:n ortologisarjaan. Näistä 58 ortologisarjaa puuttuu ionisoivalle säteilylle herkissä bakteereissa (IRSB: Escherichia coli ja Thermus thermophilus). Merkittävin havainto on, että kaikki IRRB:n DNA:n korjauksen perusgeenit, toisin kuin monet niiden ortologit IRSB:ssä, ovat positiivisen valinnan kohteena.

**Tulos**

Onko DNA:n peruskorjauskoneisto positiivisen valinnan kohteena ionisoivaa säteilyä kestävissä bakteereissa?

**Esimerkki 9.3743**

Paikallisen alipaineen (TNP), jota käytetään laajalti haavanhoidossa, tiedetään stimuloivan haavan reunan verenkiertoa, granulaatiokudoksen muodostumista, angiogeneesiä ja revaskularisaatiota. Olemme aiemmin osoittaneet, että -50 mmHg:n TNP:n soveltaminen sydänlihakseen lisää merkittävästi mikrovaskulaarista verenkiertoa alla olevassa kudoksessa. Olemme myös osoittaneet, että sydänlihaksen TNP-tasot välillä -75 mmHg ja -150 mmHg eivät aiheuta mikrovaskulaarisia verenkierron muutoksia taustalla olevassa sydänlihaksessa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää -25 mmHg:n ja -50 mmHg:n TNP:n eroa mikroverenkierron vaikutuksessa normaalissa ja iskeemisessä sydänlihaksessa.", "Kuudelle sialle tehtiin mediaani sternotomia. Sydänlihaksen mikrovaskulaarinen verenkierto rekisteröitiin ennen TNP:n antamista ja sen jälkeen laser-Doppler-virtausmittauksella. Analyysit tehtiin ennen vasemman etummaisen laskevan valtimon (LAD) tukkeutumista (normaali sydänlihas) ja 20 minuutin LAD-tukkeutumisen jälkeen (iskeeminen sydänlihas).", "TNP -25 mmHg lisäsi merkitsevästi mikrovaskulaarista verenvirtausta sekä normaalissa (263.3 +/- 62,8 PU ennen, 380,0 +/- 80,6 PU TNP:n käytön jälkeen, \* p = 0,03) ja iskeemisen sydänlihaksen (58,8 +/- 17,7 PU ennen, 85,8 +/- 20,9 PU TNP:n käytön jälkeen, \* p = 0,04). TNP -50 mmHg lisäsi myös merkittävästi mikrovaskulaarista verenkiertoa sekä normaalissa (174,2 +/- 20,8 PU ennen TNP:n käyttöä 240,0 +/- 34,4 PU:iin TNP:n käytön jälkeen, \* p = 0,02) että iskeemisessä sydänlihaksessa (44,5 +/- 14,0 PU ennen TNP:n käyttöä 106,2 +/- 26,6 PU:iin TNP:n käytön jälkeen, \*\* p = 0,01).

**Tulos**

Verrataanko sydänlihaksen paikallisia alipainetasoja -25 mmHg ja -50 mmHg sikamallissa?

**Esimerkki 9.3744**

Krooniset tulehdustilat, kuten granuloomat, liittyvät angiogeneesiin. Masto-solut ovat tärkein solutyyppi, joka organisoi angiogeneesiä vapauttamalla granulaarista sisältöä. Siksi yhdisteitä, jotka pystyvät muokkaamaan syöttösolujen käyttäytymistä, voidaan pitää uutena farmakologisena lähestymistapana angiogeneesistä riippuvaisten tapahtumien hoitoon. Tässä tutkimuksessa testasimme selektiivisten kannabinoidireseptoriagonistien (CB-reseptoriagonistien) vaikutusta rotilla lambda-karrageenin aiheuttaman angiogeneesistä riippuvaisen granulooman muodostumisen mallissa.", "Granuloomat aiheutettiin lambda-karrageeniinilla kastetuilla pesusienillä, jotka istutettiin ihon alle urospuolisten Wistar-rottien selkään. Implantit poistettiin 96 tunnin kuluttua ja granulooman muodostuminen mitattiin (märkäpaino); angiogeneesi arvioitiin histologisella analyysillä ja hemoglobiinipitoisuuden mittauksella. Granulooman mastosoluja arvioitiin histologisesti ja RT-PCR- ja immunoblottausanalyysillä mastosoluista peräisin olevien proteiinien (rotan mastosoluproteaasi-5 (rMCP-5) ja hermokasvutekijä) osalta. Selektiivisiä CB1- ja CB2-reseptoriagonisteja(,) ACEA:ta ja JWH-015:tä (0,001-0,1 mg ml(-1)) annettiin paikallisesti vain kerran istutuksen yhteydessä.", "CB1- ja CB2-reseptoriagonistit vähensivät granulooman painoa ja verisuonistumista 96 tunnin kuluttua. Tämä hoito vähensi myös syöttösolujen lukumäärää ja aktivoitumista granulomatoottisessa kudoksessa. Erityisesti nämä yhdisteet estivät rMCP-5:n, uusien verisuonten itämiseen ja etenemiseen osallistuvan proteiinin, transkriptiota ja ilmentymistä.

**Tulos**

Vähentävätkö kannabinoidit granuloomaan liittyvää angiogeneesiä rotilla kontrolloimalla syöttösolujen proteaasi-5:n transkriptiota ja ilmentymistä?

**Esimerkki 9.3745**

Tupakoivat vanhemmat ovat tärkein passiiviselle tupakalle altistumisen lähde lapsuudessa. Vain muutamissa tutkimuksissa on arvioitu äidin tai isän lapsuuden tupakansavulle altistumisen vaikutusta keuhkoahtaumataudin kehittymiseen ja vaikeusasteeseen.", "Rekrytoimme n = 251 keuhkoahtaumatautipotilasta, joista n = 113 oli kliinisesti vakaita (ei pahenemisvaiheita enintään 24 vuoteen haastattelupäivästä taaksepäin laskettuna), ja - anamneesin mukaan - n = 138:lla oli ollut useampi kuin yksi pahenemisvaihe kyseisenä ajanjaksona. Lääkäri haastatteli kaikkia keuhkoahtaumatautipotilaita käyttäen strukturoitua kyselylomaketta, jossa selvitettiin tärkeimpiä terveystekijöitä, sosiaalista asemaa sekä vanhempien ja itsensä tupakointihistoriaa. Lisäksi mitattiin keuhkojen toiminta, ja samanaikaiset keuhkosairaudet suljettiin pois.", "Molemmat keuhkoahtaumatautiryhmät olivat vertailukelpoisia iän, sukupuolen, tupakoinnin historian sairauden alussa ja savukepakkausvuosien osalta. Potilaiden, joiden äidit tupakoivat lapsuudessa, keuhkojen toiminta-arvot olivat huonommat: FEV (1) 45,2 % vs. 54 % (p = 0,037). Tupakoimattomilla potilailla, joilla oli äidin tupakointihistoria, oli 7-kertainen pahenemisvaihe verrattuna potilaisiin, jotka eivät altistuneet passiiviselle tupakalle (p = 0,073). Isän tupakansavulle altistumisella ei ollut vaikutusta.

**Tulos**

Edistääkö [ Vanhempien tupakointi ja passiiviselle tupakalle altistuminen lapsuudessa keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheita ]?

**Esimerkki 9.3746**

Ennen kliinistä hoitoa ja kuljetuksen aikana kipua aiheuttavaa polvivammaa sairastaville potilaille tarjottu kipulääkehoito voi olla aivan riittämätöntä. Hypoteesimme on, että reisihermon salpaus analgesiaa varten voidaan antaa prekliinisissä olosuhteissa vammakohtaan ja että se lievittää kipua paremmin kuin suonensisäinen metamitsoli, jonka analgeettinen vaikutus on verrattavissa opioidien vaikutukseen.", "Alustavan kliinisen tutkimuksen jälkeen 52 potilasta satunnaistettiin tietokoneella laadittujen koodien mukaisesti; 26 potilasta sai reisihermon salpauksen ja 26 potilasta sai metamitsolia. Hoito aloitettiin vammakohdasta, ja kivun taso arvioitiin 100 mm:n visuaalisella analogia-asteikolla hoidon alussa ja lopussa.", "Kipu- ja ahdistuneisuuspisteet vähenivät merkittävästi puoleen reisihermon salpaajaryhmässä; perifeeristä vasokonstriktiota todettiin 26 potilaalla vammakohdassa ja se laski kuuteen potilaaseen sairaalaan saapuessa. Kaksi potilasta 26:sta salpaajaryhmän potilaasta ei hyötynyt hoidosta. Metamitsoliryhmässä kipu ja ahdistus eivät vähentyneet merkittävästi; vasokonstriktio jatkui kaikilla potilailla.

**Tulos**

Onko prekliinisesti annettu reisihermon salpaaminen kivun lievittämiseksi vakavassa polvitraumassa toteutettavissa ja tehokkaampi kuin suonensisäinen metamitsoli : satunnaistettu kontrolloitu tutkimus?

**Esimerkki 9.3747**

Adaptiivisella immuunijärjestelmällä näyttää olevan keskeinen rooli munasarjasyövän luonnollisessa kulussa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, vaikuttaako MHC-luokan I ilmentyminen tai p53-autovasta-aineiden (p53-Aab) esiintyminen sellaisten potilaiden tautispesifiseen eloonjäämiseen, jotka ilmentävät kasvainantigeeniä p53.", "P53:n ja MHC-luokan I ilmentymistä analysoitiin 329 potilaan munasarjasyövän kudoksissa immunohistokemiallisesti kudosmikrosiruja käyttäen. 233 potilaan osalta oli saatavilla hoitoa edeltäviä seeruminäytteitä, jotta p53-autovasta-aineiden esiintyminen voitiin tutkia ELISA-testillä. Tiedot yhdistettiin kliinispatologisiin parametreihin ja tautispesifiseen eloonjäämisikään.", "P53:n yliekspressiota, MHC-luokan I alaregulaatiota neoplastisissa soluissa ja seerumin p53-autovasta-aineita havaittiin 49,4, 38,9 ja 15,9 prosentilla potilaista. MHC-luokan I alaregulaatio p53:a yliekspressoivissa kasvaimissa korreloi 10 kuukautta lyhentyneeseen tautispesifiseen eloonjäämiseen univariaattisessa analyysissä (log-rank 4,10; p=0,043). p53-Aab korreloi vahvasti p53:n yliekspression kanssa (p<0,001), mutta ei vaikuttanut tautispesifiseen eloonjäämiseen.

**Tulos**

Väheneekö kasvainantigeeni p53:a yliekspressoivien munasarjasyövän potilaiden eloonjääminen, jos MHC-luokan I alaregulaatio tapahtuu?

**Esimerkki 9.3748**

Eturauhaspesifisen antigeenin nopeuden (PSAV) ja Gleasonin pistemäärän välisestä yhteydestä eturauhasen neulabiopsianäytteissä on raportoitu ristiriitaista näyttöä. Gleasonin pistemäärä on tärkeä ennusteellinen indikaattori eturauhassyöpää sairastaville miehille, ja nykykäytännössä se vaikuttaa usein hoitopäätöksiin. Tietojemme mukaan radikaalin eturauhasen poistonäytteessä olevan preoperatiivisen PSAV:n ja Gleasonin pistemäärän välistä suhdetta ei ole virallisesti osoitettu.", "Kaikkiaan 1049:llä radikaalin eturauhasen poiston saaneella miehellä oli tiedot PSAV:stä ja Gleasonin pistemäärästä. Tilastollinen analyysi suoritettiin, jotta voitiin tutkia preoperatiivisen PSAV:n ja eturauhasen Gleason-pisteytyksen sekä muiden kasvaimen epäsuotuisten ominaisuuksien välistä yhteyttä.", "Preoperatiivisen PSAV:n mediaani oli 0,84, 0,97 ja 1,39 ng/ml/y miehillä, joiden Gleason-pisteet olivat 6, 7 ja 8-10 (P = .05). Yli 2 ng/ml/y:n PSAV-arvo oli merkitsevästi yhteydessä eturauhasen poiston Gleason-pisteytykseen 7 tai enemmän yksimuuttuja- ja monimuuttuja-analyysissä. Lisäksi preoperatiivinen PSAV oli merkittävästi pienempi miehillä, joilla oli elimellisesti rajoittunut tauti (0,82 vs. 1,17 ng/ml/v, P = .002).

**Tulos**

Liittyykö pSA-nopeus gleason-pisteytykseen radikaalin eturauhasen poistonäytteessä : eturauhassyövän aggressiivisuuden merkkiaine?

**Esimerkki 9.3749**

Epidemiologiset tutkimukset yhdistävät ympäristön tupakansavulle altistumisen lapsuusiän astmaan.", "Tutkia, voidaanko ihmisillä astman kehittymistä edistävät erityiset patofysiologiset muutokset saada aikaan imeväisikäisillä apinoilla perinataalisen ympäristön tupakansavualtistuksen jälkeen.", "Rhesusmakakasiki-sikiöt/ -lapset altistettiin ympäristön tupakansavulle 1 mg/m(3) suspendoitujen hiukkasten kokonaismäärällä 50 päivän raskausajasta 2,5 kuukauden synnytyksen jälkeiseen ikään. Imeväisikäisistä apinoista mitattiin tulehduksellisia ja hermostollisia vasteita ETS-altistukselle.', 'Perinataalinen ETS-altistus voi aiheuttaa systeemisiä ja paikallisia vasteita, joihin kuuluu C5a:n ja aivoista peräisin olevan neurotrofisen tekijän plasman tasojen merkittävä nousu sekä proinflammatorisen sytokiinin TNF-alfa ja T(H)2-sytokiini IL-5:n, kemokiinin monosyyttikemoattraktanttiproteiini 1:n keuhko-ekspression ja keuhkoputkien epiteelin varrella olevien substanssi P-positiivisten hermosolujen tiheyden merkittävä lisääntyminen. Perinataalinen ETS-altistus lisäsi myös merkittävästi syöttösolujen, eosinofiilien, monosyyttien ja lymfosyyttien määrää imeväisikäisten apinoiden keuhkoissa. Lisäksi ex vivo -mittaukset osoittivat, että IL-4:n ja aivoista peräisin olevan neurotrofisen tekijän pitoisuudet PBMC:iden kasvatusnesteessä olivat merkittävästi lisääntyneet. Mielenkiintoista on, että tupakansavun tärkeänä komponenttina LPS:ää havaittiin sellaisten pikkuaapinoiden plasmassa, jotka olivat altistuneet perinataaliselle altistumiselle tupakansavulle. Sitä vastoin havaittiin myös perinataalisen ETS-altistuksen estävä vaikutus, joka liittyy alveolimakrofagien vähentyneeseen fagosytoivaan aktiivisuuteen ja merkittävästi vähentyneeseen hermokasvutekijän määrään bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä.

**Tulos**

Muuttaako perinataalinen ympäristön tupakansavulle altistuminen immuunivastetta ja hengitysteiden hermottumista kädellisillä pikkulapsilla?

**Esimerkki 9.3750**

Kanan kotiuttamisen uskotaan tapahtuneen Kaakkois-Aasiassa, erityisesti Indusin laaksossa. Intian punaisen viidakkokanan (Gallus gallus murghi) jättäminen pois aiemmista tutkimuksista on kuitenkin jättänyt suuren aukon tämän tärkeän linturyhmän sukulaisuuden ymmärtämisessä. Tässä tutkimuksessa käsittelimme tätä kysymystä analysoimalla 76 intialaista lintua, joihin kuului 56 G. g. murghi (RJF), 16 G. g. domesticus (kotieläinkana) ja 4 G. sonneratii (harmaa JF), käyttäen sekä mikrosatelliittimerkkejä että mitokondriaalisia D-silmukkasekvenssejä. Vertailimme myös intialaisten lintujen D-silmukkasekvenssejä GenBankista saatuihin 779 linnun D-silmukkasekvensseihin.", "Intialaisten lintujen mikrosatelliittimarkkerianalyysit osoittivat, että G. g. murghi -lajin sisällä keskimääräinen FST oli 0,126 ja G. g. domesticus -lajin sisällä 0,154, kun taas näiden kahden ryhmän välillä se oli yli 0,2.". Mikrosatelliittipohjaiset fylogeneettiset puut osoittivat, että G. g. domesticus erottuu selvästi G. g. murghista ja G. sonneratiiista. Mitokondriaaliseen DNA:han perustuvat epäsuhtajakauma-analyysit osoittivat alhaisemman Harpending's raggedness -indeksin sekä G. g. murghi -lajin (0,001515) että intialaisen G. g. domesticus -lajin (0,0149) linnuilla, mikä viittaa populaation laajentumiseen. Kun 855 linnun maailmanlaajuisten populaatioiden meta-analyysi suoritettiin käyttämällä mediaaniliitoksen haplotyyppiverkostoa, 43 intialaista G. g. domesticus -lajin lintua (19 haplotyyppiä) jakautui koko verkostoon jakamalla haplotyyppejä eri alkuperää olevien RJF-lintujen kanssa.

**Tulos**

Vahvistaako Intian punaisesta viidakkokanalasta saatu geneettinen todistusaineisto nykypäivän kanan moninkertaisen kesyttämisen?

**Esimerkki 9.3751**

Estrogeeni-progestageeni-oraalisen ehkäisypillerin käyttöön liittyy epänormaali rasva-aineenvaihdunta, heikentynyt glukoosinsieto ja verisuonikomplikaatioiden suuri esiintyvyys. OC:n käytön on osoitettu muuttavan foolihapon tarvetta. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää ravinnon foolihapon vaikutus OC:n aiheuttamaan heikentyneeseen glukoosinsietokykyyn ja poikkeavaan plasman lipidiprofiiliin Sprague-Dawley-rottien naarailla. Vehikkeli- ja OC-käsiteltyjä rottia ruokittiin 6 viikon ajan kontrolliruokavaliolla (750 mg foolihappoa/kg ruokavaliota), kun taas OC-käsiteltyjä foolihappopuutteisia (FD) rottia ruokittiin 6 viikon ajan foolihappopuutteisella ruokavaliolla (250 mg foolihappoa/kg ruokavaliota). OC:tä saavia rottia hoidettiin OC-steroidien yhdistelmällä (etinyyliestradioli ja norgestreeli) suun kautta. OC-hoito johti foolihappopuutosruokavaliota saavilla rotilla heikentyneeseen glukoosinsietokykyyn, vähentyneeseen suuren tiheyden lipoproteiinien (HDL) kolesterolipitoisuuteen ja lisääntyneeseen pienen tiheyden lipoproteiinien (LDL) kolesterolipitoisuuteen verrattuna kontrollirottiin. OC-hoito ei kuitenkaan johtanut heikentyneeseen glukoosinsietokykyyn tai häiriintyneeseen plasman lipidiprofiiliin rotilla, jotka saivat samaa foolihappotasoa kuin kontrolliryhmät. OC-hoito johti plasman 17-beeta-estradioli- ja testosteronipitoisuuksien merkittävään laskuun molemmissa ryhmissä. OC:n antaminen rotille, joiden ruokavalio oli foolihappopuutteinen, alensi merkittävästi HDL-kolesteroli- ja nosti LDL-kolesterolipitoisuuksia, kun taas plasman 17beta-estradioli- ja testosteronipitoisuudet olivat samanlaiset molemmissa OC:lla käsitellyissä ryhmissä.

**Tulos**

Heikentääkö vähäinen ruokavalion folaatti glukoosinsietokykyä ja plasman lipidiprofiilia suun kautta otettavilla ehkäisyvalmisteilla hoidetuilla rotilla?

**Esimerkki 9.3752**

TRPV4 (transientti reseptoripotentiaali vanilloidi-4) on osmoosille herkkä kanava, joka reagoi mekaaniseen stimulaatioon. Oletimme, että TRPV4:llä voisi olla merkitystä viskeraalisessa nokiseptiossa ja yliherkkyyden kehittymisessä.", "TRPV4:n ilmentymistä tutkittiin immunohistokemian ja käänteisen transkriptiopolymeraasiketjureaktion avulla. Kalsiumsignalointi- ja patch-clamp-tutkimukset tehtiin dorsaalijuuriganglion (DRG) neuroneissa, mikä vahvisti 4alfaPDD:n käytön selektiivisenä TRPV4-agonistina. TRPV4-aktivaation vaikutuksia viskeraaliseen nociceptioon arvioitiin hiirillä, jotka saivat intrakolonisesti TRPV4-agonistia (4 alfa-phorbol 12,13-didekanoaatti [4alphaPDD]), ja TRPV4-puutteellisilla hiirillä, joilla rekisteröitiin vatsalihaksen supistukset vasteena paksusuolen distentioon (CRD). TRPV4:n tai epäsuhtaisen pienen häiritsevän RNA:n (siRNA) selkärangan välisiä injektioita käytettiin spesifisesti alentamaan TRPV4:n ilmentymistä sensorisissa neuroneissa ja tutkimaan TRPV4:n roolia viskeraalisessa perusnociceptionissa tai proteaasiaktivoidun reseptorin 2 (PAR(2)) aktivoinnin aiheuttamassa viskeraalisessa yliherkkyydessä.', 'TRPV4-agonisti 4alphaPDD aktivoi spesifisesti kationisen virran ja kalsiumin sisäänvirtauksen DRG-neuronien paksusuolen projektioissa ja aiheutti annosriippuvaista viskeraalista yliherkkyyttä. TRPV4-kohdennetut, mutta ei epäsopivat siRNA-välikalvokäsittelyt vähensivät tehokkaasti basaalista viskeraalista nociceptiota sekä 4alphaPDD- tai PAR(2)-agonistin aiheuttamaa yliherkkyyttä. TRPV4-ligandin vaikutukset hävisivät TRPV4-puutteellisilla hiirillä.

**Tulos**

Onko transientti reseptoripotentiaali vanilloidi-4:llä merkittävä rooli viskeraalisissa yliherkkyysoireissa?

**Esimerkki 9.3753**

Useissa kokeellisissa tutkimuksissa on havaittu, että endotoksiinin aiheuttamia maksavaurioita sairastavilla potilailla glysiinihoito on parantanut hoitotuloksia, mutta sen molekyylimekanismia ei vielä täysin tunneta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida hypoteesia, jonka mukaan glysiini lieventää endotoksiinin aiheuttamaa maksavauriota vaikuttamalla endotoksiinin signaalinsiirtoon maksan makrofageissa.", "Endotoksiinin aiheuttaman maksavaurion eläinmalli luotiin ruiskuttamalla vatsansisäisesti hiirille 10 mg/kg endotoksiinia, jotka saivat esikäsittelyruokavaliota, jossa oli tai ei ollut 5 % (w/w) glysiiniä. Veri- ja maksanäytteitä otettiin maksan morfologian analysoimiseksi ja alaniiniaminotransferaasin, endotoksiinireseptorin Tollin kaltaisen reseptorin 4 (TLR4), tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) ja interleukiinin (IL)-10 pitoisuuksien määrittämiseksi eri ajankohtina injektion jälkeen. Glysiinin vaikutuksen tutkimiseksi maksan makrofageihin Kupffer-solut (KCs) eristettiin ja haastettiin LPS:llä (100 ng/ml) glysiinin (4 mmol/l) esikäsittelyn kanssa tai ilman sitä, ja TLR4:n, IL-10:n ja TNF-alfa:n ilmentymät määritettiin mRNA- ja proteiinitasolla. Ydintekijä-kappa B:n (NF-kappaB) DNA-sitoutumisaktiivisuus analysoitiin myös entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä.", "Ruokavalion sisältämä glysiini paransi merkittävästi endotoksemisten hiirten eloonjäämisnopeutta (P < .05), kun taas seerumin alaniiniaminotransferaasi- ja TNF-alfa-pitoisuudet pienenivät merkitsevästi eri ajankohtina (P < .05); IL-10-pitoisuudet kasvoivat (P < .05). Samanaikaisesti LPS:n aiheuttama maksakudosvaurio vaimeni morfologisen analyysin perusteella; IL-10:n eritys maksakudoksessa (P < .05) lisääntyi; ja TLR4:n ja TNF-alfan ilmentyminen maksakudoksessa väheni (P < .05). Näiden in vivo -kokeiden kanssa yhdenmukaisesti myös LPS-stimuloitujen KC:iden kohdalla havaittiin glysiinin esikäsittelyn aiheuttama IL-10:n tehostunut eritys ja TLR4:n ja TNF-alfa:n estynyt ilmentyminen. Glysiini esti myös merkittävästi NF-kappaB:n DNA-sitoutumisaktiivisuutta (P < .05).

**Tulos**

Vaimentaako glysiini endotoksiinin aiheuttamaa maksavauriota alentamalla TLR4-signalointia Kupffer-soluissa?

**Esimerkki 9.3754**

Useimmissa tutkimuksissa, joissa on arvioitu tarkkaavaisuushäiriön (ADD) toimeenpanotoimintoja, on havaittu puutteita tarkkaavaisuuden siirtämisessä joko Wisconsinin korttien lajittelutehtävällä (Wisconsin card sorting task) tai ulottuvuuden sisäisellä/ulottuvuusulottuvuusulottuvuudella (ID/ED). Prefrontaalisen aivokuoren vaurioituminen ihmisillä, kädellisillä ja jyrsijöillä heikentää ekstradimensionaalisia (ED) siirtoja. Mediaalisen prefrontaalisen aivokuoren noradrenerginen köyhtyminen rotilla riittää heikentämään tarkkaavaisuuden siirtymistä. Atomoksetiinin, selektiivisen noradrenaliinin (NE) takaisinoton estäjän, oletetaan tuottavan suotuisia vaikutuksia ADD-potilailla lisäämällä NE:n vapautumista prefrontaalisessa aivokuoressa.", "Arvioimme atomoksetiinin (0.0, 0.1, 0.3 ja 0.9 mg/kg/ml) systeemisen annon vaikutuksia normaaleilla ja noradrenergisesti vaurioituneilla (NE-LX) rotilla tarkkaavaisuusasetusten siirtoihin. Toistimme havainnot, jotka osoittavat, että NE-LX-rotat ovat valikoivasti heikentyneet ED-vuoroissa, mutta eivät peruutuksissa tai muissa erotteluissa.", "Atomoksetiini korjasi NE-LX-rottien tarkkaavaisuusasetusten siirtymishäiriöitä, mutta heikensi ED-suorituskykyä ei-lesioiduilla rotilla.

**Tulos**

Kumoaako atomoksetiini mediaalisen prefrontaalisen aivokuoren noradrenergisen deafferentaation aiheuttamat tarkkaavaisuushäiriöt?

**Esimerkki 9.3755**

Tutkitaan samanaikaisesti selektiivisen syklo-oksygenaasi-2:n (COX-2) estäjän ja klassisen ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen (NSAID) vaikutusta pro-inflammatoristen geenien ilmentymiseen vaikeaa polven nivelrikkoa sairastavien potilaiden rustossa ja viljellyissä OA:n aiheuttamissa ihmiskondrosyyteissä.", "Kolmen kuukauden pituinen kliininen tutkimus tehtiin 30 potilaalla, joilla oli vaikea polven nivelrikko ja joille oli suunniteltu polven tekonivelleikkaus. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään: celecoxibilla (CBX) hoidettuihin potilaisiin ja aceclofenacilla (ACF) hoidettuihin potilaisiin. OA-potilaat, jotka eivät halunneet hoitoa, toimivat kontrolliryhmänä. Leikkauksen jälkeen rusto käsiteltiin molekyylibiologisia tutkimuksia varten. Käytimme myös eri OA-potilaiden viljeltyjä kondrosyyttejä tutkiaksemme tulehduskipulääkkeiden vaikutuksia pro-inflammatoriseen geeniekspressioon soluissa, joita stimuloitiin interleukiini (IL)-1beta:lla.", "Sekä CBX että ACF estivät COX-2:n, mikrosomaalisen prostaglandiini E-syntaasi-1:n (mPGES-1:n) ja indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS:n) synteesiä OA-potilaiden nivelrustossa. Viljellyissä kondrosyyteissä molemmat NSAID:t vähensivät COX-2- ja mPGES-1-synteesiä sekä IL-1beta:n indusoimaa prostaglandiini E2:n (PGE2) vapautumista, kun taas typpioksidi- tai iNOS-synteesiin ei havaittu vaikutusta. OA-potilailla vain CBX vähensi tuumorinekroositekijä alfan ja IL-1beta:n ilmentymistä rustossa, kun taas molemmat tulehduskipulääkkeet vähensivät IL-1beta:n indusoimaa sytokiinisynteesiä viljellyissä OA-kondrosyyteissä.

**Tulos**

Vähentääkö pitkäaikainen tulehduskipulääkehoito suoraan COX-2:n ja mPGES-1:n tuotantoa nivelrustoisten potilaiden nivelrustossa?

**Esimerkki 9.3756**

Antiangiogeeninen tila on kuvattu potilailla, joilla on pre-eklampsia, pienen raskausajan (SGA) sikiöt ja sikiökuolema, ja muutokset verenkierrossa olevien angiogeenisten ja antiangiogeenisten tekijöiden pitoisuuksissa voivat edeltää useilla viikoilla pre-eklampsian ja SGA:n kliinistä tunnistamista. Geenideleetio-tutkimukset osoittavat, että verisuonten kehittyminen edellyttää valikoivaa ryhmää endoteelikasvutekijöitä, joihin kuuluvat verisuonten endoteelikasvutekijäperheen (VEGF) jäsenet sekä angiopoietiini-1 (Ang-1) ja angiopoietiini-2 (Ang-2), jotka molemmat ovat endoteelisolujen tyrosiinikinaasireseptorin Tie-2:n ligandeja. Näiden angiogeenisten tekijöiden on ehdotettu edistävän angiogeneesiä koordinoidusti ja toisiaan täydentävästi. Liukoinen Tie-2 (sTie-2) on Tie-2-reseptorin liukoinen muoto, joka on havaittavissa biologisissa nesteissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko preeklampsiapotilailla ja SGA-alkuisen vastasyntyneen synnyttäneillä äideillä muutoksia sTie-2:n pitoisuuksissa plasmassa.", "Tähän poikkileikkaustutkimukseen osallistui potilaita seuraavista ryhmistä: 1) ei-raskaana olevat naiset (n = 40), 2) normaaliraskaat naiset (n = 135), 3) preeklampsiapotilaat (n = 112) ja 4) SGA-alkuisen vastasyntyneen synnyttäneet potilaat (n = 53). Äidin plasman sTie-2-pitoisuudet mitattiin herkällä immunomäärityksellä. Analysoinnissa käytettiin ei-parametrisia tilastoja.", "(1) Äidin sTie-2-plasmapitoisuuden mediaani oli alhaisempi normaaleilla raskaana olevilla naisilla kuin ei-raskaana olevilla naisilla [mediaani 16,0 ng/ml (vaihteluväli 5,0-71,6) vs. mediaani 20,7 ng/ml (vaihteluväli 10,8-52,4), vastaavasti; p = 0,01)). (2) Plasman sTie-2-pitoisuudet muuttuivat normaalissa raskaudessa merkittävästi raskausajan funktiona. (3) Preeklampsiapotilailla ja niillä, jotka synnyttivät SGA-alkuisia vastasyntyneitä, äidin plasman sTie-2-pitoisuuden mediaani oli alhaisempi kuin niillä, joilla oli normaali raskaus [preeklampsia: mediaani 14.9 ng/ml (vaihteluväli 4,9-67,3); SGA: mediaani 10,9 ng/ml (vaihteluväli 5,1-29,1); normaali raskaus: mediaani 16,0 ng/ml (vaihteluväli 5,0-71,6); p = 0,048 ja p < 0,001, vastaavasti]. (4) Potilailla, joilla oli SGA-alkuisia vastasyntyneitä, sTie-2:n mediaanipitoisuus plasmassa oli alhaisempi kuin potilailla, joilla oli pre-eklampsia [mediaani 10,9 ng/ml (vaihteluväli 5,1-29,1) vs. mediaani 14,9 ng/ml (vaihteluväli 4,9-67,3), vastaavasti; p < 0,001]. (5) Potilailla, joilla oli varhain alkanut pre-eklampsia (<tai=34 viikkoa), sTie-2-pitoisuudet olivat pienempiä kuin naisilla, joilla oli myöhään alkanut pre-eklampsia (>34 viikkoa) delta-arvojen mediaani: -0,13 ng/ml (vaihteluväli -0,47-0,58) vs. delta-arvojen mediaani: -0,09 ng/ml (vaihteluväli: -0,60-0,58); p = 0,043]. Sen sijaan äidin plasman sTie-2-pitoisuudessa ei ollut merkittäviä eroja vaikeasta ja lievästä pre-eklampsiasta kärsivien naisten välillä (p = 0,6).

**Tulos**

Liittyvätkö preeklampsia ja pieni raskausaika angiogeneesiin osallistuvan tekijän, liukoisen Tie-2:n, pienentyneisiin pitoisuuksiin?

**Esimerkki 9.3757**

Los Angeles Motor Scale (LAMS) on lyhyt 3-osainen aivohalvauksen vaikeusasteen arviointimittari, joka on suunniteltu sairaalaa edeltävään ja päivystyspoliklinikan käyttöön.", "LAMS ja NIHSS pisteytettiin alle 12 tuntia kestäneillä akuuteilla etukierron iskeemisillä aivohalvauspotilailla. Aivohalvauksen vakavuusluokitukset korreloivat CTA:ssa, MRA:ssa ja katetriangiografiassa havaittujen kohdunkaulan ja aivojen verisuonten tukkeumien kanssa. Vastaanottajan toimintakäyriä, c-tilastoja ja todennäköisyyssuhteita käytettiin arvioitaessa aivohalvauksen vakavuusluokitusten ennustearvoa verisuonten tukkeutumisen suhteen.", "119 potilaan joukossa keski-ikä oli 67 (+/-18), 45 % oli miehiä. Aika aivohalvauksen alkamisesta päivystykseen saapumiseen oli keskimäärin 190 minuuttia (vaihteluväli 10-660). Pysyviä suurten verisuonten tukoksia (PLVO) oli 62 prosentilla potilaista. Aivohalvauksen vaikeusaste oli korkeampi potilailla, joilla oli verisuonitukos, mediaani 5 (IQR 4-5) verrattuna 2:een (IQR 1-3). Vastaavasti NIHSS:n aivohalvauksen vaikeusaste oli korkeampi PLVO-potilailla, 19 (14-24) verrattuna 5:een (3-7). ROC-käyrät osoittivat, että LAMS oli erittäin tehokas tunnistamaan potilaat, joilla oli PLVO, c-statistiikka 0,854. Optimaalisella kynnysarvolla 4 tai korkeammalla LAMS-pisteet osoittivat herkkyyttä 0,81, spesifisyyttä 0,89 ja kokonaistarkkuutta 0,85. LAMS:n suorituskyky oli verrattavissa NIHSS:n suorituskykyyn (c-statistiikka 0,933). Positiivinen todennäköisyyssuhde, joka liittyy LAMS-pisteisiin > tai = 4, oli 7,36 ja negatiivinen todennäköisyyssuhde 0,21.

**Tulos**

Tunnistetaanko lyhyellä sairaalahoitoa edeltävällä aivohalvauksen vakavuusasteikolla iskeemiset aivohalvauspotilaat, joilla on jatkuvia suuria valtimotukoksia?

**Esimerkki 9.3758**

Se, että tietyillä verisuonilla saattaa olla niin sanottu geometrinen ateroskleroosiriski, perustuu oletuksiin, joiden mukaan häiriintyneen virtauksen yksilöiden väliset vaihtelut ovat suuria ja häiriintyneen virtauksen ja luumenin geometrian välillä on suora yhteys. Näitä usein epäsuoria oletuksia testattaessa tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, voidaanko ateroskleroosin paikallisten riskitekijöiden tutkimuksissa todellakin tukeutua häiriintyneen virtauksen geometrisiin sijaismarkkereihin.", "Computational fluid dynamics simulations was performed on carotid bifurcation geometries derived from MRI of 25 young adults. Häiriintynyt virtaus määriteltiin pinta-alana, joka altistuu matalalle ja värähtelevälle leikkaukselle yli objektiivisesti määriteltyjen raja-arvojen. Häiriintyneen virtauksen yksilöiden väliset vaihtelut suhteutettiin kuvantamisen ja geometrisen rekonstruktion epävarmuuksien vaikutuksiin. Häiriintyneen virtauksen ja erilaisten geometristen tekijöiden välisiä suhteita testattiin moninkertaisella regressiolla.", "Häiriintyneen virtauksen suhteellisen suuret vaihtelut havaittiin 50 verisuonen välillä. Moninkertainen regressio osoitti merkitsevän (P<0,002) yhteyden häiriintyneen virtauksen ja sekä proksimaalisen pinta-alasuhteen (beta noin 0,5) että haarautumisen mutkaisuuden (beta noin -0,4) välillä, mutta ei haarautumiskulman, tasaisuuden tai distaalisen pinta-alasuhteen välillä. Näiden tulosten osoitettiin olevan riippumattomia virtausolosuhteita koskevista oletuksista sekä häiriintyneen virtauksen indikaattorin ja kynnysarvon valinnasta.

**Tulos**

Ennustaako kaulavaltimon haarautuman geometria sen altistumista häiriintyneelle virtaukselle?

**Esimerkki 9.3759**

Veri-aivoesteen vuodot voidaan havaita postkontrastivahvistetuissa T1-painotteisissa magneettikuvauksissa. Vaikka veri-aivoesteen varhaiset häiriöt näyttävät olevan tärkeä riskitekijä kudosplasminogeeniaktivaattoriin liittyville verenvuodoille jyrsijöillä, niiden esiintyvyydestä ja seurauksista ihmisen aivohalvauksessa tiedetään vain vähän.", "Tämä on retrospektiivinen analyysi prospektiivisesti kerätystä aivohalvaustietokannasta viimeisten 6 vuoden ajalta. 52 potilaalle oli tehty multimodaalinen magneettikuvaus (mukaan lukien diffuusiopainotteinen, perfuusiopainotteinen ja kontrastin jälkeinen T1-painotteinen magneettikuvaus veri-aivoesteen muutosten havaitsemiseksi) välittömästi ennen systeemistä trombolyysia ja 48 potilaalle mediaanina 30 minuutin (interkvarttiiliväli 30-60 minuuttia) kuluessa rekombinanttiplasminogeeniaktivaattorihoidon jälkeen. Oireisen verenvuodon (SICH) esiintyvyys, joka määriteltiin minkä tahansa parenkymaalisen verenvuodon esiintyvyydeksi, joka johti potilaan kliinisen tilan heikkenemiseen, oli yhteydessä useisiin kliinisiin ja kuvantamismuuttujiin, mukaan lukien varhaiset veri-aivoesteen muutokset.", "Kaiken kaikkiaan SICH havaittiin 9 (9 %) potilaalla, ja näistä kaksi kuoli. Vaikka veri-aivoesteen muutoksia ei ollut havaittavissa ennen trombolyysia, kolmella potilaalla 48:sta (6,25 %) havaittiin parenkymaalinen gadoliniumin vahvistuminen alkuperäisen infarktin alueilla kudosplasminogeeniaktivaattorihoidon jälkeen. Kaikille kolmelle potilaalle kehittyi SICH-alueille, jotka vastasivat tehostumisalueita. Parenkymaalisen tehostuman esiintyminen oli merkitsevästi yhteydessä SICH:iin (P<0,01), kun taas muut kliiniset ja kuvantamismuuttujat eivät ennustaneet SICH:iä tässä sarjassa.

**Tulos**

Ennustaako veri-aivoesteen varhainen häiriö trombolyyttisen hoidon jälkeen verenvuotoa akuuttia aivohalvausta sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.3760**

Dendriittisten solujen osapopulaatioiden osuus ihossa on tärkeä atooppisen ihottuman vaikeusasteen kannalta, koska paikallinen takrolimuusihoito johtaa tulehduksellisten dendriittisten epidermissolujen nopeaan vähenemiseen, kun taas Langerhanin solut (LC) ovat vallitsevia parantuneissa kohdissa.', 'Arvioitiin takrolimuusin ja TGF-beta1:n vaikutuksia LC-solujen erilaistumiseen ja ajatusta siitä, että takrolimuusi vääristää epidermiksen esiasteiden erilaistumista LC-soluiksi.', 'Analysoitiin LC-merkkiaineiden, MHC:n ja kustannusmuistuttavien molekyylien esiintymistä ja monosyyttiperäisten LC-solujen T-soluja stimuloivaa kykyä. Atooppista ihottumaa sairastavien potilaiden ihonäytteitä arvioitiin immunofluoresenssimikroskopialla ennen takrolimuusihoitoa ja sen jälkeen. Ihosolujen TGF-beeta-tuotanto analysoitiin.", "Takrolimuusi ja TGF-beeta1 vaikuttavat synergisesti LC-solujen syntyyn ja CD40:n, CD80:n, CD86:n, CD83:n ja MHC II:n ilmentymiseen, stabiloivat TGF-beeta-reseptori II:n ilmentymistä ja pienentävät LC-solujen stimuloivaa kapasiteettia T-soluja kohtaan. In vivo epidermisten LC:iden määrä kasvoi takrolimuusilla käsitellyssä ihossa.

**Tulos**

Vaikuttavatko takrolimuusi ja TGF-beeta synergistisesti Langerhansin solujen muodostumiseen?

**Esimerkki 9.3761**

Virusten aiheuttamat hengityksen vinkuminen pikkulapsuudessa edeltää usein astman kehittymistä. Ei ole täysin selvää, aiheuttavatko tiettyjen viruspatogeenien aiheuttamat infektiot erilaista tulevaa astmariskiä.", "Määritellä tiettyjen virustautien ja varhaislapsuuden astman kehittymisen välinen yhteys.", "Yhteensä 259 lasta seurattiin prospektiivisesti syntymästä 6 vuoden ikään. Varhaislapsuuden aikana esiintyneiden erityisten hengityksen vinkumista aiheuttavien virusperäisten hengitystiesairauksien etiologiaa ja ajoitusta arvioitiin nenähuuhtelun, viljelmien ja multiplex-käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktion avulla. Näiden virusspesifisten hengityksen vinkumista aiheuttavien sairauksien ja muiden riskitekijöiden yhteyttä astman kehittymiseen analysoitiin.", "Virusperäinen etiologia tunnistettiin 90 prosentissa hengityksen vinkumista aiheuttavista sairauksista. Syntymästä 3 vuoden ikään hengitystiesynktioviruksen (RSV) (odds ratio [OR], 2,6), rinoviruksen (RV) (OR, 9,8) tai sekä RV:n että RSV:n (OR , 10) aiheuttama hengityksen vinkuminen oli yhteydessä suurentuneeseen astmariskiin 6 vuoden iässä. Vuonna 1 sekä RV:n aiheuttama hengityksen vinkuminen (OR , 2,8) että aeroallergeenien aiheuttama herkistyminen (OR , 3,6) lisäsivät itsenäisesti astmariskiä 6 vuoden iässä. Kolmen vuoden iässä RV:n aiheuttama hengityksen vinkuminen (OR, 25,6) oli vahvemmin yhteydessä astmaan kuuden vuoden iässä kuin aeroallergeenien herkistyminen (OR, 3,4). Lähes 90 %:lla (26 lapsella 30:stä) lapsista, jotka vinkuivat RV:llä vuoden 3 iässä, oli astma 6 vuoden iässä.

**Tulos**

Ennustavatko varhaislapsuudessa esiintyvät hengityksen vinkumista aiheuttavat rinovirustautitapaukset astman kehittymistä riskilapsilla?

**Esimerkki 9.3762**

Geeniterapia on uusi menetelmä, jota käytetään syöpäsolujen erilaistumisen aikaansaamiseksi. Ryhmämme osoitti aiemmin, että Escherichia coli -bakteerin gef-geenin transfektio, joka liittyy soluja tappaviin toimintoihin, voi olla uusi ehdokas syövän geeniterapiaan. Sen ilmentyminen johtaa solusyklin pysähtymiseen, joka ei liity apoptoosin käynnistymiseen MS-36-melanoomasoluissa.", "Määrittääkseen gef-geenin antiproliferatiivisen vaikutuksen perustan tässä solulinjassa.", "Käytettiin läpäisyelektronimikroskopiaa, apoptoosianalyysiä konfokaalimikroskopialla, virtaussytometriaa ja immunosytokemiallista analyysiä.', 'Ultrastruktuurianalyysi osoitti silmiinpistävän erilaisen morfologian deksametasonikäsittelyn ja gef-geenin ilmentymisen jälkeen, jossa oli suuria pigmenttikertymiä koko solusytoplasmassa ja melanosomeja eri kehitysvaiheissa. Lisäksi havaittiin suurta mitokondrioiden vaihtuvuutta ja myeloidisia kappaleita, jotka ovat hermosolujen ominaispiirteitä. Lisäksi sekä immunosytokemiallinen että epäsuora immunofluoresenssianalyysi osoittivat HMB-45-, Ki-67- ja CD44-antigeenien ilmentymisen merkittävää vähenemistä ja S100- ja p53-ilmentymisen lisääntymistä gef-geenillä transfektoiduissa MS-36-melanoomasoluissa, jotka korreloivat deksametasonihoidon keston kanssa. Tässä työssä raportoimme, että gef-geeni ei ainoastaan vähennä solujen proliferaatiota transfektoidussa MS-36TG-melanoomasolulinjassa, vaan se saa aikaan myös morfologisia muutoksia, jotka viittaavat selvästi melanoomasolujen erilaistumiseen ja kasvaimen pahanlaatuisuuden vähenemiseen.

**Tulos**

Liittyvätkö kasvaimen pahanlaatuisuuden häviäminen ja solujen erilaistuminen gef-geenin induktioon ihmisen melanoomasoluissa?

**Esimerkki 9.3763**

Pitkävaikutteinen niasiini alentaa tehokkaasti plasman TG-pitoisuuksia ja nostaa plasman HDL-kolesterolipitoisuuksia, mutta näiden vaikutusten mekanismit ovat epäselviä.', 'Tutkimme pitkävaikutteisen niasiinin (2 g/d) ja pitkävaikutteisen niasiinin (2 g/d) sekä lovastatiinin (40 mg/d) vaikutuksia suhteessa lumelääkkeeseen apolipoproteiini (apo) A-I:n ja apoA-II:n kinetiikkaan HDL:ssä, apoB-100:n pitoisuuteen TG-rikkaissa lipoproteiineissa (TRL), keskitiiviissä lipoproteiineissa (IDL) ja matalan tiheyden lipoproteiineissa (LDL) sekä apoB-48:n pitoisuuteen TRL:ssä viidellä miehellä, joilla oli yhdistetty hyperlipidemia. Niasiini lisäsi merkittävästi HDL-kolesterolin ja apoA-I:n pitoisuuksia, mihin liittyi merkittävä lisäys apoA-I:n tuotantonopeudessa (PR) ja ei muutosta fraktionaalisessa katabolisessa nopeudessa (FCR). Niasiini alensi merkittävästi plasman TRL:n apoB-100-pitoisuuksia, mihin liittyi suuntaus FCR:n kasvuun eikä PR:n muutokseen. Niasiinihoito lisäsi merkittävästi TRL apoB-48 FCR:ää, mutta sillä ei ollut vaikutusta apoB-48 PR:ään. Niasiinilla ei havaittu vaikutuksia IDL:n ja LDL:n apoB-100:n ja HDL:n apoA-II:n pitoisuuksiin tai kineettisiin parametreihin. Lovastatiinin lisääminen niasiiniin edisti LDL apoB-100:n alenemista, mikä johtui LDL apoB-100 FCR:n lisääntymisestä.

**Tulos**

Muuttaako pitkävaikutteinen niasiini plasman apolipoproteiini ( Apo ) A-I:n ja ApoB:tä sisältävien lipoproteiinien metaboliaa?

**Esimerkki 9.3764**

Metaboliselle oireyhtymälle (MetS) on ominaista insuliiniresistenssi ja dyslipidemia, jotka voivat kiihdyttää ateroskleroosia. Apolipoproteiini (apo) C-III:n aineenvaihdunnan häiriöt voivat selittää näiden henkilöiden dyslipidemian. Atorvastatiini ja fenofibraatti pienentävät plasman apoC-III:n määrää, mutta taustalla olevia mekanismeja ei täysin tunneta.", "Atorvastatiinin (40 mg/d) ja fenofibraatin (200 mg/d) vaikutuksia erittäin matalan tiheyden lipoproteiinin (VLDL)-apoC-III:n kinetiikkaan tutkittiin ristikkäistutkimuksessa, johon osallistui 11 MetS-miestä. VLDL-apoC-III:n kinetiikkaa tutkittiin laskimonsisäisen d(3)-leusiiniannostelun jälkeen kaasukromatografia-massaspektrometrialla ja lokeromallinnuksella. Lumelääkkeeseen verrattuna sekä atorvastatiini että fenofibraatti pienensivät merkittävästi (P<0,001) triglyseridin, apoB:n, apoB-48:n ja kokonaisapoC-III:n pitoisuuksia plasmassa. Atorvastatiini, ei fenofibraatti, pienensi merkittävästi plasman apoA-V-pitoisuuksia (P<0,05). Molemmat aineet lisäsivät merkittävästi fraktionaalista katabolianopeutta (+32 % ja +30 %) ja vähensivät VLDL-apoC-III:n tuotantonopeutta (-20 % ja -24 %), mikä johti VLDL-apoC-III-pitoisuuksien merkittävään alenemiseen (-41 % ja -39 %). Plasman apoC-III:n kokonaistuotantonopeus ei muuttunut merkittävästi näiden kahden aineen vaikutuksesta. Kumpikaan hoito ei muuttanut insuliiniresistenssiä eikä kehon painoa.

**Tulos**

Onko atorvastatiinilla ja fenofibraatilla vertailukelpoiset vaikutukset VLDL-apolipoproteiini C-III:n kinetiikkaan miehillä, joilla on metabolinen oireyhtymä?

**Esimerkki 9.3765**

Kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että rasvan tulehdus on etiologisesti yhteydessä lihavuuden aiheuttamiin systeemisairauksiin. Tavoitteenamme oli luonnehtia ihmisen rasvan tulehdustilaa suhteessa verisuonten toimintaan ja metabolisiin parametreihin liikalihavilla henkilöillä.", "Keräsimme ihonalaista vatsaontelon rasvaa 77:ltä liikalihavalta henkilöltä (BMI > tai = 30 kg/m(2)) ja määrittelimme rasvan makrofagipopulaation kohdennetun immunohistokemian avulla. Rintavaltimon vasodilataattoritoimintaa tutkittiin korkean resoluution verisuonten ultraäänitutkimuksella. 50 koehenkilön kohdalla tulehtunut rasvan fenotyyppi, jolle oli ominaista kudosmakrofagien kertyminen kruunun kaltaisiin rakenteisiin, liittyi systeemiseen hyperinsulinemiaan ja insuliiniresistenssiin (HOMA-IR 5.5+/-4.5 vs. 2,6+/-1,9, P=0,002) ja heikentyneeseen endoteelista riippuvaiseen virtausvälitteiseen vasodilataatioon (8,5+/-4,4 % vs. 10,8+/-3,8 %, P<0,05) verrattuna koehenkilöihin, joilla oli rauhallinen, ei-tulehtunut rasva-arkkitehtuuri (n=27). Makrofagien jääminen rasvaan liittyi lisääntyneen plasman hs-CRP:n lisäksi kudoksen CD68- ja tuumorinekroositekijä (TNF)-alfa-mRNA-ekspressioon.

**Tulos**

Liittyykö rasvakudoksen makrofagien infiltraatio insuliiniresistenssiin ja verisuonten endoteelin toimintahäiriöön lihavilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.3766**

Sääriluun murtuma aiheuttaa rotilla kroonista takatassun lämpöä, turvotusta, allodyniaa ja alueellista osteopeniaa, joka muistuttaa monimutkaista alueellista kipuoireyhtymää (CRPS). Aiemmat tutkimukset viittaavat siihen, että joidenkin näiden muutosten patogeneesiin liittyy liioiteltu alueellinen tulehdusreaktio vammaan, ja oletimme, että tulehdussytokiinit vaikuttavat CRPS:n kaltaisten muutosten kehittymiseen murtuman jälkeen.", "Sääriluun distaalinen osa murtui ja takaraajassa kipsattiin 4 viikoksi. Rotille annettiin juomavettä sytokiinien estäjän pentoksifylliinin (PTX) kanssa tai ilman sitä alkaen päivää ennen murtumaa ja jatkuen 4 viikon ajan, minkä jälkeen kipsi poistettiin ja takajalkaterässä tehtiin useita kokeita. Sytokiinien ilmentymisen muutosten arvioimiseksi käytettiin PCR- ja immunomäärityksiä. Kahdenvälisen takakäpälän paksuus, lämpötila ja nociceptiiviset kynnykset määritettiin, ja luun mikroarkkitehtuuri mitattiin mikrotietokonetomografialla (microCT).", "Sääriluun murtuma sääteli kroonisesti TNFalfa-, IL-1beta- ja IL-6-mRNA- ja proteiinipitoisuuksia takakäpälän ihossa, ja PTX-hoito vähensi merkittävästi kaikkien näiden sytokiinien mRNA-ekspressiota ja sytokiinien proteiinipitoisuuksia. PTX esti nociceptivista herkistymistä ja joitakin verisuonimuutoksia, mutta sillä oli merkityksetön vaikutus useimpiin näissä tutkimuksissa mitattuihin luustoon liittyviin parametreihin. Immunovärjäys takatassun ihosta oli negatiivinen immunosyytti-infiltraation suhteen 4 viikkoa murtuman jälkeen.

**Tulos**

Vaimentaako pentoksifylliini nociceptivista herkistymistä ja sytokiinien ilmentymistä sääriluun murtumasta johtuvan monimutkaisen alueellisen kipuoireyhtymän rotta-mallissa?

**Esimerkki 9.3767**

Rasvamaksa on liikalihavuuden maksan ilmenemismuoto, mutta rasvamaksaa ei ole juurikaan arvioitu yhteisöpohjaisesti valikoitumattomien potilaiden keskuudessa. Tarkoituksenamme oli selvittää, onko Framingham Heart Study -ryhmässä mahdollista ja optimaalinen protokolla maksan rasvapitoisuuden määrittämiseksi monitietokonetomografian (MDCT) avulla.", "Osallistujat (n = 100, 49 % naisia, keski-ikä 59,4 vuotta, keskimääräinen painoindeksi 27,8 kg/m(2)) poimittiin Framingham Heart Study -ryhmän kohortista. Kaksi lukijaa mittasi maksan, pernan, paraspinaalisten lihasten ja ulkoisen standardin vaimennuksen MDCT-kuvauksista käyttäen useita viipaleita rintakehän ja vatsan kuvauksissa.", "Keskimääräinen mittausvaihtelu oli suurempi yhden aksiaalisen tietokonetomografiaviipaleen sisällä kuin useiden aksiaalisten tietokonetomografiaviipaleiden välillä maksan ja pernan osalta, kun taas paraspinaalisten lihasten kohdalla se oli samankaltainen. Maksan, pernan ja paraspinaalilihasten mittausvaihtelu oli pienempi vatsan kuin rintakehän osalta. Kolme vs. kuusi vaimennusmittausta maksassa ja kaksi vs. kolme mittausta pernassa antoivat toistettavissa olevat kudosvaimennusmittaukset (luokkakorrelaatiokerroin [ICCC] oli 1 vatsassa). Lukijan sisäinen ja lukijoiden välinen toistettavuus (ICCC) maksan ja pernan suhteen osalta oli 0,98 ja 0,99, maksan ja pernan suhteen osalta 0,99 ja 0,99 ja maksan ja lihaksen suhteen osalta 0,93 ja 0,86.

**Tulos**

Onko maksan rasva mitattu toistettavasti tietokonetomografialla Framingham Heart Study -tutkimuksessa?

**Esimerkki 9.3768**

Tavoitteenamme oli tutkia rakenteellisia poikkeavuuksia ensimmäisen jakson remitoituneessa vanhuusmasennuksessa (RGD) optimoidulla vokselipohjaisella morfometrialla (VBM) läheisesti yhteensopivilla potilailla ja terveillä kontrollihenkilöillä sekä tutkia neuropsykologisissa testeissä suoritettujen suoritusten suhdetta alueellisiin harmaan aineen tilavuuksiin.", "Tähän tutkimukseen rekrytoitiin 19 henkilöä, joilla oli ensimmäisen jakson RGD, ja 16 hyvin yhteensopivaa tervettä kontrollihenkilöä, ja koehenkilöillä tehtiin neuropsykologisia testejä ja magneettikuvauksia. Alueellisen harmaan aineen tilavuuden erot määritettiin näiden kahden ryhmän välillä optimoidulla VBM:llä.", "Oikean ylemmän frontaalikuoren, vasemman postsentraalisen aivokuoren ja oikean keskimmäisen temporaalisen gyrusin tilavuudet olivat merkittävästi pienemmät potilailla, joilla oli RGD, verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. RGD-potilailla oli kuitenkin suurempi vasemman cingulaarisen gyrusin tilavuus verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. RGD-potilailla oli merkittävä negatiivinen korrelaatio vasemman cingulaarisen gyrusin tilavuuden ja Rey Auditory Verbal Learning Test -testin viivästetyn muistamisen raakapistemäärän välillä.

**Tulos**

Liittyvätkö alueelliset harmaan aineen muutokset kognitiivisiin vajeisiin remitoituneessa geriatrisessa masennuksessa : optimoitu vokselipohjainen morfometriatutkimus?

**Esimerkki 9.3769**

Kehon asennon hallinnan arviointi voi olla aikaa vievää ja hankalaa, koska se on monimutkainen ja monivaikutteisen järjestelmän multimodaalinen vaikutus. Erilaiset hevosen askellajit, kuten askellus, ravi tai ravi, aiheuttavat erisuuruisia kiihtyvyys- ja hidastuvuusvoimia. Nämä voimat aiheuttavat hevosmiehessä refleksejä, jotka välittävät motorista toimintaa asennon tasapainon ylläpitämiseksi ja painovoiman vastapainoksi. Tosielämän tietoja siitä, kuinka laajoja eri asentoa sääteleviä osajärjestelmiä käytetään asentotasapainon hallintaan tietyissä hevosurheilulajeissa, kuten klassisessa ratsastuksessa, hyppäämisessä tai hyppäämiseen liittyvissä lajeissa, on kuitenkin niukasti. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kuroa umpeen tämä puute.", "Tämän kartoittavan tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa tasapainon hallintaan osallistuvien asentoa säätelevien osajärjestelmien tyypit ja arvioida niiden toiminnan laajuutta klassisen ratsastuksen, hyppyjen, voltin ja monipuolisen ratsastuksen aikana.", "Tutkittavana oli 144 ratsastajaa (8,1 % miehiä), jotka olivat iältään 17,3 +/- 2,9-vuotiaita, ja 38 iältään vastaavaa kontrollihenkilöä (muita kuin ratsastajia). Tutkitut ratsastajat kilpailivat ratsastuksessa, ratsastushypyssä, hyppyratsastuksessa ja monipuolisuusratsastuksessa. Kunkin yksilön asennonhallintaa tutkittiin interaktiivisella tasapainojärjestelmällä (IBS), jonka avulla voitiin määrittää spektrinen teho seuraavilla neljällä vakiotaajuuskaistalla: F 1 (0,03-0,1 Hz), F 2-4 (0,1-0,5 Hz), F 5-6 (0,5-1,0 Hz) ja F 7-8 (1,0-3,0 Hz). Lisäksi laskettiin kolme motorista tuotosindeksiä: kantapään ja varpaan välinen suhde (HTR), jalkojen synkronointi (SYNC) ja asennon tasapainon globaali vakausindeksi (STAB). Lisäksi kutakin henkilöä haastateltiin ratsastusaikaan, -tiheyteen ja -kuriin sekä muihin urheiluharrastuksiin ja terveysongelmiin liittyen.", "Ratsastajien keskimääräinen harjoitteluaika oli 122 +/- 45,8 kuukautta ja keskimääräinen viikoittainen harjoittelutiheys oli 5,5 +/- 1,8 päivää viikossa. Tasapainonhallinta oli tehokkainta ratsastajilla, jotka ratsastivat este- ja hyppyratsastuksessa, ja tehottominta ratsastajilla, jotka ratsastivat hyppyratsastuksessa: HTR oli 51 +/- 8 % (maastoharjoittelu), 48 +/- 8 % (hyppy), 47 +/- 8 % (monipuolisuus), 51 +/- 7 % (hyppy); SYNC oli 523 +/- 124a. i. (maastoharjoittelu), 497 +/- 156a. i. (hyppy), 468 +/- 155a. i. (monipuolisuus), 589 +/- 126a. i. (hyppy). Spektrianalyysi osoitti, että F 1:n, F 2-4:n ja F 7-8:n teho oli merkitsevästi korkeampi ratsastuskilpailuissa kuin muissa ratsastuksen lajeissa, mutta ei verrattuna kontrolleihin. Merkitseviä eroja ratsastajien ja ei-ratsastajien välillä havaittiin ainoastaan HTR:ssä (p = 0,045) ja SYNC:ssä (p = 0,009).

**Tulos**

Ovatko [ Erityiset ratsastustyylit yhteydessä erityisiin vaikutuksiin kehon asennon hallintaan ]?

**Esimerkki 9.3770**

Antioksidanttihoito on osoittautunut lupaavaksi tehohoitolääketieteessä, jossa glutationin ehtyminen ja sydämen vajaatoiminta ovat usein nähtävissä kriittisesti sairailla potilailla. Tässä tutkimuksessa tutkittiin glutationin ehtymisen ja vapaiden radikaalien kerääjän metallotioneinin (MT) vaikutusta sydämen toimintaan.", "Ystävävirus B- ja MT-siirtogeenisille hiirille annettiin glutationisyntaasin estäjää butioniinisulfoksimiinia (butioniinisulfoksimiinia [BSO], 30 mmol/l) juomavedessä 2 viikon ajan.', 'Arvioitiin kaikukardiografisia ja sydänlihassolujen toimintoja, mukaan lukien sydänlihaksen geometria, lyhenemisfraktio, huippulyheneminen, aika 90 %:n uudelleenpidennykseen (TR90), lyhenemisen/uudelleenpidennyksen maksiminopeus (+/-dL/dt), solunsisäinen Ca2+ -nousu, sarkoplasmisen retikulumin Ca2+ -vapautuminen ja solunsisäinen Ca2+ -laskeutumisnopeus. Sarko(endo)plasmisen retikulumin Ca2+-ATPaasin toimintaa arvioitiin 45Ca:n ottamisella. Erittäin reaktiiviset happilajit, kaspaasi-3- ja akonitaasiaktiivisuus havaittiin fluoresoivalla koettimella ja kolorimetrisillä määrityksillä.", "BSO aiheutti lipidiperoksidaatiota, proteiinikarbonyylin muodostumista, mitokondriovaurioita ja apoptoosia. BSO vähensi myös seinämän paksuutta, lisäsi systolisen läpimitan loppupään halkaisijaa, vähensi fraktion lyhenemistä, huippulyhenemistä, +/-dL/dt:tä, sarkoplasmisen retikulumin Ca2+ -vapautumista, 45Ca:n ottoa ja solunsisäistä Ca2+ -hajoamista, mikä johti TR90:n pidentymiseen. BSO:n aiheuttama mitokondriokato ja myofilamenttien poikkeavuus. MT-transgeenillä itsellään oli vain vähän vaikutusta sydänlihaksen mekaniikkaan ja ultrastruktuuriin. Se kuitenkin lievitti BSO:n aiheuttamia sydänlihaksen toiminnallisia, morfologisia ja karbonyylimuutoksia. Western blot -analyysi osoitti sakro(endo)plasmisen retikulumin Ca2+-ATPaasi2a:n, Bcl-2:n ja fosforyloidun GSK-3beta:n vähentynyttä ilmentymistä, lisääntynyttä kalretikuliinin, Baxin, p53:n, myosiinin raskaan ketjun beeta-isotsyymin vaihtumista ja IkappaB:n fosforylaation lisääntymistä FVB-BSO-hiirissä, jotka kaikki, p53:aa lukuun ottamatta, MT:llä kumottiin.

**Tulos**

Lieventääkö metallotioneini glutationin puutteen aiheuttamaa oksidatiivista kardiomyopatiaa hiirten sydämissä?

**Esimerkki 9.3771**

Tarkka annosmittaus on osoittautunut ratkaisevan tärkeäksi tehokkaan fotodynaamisen hoidon (PDT) saavuttamiseksi. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan in vivo protoporfyriini IX:n (PpIX) fluoresenssin fotobleachingin luotettavuutta heksaminolevulinaatti-PDT:n (HAL-PDT) vasteen ennustamisvälineenä pitkälle edenneen munasarjasyövän rottaisessa mallissa.", "26 naarasrotalle (Fisher 344) injektoitiin vatsansisäisesti 10(6) NuTu 19 -solua. Peritoneaalinen karsinooma saatiin 26 päivää kasvaimen induktion jälkeen. Neljä tuntia intraperitoneaalisen HAL-injektion (Photocure ASA, Oslo, Norja) jälkeen 22 rotalle tehtiin laparoskooppinen toimenpide (D-light AutoFluorescence system, Karl Storz endoscope, Tuttlingen, Saksa) ja fluoresenssitutkimus. Ensimmäinen ryhmä (LASER-ryhmä, n=26) valaistiin laservalolla 532 nm:n KTP-laserilla (Laser Quantum, Stockport, Yhdistynyt kuningaskunta) 1 cm(2) pinnalla 45 J/cm(2):n teholla. Toinen ryhmä (NO LASER-ryhmä, n=26) toimi kontrollina. Biopsiat otettiin 24 tuntia PDT:n jälkeen. Puolikvantitatiivinen histologia suoritettiin ja nekroosiarvo määritettiin: 0 - ei nekroosia - 4 - täydellinen nekroosi. Fluoresenssia seurattiin ennen valaistusta ja valaistuksen jälkeen täydellisesti reagoivilla (NV=3-4; n=20) ja ei-reagoivilla (NV=0-2; n=6) potilailla.", "Korkea PpIX:n fotobleaching vastasi täydellisiä reagoivia potilaita, kun taas matala fotobleaching vastasi ei-reagoivia potilaita (P<0,05). Fotobleachingin ja nekroosin välillä oli suora lineaarinen korrelaatio (R(2)=0,89).

**Tulos**

Onko protoporfyriini IX:n fluoresenssifotobleaching hyödyllinen väline ennustettaessa rotan munasarjasyövän vastetta heksaminolevulinaatin fotodynaamisen hoidon jälkeen?

**Esimerkki 9.3772**

IGF-I-geenin yleisen muunnoksen on osoitettu olevan yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin aikuisiällä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, onko tämä IGF-I-geenin variantti yhteydessä verenpaineeseen ja vasemman sydämen mittoihin varhaislapsuudessa.", "Tämä tutkimus oli osa Generation R Study -tutkimusta, joka on väestöpohjainen prospektiivinen kohorttitutkimus sikiöajasta lähtien. IGF-I:n promoottorin alue genotyypiteltiin napanuoraverestä saadusta DNA:sta. Verenpaine (systolinen ja diastolinen) ja kaikukardiografia (vasemman kammion massa, vasemman eteisen läpimitta ja aortan juuren läpimitta) mitattiin 2 vuoden iässä. Analyysit tehtiin 538 koehenkilölle.", "IGF-I:n promoottorialueelta tunnistettiin kahdeksan alleelia. Kaikkiaan 43 % koehenkilöistä oli homotsygoottisia 192 bp:n alleelin suhteen (villityyppi), 46 % oli heterotsygoottisia ja 11 % ei-kantajia. Ei-kantajilla havaittiin merkitsevästi alhaisempi systolinen ja diastolinen verenpaine (ero homotsygoottisiin verrattuna: -4,4 (95 %:n luottamusväli (CI) -7,8 -1,1) mmHg ja -3,5 (95 %:n CI: -6,9 -0,1) mm). Vasemman sydämen mitoissa ei havaittu merkittäviä eroja 2 vuoden iässä. Yhteyttä ei havaittu, kun käytettiin aiemmin ehdotettua IGF-I-geenin vaihtoehtoista luokittelua.

**Tulos**

Onko IGF-I-geenin variantti yhteydessä verenpaineeseen mutta ei vasemman sydämen mittoihin 2-vuotiaana : Generation R -tutkimus?

**Esimerkki 9.3773**

Heterogeeninen ribonukleoproteiini K (hnRNP K) säätelee tymidiinifosforylaasin (TP) mRNA:n vakautta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida hnRNP K:n ja TP:n ilmentymistä nenänielun karsinoomassa (NPC) ja arvioida näiden kahden merkkiaineen prognostista ja terapeuttista potentiaalia.", "Analysoimme hnRNP K:n ja TP:n ilmentymistä immunohistokemiallisesti 121:ssä kliinisesti osoitetussa NPC-tapauksessa. Tilastollisia analyysejä käytettiin sytoplasmisen hnRNP K:n ja kohonneen TP-ekspression korreloimiseksi ja näiden parametrien ennustetekijän merkityksen määrittämiseksi. Kohonneen TP:n ilmentymisen terapeuttinen merkitys määritettiin mittaamalla NPC-solujen herkkyyttä TP:tä kohdentavalle lääkkeelle, 5-fluori-5'-deoksiuridiinille (5'-DFUR).", "Sytoplasmisen hnRNP K:n ja korkean TP:n välillä oli korkea korrelaatio (P < 0,001). Sekä sytoplasminen hnRNP K että korkea TP liittyivät NPC-potilaiden huonoon kokonaiselossaoloon (OS; P = 0,007 ja P < 0,001) ja etämetastaasivapaaseen elossaoloon (P = 0,003 ja 0,001). Monimuuttuja-analyysi vahvisti, että sekä sytoplasminen hnRNP K että korkea TP ovat riippumattomia OS:n ennustetekijöitä (P = 0,020 ja 0,010). NPC-solut, joilla oli korkea TP-arvo, olivat herkempiä TP:tä kohdentavalla 5'-DFUR-lääkkeellä tehtävälle hoidolle.

**Tulos**

Ovatko heterogeeninen ribonukleoproteiini k ja tymidiinifosforylaasi itsenäisiä nenänielun karsinooman prognostisia ja terapeuttisia markkereita?

**Esimerkki 9.3774**

Hepatosyyttikasvutekijän reseptorin (Met) tyrosiinikinaasin yhteys paksusuolen syövän ennusteeseen ja eloonjäämiseen on epäselvä, mikä johtuu osittain käytettyjen havaitsemismenetelmien rajoituksista. Erityisesti tavanomaisella kromageenisellä immunohistokemialla (IHC) on useita rajoituksia, kuten kyvyttömyys erottaa lokeromittauksia toisistaan. Metin kalvo-, sytoplasma- ja ydintasojen mittaaminen voisi tarjota perinteistä IHC:tä paremman lähestymistavan.", "Metin fluoresenssipohjainen IHC tehtiin 583 paksusuolensyöpäpotilaalle kudosmikrosarjamuodossa. Käyristykseen ja intensiteettiin perustuvan kuva-analyysin avulla kalvo, ydin ja sytoplasma segmentoitiin. Metin todennäköisyysjakaumat kussakin lokerossa määritettiin ja luotiin automaattinen pisteytysalgoritmi. Optimaalinen pisteytysrajaus laskettiin käyttämällä 500-kertaista ristiinvalidointia harjoitus- ja testidatajoukosta. Vertailua varten tavanomaiseen IHC:hen, samasta kudosmikrosarjalohkosta otettu toinen array immunovärjättiin 3,3'-diaminobensidiinillä Met:n suhteen.", "Ristiintaulukoidussa ja yksimuuttujaisessa Cox-analyysissä membraanin ja sytoplasman välinen Met-pistemäärä oli merkitsevä eloonjäämisen ennustaja I-vaiheen (riskisuhde 0,16; P = 0,006) ja II-vaiheen potilailla (riskisuhde 0,34; P < tai = 0,0005).". Monimuuttuja-analyysissä saatiin samanlaisia tuloksia. Pelkkä kalvossa oleva meta ei ollut merkittävä lopputuloksen ennustaja kaikilla potilailla tai eri vaiheissa. 3,3'-diaminobensidiinillä värjätyssä matriisissa ei havaittu yhteyttä Met-ekspression ja eloonjäämisen välillä.

**Tulos**

Onko kalvomaisen ja sytoplasmisen met:n suhteellinen jakautuminen ennusteellinen indikaattori I- ja II-vaiheen paksusuolisyövässä?

**Esimerkki 9.3775**

Tutkitaan bortetsomibiresistenssin mekanismia JurkatB-linjoissa, jotka on johdettu T-lymfoblastisesta lymfoomasta/leukemiasta Jurkat-linjalla.", "Suosittujen kemoterapeuttisten lääkkeiden sytotoksisuutta JurkatB-soluihin analysoitiin trypan sinisellä määrityksellä. JurkatB-solujen toiminnallinen lääkeaineiden effluksi määritettiin virtaussytometrialla daunorubisiinia käyttäen ja P-glykoproteiinin (P-gp) ilmentyminen havaittiin Western blot -menetelmällä. Proteasomin beeta5-alayksikön (PSMB5) mRNA:n ilmentymistasot mitattiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. PSMB5-geenin monistumisen havaitsemiseksi tehtiin in situ -hybridisaatio. Kymotrypsiinin kaltaiset aktiivisuudet määritettiin mittaamalla fluoresoivan 7-amido-4-metyylikumariinin (AMC) vapautuminen substraatista N-sukkinyyli-Leu-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC. Sytogeneettiset tutkimukset tehtiin käyttämällä R-nauhoitettuja metafaaseja ja fluoresenssi-in-situ-hybridisaatioanalyysiä (FISH). IkappaB-alfa-tasot havaittiin Western blot -menetelmällä.", "JurkatB-soluissa ei havaittu ristiresistenssiä daunorubisiinille, adriamysiinille, vindesiinille ja etoposidille. JurkatB-soluissa ei havaittu merkkejä lääkeaineiden effluxista, ja P-gp:n ilmentyminen oli negatiivista. PSMB5-mRNA:ta yliekspressoitiin erittäin resistenteissä JurkatB5- ja JurkatB1-linjoissa verrattuna Jurkat-vanhempiin, mikä vastasi hyvin kymotrypsiinin kaltaisen aktiivisuuden lisääntymistä ja i(14q)-karyotyyppiä. PSMB5-geenin monistuminen osoitettiin in situ -hybridisaatiolla ja FISH:llä. IkappaB-alfa-tason lasku JurkatB5-soluissa bortetsomibihoidon jälkeen osoitti ydintekijä-kappaB:n (NF-kappaB) aktiivisuuden säätelyä.

**Tulos**

Vaikuttaako PSMB5-geenin yliekspressio bortetsomibiresistenssiin Jurkat-linjasta peräisin olevissa T-lymfoblastisessa lymfoomassa/leukemiasoluissa?

**Esimerkki 9.3776**

Ateroskleroottinen prosessi etenee hemodialyysipotilailla dynaamisemmin kuin väestössä yleensä. HD-potilaiden alhaisempien magnesiumpitoisuuksien on raportoitu olevan yhteydessä lisääntyneeseen ateroskleroosiin yhteisessä kaulavaltimossa. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan magnesiumlisän antaminen auttaa parantamaan kaulavaltimon intima media thickness (IMT) -arvoa HD-potilailla.", "Tutkimukseen osallistui yhteensä 47 HD-potilasta. Potilaat jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään: ryhmään A (Mg-ryhmä), jossa potilaat saivat magnesiumsitraattia suun kautta 610 mg joka toinen päivä kahden kuukauden ajan, ja ryhmään B (kontrolliryhmä), jossa potilaat saivat ainoastaan kalsiumasetaattihoitoa fosfaatin sidonta-aineena. Lähtötilanteessa ja 2 kuukautta myöhemmin kaikille potilaille tehtiin kaulavaltimon ultraäänitutkimus kaulavaltimon IMT:n mittaamiseksi.", "Kahden kuukauden kuluttua seerumin keskimääräinen kalsium- ja fosforipitoisuus sekä kalsium x fosfori -tuotos eivät muuttuneet kummassakaan ryhmässä. Odotetusti seerumin keskimääräinen Mg-taso nousi merkittävästi Mg-ryhmässä 2 kuukauden lopussa. Lisäksi seerumin lisäkilpirauhashormonipitoisuus (PTH) laski merkitsevästi Mg-ryhmässä 2 kuukauden lopussa (P = 0,003). Lähtötilanteen kaulavaltimon IMT oli samanlainen ryhmien välillä. Molemminpuolinen kaulavaltimon IMT parani merkittävästi magnesiumsitraattihoitoa saaneilla potilailla lähtöarvoihin verrattuna (P = 0,001 vasemmalla, P = 0,002 oikealla).

**Tulos**

Parantaako magnesiumlisäys hemodialyysipotilaiden kaulavaltimoiden intima media -paksuutta?

**Esimerkki 9.3777**

Tapahtumiin liittyvät potentiaalit (ERP) ovat herkkiä mittareita sekä havainto- että kognitiivisille prosesseille. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa narkolepsian kognitiivisiin toimintahäiriöihin osallistuvia aivoalueita ERP-tomografian avulla.", "17:llä lääkkeettömällä narkolepsiapotilaalla ja 17:llä kontrollihenkilöllä rekisteröitiin toiminnanohjausjaksoja (auditiivinen odd-ball-paradigma). ERP:n vakiokomponenttien (N1 ja P2) ja kohdekomponenttien (N2 ja P300) latenssit, amplitudit ja LORETA-lähteet määritettiin. Psykometriaan sisältyi henkisen suorituskyvyn, affektin ja kriittisen välähdysfuusion taajuuden (CFF) mittauksia.", "ERP:ssä potilaat osoittivat viivästyneitä kognitiivisia N2- ja P300-komponentteja ja pienentyneitä amplitudeja keskilinjan alueilla, kun taas N1- ja P2-komponentit eivät eronneet kontrolleista. LORETA osoitti vähentyneitä P300-lähteitä kahdenvälisesti precuneuksessa, anteriorisessa ja posteriorisessa cingulaarisessa gyrissä, ventrolateraalisessa prefrontaalisessa aivokuoressa ja parahippokampuksen gyrissä. Psykometriassa potilaat osoittivat huonontunutta mielialaa, lisääntynyttä ahdistuneisuutta, vähentynyttä CFF:ää ja suuntausta yleisen verbaalisen muistin ja psykomotorisen aktiivisuuden vähenemiseen.

**Tulos**

Viittaako tapahtumiin liittyvä potentiaalinen matalaresoluutioinen aivojen sähkömagneettinen tomografia ( ERP-LORETA ) siihen, että narkolepsian kognitiivisen prosessoinnin energiaresurssit ovat vähentyneet?

**Esimerkki 9.3778**

Arvioida, ovatko interleukiini (IL)-6-geenin promoottorin asemien -174 ja -572 genotyypit yhteydessä histologiseen korioamnioniittiin ja vastasyntyneen tulehdussairauteen ennenaikaisilla lapsilla.", "Erittäin pienipainoisilta tai hyvin ennenaikaisilta lapsilta (n = 107) saadusta DNA:sta määritettiin genotyypit IL-6-174- ja -572-polymorfismien (GG/GC/CC) osalta. Istukoista analysoitiin histologiset tulehduslöydökset. Tiedot vastasyntyneiden tulehdussairauksista, mukaan lukien krooninen keuhkosairaus (CLD), nekrotisoiva enterokoliitti (NEC) ja septikemia, kerättiin Vermont Oxford Network -tietokannan määritelmien mukaisesti.", "Univariaateissa analyyseissä IL-6-174 GG-genotyyppi liittyi suurempaan histologisen korioamnioniitin esiintyvyyteen. Monimuuttuja-analyyseissä -174 GG- ja -572 GC-genotyypit korreloivat histologisen korioamnioniitin kanssa (P = .039 ja .009). Raskausikä ei liittynyt genotyyppipolymorfismiin. IL-6-174:n genotyypit eivät olleet yhteydessä CLD:hen ja/tai NEC:hen, mutta CC-genotyyppi korreloi septikemiaan sekä univariaatti- että monimuuttuja-analyyseissä (P = .027). IL-6-572-genotyypit eivät olleet yhteydessä vastasyntyneen tulehdussairauteen.

**Tulos**

Liittyykö interleukiini-6-polymorfismi korioamnioniittiin ja vastasyntyneiden infektioihin ennenaikaisilla lapsilla?

**Esimerkki 9.3779**

Koe-aterioilla tehdyt kokeet viittaavat siihen, että vesi edistää kylläisyyttä ja vähentää myöhempää saantia ja ehkäisee siten mahdollisesti lihavuutta, kun se nautitaan ruoan kiinteänä osana, mutta ei yksinään tai ruoan ohella nautittuna. Tutkimme juomista saatavan veden saannin ja elintarvikkeista saatavan veden saannin yhteyttä painoindeksiin (BMI) ja vyötärönympärykseen vapaasti elävillä ihmisillä, jotka nauttivat itse valittua ruokavaliota.", "Tähän havainnointiin perustuvaan poikkileikkaustutkimukseen osallistui 1136 japanilaista naispuolista ravitsemustieteen opiskelijaa, jotka olivat 18-22-vuotiaita. Ruokavalion saanti arvioitiin validoidulla, itse annettavalla, kattavalla, ruokavaliohistoriaa koskevalla kyselylomakkeella. BMI laskettiin mitatun pituuden ja painon perusteella. Vyötärön ympärysmitta mitattiin navan korkeudelta.", "BMI:n, vyötärön ympärysmitan, juomaveden saannin ja ruoasta saatavan veden saannin keskiarvot +/- keskihajonnat olivat 21,3 +/- 2,7 kg/m(2), 72,9 +/- 7,1 cm, 569 +/- 318 g/1000 kcal ja 476 +/- 110 g/1000 kcal. Kun mahdolliset sekoittavat tekijät oli korjattu, juomaveden saanti ei ollut yhteydessä BMI:hen (P for trend = 0,25) tai vyötärönympärykseen (P for trend = 0,43). Sitä vastoin veden saanti elintarvikkeista osoitti itsenäistä ja negatiivista yhteyttä BMI:hen (P for trend = 0,030) ja vyötärönympärykseen (P for trend = 0,0003).

**Tulos**

Liittyykö veden saanti elintarvikkeista, mutta ei juomavedestä, alhaisempaan painoindeksiin ja vyötärönympärykseen vapaana elävillä ihmisillä [ korjattu ]?

**Esimerkki 9.3780**

Vasopeptidaasin estäjät ovat lääkkeitä, jotka estävät angiotensiinikonvertaasientsyymiä ja neutraalia endopeptidaasia (NEP). Jälkimmäinen on proteaasi, joka hajottaa vasoaktiivisia peptidejä ja jonka määrä lisääntyy diabeteksessa. Olemme aiemmin osoittaneet, että streptotsotosiinin aiheuttaman diabeettisen rotan, tyypin 1 diabeteksen eläinmallin, hoitaminen vasopeptidaasin estäjällä AVE7688 parantaa neurovaskulaarista ja neuraalista toimintaa. Tässä tutkimuksessa selvitimme, miten Zucker-diabeettisten rasvaisten (ZDF) rottien, tyypin 2 diabeteksen eläinmallin, hoitaminen AVE7688:lla vaikuttaa verisuonten ja hermoston toimintaan.", "12 viikon ikäisiä ZDF-rotteja hoidettiin 12 viikon ajan AVE7688:lla (500 mg/kg ruokavaliota). Tämän jälkeen määritettiin iskiashermon epineuriaalisten arteriolojen verisuonireaktiivisuus sekä hermon johtumisnopeus ja verenvirtaus.", "Verisuonten ja hermoston toiminta oli merkittävästi heikentynyt ZDF-rotilla verrattuna iänmukaisiin laihoihin (kontrolli) rottiin. ZDF-rottien hoitaminen AVE7688:lla paransi verisuonten rentoutumista asetyylikoliinille ja kalsitoniinigeeniin liittyvälle peptidille epineuriaalisissa arterioleissa. Hoito paransi myös motorisen ja sensorisen hermon johtumisnopeutta, endoneuriaalista verenkiertoa ja lämpöherkkyyden loppupisteitä verrattuna käsittelemättömiin ZDF-rottiin. Superoksidi ja NEP:n ilmentyminen lisääntyivät ZDF-rottien epineuriaalisissa arterioleissa, ja AVE7688-hoito heikensi niitä.

**Tulos**

Parantaako Zucker-diabeettisten rasvaisten rottien hoito AVE7688:lla verisuonten ja hermoston toimintahäiriöitä?

**Esimerkki 9.3781**

Tutkitaan artesunaatin (ART) vaikutusta eturauhassyöpäsolulinjan PC-3 solujen erilaistumiseen ja solusyklin jakautumiseen in vitro.", "PC-3-soluja kasvatettiin ART:llä logaritmisesta kasvuvaiheesta alkaen. Solusyklit havaittiin 48 tunnin käsittelyn jälkeen virtaussytometrialla (FCM), ja entsyymiin sidottua immunosorbenttimääritystä käytettiin eturauhaspesifisen antigeenin (PSA) tason havaitsemiseksi soluviljelyn ylijäämässä. Solujen morfologian muutoksia havainnoitiin transmissioelektronimikroskoopilla (TEM).", "Verrattuna tyhjään kontrolliryhmään PC-3-solujen G(0)/G(1) plus S-vaiheiden määrä väheni merkittävästi suuren annoksen ART-ryhmässä. ART pysäytti PC-3-solun G(2)/M-vaiheeseen. Suuren annoksen ART-ryhmän ja keskisuuren annoksen ART-ryhmän G(2)/M-asteet olivat selvästi korkeammat kuin tyhjän kontrolliryhmän ja sisplatiiniryhmän (P<0,05). PSA-tasot olivat kolmessa ART-ryhmässä merkittävästi alhaisemmat kuin normaalikontrolliryhmässä (P<0,05, P<0,01). ART-ryhmissä TEM osoitti, että endokyleemiin ilmestyi joitakin vakuoleja, solujen poolisuus oli lisääntynyt, solun ydin kallistui solun toiselle puolelle ja mikrovillit lisääntyivät solun toisella puolella.

**Tulos**

Aiheuttaako [ Artesunaatti eturauhassyövän solulinjan PC-3 erilaistumisen ja solusyklin pysähtymisen ]?

**Esimerkki 9.3782**

Vaskulaarinen patologia on yhteydessä heikentyneeseen suorituskykyyn neuropsykologisissa testeissä, erityisesti iäkkäillä aikuisilla. Todennäköinen selitys liittyy veri-aivoesteen (BBB) häiriöön. Kliinisistä näytteistä saadut tulokset osoittavat, että muutokset BBB:n toiminnassa liittyvät kognitiivisiin toimintahäiriöihin testeissä, mutta tätä mahdollisuutta ei ole tutkittu terveillä iäkkäillä aikuisilla.", "35 iäkkäälle aikuiselle, joilla ei ollut merkittävää neurologista tai psykiatrista historiaa, otettiin paastoveri ja suoritettiin neuropsykologinen testaus. Seerumin S100beta-pitoisuudet määriteltiin BBB:n toiminnan mittaamiseksi.", "Osittaiset korrelaatiot osoittivat, että S100beta-pitoisuudet olivat käänteisesti yhteydessä suorituskykyyn useilla kognitiivisilla alueilla, mukaan lukien muisti (r = 0,43, p = 0,02), psykomotorinen nopeus ja visuaalinen tarkkaavaisuus (r = 0,37, p = 0,05) ja työmuisti (r = -0,48, p = 0,008).

**Tulos**

Liittyykö lisääntynyt S100beta-arvo kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen terveillä iäkkäillä aikuisilla?

**Esimerkki 9.3783**

Vulvaanien sisäisen epiteelin neoplasian (VIN) kaksi erilaista muotoa tunnetaan: 1) tavanomaista tyyppiä oleva (bowenoidinen) VIN, joka liittyy papilloomavirusinfektioon, johon liittyy suuri riski, ja 2) erilaistunut (simplex) VIN, joka liittyy krooniseen tulehdukseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia kromosomin 3q26 lisäysten esiintymistä vulvan esirakkulamaissa ja invasiivisissa levyepiteelikarsinoomissa.", "3q26 lisäykset analysoitiin fluoresenssi-in situ -hybridisaatiolla tavanomaista tyyppiä olevien VIN:ien, erilaistuneen tyypin VIN:ien ja invasiivisten levyepiteelikarsinoomien joukossa. Lisäksi kaikissa tapauksissa tutkittiin ihmisen papilloomaviruksen (HPV) DNA:ta, p53-mutaatioita sekä p16- ja p53-proteiinien ilmentymistä.", "Kromosomin 3q26 voittoja esiintyi kaikissa erilaistuneen tyypin VIN:issä ja 50 prosentissa tavanomaisen tyypin VIN-leesioista. 81 prosentissa SCC:istä todettiin 3q26:n kasvua riippumatta HPV-statuksesta ja siihen liittyvästä esiastemuodostumasta. HPV:hen liittyvissä leesioissa oli tyypillinen, voimakas sytoplasminen p16-kertymä, kun taas mutaatioita p53:ssa havaittiin vain HPV-negatiivisissa VIN- tai SCC-leesioissa, ja niihin liittyi p53-proteiinin yliekspressio.

**Tulos**

Ovatko kromosomialueen 3q26 lisäykset vulvan intraepiteliaalisessa neoplasiassa ja invasiivisessa levyepiteelisolusyövässä yleisiä ja HPV-statuksesta riippumattomia?

**Esimerkki 9.3784**

Arvioida HLA-B51:n ja silmäsairauksien yhteyttä Adamantiades-Behçet'n taudissa.", "Analysoimme takautuvasti kaikki Adamantiades-Behçet'n tautia sairastavat potilaat, jotka on tutkittu silmätautien osastollamme vuodesta 1982 lähtien. Kaikki potilaat täyttivät Behçetin taudin kansainvälisen tutkimusryhmän kriteerit. Mukana oli 140 potilasta (63 naista ja 77 miestä), joiden keskimääräinen seuranta-aika oli 6,4 vuotta.", "Keski-ikä ensimmäisen taudin ilmaantuessa oli 23 vuotta; täysi tauti todettiin 32-vuotiaana. Keski-ikä silmien puhkeamishetkellä oli 30 vuotta. Suurin osa potilaista oli turkkilaista (n=73) tai saksalaista (n=34) alkuperää. Yhteensä 56 prosentilla potilaista oli silmätulehdus. Silmäsairaus kehittyi 49 potilaalla 76 HLA-B51-positiivisesta potilaasta (64,5 %) ja 26 potilaalla 60 HLA-B51-negatiivisesta potilaasta (43,3 %; P=0,014).

**Tulos**

Liittyykö silmien osallistuminen HLA-B51:een Adamantiades-Behçet'n taudissa?

**Esimerkki 9.3785**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida näyttöön perustuvien ohjeiden käyttöönoton ja kirurgien saaman palautteen vaikutusta akuutin haimatulehduksen hoitoon.", "Kehitettiin näyttöön perustuva haimatulehduslomakkeen lomake. Tiedot kirjattiin prospektiivisesti (01/06/2005-30/09/2007). Auditointipalaute (AFB) tehtiin 9 kuukauden kuluttua. Lopullinen analyysi tehtiin vertaamalla tuloksia ennen ja jälkeen auditointipalautteen.", "Mukaan otettiin 372 potilasta. Mediaani-ikä (vaihteluväli) oli 57 (12-96) vuotta. 168 (45,2 %) potilasta otettiin hoitoon ennen palautepalautetta. AFB:n jälkeen niiden potilaiden määrä, joiden diagnoosi tehtiin 48 tunnin kuluessa (135/168 (80,4 %) vs. 189/204 (92,6 %), p<0,001) ja joille annettiin lopullinen hoito lievän sappitietä aiheuttavan haimatulehduksen vuoksi (33/61 (54,1 %) vs. 56/70 (80,0 %), p=0,002), lisääntyi merkittävästi. AFB:n jälkeen myös lievää akuuttia haimatulehdusta sairastaville potilaille tehtyjen tietokonetomografiatutkimusten määrä väheni merkittävästi (23/85 (27,1 %) vs. 13/99 (13,1 %), p=0,018). Myös kuolleisuus (9/168 (5,4 %) vs. 3/204 (1,4 %), p=0,040) väheni. Monimuuttuja-analyysissä AFB oli riippumaton tekijä, joka vaikutti muutokseen tietokonetomografian käytössä (p=0,015) ja lievää sappitietä sairastavien haimatulehdusta sairastavien potilaiden hoidossa (p=0,039).

**Tulos**

Onko tarkastussilmukan sulkeminen välttämätöntä, jotta akuutin haimatulehduksen hoidossa noudatetaan näyttöön perustuvia ohjeita?

**Esimerkki 9.3786**

NF-kappaB-signalointireitin aktivoitumisella on kriittinen rooli karsinogeneesin käynnistymisessä ja etenemisessä. NF-kappaB-reitin roolia ruokatorven levyepiteelisolusyövässä (ESCC) ei kuitenkaan ole täysin selvitetty. Tutkimukset ovat osoittaneet, että kurkumiinilla on infektioita ja hapettumista estäviä vaikutuksia. Tässä tutkimuksessa arvioitiin, voisiko kurkumiini indusoida apoptoosia estämällä NF-kappaB-signalointireittiä ESCC-soluissa.", "pIkappaBalfa- ja Bcl-2:n ilmentymät havaittiin Western blottia käyttäen sen jälkeen, kun ESCC-soluja oli inkuboitu kurkumiinilla (50 mikromoolia/l) eri ajankohtina. Apoptoosi ja elinkelpoisten ESCC-solujen määrä analysoitiin virtaussytometrialla ja MTT:llä kurkumiinin, 5-FU:n tai kurkumiinin ja 5-FU:n yhdistelmän käsittelyn jälkeen.", "Kahdessa ESCC-solulinjassa, EC9706:ssa ja Eca109:ssä, kurkumiini esti IkappaBalfa-fosforylaatiota ja Bcl-2:ta ajasta riippuvaisella tavalla; kurkumiini yksinään lisäsi solujen apoptoosia (P<0.05), ja vaikutus korostui, kun se yhdistettiin 5-FU:hun (P<0,05); kurkumiini ja 5-FU vaikuttivat voimakkaammin solujen lisääntymistä estävästi kuin kurkumiini yksinään (P<0,05) tai 5-FU yksinään (P<0,05).

**Tulos**

Edistääkö [ Kurkumiini ruokatorven levyepiteelisyöpäsolulinjojen apoptoosia NF-kappaB-signalointireitin estämisen kautta ]?

**Esimerkki 9.3787**

Vasemman kammion hypertrofia (LVH) on yleinen dialyysipotilailla, ja se on riippumaton kuolleisuuden ennustaja. Vaikka viimeaikaisissa tutkimuksissa ei ole havaittu eroja kuolleisuudessa kahden yleisimmän dialyysimenetelmän, hemodialyysin (HD) ja peritoneaalidialyysin (PD), välillä, niiden vaikutus LVH:hon on kiistanalainen. Teimme siksi sydämen ultraäänitutkimuksia vallitseville dialyysipotilaille, jotka saivat joko HD- tai PD-hoitoa, ja vertasimme LVH:ta.", "Mukana oli 48 HD- ja 62 PD-potilasta, jotka saivat hoitoa vähintään kolme kuukautta dialyysikeskuksessamme. Kaikille potilaille tehtiin kaikukardiografinen tutkimus ja verenpainemittaukset heti hoidon jälkeen. Tilavuuden tila arvioitiin biosähköisellä impedanssianalyysillä.", "HD- ja PD-potilaiden välillä ei ollut lähtötilanteessa eroa demografisissa tiedoissa tai liitännäissairauksissa. Odotetusti solunulkoinen vesi (ECW) oli HD-potilailla merkittävästi pienempi kuin ennen HD-potilailla ja PD-potilailla, kun taas sydämen teho (CO) ja systolinen verenpaine (SBP) olivat korkeammat ennen HD-potilailla kuin ennen HD-potilailla tai PD-potilailla. CO:ssa tai SBP:ssä ei ollut merkittävää eroa post-HD- ja PD-potilaiden välillä. Vasemman kammion massaindeksi (LVMI) oli selvästi korkeampi HD-potilailla kuin PD-potilailla. Näin ollen Framinghamin kriteerien mukaisen LVH:n esiintyvyys oli 68,8 % HD-potilailla ja 45,2 % PD-potilailla. Alaryhmäanalyysi osoitti samankaltaisia tuloksia potilailla, jotka olivat olleet yhden hoitomuodon dialyysihoidossa vähintään kaksi vuotta, ja anuriapotilailla. Lopuksi lineaarisessa regressiomallissa (r(2) = 0,364, p < 0,001) SBP, hoitomuoto (olla HD) ja ECW olivat kaikki itsenäisiä LVMI:n ennustajia.

**Tulos**

Onko vasemman kammion hypertrofian esiintyvyys kiinalaisilla hemodialyysipotilailla suurempi kuin peritoneaalidialyysipotilailla?

**Esimerkki 9.3788**

Vaikka autogeeninen arteriovenoosiyhteys on suositeltavampi, proteettisia arteriovenoosisiirtoja (AVG) tarvitaan edelleen suurella osalla potilaista. AVG:n infektioita esiintyy usein, ja ne voivat aiheuttaa hengenvaarallisen verenvuodon tai sepsiksen. Hoitostrategioita on esitetty useita (siirteen säilyttämisestä poistoon ja monimutkaisiin samanaikaisiin rekonstruktioihin), mikä osoittaa, että infektoituneiden AVG:iden asianmukaisesta hoidosta ei ole päästy yksimielisyyteen. Teimme tämän tutkimuksen arvioidaksemme, onko anastomoosin ollessa kyseessä turvallisena ja tehokkaana pidetty arteria brachialis -valtimon ligointi distaalisesti syvän arteria brachialis -lähteestä ja siihen liittyvä täydellinen siirteen poisto (BAL).", "Kaikki yhden kirurgin vuosina 1995-2006 hoitamat proteettiset valtimo-laskimotransplantti-infektiot käytiin läpi takautuvasti. Potilaat tunnistettiin tietokonepohjaisesta verisuonirekisteristä, ja tiedot saatiin potilaskorttien ja sähköisen potilaskertomuksen avulla.", "Tunnistimme 45 AVG-infektiota 43 potilaalla. Kaksikymmentäyksi potilasta (49 %) osoitti valtimoiden anastomoosin osallistumista ja heitä hoidettiin BAL:lla; he muodostavat tämän analyysin kohortin. Potilaiden keski-ikä oli 53,2 (SD 9,5) vuotta. Munuaisten loppuvaiheen sairauden ensisijaiset syyt olivat verenpainetauti (29 %), HIV (24 %) ja diabetes (19 %). Yläkäsivarren AVG oli 95 prosentilla potilaista; yhdellä (5 %) potilaalla oli kyynärvarren AVG. Suurin osa siirteistä oli polytetrafluorieteeniä (PTFE) (90 %). Seuranta oli 100 % yhden kuukauden, 86 % kolmen kuukauden ja 67 % kuuden kuukauden kuluttua. BAL:n saaneilla 21 potilaalla ei esiintynyt iskeemisiä tai septisiä komplikaatioita.

**Tulos**

Onko rannevaltimon ligointi ja siirteen täydellinen poisto turvallinen ja tehokas tapa hoitaa proteettisten arteriovenoosisten siirteiden infektioita?

**Esimerkki 9.3789**

Kasvaimen uusiutumisen molekyylimarkkereiden tunnistaminen on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan onnistuneesti valita III-vaiheen paksusuolisyöpää sairastavat potilaat, jotka todennäköisemmin hyötyvät adjuvantti-sytostaattihoidosta. Tässä tutkimuksessa analysoitiin 10 polymorfismin osajoukkoa kahdeksassa geenissä, jotka osallistuvat kasvaimen angiogeneesireittiin, ja niiden vaikutusta ennusteeseen III-vaiheen paksusuolisyöpäpotilailla, joita hoidettiin adjuvantti-sytostaattihoidolla.", "Verinäytteet saatiin 125 potilaalta, joilla oli Etelä-Kalifornian yliopiston hoitolaitoksissa paikallisesti edennyt paksusuolisyöpä. DNA uutettiin perifeerisestä verestä ja genotyypit analysoitiin käyttämällä PCR-restriktiofragmenttipituuspolymorfismia ja 5'-loppuisia [gamma-(33)P]-ATP-merkittyjä PCR-protokollia.", "Vaskulaarisen endoteelin kasvutekijän (VEGF) (C+936T; P = 0,003, log-rank-testi) ja interleukiini-8:n (IL-8) (T-251A; P = 0,04, log-rank-testi) polymorfismit liittyivät itsenäisesti uusiutumisriskiin III-vaiheen paksusuolisyövän potilailla. Yhdistetyssä analyysissä, jossa alleelit ryhmiteltiin suotuisiin ja epäsuotuisiin alleeleihin, VEGF C+936T:n ja IL-8 T-251A:n korkeat ilmentymävariantit liittyivät suurempaan todennäköisyyteen sairastua kasvaimen uusiutumiseen (P < 0,001).

**Tulos**

Ennustavatko VEGF:n ja IL-8:n polymorfismit kasvaimen uusiutumista III-vaiheen paksusuolisyövässä?

**Esimerkki 9.3790**

Tutkimme, ennustavatko myöhäisen gadoliniumpainotteisuuden (LGE) esiintyminen ja laajuus kardiovaskulaarisessa magneettiresonanssissa (CMR) epäsuotuisia tuloksia ei-iskeemisen kardiomyopatian (NICM) potilailla.", "NICM-potilaiden sairastuvuus ja kuolleisuus on korkea. Yksittäisen potilaan kliininen kulku on kuitenkin arvaamaton, ja nykyiset riskinmääritysmenetelmät ovat rajalliset. Kardiovaskulaarinen magneettiresonanssi havaitsee sydänlihaksen fibroosia, joka näkyy LGE:nä kontrastin antamisen jälkeen ja jolla voi olla ennusteellista merkitystä.", "Prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa 65:lle NICM-potilaalle, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < tai = 35 %, tehtiin CMR ennen implantoitavan kardioverteri-defibrillaattorin (ICD) asentamista äkillisen sydänkuoleman primaaripreventiota varten. CMR-kuvista analysoitiin LGE:n esiintyminen ja laajuus sekä LV:n toiminta, tilavuudet ja massa. Potilaita seurattiin kolmen sydäntapahtuman yhdistettyyn päätetapahtumaan: sairaalahoitoon joutuminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi, ICD:n asianmukainen laukaisu ja sydänkuolema.", "Yhteensä 42 %:lla (n = 27) potilaista oli CMR LGE, keskimäärin 10 +/- 13 % LV-massasta. 17 kuukauden mediaaniseurannan aikana 44 %:lla (n = 12) potilaista, joilla oli LGE, oli yhdistetty indeksitapahtuma, kun taas vain 8 %:lla (n = 3) potilaista, joilla ei ollut LGE:tä (Kaplan-Meierin eloonjäämiskäyrien p < 0,001). LV-tilavuusindeksin ja toiminnallisen luokan mukauttamisen jälkeen potilailla, joilla oli LGE, oli 8-kertainen riski saada ensisijainen päätetapahtuma (riskisuhde 8,2, 95 %:n luottamusväli 2,2-30,9; p = 0,002).

**Tulos**

Ennustaako myöhäinen gadoliniumin lisääntyminen sydän- ja verisuonten magneettiresonanssissa epäsuotuisaa ennustetta ei-iskeemisessä kardiomyopatiassa?

**Esimerkki 9.3791**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kardiomyopatian ja vastaanottavan kaksosen (RT) tuloksen välistä yhteyttä kaksos-kaksossiirtoepäilyissä (TTTS).", "Sikiön kaikukardiografia ja tulokset 62 peräkkäisestä TTTS-raskaudesta käytiin läpi. Ensisijainen tulos oli vastasyntyneen RT:n selviytyminen. RT:n kardiomyopatian vaikeusaste esittelyvaiheessa arvioitiin kardiovaskulaarisen profiilin pisteytyksellä (CVPS). RT-tuloksia ja eloonjäämisen todennäköisyyttä verrattiin CVPS:n mukaan ryhmiteltyjen ryhmien välillä.", "Kaikkien sikiöiden vastasyntyneiden kokonaiseloonjääminen oli 61 % (76 sikiötä 124:stä). RT-elviytyminen oli 58 % (36 62:sta). Ryhmiteltynä CVPS:n mukaan RT-elviytyminen oli suurempaa (50 %) niillä, joiden CVPS oli > tai = 9, ja vielä suurempaa (74 %) niillä, joiden CVPS oli 10. CVPS:n osatekijöistä eteis-kammioläpän regurgitaatio oli yhteydessä negatiiviseen RT-tulokseen. Muut tekijät eivät ennustaneet RT-tulosta.

**Tulos**

Ennustavatko sikiön kardiovaskulaarisen profiilin alkupisteet vastaanottavan kaksosen tuloksia kaksos-kaksos-siirtymäoireyhtymässä?

**Esimerkki 9.3792**

Määrittää Raynaud'n ilmiön (RP) esiintyvyys potilailla, joilla on primaarinen Sjögrenin oireyhtymä (pSS), ja tunnistaa kliiniset ja immunologiset ominaisuudet, jotka liittyvät tähän oireeseen. Koska lisääntynyt interferoni-gamma (INF-gamma) on yhdistetty RP:hen, vertasimme myös INF-gammatuotantoa pSS-potilailla, joilla oli tai ei ollut RP:tä.", "RP diagnosoitiin, jos pSS-potilailla esiintyi tyypillinen sarja ihon värimuutoksia sormenpäissä. Epävarmoissa tapauksissa tehtiin noninvasiivisia verisuonitestejä ultraäänitutkimuksella. Perifeerisen veren mononukleaaristen solujen INF-gamma-eritystä arvioitiin entsyymisidonnaisella immunospot-analyysillä. Lisäksi tutkittiin eri lymfosyyttien aktivaatiomarkkereiden (CD25, CD45RO, CD69) ilmentymistä CD4+ T-soluissa virtaussytometrisellä analyysillä.", "36:lla 108:sta pSS-potilaasta oli RP. Näillä potilailla havaitsimme merkitsevästi lisääntyneen INF-gammaa erittävien perifeerisen veren mononukleaaristen solujen määrän verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut RP:tä, tai terveisiin kontrolleihin. Lisäksi RP:tä sairastavilla potilailla oli havaittavissa merkittävästi lisääntynyt CD25-positiivisten T-helper-solujen osuus. Lisäksi pSS-potilailla havaittiin yhteys leukopenian, kilpirauhastulehduksen ja alhaisempien C3-pitoisuuksien ja RP:n välillä.

**Tulos**

Onko interferoni-gamma lisääntynyt potilailla, joilla on primaarinen Sjögrenin oireyhtymä ja Raynaud'n ilmiö?

**Esimerkki 9.3793**

Ateroskleroosi on useimpien sydän- ja verisuonitautien taustalla oleva patologinen prosessi. Trombiini on seriiniproteaasi, joka voi aktivoida proteaasiaktivoituja reseptoreita (PAR) verisuonten sileissä lihassoluissa (VSMC) ja saada aikaan soluvasteet, jotka voivat vaikuttaa ateroskleroosin patogeneesiin. Ihmisen ateroskleroosi alkaa, kun kondroitiini-/dermataanisulfaattiproteoglykaanien glykosaminoglykaaniketjut (GAG-ketjut) sitovat ja pidättävät lipoproteiineja. Tutkittiin trombiinin mahdollisia vaikutuksia VSMC:iden tuottamien CS/DS-proteoglykaanien synteesiin ja rakenteeseen.", "VSMC:t olivat peräisin ihmisen sisemmistä rintavaltimoista. Proteoglykaanisynteesiä arvioitiin [(35)S]sulfaatin ja [(3)H]glukosamiinin sisällyttämisellä. Proteoglykaanin kokoa arvioitiin SDS-PAGE:lla ja koon poissulkukromatografialla.

**Tulos**

Sääteleekö trombiini verisuonten sileiden lihassolujen proteoglykaanisynteesiä PAR-1:n ja useiden myöhempien signaalireittien kautta?

**Esimerkki 9.3794**

Ihmisen pregnaani X-reseptori (hPXR) on orpo ydinreseptori, joka indusoi steroidien indusoimien sytokromi P-450 -geenien promoottoreissa olevien vaste-elementtien transkriptiota. Tämä aktivaatio edellyttää retinoidi-X-reseptorien (RXR) osallistumista, joita tarvitaan hPXR:n kumppaneina heterodimeerien muodostamiseen. Olemme tutkineet hPXR:n ja RXR:ien ilmentymistä normaaleissa, premaligneissa ja pahanlaatuisissa rintakudoksissa selvittääksemme, liittyykö niiden ilmentymisprofiili paikallisesti infiltroivassa rintasyövässä lisääntyneeseen uusiutuvan taudin riskiin.', '99 potilaan rintanäytteet, mukaan lukien hyvänlaatuiset rintasairaudet, in situ ja infiltratiiviset karsinoomat, käsiteltiin immunohistokemiaa ja Western-blot-analyysiä varten.', 'Potilaiden syöpäsoluissa, joille kehittyi uusiutuva tauti, havaittiin molempien hPXR-isoformien runsas sytoplasminen sijainti. Ainoastaan infiltratiivisissa karsinoomissa, jotka uusiutuivat ennen 48 kuukautta, havaittiin hPXR-isoformin 2 ydinalue. Tämä sijainti liittyi RXR-alfa:n ydinalueen immunoekspressioon.

**Tulos**

Ilmaistaanko ihmisen pregnaani X-reseptoria rintasyövissä, mahdollinen heterodimeerien muodostuminen hPXR:n ja RXR-alfan välillä?

**Esimerkki 9.3795**

Sjögrenin oireyhtymän ei-lihavuusdiabeettisessa (NOD) hiirimallissa lymfosyyttistä infiltraatiota edeltää dendriittisten solujen kertyminen submandibulaarisiin rauhasiin (SMG). NOD-hiirillä esiintyy myös enemmän kypsiä, fraktalkiinireseptoria (CX3C-kemokiinireseptori [CX3CR]1) ilmentäviä monosyyttejä, joita pidetään kudosten dendriittisolujen esiasteina. Selvittääksemme tarkemmin fraktalkiini-CX3CR1-vuorovaikutuksen roolia sylkirauhastulehduksessa tutkimme fraktalkiinin ilmentymistä NOD SMG:ssä.", 'Tutkimme proteiinien ilmentymistä käyttämällä Western blot -analyysiä koko kudoksen lysaateista. Proteaasiaktiivisuus mitattiin sylkirauhaskudoslysaateista fluorimetristen substraattien avulla. Entsyymien sulatuskapasiteetti määritettiin inkuboimalla in vitro rekombinanttientsyymiä ja fraktalkiinia, minkä jälkeen tehtiin proteiinivärjäys ja Western blot.", "Fraktalkiinia havaittiin sekä NOD- että kontrollihiirten sylkirauhasissa kaikissa ikävaiheissa. Western blot -analyysi osoitti fraktalkiinin pilkkoutumista iän kasvaessa, mikä oli voimakkaampaa NOD-hiirillä. Tämä pilkkoutuminen johti proteiinin 31 kDa:n muodon vähenemiseen ja noin 19 kDa:n kaistan syntymiseen. Lisäksi yli 15 viikkoa vanhoissa NOD-eläimissä havaittiin ainutlaatuinen noin 17 kDa:n fragmentti. Tämä pilkkoutuminen oli elinspesifistä, koska sitä ei tapahtunut aivoissa tai haimassa. NOD SMG:ssä havaittiin lisääntynyttä gelatinaasi- ja alfa-sekretaasiaktiivisuutta, jotka vaikuttivat 31 kDa:n proteiinin pilkkoutumiseen. Koska poikkeavat pilkkoutumistuotteet voivat aiheuttaa autoimmuniteettia, tutkimme fraktalkiinia vastaan olevien autovasta-aineiden esiintymistä. NOD-hiirillä oli todellakin huomattavasti enemmän vasta-aineita fraktalkiinia vastaan kuin kontrollieläimillä.

**Tulos**

Edistääkö muuttunut fraktalkiinin pilkkoutuminen mahdollisesti paikallista tulehdusta NOD-sylkirauhasessa?

**Esimerkki 9.3796**

Suoliston iskemia voi saada neutrofiilit tuottamaan liioitellun tulehdusreaktion, kun bakteeripatogeeneja vastaan hyökätään. Erittyvä immunoglobuliini A (sIgA) on ensimmäinen puolustuslinja mahdollisia patogeenejä vastaan, mutta se voi myös vaikuttaa tulehdusta ehkäisevästi neutrofiilien mahdollisesti tuhoisiin toimintoihin. Oletimme, että sIgA vaimentaisi suoliston välittämiä alkutapahtumia, jotka johtavat neutrofiilien yliherkkyyteen bakteerihaasteelle.", "Konfluentteja Caco2-solumonolyyrejä kasvatettiin kaksikammioisessa kasvatusjärjestelmässä normoksisissa tai hypoksisissa olosuhteissa 90 minuutin ajan, minkä jälkeen seurasi 90 minuutin reoksigenointijakso. sIgA:ta sijoitettiin apikaalisen kammion väliaineeseen koeryhmissä ennen reoksigenointijaksoa. Supernatantit kerättiin ja inkuboitiin neutrofiilien kanssa. Lipopolysakkaridia käytettiin sitten neutrofiilien aktivoimiseksi. Mitattiin CD11b:n ilmentymistä, elastaasin ja superoksidi-anionin tuotantoa sekä kemotaksisuutta.", "Polymorfonukleaariset neutrofiilit (PMN:t), joita oli käsitelty Caco2-soluilla, joille oli suoritettu hypoksi-reoksigenisaatio ja sen jälkeen aktivointi lipopolysakkaridilla, osoittivat tulehduspotentiaalin dramaattista lisääntymistä verrattuna naiiveihin neutrofiileihin (n = 4, \*p < 0,001). Samassa ryhmässä sIgA:n lisääminen ennen aktivointivaihetta osoitti tulehdusreaktion vaimenemista, mutta ei koskaan naivien PMN:ien tasolle.

**Tulos**

Vaimentaako erittyvä immunoglobuliini a neutrofiilien suolistovälitteistä alkukäsittelyä in vitro?

**Esimerkki 9.3797**

Interleukiini (IL)-1 estää kasvuhormonin (GH) indusoimien seriiniproteaasi-inhibiittorin (Spi 2.1) ja insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF)-I geenien ilmentymistä maksassa. Tässä tutkimuksessa tutkitaan ydintekijä kappaB:n (NFkappaB) reitin ja sytokiinisignaalien suppressorin (SOCS)-3 ilmentymisen roolia mahdollisina mekanismeina IL-1:n välittämässä GH-resistenssissä.", "CWSV-1-hepatosyytit cotransfektoitiin Spi 2.1- tai IGF-1-promoottorilusiferaasikonstruktioilla ja tyhjällä pCMV4-vektorilla tai dominantti negatiivisella inhibiittori-kappaBalfa (IkappaBalfa)S/A -konstruktiolla. Soluja käsiteltiin IL-1:llä tai ilman sitä ja stimuloitiin sitten rekombinantti-ihmisen GH:lla tai ilman sitä. Soluuutteista määritettiin luciferaasiaktiivisuus ja proteiini, ne normalisoitiin ja ilmaistiin moninkertaisena induktiona. CWSV-1-soluja, jotka oli transfektoitu pCMV4:llä tai IkappaBalphaS/A:lla, käsiteltiin IL-1:llä tai ilman IL-1:tä, minkä jälkeen mitattiin SOCS-3-mRNA. Lopuksi CWSV-1-solut ko-transfektoitiin SOCS-3-promoottorikonstruktiolla pCMV4:n tai IkappaBalphaS/A:n kanssa tai ilman sitä, ja sitten niitä stimuloitiin IL-1:llä tai ilman sitä SOCS-3-promoottoriaktiivisuuden tutkimiseksi.", "CWSV-1-solut, jotka oli ko-transfektoitu pCMV4:llä, osoittivat Spi 2.1- tai IGF-1-promoottoriaktiivisuuden kolmesta viisinkertaista induktiota GH-stimulaation jälkeen, jonka IL-1 esti lähes kokonaan. Kotransfektio IkappaBalphaS/A:n kanssa lisäsi GH:n indusoimaa Spi 2.1:n ja IGF-1:n promoottoriaktiivisuutta, mutta IL-1:n estävät vaikutukset molempiin promoottoreihin vähenivät IkappaBalphaS/A:n kanssa tehdyllä kotransfektiolla. IL-1 stimuloi SOCS-3:n mRNA-ekspressiota ja promoottoriaktiivisuutta. Kotransfektio IkappaBalphaS/A:n kanssa lisäsi IL-1:n indusoimaa SOCS-3:n promoottoriaktiivisuutta, mutta ei SOCS-3:n mRNA:ta tai proteiinia.

**Tulos**

Välittääkö ydintekijä kappaB interleukiini-1:n estäviä vaikutuksia kasvuhormonin indusoimaan geeniekspressioon?

**Esimerkki 9.3798**

Epidermisen kasvutekijän reseptoriin (EGFR) kohdistuvaa monoklonaalista vasta-ainetta setuksimabia käytetään tällä hetkellä metastaattisen paksusuolen ja peräsuolen syövän hoidossa, mutta terapeuttisen vasteen ennustetekijät puuttuvat. KRAS:n ja EGFR:n mutaatiotilanne ja EGFR:n kopioluku ovat mahdollisia setuksimabin aktiivisuutta määrittäviä tekijöitä.", "Analysoimme kasvainkudoksia 32:lta EGFR-positiiviselta mCRC-potilaalta, jotka saivat setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoitoa ja joiden hoitovaste oli arvioitavissa. EGFR:n kopioluku kvantifioitiin fluoresenssi in situ -hybridisaatiolla (FISH). KRAS:n eksoni 1 ja EGFR:n solunulkoisia alueita koodaavat eksonit sekvensoitiin.", "Yhdeksällä potilaalla oli objektiivinen vaste (osittainen vaste) ja 23:aa pidettiin vasteettomana (12:lla tauti pysyi vakaana ja 11:llä tauti eteni). EGFR:n amplifikaatiota ei havaittu, mutta kahdella potilaalla todettiin korkea polysomia, ja molemmat heistä vastasivat setuksimabiin. EGFR-mutaatioita ei löytynyt, mutta eksoni 13:n muunnosta (R521K) havaittiin 12 potilaalla, joista 11:llä saavutettiin objektiivinen vaste tai vakaa tauti. Etenemisvapaa ja kokonaiselossaoloaika olivat merkittävästi paremmat potilailla, joilla oli tämä EGFR:n eksoni 13 -muunnos. KRAS-mutaatioita todettiin 14 tapauksessa. Vaikka KRAS-mutaatioiden esiintymistiheys oli lisääntynyt potilailla, jotka eivät vastanneet hoitoon (12 mutaatiota 23:sta, 52 %), verrattuna potilaisiin, jotka vastasivat hoitoon (2 potilasta 9:stä, 22 %), KRAS-mutaatiota saaneilla potilailla havaittiin todellista kasvainvastetta tai pitkäaikaista taudin vakiintumista.

**Tulos**

Liittyykö EGFR:n solunulkoisen domeenin polymorfismi etenemisvapaaseen eloonjäämiseen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, jotka saavat setuksimabipohjaista hoitoa?

**Esimerkki 9.3799**

Tarkoituksena oli testata, vähentäisikö akuutti verensiirtokäytäntö (pakatut punasolut (pRBC) : tuore pakastettu plasma (FFP) 1:1) kuolleisuutta akuutin verenvuodon moninkertaisen vamman yhteydessä.", "Retrospektiivinen analyysi TR-DGU-tietokannan (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2002-2006) avulla primaarisista sairaalahoitojaksoista, joissa oli vakava vamma (vamman vakavuusaste > 16) ja massiivinen verensiirto (> 10 pRBC). Seitsemänsataa kolmetoista potilasta jaettiin kolmeen ryhmään siirretyn pRBC : FFP -suhteen mukaan, eli i) pRBC : FFP > 1,1; ii) pRBC : FFP 0,9-1,1 (1 : 1); ja iii) pRBC : FFP < 0,9, ja kuolleisuuslukuja verrattiin.", "Potilaista 497 (69,7 %) oli miehiä, ja heidän keski-ikänsä oli 40,1 (+/- 18,3) vuotta. Vammojen ominaisuudet ja patofysiologinen tila päivystykseen saapuessa olivat vertailukelpoisia ryhmien välillä. 713 potilaasta 484:lle oli tehty massiivinen verensiirto, kun pRBC : FFP > 1,1, 114:lle pRBC : FFP 0,9-1,1 (1 : 1) ja 115:lle pRBC : FFP < 0,9. Vertailussa olivat mukana myös potilaat, joilla oli pRBC : FFP < 0,9. Akuutti kuolleisuus (< 6 h) pRBC : FFP > 1,1, pRBC : FFP 0,9-1,1 (1 : 1) ja pRBC : FFP < 0,9 -suhteissa oli 24,6, 9,6 ja 3,5 % (P < 0.0001), 24 tunnin kuolleisuusluvut olivat 32,6, 16,7 ja 11,3 % (P < 0,0001) ja 30 päivän kuolleisuusluvut olivat 45,5, 35,1 ja 24,3 % (P < 0,001). Septisten komplikaatioiden ja elinten vajaatoiminnan esiintymistiheys oli suurempi pRBC : FFP 0,9-1,1 (1 : 1) -ryhmässä, hengityskonehoitopäivät ja teho-osaston ja koko sairaalahoidon kesto olivat korkeimmat pRBC : FFP < 0,9 -suhdeluvun ryhmässä (P < 0,0005).

**Tulos**

Liittyykö massiivisen verensiirron aikana siirrettyjen punasolujen ja plasman suhde kuolleisuuteen vakavissa monivammoissa : Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie -järjestön traumarekisterin retrospektiivinen analyysi?

**Esimerkki 9.3800**

Useimmilla astigmatisteilla on samanlainen astigmatismin taso kummassakin silmässä. On kuitenkin kiistanalaista, onko astigmaattisten akselien välinen symmetria tyypillisesti suora vai peilikuva. Toteutimme tilastollisen analyysin, jonka tarkoituksena oli käsitellä tätä kysymystä.", "Absoluuttinen mediaani-ero muiden silmien astigmaattisten akselien välillä laskettiin 50 995 astigmaattisen henkilön otokselle (henkilöt, joilla oli vähintään 0,25 D astigmatismia kummassakin silmässä). Tämä tehtiin ensinnäkin 'suoran symmetrian mallilla', jossa akseliero laskettiin muotoon |AxisR - AxisL|, ja toiseksi 'peilisymmetrian mallilla', jossa akseliero laskettiin muotoon |AxisR - (180 - AxisL)|.", "Suoran symmetrian mallissa silmätovereiden astigmatismin akselien absoluuttisen eron mediaani oli 20 astetta. Peilisymmetriamallissa silmätovereiden välisen astigmatismin akselin absoluuttisen eron mediaani oli merkitsevästi pienempi, 10 astetta (p < 10e-100). Vertailukelpoisia tuloksia saatiin, kun analyysi rajattiin koskemaan koehenkilöitä, joilla oli matalampi astigmatismitaso (< tai = 1,00 D), korkeampi astigmatismitaso (> 1,00 D), vastakkainen astigmatismi (against-the-rule astigmatism), myötäinen astigmatismi (with-the-rule astigmatism) tai viisto astigmatismi (kaikki p < 10e-100).

**Tulos**

Ovatko toisten silmien astigmatismin akselit pikemminkin peilimäisiä kuin suoranaisia?

**Esimerkki 9.3801**

Rikkiaminohappojen, kuten homokysteiinin (tHcy), oletettu rooli sydän- ja verisuonitautien riskitekijöinä on kiistanalainen kroonisessa munuaissairaudessa (CKD). Vaikka S-adenosyylihomokysteiinipitoisuudet (SAH) on yhdistetty sydän- ja verisuonitautiin muissa kuin munuaistautia sairastavissa väestöissä, tällaista yhteyttä ei ole arvioitu CKD:ssä.', 'Seerumin S-adenosyylimetioniini- (SAM), SAH- ja kokonaishomokysteiinipitoisuudet (tHcy) määritettiin HPLC:llä 124:ltä CKD:n vaiheessa 5 olevalta potilaalta (GFR-alue 1-11 m/min) ja 47:ltä kontrollihenkilöltä, ja ne suhteutettiin munuaistoimintaan, CVD:n esiintymiseen, tulehdukseen ja proteiinienergian tuhlaukseen (PEW).', 'SAM- ja SAH-pitoisuudet olivat korkeammat CKD:tä sairastavilla potilailla kuin kontrolleilla. Sekä SAM (rho=-0,19; P<0,05) että SAH (rho=-0,37, P<0,001) olivat käänteisesti yhteydessä GFR:ään. SAH:n pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat (P<0,001) CVD-potilailla kuin ei-CVD-potilailla (683 (201-3057) vs. 485 (259-2620) nmol/l; mediaani (vaihteluväli)), toisin kuin tHcy-pitoisuudet, jotka olivat alhaisempia CVD-potilailla. Vaikka SAH ei liittynyt tulehduksen tai PEW:n esiintymiseen, se vaikutti merkittävästi (OR; 4,9 (CI 1,8-12,8), P<0,001) CVD:hen multinomiaalisessa logistisessa regressiomallissa (pseudo r(2)=0,31).

**Tulos**

Ovatko kohonneet seerumin S-adenosyylihomokysteiinipitoisuudet, mutta eivät homokysteiinipitoisuudet, yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin vaiheen 5 kroonista munuaissairautta sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.3802**

Veren kierrättäminen kehon ulkopuolella muoviputkien kautta aktivoi useita reittejä, kuten systeemisen tulehduksen ja oksidatiivisen stressin. Näiden ilmiöiden epäillään osallistuvan neurologisiin ja kardiovaskulaarisiin sivuvaikutuksiin, joita havaitaan kardiopulmonaalisessa ohitusleikkauksessa (CPB) olevilla potilailla. Diabeetikoilla on todettu suora yhteys hyperglykemian ja sairastuvuuden ja kuolleisuuden välillä. On kuitenkin edelleen epäselvää, onko perioperatiivisella hyperglykemialla suora vaikutus sydänkirurgian haittatapahtumiin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää hyperglykemian vaikutus tulehdukseen ja oksidatiiviseen stressiin CPB-potilailla sydänleikkauksen aikana.", "Tutkimukseen otettiin mukaan kontrollipotilaita (n=17) ja diabeetikkoja (tyyppi 2) (n=13). Verinäytteet otettiin ennen CPB:tä, sen aikana ja sen jälkeen. Plasman oksidatiivista stressiä arvioitiin suorilla ja epäsuorilla menetelmillä. Askorbyyliradikaalien suora havaitseminen arvioitiin elektronispinoresonanssispektroskopialla. Indeksi: askorbyyliradikaalien ja C-vitamiinin suhde on plasmassa tapahtuvan oksidatiivisen stressin asteen indikaattori. Happiradikaaleja absorboivan kapasiteetin (ORAC) arvoja käytettiin plasman antioksidanttikapasiteetin mittaamiseen. Potilaiden tulehdusprofiilin määrittämiseksi mittasimme interleukiini 8:n (IL-8) pitoisuuden kehittymistä plasmassa.", "Ristipuristuksen aikana ja CPB:n jälkeen askorbyyliradikaali/vitamiini C -indeksi kasvaa; indeksin arvo on merkittävämpi diabeetikoilla. Samanaikaisesti ORAC-arvot laskivat kaikilla potilailla ristipuristuksen aikana (p<0,05). Tulehdusindeksiä koskevat tulokset osoittivat, että IL-8-tasot nousivat CPB:n aikana.

**Tulos**

Onko [ Oksidatiivinen stressi pahentunut diabeettisilla potilailla kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana ]?

**Esimerkki 9.3803**

On näyttöä siitä, että kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla on työmuistin puutteita jopa euthymian aikana. Tällaisten puutteiden hermostollinen perusta ja niiden suhde geneettiseen riskiin ovat edelleen epäselviä. Hyödynsimme toiminnallista magneettikuvausta (fMRI) tutkiaksemme hermotoimintaa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden ja heidän vaikutuksettomien ensimmäisen asteen sukulaistensa näytteissä, kun he suorittivat työmuistitehtäviä, joiden vaikeusaste nousi.", "Rekrytoitiin 20 remitoitunutta kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavaa potilasta, 20 heidän vaikutuksettomia ensimmäisen asteen sukulaisiaan ja 20 tervettä vapaaehtoista, jotka suorittivat skannauksen onnistuneesti. Koehenkilöt osallistuivat fMRI-skannauksiin, jotka koostuivat n-taaksepäin suoritettavasta työmuistitehtävästä, jossa oli kolme vaikeusasteeltaan kasvavaa vaihetta (1-taaksepäin, 2-taaksepäin ja 3-taaksepäin), jotka vuorottelivat perustason huomiotehtävän kanssa. Ryhmät analysoitiin erikseen aivojen aktivaatiokarttojen tuottamiseksi, ja ryhmäkohtainen tehtäväkohtainen varianssianalyysi (ANOVA), jossa oli post hoc -vertailuja, suoritettiin loppuun.", "Potilaat suoriutuivat huonommin verkossa kuin kontrollihenkilöt ja sukulaiset 2-back- ja 3-back-tehtävissä. Ryhmäkohtainen tehtäväkohtainen ANOVA osoitti merkittävästi muuttuneen neuraalisen aktiivisuuden alueen, johon liittyy vasemmassa etupuolessa / ventrolateraalisessa gyrusissa sijaitseva klusteri. Post hoc -analyysit osoittivat, että tämä klusteri selittyi merkittävästi suuremmalla aktivoitumisella sukulaisilla verrattuna kontrollihenkilöihin 2-back-tehtävässä. Potilaat osoittivat suuntausta merkittävästi suurempaan aktivoitumiseen kuin kontrollihenkilöt samassa klusterissa 1-back-suorituksen aikana.

**Tulos**

Onko kaksisuuntaisen mielialahäiriön geneettiselle alttiudelle ominaista liiallinen frontaalinen aktivaatio vastauksena työmuistitehtävään?

**Esimerkki 9.3804**

Alloreaktiivisilla NK-soluilla on tärkeä rooli kasvaimen hävittämisessä allogeenisen HLA-virheellisen kantasolusiirron (SCT) jälkeen. NK-alloreaktiivisuuden vaikutuksesta HLA-identtisessä SCT:ssä keskustellaan edelleen, ja erityisesti kroonisen myelooisen leukemian (CML) siirroissa tiedot ovat hyvin rajallisia ja ristiriitaisia. Tutkimuksemme tavoitteena oli arvioida KIR-geenien ja KIR-ligandien vaikutusta leukemiavapaaseen eloonjäämiseen (LFS) ja relapsien määrään hyvin määritellyssä, homogeenisessa CML-potilaiden ryhmässä, joka sai HLA-identtisen sisaruksen SCT:n.", "Analysoimme retrospektiivisesti KIR-geenien ja KIR-ligandien (C1 ja C2) vaikutusta LFS:ään ja relapsiin 70:llä 1. kroonisessa vaiheessa olevalla CML:ää sairastavalla potilaalla, jotka saivat HLA-identtisen sisaruksen siirteen. KIR-tyypitykseen käytimme yhtä PCR-pohjaista KIR-tyypitysprotokollaa, joka sisälsi myös alukkeita, joiden avulla voidaan tunnistaa KIR:n sitoutumiskohta HLA-Cw:ssä (AA 77 ja 80).", "Tiedot osoittavat selviä eroja elinsiirtotuloksissa niiden potilaiden välillä, joilla oli molemmat ligandit (C1 ja C2), verrattuna potilaisiin, joilla oli vain yksi ligandi (C1 tai C2). Jälkimmäisessä ryhmässä stimuloiva KIR2DS5-geeni liittyi parempaan leukemiattomaan eloonjäämiseen (p=0,007; riskisuhde 4,3; 95 %:n luottamusväli 1,3-6,7) ja alhaisempaan relapsien määrään (p=0,028; HR 4,3, 95 %:n CI 1,1-9,1). Sen sijaan molempia ligandeja kantavilla potilailla KIR2DS5 oli yhteydessä lyhentyneeseen elossaoloaikaan (p=0,0056; HR 0,3; 95 % CI 0,1-0,7) ja korkeampaan uusiutumisprosenttiin (p=0,02; HR 0,35, 95 % CI 0,1-0,8).

**Tulos**

Onko kIR2DS5 yhteydessä leukemiavapaaseen eloonjäämiseen HLA-identtisen kantasolusiirron jälkeen kroonista myelooista leukemiaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.3805**

On esitetty, että eturauhasspesifisellä antigeenillä ei ole ennustearvoa eturauhassyövän varalta sen jälkeen, kun ensimmäinen negatiivinen biopsia on tehty. Vertailimme eturauhasspesifisen antigeenin suorituskyvyn käyttöominaisuuksia eturauhassyövän toteamiseksi ensimmäisen ja seuraavan eturauhasen biopsian välillä ryhmässä miehiä, joiden syöpästatus oli varmistettu täydellisesti.", "Prostatasyöpien ehkäisytutkimuksen 18 882 osallistujasta tarkastelimme plaseboryhmään kuuluvia miehiä, joille oli tehty vain ensimmäinen biopsia tai ensimmäinen ja toinen eturauhasen biopsia, johon liittyi eturauhasspesifisen antigeenin määritys ja digitaalinen peräsuolen tutkimus 1 vuoden sisällä ennen kutakin biopsiaa. Prostataspesifisen antigeenin osalta arvioitiin vastaanottimen toimintaominaiskäyrä eturauhassyövän havaitsemiseksi ensimmäisessä koepalassa verrattuna toiseen koepalaan ja verrattiin C-tilastoja.", "Tästä ryhmästä 5 608 miehelle otettiin ensimmäinen koepala ja 687:lle niistä, joiden ensimmäinen koepala oli negatiivinen, tehtiin toinen koepala. C-statistiikka oli 0,650 (95 % CI 0,632, 0,668) ensimmäisen biopsian osalta ja 0,664 (95 % CI 0,607, 0,721) toisen biopsian osalta. Toisen biopsian C-statistiikka oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin 0,5 (p <0,001) ja se oli päällekkäinen ensimmäisen biopsian C-statistiikan kanssa.

**Tulos**

Säilyykö eturauhasspesifisen antigeenin suorituskyky eturauhassyövän ennusteessa aikaisemman negatiivisen eturauhasen biopsian jälkeen?

**Esimerkki 9.3806**

Tutkimme hypoksiaan indusoituvaa proteiini 2:ta, hypoksiaan indusoituvaa tekijä-1-alfa:ta ja ydintekijä-kappaB:tä munuaisten hankitun kystisen sairauden yhteydessä munuaissolusyöpään liittyvien munuaisten hankittujen kystien yhteydessä selvittääksemme näiden tekijöiden roolia kystien muodostumisessa ja sitä seuraavassa kasvaimen muuntumisessa.', 'Hypoksia-indusoituvan proteiini 2:n, hypoksia-indusoituvan tekijä-1alfa:n ja fosforyloituneen ydintekijä-kappaB:n (aktiivinen muoto) immunohistokemiallinen ilmentyminen tutkittiin 20 normaalista munuaisnäytteestä, jotka saatiin paikallisen munuaissolusyövän vuoksi tehdyssä nefrektomiassa, ja 25 munuaisesta, joissa oli 23 dialyysipotilaan hankittuun kystiseen tautiin liittyvä munuaissolusyöpä.', 'Normaaleissa munuaiskudoksissa havaittiin vain heikkoa tai heikkoa immunovärjäytymistä hypoksia-indusoituvalle proteiini 2:lle, hypoksia-indusoituvalle tekijä-1-alfa-tekijälle ja fosforyloituneelle ydintekijä-kappaB:lle. Munuaisten ei-kasvainalueilla, joilla on hankittu kystinen sairaus, näiden kolmen proteiinin ilmentyminen oli säännelty tubulaaristen ja kystisten epiteelisolujen osalta. Hankitut kystat luokiteltiin kolmeen tyyppiin kystan epiteelin morfologian mukaan, nimittäin litteisiin, kuutiomaisiin ja hyperplastisiin. Hyperplastiset kystat olivat vallitsevia kystiaepiteeleistä, joissa ilmentyi hypoksia-indusoituva proteiini 2 ja hypoksia-indusoituva tekijä-1-alfa. Vaikka munuaissolusyövässä havaittiin hypoksia-indusoituvan proteiini 2:n, hypoksia-indusoituvan tekijä-1-alfa:n ja fosforyloidun ydintekijä-kappaB:n nousevaa säätelyä, positiivinen hypoksia-indusoituvan proteiini 2:n immunovärjäytyminen havaittiin pääasiassa papillaarisessa munuaissolusyövässä, kun taas positiivinen hypoksia-indusoituvan tekijä-1-alfa:n ja fosforyloidun ydintekijä-kappaB:n immunovärjäytyminen oli huomattavaa kirkassoluisessa munuaissolusyövässä.

**Tulos**

Onko hypoksiaan indusoituvan proteiini 2:n, hypoksiaan indusoituvan tekijä 1-alfa:n ja ydintekijä kappaB:n liiallinen ilmentyminen osallisena hankittujen munuaiskystien muodostumisessa ja myöhemmässä kasvaimen transformaatiossa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta?

**Esimerkki 9.3807**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää emali-matriisin johdannaisen vaikutukset parodontin paranemiseen liittyvien merkkiaineiden mRNA-ekspressioon.", "Hiiren osteoprogenitorisoluja (MC3T3-E1) kasvatettiin 12 ja 16 päivän ajan mineralisaatiomedioissa ja stimuloitiin 100 mikrog/mL emdogainilla (EMD). Soluviljelmät, joita käsiteltiin 2 % ja 10 % vasikan sikiöseerumilla (FCS), toimivat kontrollina. Luun sialoproteiinin (BSP), osteopontinin (OPN) ja runtiin liittyvän proteiinin 2 (Runx2) mRNA-ekspressio analysoitiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla. Tilastolliseen analyysiin käytettiin yksisuuntaista varianssianalyysiä.", "EMD:n stimulointi lisäsi merkittävästi (P < .01) BSP:n mRNA-ekspressiota jopa 13,9-kertaiseksi ja OPN:n mRNA-ekspressiota jopa 3,2-kertaiseksi päivänä 16 verrattuna 2-prosenttiseen FCS-kontrolliin. Transkriptiotekijä Runx2:n mRNA:n ilmentyminen ei muuttunut merkittävästi.

**Tulos**

Lisääkö osteoblastien stimulointi Emdogainilla tiettyjen mineralisaatiomarkkereiden ilmentymistä?

**Esimerkki 9.3808**

Oksitosiinin uskotaan osallistuvan siemensyöksyyn lisäämällä siittiöiden määrää ja supistamalla siemensyöksykudoksia. Oksitosiini voi kuitenkin välittää nämä vaikutukset oksitosiini- tai vasopressiinireseptorien (AVP) kautta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää oksitosiinin ja AVP:n vaikutus ejakulaatioon osallistuviin perifeerisiin kudoksiin ja tunnistaa siihen osallistuva(t) reseptorin alatyyppi(t).", "Ejakulaatioon ja erektioon osallistuvien kudosten isometristä jännitystä mitattiin tavanomaisilla kudoskylpytekniikoilla.", "Oksitosiinilla ja AVP:llä ei onnistuttu saamaan aikaan tonaalista supistumisvasteeseen johtavaa vastetta rotan ja kanin kiveksissä, siemenjohtimissa, lisäkiveksissä, siemenvesikkelissä ja eturauhasessa. Sitä vastoin oksitosiini ja AVP saivat aikaan suuria toonisia supistuksia erektiokudoksissa (corpus spongiosum ja corpus cavernosum) ja ejakulaatiokudoksissa (eturauhasen virtsaputki, virtsarakon kaula ja siemensyöksykanava) pitoisuudesta riippuvalla tavalla. Selektiivinen oksitosiiniagonisti [Thr4,Gly7]-oksitosiini ja V2-agonisti [deamino-Cys1,Val4,D-Arg8]-vasopressiini (dDAVP) eivät supistaneet kudoksia. Oksitosiinin ja AVP:n aiheuttamat supistukset antagonisoitiin heikosti selektiivisellä oksitosiiniantagonistilla L-368899, mutta voimakkaasti V1A:n antagonistilla SR49059. V1B-antagonisti SSR149415 ei pystynyt antagonisoimaan AVP:n supistuksia paitsi kanin virtsarakon kaulassa. L-368899 tai SR49059 eivät myöskään antagonisoineet endoteliini-1:n aiheuttamia supistuksia.

**Tulos**

Välittävätkö oksitosiinin aiheuttamat supistukset rotan ja kanin ejakulaatiokudoksissa vasopressiini-V1A-reseptoreita eivätkä oksitosiinireseptoreita?

**Esimerkki 9.3809**

Tutkitaan Agrobacterium tumefaciens -välitteisen Aspergillus fumigatus -organismin transformaation tehokkuutta käyttämällä pyrG:tä resessiivisenä selektiivisenä merkkiaineena.", "FAP1- ja SHO1-geenien kohdesekvenssit, jotka koostuvat selektiivisestä merkkiaineesta pyrG:stä ja FAP1- ja SHO1-geenien rinnakkaisista sekvensseistä, kloonattiin binääriseen plasmidiin PSTHt/sk.". Tuotetut plasmidit transformoitiin A. tumefaciens -bakteeriin. A. tumefaciensia ja urasiilia auxotrofista A. fumigatus -bakteeria kasvatettiin yhdessä induktiomediumissa, jossa ei ollut urisiilia eikä uridiinia, 24 °C:ssa 48 tuntia. A. tumefaciensin kasvun estämiseksi ja transformanttien valitsemiseksi viljelmät siirrettiin 37 °C:een ja niitä inkuboitiin toiset 48 tuntia.', 'Tässä tutkimuksessa A. fumigatus -organismin A. tumefaciens -välitteinen transformaatio tuotti korkean homologisen rekombinaatioprosentin, joka oli 44 % (7 16:sta) FAP1:n osalta ja 35 % (7 20:sta) SHO1:n osalta.

**Tulos**

Onko [ Agrobacterium tumefaciens -välitteinen transformaatio urasiili auxotrofisesta Aspergillus fumigatus -kasvintuhoojasta tehokas menetelmä kohdegeenin tyrmäykseen ]?

**Esimerkki 9.3810**

Dystrofinen epidermolysis bullosa pruriginosa (DEB-Pr; OMIM 604129) on harvinainen dystrofisen epidermolysis bullosan (DEB) ilmenemismuoto, jolle on ominaista kutina, nodulaariset prurigon kaltaiset vauriot ja ihon hauraus pääasiassa raajoissa. Kirjallisuudessa on kuvattu alle 40 potilasta, joilla on autosomaalinen dominantti tai resessiivinen periytyminen tai sporadinen DEB-Pr.", "DEB-Pr:n mutaatioiden paljastaminen ja muiden patogeenisten tekijöiden roolin selvittäminen, jotka voivat vaikuttaa prurigiiniseen fenotyyppiin.", "DEB-Pr:n mutaatioiden paljastaminen ja muiden patogeenisten tekijöiden roolin selvittäminen.', 'Tutkittiin seitsemää potilasta, joilla oli tyypilliset DEB-Pr:n kliiniset piirteet.', 'Kaikilla potilailla havaittiin mutaatioita kollageeni VII:ää (COL7A1) koodaavassa geenissä, joista kaksi oli uusia (p.G2623V, p.E2736K). Kolme mutaatiota oli dominoivia, kolme resessiivisiä ja yksi de novo. Dominoivaa DEB:tä sairastavissa perheissä oli yksi tai useampi jäsen, jolla oli DEB-Pr, mutta myös vähintään yksi sairastunut sisarus, jolle ei kehittynyt DEB-Pr:tä. Kuudella seitsemästä potilaasta kliinisessä anamneesissa ilmeni tekijöitä, jotka alun perin aiheuttivat kutinaa, kuten atopia, raskaus, kilpirauhashormonien epätasapaino, diabetes, infektiot ja kosketusherkistyminen. Yleiset filaggriinimutaatiot suljettiin pois kaikilla potilailla, ja ihonäytteistä löytyi normaali filaggriinivärjäytyminen.

**Tulos**

Liittyykö dystrofinen epidermolysis bullosa pruriginosa usein esiintyviin FLG-geenimutaatioihin?

**Esimerkki 9.3811**

Yhä useammat kokeet ovat osoittaneet, että transkriptio ja mRNA:n prosessointi eivät ole kaksi toisistaan riippumatonta tapahtumaa, vaan ne ovat tiukasti sidoksissa toisiinsa. Sekä promoottorin että transkriptionopeuden on havaittu vaikuttavan vaihtoehtoiseen splikointiin. Yli puolella ihmisen geeneistä on vaihtoehtoisia promoottoreita, mutta vieläkään ei ole selvää, miksi vaihtoehtoisia promoottoreita on niin paljon ja mitkä ovat niiden biologiset tehtävät.", "Tässä tutkimuksessa selvitimme, onko vaihtoehtoisten promoottorien ja vaihtoehtoisen pilkkoutumisen välillä toiminnallinen yhteys ihmisen ja hiiren geenien genominlaajuisen analyysin avulla. Rakensimme laajan aineiston geeneistä, joilla oli vaihtoehtoisen promoottorin ja vaihtoehtoisen splikoinnin merkinnät. Analysoimalla näitä geenejä osoitimme, että geeneillä, joilla on vaihtoehtoisia promoottoreita, on taipumus osoittaa vaihtoehtoista splikointia verrattuna geeneihin, joilla on vain yksi promoottori, ja geeneillä, joilla on enemmän vaihtoehtoisia promoottoreita, on taipumus olla enemmän vaihtoehtoisia splikointivariantteja. Lisäksi eri vaihtoehtoisten promoottoreiden transkripteillä oli taipumus splikoitua eri tavoin.

**Tulos**

Vaikuttavatko vaihtoehtoiset promoottorit vaihtoehtoiseen pilkkomiseen genomitasolla?

**Esimerkki 9.3812**

Biolääketieteellisen teknologian kehittyessä on kehitetty keinotekoisia materiaaleja korvaamaan sairaita, vaurioituneita tai toimimattomia kehonosia. Tällaisista materiaaleista ultrakorkeamolekyylipainoisia alkaanipolymeerejä tai muunnettuja alkyylipolymeerejä on käytetty laajalti sydänläpissä, stenteissä, sydämentahdistimissa, korvaimplanteissa ja nivelten korvauslaitteissa. Vaikka on tehty paljon tutkimustyötä biologisesti inerttien polyeteenijohdannaisten suunnittelemiseksi, on havaittu voimakkaita tulehdusreaktioita, joita seuraa hylkiminen ja implantin pettäminen.", "Alkaanipolymeerien puhdistaminen tulehduskohdasta paljasti laajamittaisen "in vivo" hapettumisen, joka havaittiin fourier-muunnetun infrapunaspektroskopian avulla. Tässä raportoimme uuden havainnon, jonka mukaan hapettuneet alkaanipolymeerit indusoivat TLR1/2-reitin aktivoitumista, mikä määritettiin ligandista riippuvaisilla muutoksilla sisäisen tyrosiinifluoresenssin intensiteetissä ja NF-kappaB-luciferaasigeenimäärityksillä. Hapettuneet polymeerit olivat erittäin tehokkaita aktivoimaan dendriittisiä soluja ja indusoimaan pro-inflammatoristen sytokiinien eritystä. Hapettuneiden alkaanien molekyylidockaus osoitti ligandispesifisyyden ja TLR1/2:n sitoutumisuriin sopivat polymeerikonformaatiot.

**Tulos**

Välitetäänkö modifioitujen alkaanipolymeerien immunogeenisuus TLR1/2-aktivoitumisen kautta?

**Esimerkki 9.3813**

Epigeneettisen säätelyhäiriön katsotaan olevan syynä aivolisäkkeen neoplasiaan, sillä se aiheuttaa useiden kasvainsuppressorigeenien vaimenemisen. Tällaisten tapahtumien alkuvaiheen välittäjiä ei kuitenkaan tunneta.", "Tutkimme DNA-metyylitransferaasi (DNMT) -entsyymiperheen kolmea jäsentä ihmisen ja hiiren aivolisäkkeen normaaleissa ja neoplastisissa soluissa.", "Tämä tutkimus tehtiin yliopistoon kuuluvassa syöpätutkimuslaitoksessa.', 'Geeniekspressio, promoottori-DNA:n metylaatio, histonimodifikaatiot ja solujen proliferaatio määritettiin.', 'Toisin kuin DNMT1 ja DNMT3a, DNMT3b:n ilmentyminen oli suhteellisen korkeammalla tasolla neoplastisissa aivolisäkesoluissa. Ihmisen DNMT3b:n 5'-alueen tarkastelu osoitti kuitenkin tasaisen alhaisia DNA-metylaatiotasoja, joissa ei ollut juurikaan eroa normaalien ja kasvainnäytteiden välillä. Farmakologisen metylaation eston tai histonideasetylaation eston avulla tunnistimme, että DNMT3b-geenin ilmentyminen on riippuvainen histonimodifikaatioista. DNMT3b:n alaregulaatio johti retinoblastin, p21:n ja p27:n induktioon ja solujen proliferaation vähenemiseen. Nämä kohdennetut vaikutukset liittyivät lisääntyneeseen histoni-3-asetylaatioon ja vähentyneeseen histonimetylaatioon.

**Tulos**

Edistääkö deoksiribonukleiinihapon metyylitransferaasi 3B epigeneettistä vaimentamista histoni 3 -kromatiinimuutosten kautta aivolisäkesoluissa?

**Esimerkki 9.3814**

Insuliiniresistenssi on tyypin 2 diabeteksen merkittävä riskitekijä naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti (PCOS). PCOS-potilaiden luurankolihaksessa tapahtuvan insuliinivälitteisen glykogeenisynteesin vähenemisen taustalla olevia molekyylimekanismeja ei ole selvitetty.", "Tutkimme glykogeenisyntaasin (GS) ja sen tärkeimmän ylävirran inhibiittorin, GS-kinaasin (GSK)-3:n, proteiinipitoisuutta, aktiivisuutta ja fosforylaatiota luurankolihaksesta otetuissa biopsioissa, jotka otettiin 24 PCOS-potilaalta (ennen hoitoa) ja 14 vastaavalta vertailukohteelta sekä 10 PCOS-potilaalta 16 viikon pioglitatsonihoidon jälkeen. Kaikille tehtiin aineenvaihdunnallinen määritys euglykeemis-hyperinsulinemisilla puristimilla ja epäsuoralla kalorimetrialla.", "Vähentynyt insuliinivälitteinen glukoosinpoisto (P < 0,05) liittyi PCOS-potilailla (P < 0,05) alhaisempaan insuliinin stimuloimaan GS-aktiivisuuteen verrattuna kontrolleihin. Tämä selittyi osittain GS:n puuttuvalla insuliinivälitteisellä defosforylaatiolla NH2-terminaalipaikoissa 2+2a, kun taas defosforylaatio COOH-terminaalipaikoissa 3a+3b oli PCOS-henkilöillä ehjä (P < 0,05). Johdonmukaisesti moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että GS:n insuliiniaktivaatio oli riippuvainen kohtien 3a+3b defosforylaatiosta naisilla, joilla oli PCOS. PCOS-henkilöillä ei havaittu merkittäviä poikkeavuuksia GSK-3alfa- tai -3beta-arvoissa. Pioglitatsonihoito paransi insuliinistimuloitua glukoosiaineenvaihduntaa ja GS:n aktiivisuutta PCOS:ssä (kaikki P < 0,05) ja palautti insuliinin kyvyn defosforyloida GS:ää kohdissa 2 ja 2a.

**Tulos**

Kumoaako pioglitatsonihoito insuliinin heikentyneen aktivoitumisen ja glykogeenisyntaasin defosforylaation luurankolihaksessa naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti oireyhtymä?

**Esimerkki 9.3815**

BRCA1- ja BRCA2-assosioituneilla kasvaimilla näyttää olevan erilaiset molekyylipiirteet. BRCA1-assosioituneet kasvaimet ovat pääasiassa basaalisia syöpiä, kun taas BRCA2-assosioituneissa kasvaimissa vallitsee luminaalinen fenotyyppi. Nämä kaksi molekyylipiirrettä heijastavat osittain niitä kahta solutyyppiä, joita esiintyy rinnan terminaalisen kanavan lobulaarisessa yksikössä. Selvittääksemme uusia geenejä, jotka osallistuvat näihin kahteen rintakasvainten synnyn spektriin, teimme globaalin geeniekspressioanalyysin BRCA1- ja BRCA2-mutaation kantajilta saaduista rintakasvaimista.", "7 BRCA1- ja 6 BRCA2-mutaation kantajalta saadut rintakasvainten RNA:t profiloitiin UHN:n ihmisen 19K cDNA-mikrosarjoilla. Valvotut yksimuuttuja-analyysit tehtiin BRCA1- ja BRCA2-assosioituneiden kasvainten välillä eri tavoin ilmentyvien geenien tunnistamiseksi. Valitut erottavat geenit validoitiin käyttämällä reaaliaikaista käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota kasvaimen RNA:ssa ja/tai immunohistokemialla (IHC) tai in situ -hybridisaatiolla (ISH) kudosmikrosarjoissa (TMA), jotka sisälsivät riippumattoman joukon 58 BRCA1- ja 64 BRCA2-assosioitunutta kasvainta.', 'BRCA1-assosioituneissa kasvaimissa voimakkaammin ilmentyviin geeneihin kuuluivat stathmin, osteopontin, TGFbeta2 ja Jagged 1 niiden geenien lisäksi, jotka on aiemmin tunnistettu tyypillisiksi basaalisille rintasyöville. BRCA2-assosioituneille syöville oli ominaista FGF1:n ja FGFR2:n korkeampi suhteellinen ilmentyminen. Myös FGFR2-proteiini ilmentyi voimakkaammin BRCA2-assosioituneissa syövissä (P = 0,004).

**Tulos**

Osoittaako familiaalisten rintasyöpien ekspressioprofilointi, että FGFR2:n ilmentyminen on suurempaa BRCA2-assosioituneissa kasvaimissa?

**Esimerkki 9.3816**

Osoitimme äskettäin, että neuropeptidi Y:n (NPY) intraserebroventrikulaarinen infuusio estää hiirillä insuliinin aiheuttaman endogeenisen glukoosintuotannon (EGP) estämisen. NPY:n näistä vaikutuksista vastuussa olevat mekanismit ovat vielä selvittämättä. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, moduloiko intraserebroventrikulaarinen NPY:n anto insuliinin EGP:tä estävää vaikutusta maksan sympaattisen tai parasympaattisen innervaation kautta.", "Jatkuvan intraserebroventrikulaarisen NPY-infuusion vaikutukset glukoosin liikevaihtoon määriteltiin rotilla hyperinsulinemian ja euglykemian klemmarin aikana. Joko rotat leikattiin näennäisesti tai maksa denervoitiin sympaattisesti (maksan sympatektomia) tai parasympaattisesti (maksan parasympatektomia).', 'Sympatektomia tai parasympatektomia ei vaikuttanut insuliinin kykyyn tukahduttaa EGP:tä intraserebroventrikulaarisesti ajoneuvolla infusoiduissa eläimissä (50 +/- 8 vs. 49 +/- 6 vs. 55 +/- 6 %, vastaavasti maksan sympatektomiassa vs. maksan parasympatektomiassa vs. sham). NPY:n intraserebroventrikulaarinen infuusio vaikeutti merkittävästi EGP:n tukahduttamista insuliinilla sham-denervoiduissa eläimissä (29 +/- 9 vs. 55 +/- 6 % NPY/sham vs. vehicle/sham, vastaavasti, P = 0,038). Maksan selektiivinen sympaattinen denervaatio esti täysin intraserebroventrikulaarisen NPY:n antamisen vaikutuksen insuliinin vaikutukseen EGP:n tukahduttamiseksi (NPY/maksan sympatektomia, 57 +/- 7 %), kun taas selektiivisellä parasympaattisella denervaatiolla ei ollut vaikutusta (NPY/maksan parasympatektomia, 29 +/- 7 %).

**Tulos**

Aiheuttaako neuropeptidi Y:n intraserebroventrikulaarinen anto maksan insuliiniresistenssin sympaattisen innervaation kautta?

**Esimerkki 9.3817**

Askellusreaktiota voidaan pitää tärkeimpänä ryhtireaktiona kaatumisen ehkäisemiseksi, koska kyvyttömyys reagoida tehokkaasti tasapainon menetykseen ratkaisee viime kädessä sen, tapahtuuko kaatuminen. Kuitenkin hyvin vähän on tutkittu liikunnan vaikutusta iäkkäiden ihmisten askeleen suorittamiskäyttäytymiseen.", "Tutkia, onko säännöllisesti liikuntaa harrastavilla iäkkäillä henkilöillä nopeampi tahdonalainen askelaika kuin istumatyötä tekevillä iäkkäillä henkilöillä.", "To explore whether older persons who exercise regularly have faster voluntary stepping times than sedentary elderly persons. Lisäksi tutkittiin askelten suorituskäyttäytymisen, itse raportoidun fyysisen toimintakyvyn ja tasapainosuorituksen välistä yhteyttä.", "Tapaus-verrokkitutkimus, johon osallistui 48 vanhainkodissa itsenäisesti asuvaa 65-91-vuotiasta ikääntynyttä aikuista. Osallistujat luokiteltiin 24:ään liikuntaa harrastavaan henkilöön (jotka ilmoittivat >2 liikuntaharjoittelua viikossa) ja 24:ään iältään ja sukupuoleltaan vastaavaan inaktiiviseen iäkkääseen henkilöön (jotka eivät harrasta liikuntaa säännöllisesti). Voluntary Step Execution Test -testi suoritettiin reaktioaikatehtävänä seisoen voimatasolla yhden ja kahden tehtävän olosuhteissa. Askeleen aloitusvaihe, jalkaterän irtoamisaika, jalkaterän kosketusaika, valmistelu- ja heilahdusvaiheet poimittiin paineen keskipisteen ja maan reaktiovoiman tiedoista. Itsearvioitu toimintakyky tutkittiin Late-Life Function and Disability Instrument -mittarilla; lisäksi suoritettiin Bergin tasapainotesti.", "Harjoittelijoilla oli merkittävästi nopeammat tahdonalaiset askelajat yhden tehtävän olosuhteissa (959 vs. 1 158 ms) mutta ei kahden tehtävän olosuhteissa (1 170 vs. 1 303 ms). Harjoittelijoiden Bergin tasapainotesti oli huomattavasti parempi (53,7 +/-3,6 vs. 49,8 +/-5,3), he käyttivät vähemmän lääkkeitä (3,3 +/-2,3 vs. 5,6 +/-2,9), ja heidän alaraajojen toimintakykypisteensä olivat korkeammat (88,61 +/-2,3 vs. 73,1 +/-2,7) kuin passiivisten henkilöiden.

**Tulos**

Onko ikääntyneiden säännöllinen liikunta tehokasta vapaaehtoisen askeleen nopeuden säilyttämiseksi yhden tehtävän olosuhteissa mutta ei kahden tehtävän olosuhteissa . Tapaus-verrokkitutkimus?

**Esimerkki 9.3818**

Osteopontinin ilmentyminen korreloi kasvaimen etenemisen ja etäpesäkkeiden muodostumisen kanssa. Mekanismit, joilla osteopontin edistää kasvainsolujen selviytymistä, ovat edelleen epäselviä. Tässä tutkimuksessa käytimme lyhyen hiusneulan RNA:n välittämää geenin vaimentamista osteopontinin vähentämisen kasvainvastaisten vaikutusten tutkimiseen hepatosellulaarisessa karsinoomassa (HCC).", "Käytimme polyetyleenimiini-nanohiukkasia lyhyen hiusneulan RNA:n levittämiseen osteopontinin ilmentymisen vähentämiseksi HCC-soluissa. HCC-solujen tuumorigeenisyyttä ja metastaattisia mahdollisuuksia tutkittiin in vitro ja nude-hiirissä. Ydintekijä-kappaB:n (NF-kappaB) aktivaatiota analysoitiin geelisiirtomäärityksellä ja luciferaasianalyysillä. Integriinien ilmentymiä tutkittiin reaaliaikaisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. Apoptoosia tutkittiin terminaalisen deoksinukleotidyylitransferaasin välittämällä deoksiuridiinitrifosfaatin nick-end labeling -määrityksellä ja mitokondrioiden membraanipotentiaalianalyysillä.", "Osteopontinin alaregulaatio esti HCC-solujen kasvua, ankkuroitumisesta riippumatonta kasvua, adheesiota fibronektiiniin ja solunulkoisen matriisin läpi tapahtuvaa invaasiota in vitro sekä tukahdutti kasvaimen kasvainherkkyyttä ja keuhkometastaasiaa alasti elävillä hiirillä". Osteopontinin vaimentaminen johti alfa-, beeta1- ja beeta3-integriini-ekspressioiden tukahduttamiseen, NF-kappaB-aktivoitumisen estämiseen, Bcl-2/Bcl-xL- ja XIAP-ekspressioiden estämiseen, Bax-ekspression lisääntymiseen ja mitokondrioiden välittämän apoptoosin indusointiin. Lisäksi osteopontinin alaspäin säätely esti lääkkeiden aiheuttamaa NF-kappaB-aktivoitumista ja herkisti HCC-solut kemoterapeuttisille aineille in vitro, mikä johti HCC-ksenotransplantaattien täydelliseen taantumiseen nude-hiirissä.

**Tulos**

Tukahduttaako osteopontinin alaregulaatio hepatosellulaarisen karsinooman kasvua ja etäpesäkkeitä apoptoosin induktion kautta?

**Esimerkki 9.3819**

Riittävästä epiduraalisesta analgesiasta huolimatta jopa 97 %:lla thorakotomiapotilaista esiintyy ipsilateraalista olkapääkipua. Tässä tutkimuksessa arvioitiin ennaltaehkäisevän gabapentiinin turvallisuutta ja tehoa tässä tilanteessa.", "Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 51 potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään. Kaksi tuntia ennen leikkausta 23 potilasta sai gabapentiinia 1200 mg po (ryhmä G) ja 28 potilasta sai lumelääkettä (ryhmä P). Olkapään kipua ja leikkauksen jälkeistä kipua leikkausalueella seurattiin neljän tunnin välein 24 tunnin ajan numeerisella arviointiasteikolla. Ihonalaista hydromorfonia annettiin olkapääkivun pelastusanalgesiaa varten.", "Neljäkymmentäneljä potilasta valitti olkapääkipua (esiintyvyys 86 %). Demografiset ja kirurgiset tiedot olivat samankaltaisia molemmissa ryhmissä. Kahdeksan, 16 ja 24 tunnin kuluttua annettujen hydromorfoniannosten kumulatiivisissa kokonaisannoksissa ei ollut merkittäviä eroja, eikä olkapääkivun yksilöllisissä numeerisen luokitteluasteikon pisteissä ollut eroja. Ryhmät olivat samanlaisia leikkausalueen kivun asteen suhteen. Myös haittavaikutusten esiintymistiheys ryhmien välillä vastaavina aikaväleinä oli samankaltainen, lukuun ottamatta sedaatiota. Neljän tunnin kohdalla rauhoittumisarvojen > 1 esiintyvyys oli suurempi ryhmässä G (21/23 potilasta) kuin ryhmässä P (18/28 potilasta; P = 0,025). Sitä vastoin 24 tunnin kohdalla ryhmän P 5/18 potilaalla oli sedointipisteitä > 1, kun taas ryhmän G 0/28 potilaalla (P = 0,05).

**Tulos**

Vähentääkö gabapentiini thorakotomian jälkeistä olkapääkipua : satunnaistettu , kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus?

**Esimerkki 9.3820**

Keuhkojen toimintahäiriöitä esiintyy yleisesti sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) jälkeen, mikä lisää sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Oletimme, että rintakehän epiduraalipuudutus (TEA) parantaisi keuhkojen toimintaa ja vähentäisi komplikaatioita potilailla, joille tehdään CABG-leikkaus.", "Tämä prospektiivinen, satunnaistettu ja kontrolloitu tutkimus toteutettiin eettisen toimikunnan luvalla. Viisikymmentä CABG-leikkauksessa olevaa potilasta satunnaistettiin epiduraaliryhmään tai potilasohjatun analgesian morfiiniryhmään. Epiduraaliryhmän potilaat saivat korkean, rintakehän epiduraalin preoperatiivisesti. Intraoperatiivisesti infusoitiin 0,75-prosenttista ropivakaiinia ja postoperatiivisesti 0,2-prosenttista ropivakaiinia 48 tunnin ajan. Tulosmittaukset sisälsivät: visuaaliset analogiset kipupisteet, spirometria, atelektaasipisteet rintakehän röntgenkuvissa ja eteisvärinän esiintyvyys.", "Kumpaankin ryhmään otettiin 25 potilasta. Epiduraaliryhmän potilailla oli huomattavasti vähemmän kipua leikkauspäivänä ja kahden seuraavan päivän ajan. Lähtötilanteeseen verrattuna pakotettu uloshengitystilavuus sekunnissa oli epiduraaliryhmässä merkitsevästi suurempi ensimmäisenä ja toisena postoperatiivisena päivänä (43,7 +/- 12,2 % vs. 36,4 +/- 12,0 %, p < 0,002, ja 43,3 +/- 12,5 % vs. 38,4 +/- 11,0 %, p < 0,05). Kontrolliryhmässä oli huomattavasti enemmän atelektaasia neljä tuntia postoperatiivisesti (p < 0,04); kolmantena postoperatiivisena päivänä ryhmät olivat kuitenkin samankaltaisia tämän tuloksen suhteen. Eteisvärinän esiintyvyys oli samanlainen molemmissa ryhmissä, eikä epiduraalipuudutukseen liittynyt komplikaatioita.

**Tulos**

Parantaako rintakehän epiduraalinen analgesia keuhkojen toimintaa sydänleikkauspotilailla?

**Esimerkki 9.3821**

Lihavuuden ja alkoholin suhteelliset vaikutukset maksavaurioon ovat epävarmoja. Tutkimme niiden vaikutuksia alaniiniaminotransferaasin (ALT) ja gammaglutamyylitransferaasin (GGT) pitoisuuksiin väestöpohjaisessa kohortissa.", "Aikuiset asukkaat (2610: 1326 miestä, 1284 naista) Busseltonista, Australiasta, osallistuivat poikkileikkaustutkimukseen, jossa määritettiin alkoholin käyttö validoidun kyselylomakkeen, antropometristen mittausten ja seerumianalyysin avulla. Alkoholinkäyttö luokiteltiin ei koskaan, kevyeksi (<140 g/viikko), kohtalaiseksi (140-420 g/viikko) tai raskaaksi (>420 g/viikko).", "Suurin osa tutkittavista oli joko ylipainoisia (41 %) tai lihavia (17 %).", "Suurin osa tutkittavista oli ylipainoisia (41 %) tai lihavia (17 %). Vähemmistö koehenkilöistä oli kohtalaisia (25 %) tai runsaita juojia (4 %). Painoindeksi (BMI) ja vyötärönympärys olivat vahvasti yhteydessä ALT:hen ja GGT:hen (P < 0,0001 kaikissa testeissä). Alkoholinkäyttö oli kohtalaisesti yhteydessä ALT:hen naisilla (P = 0,01) mutta ei miehillä (P = 0,9). Sitä vastoin GGT oli merkittävästi yhteydessä alkoholiin molemmilla sukupuolilla (P < 0,0005). Kohonneen ALT:n riski oli seitsenkertainen liikalihavuuteen liittyen, mutta vain kaksinkertainen kohtalaiseen tai runsaaseen alkoholinkäyttöön liittyen. Lihavuus aiheutti puolet kohortin kaikista kohonneista ALT-tasoista, kun taas alkoholin liikakäyttö aiheutti alle 10 prosenttia. BMI:n tai vyötärönympäryksen ja alkoholin välillä ei havaittu synergististä vaikutusta ALT:hen tai GGT:hen (P > 0,2 kaikissa testeissä).

**Tulos**

Onko painoindeksi vahvempi alaniiniaminotransaminaasitasojen ennustaja kuin alkoholinkäyttö?

**Esimerkki 9.3822**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, korreloiko apoptoosiin liittyvien geenien XAF1 ja XIAP mRNA-ekspressio virtsarakon syöpäpotilailla vasteen kanssa neoadjuvanttihoidolle.", "Geenien ilmentymistä analysoitiin reaaliaikaisella kvantitatiivisella PCR-menetelmällä 14 virtsarakon syöpäpotilaan parinäytteistä, joita hoidettiin neoadjuvanttihoitona gemsitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmällä. Arvioitiin XAF1- ja XIAP-mRNA-ekspression ennusteellista merkitystä sekä korrelaatiota useiden kliinisten ja patologisten löydösten kanssa.", "Kliininen vaste XAF1-korkeaa XAF1:tä sisältävässä alaryhmässä (n = 5) oli huomattavan korkeampi verrattuna XAF1-matalaa XAF1:tä sisältävään alaryhmään (n = 9) (100 % vs. 44,4 %; P = 0,038). Nämä tulokset johtivat siihen, että etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) parani huomattavasti XAF1-korkea-alaryhmässä (log-rank P = 0,012). Lisäksi korkean XAF1-arvon alaryhmään kuuluvilla potilailla oli 3,9-kertaisesti pienempi mahdollisuus kuolla tautiin (kuoleman vaarasuhde (HR) 0,257; (CI 95 %) 0,043-1,536, P = 0,036). Kun arvioimme XIAP:n ilmentymistä, vaikka ilmentymisen ja patologisen vasteen välillä havaittiin käänteinen korrelaatio, ei ollut tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä kliiniseen vasteeseen, PFS:n pituuteen ja OS:ään.

**Tulos**

Parantaako xAF1-mRNA:n ilmentyminen etenemisvapaata ja kokonaiselossaoloaikaa potilailla, joilla on pitkälle edennyt virtsarakon syöpä ja joita hoidetaan neoadjuvantti-sytostaattihoidolla?

**Esimerkki 9.3823**

Monien vuosien ajan rasvakudosta on pidetty pääasiassa inertin triglyseridien varastointivarastona. Sen jälkeen kun havaittiin, että rasvasolut voivat erittää erilaisia bioaktiivisia molekyylejä (hormoneja, kemokiineja ja sytokiineja), on todettu, että valkoisella rasvakudoksella (WAT) on endokriininen ja parakriininen rooli energiatasapainon ja muiden fysiologisten prosessien säätelyssä, erityisesti aivojen ja lihasten osalta. Sen sijaan WAT:n ja maksan vuorovaikutuksesta tiedetään vain vähän. Näin ollen tutkimme WAT:n erittyvien tuotteiden vaikutusta hepatosyytteihin. Ihmisen WAT-eritteiden ilmastettu väliaine aiheutti merkittävää steatoosia hepatosyyttisolulinjoissa. Konditionoidun väliaineen aiheuttaman steatoosin aiheuttajaa tai aiheuttajia tutkittiin estävillä vasta-aineilla, jotka olivat eri sytokiineja/kemokiineja vastaan, joiden oli osoitettu erittyvän WAT:sta. Toisin kuin interleukiini-8 ja interleukiini-6, monosyyttien kemoattraktiivinen proteiini-1 kykeni aikaansaamaan steatoosia hepatosyyteissä ajasta riippuvalla tavalla pitoisuuksilla, jotka olivat samankaltaisia kuin ehdollistetussa väliaineessa. Konditionoidun väliaineen inkubointi antimonosyyttikemoattraktanttiproteiini-1-vasta-aineilla esti triglyseridien kertymisen. Triglyseridien kertymiseen johtavan mekanismin tutkiminen osoitti, että sekä apolipoproteiini B:n erityksen väheneminen että fosfoenolipyruviittikarboksykinaasin lähetti- RNA:n lisääntyminen voivat olla osallisia.

**Tulos**

Aiheuttaako rasvakudoksen erittämä monosyyttien kemoattraktiivinen proteiini-1 suoraa lipidien kertymistä hepatosyyteihin?

**Esimerkki 9.3824**

Prep1 ja Pbx2 ovat tärkeimmät kateenkorvassa ilmentyvät TALE-perheen (kolmen aminohapon silmukan pidennys) homeodomeenin DNA:ta sitovat proteiinit. Olemme aiemmin raportoineet vähentyneestä Pbx2-ekspressiosta ja kateenkorvasolujen kypsymisvaikeuksista Prep1-hypomorfisissa hiirissä. Tutkiaksemme tarkemmin tämän homeodomainin DNA:ta sitovan proteiinin roolia T-solujen kehityksessä loimme siirtogeenisiä hiiriä, jotka ilmentävät Pbx1:n N-terminaalista fragmenttia (Pbx1NT) Lck-proksimaalisen promoottorin ohjaamana.", "Pbx1NT aiheuttaa Prep1:n sytosolisen sekvestroitumisen, poistaa Prep1:stä riippuvaisen DNA:ta sitovan aktiivisuuden ja johtaa vähentyneeseen Pbx2:n ilmentymiseen kehittyvissä kateemisoluissa. Siirtogeenisissä kateenkorvissa on lisääntynyt CD4(-) CD8(-) CD44(-) (DN3 ja DN4) kateenkorvasolujen määrä, mikä johtuu DN2- ja DN4-Pbx1NT-kateenkorvasolujen suuremmasta esiintyvyydestä S-vaiheessa. Siirtogeeniset kymosyytit eivät kuitenkaan kasaannu myöhemmissä vaiheissa, mikä käy ilmi CD4/CD8-kaksois- ja yksipositiivisten kymosyyttien normaalista edustuksesta, mikä johtuu DN4 Pbx1NT -kymosyyttien suuremmasta apoptoottisesta solukuolemasta.

**Tulos**

Vaikuttaako Prep1:n sytosolinen sekvestraatio T-solujen kehityksen varhaisiin vaiheisiin?

**Esimerkki 9.3825**

Erytrosyyttisiirtoja koskevien rajoittavien ohjeiden käyttöönoton hyödyt ovat edelleen kiistanalaisia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tarkistaa, voisiko erittäin tiukka ohjeistus vähentää erytrosyyttien siirtoja ennenaikaisilla lapsilla ilman haitallisia tuloksia.", "Tutkittiin kahta prospektiivista kohorttia vastasyntyneitä, joiden raskausikä oli < 37 viikkoa ja syntymäpaino < 1500 g.", "Tutkimuksessa oli kaksi kohorttia vastasyntyneitä, joiden raskausikä oli < 37 viikkoa ja syntymäpaino < 1500 g. Jaksolla 1 syntyneisiin vastasyntyneisiin sovellettiin tiukkaa ohjetta erytrosyyttien siirtojen suhteen. Jaksolla 2 otettiin käyttöön uusi tiukempi protokolla. Molempien ajanjaksojen vastasyntyneitä verrattiin verensiirtojen määrän ja kliinisen lopputuloksen suhteen.", "Verensiirtojen mediaanimäärä väheni ajanjaksolla 1 kahdesta (1-14) ajanjaksolla 2 yhteen (1-9), P = 0,001, ajanjaksolla 2.", "Verensiirtojen mediaanimäärä väheni ajanjaksolla 1 yhdestä (1-9), P = 0,001. Monimuuttuja-analyysi lineaarisesta regressiosta osoitti, että tiukemman ohjeen käyttöönotto oli yhteydessä potilaiden saamien verensiirtojen määrän vähenemiseen 0,55 (95 prosentin luottamusväli: -0,08; -1,02) yksikköä/potilas. Apneaepisodien määrä, paino 28 elinvuorokauden kohdalla ja sairaalassaolopäivät olivat samanlaiset molemmilla ajanjaksoilla. Sairaalan sisäinen kuolema oli pienempi jaksolla 2.

**Tulos**

Vähentääkö erittäin tiukka ohjeistus ennenaikaisesti syntyneiden lasten erytrosyyttisiirtojen määrää?

**Esimerkki 9.3826**

Miesten rintasyövän yleinen esiintyvyys on noin 1 prosentti kaikista rintasyövistä, ja se on kasvussa. Tässä katsauksessa pyrimme esittelemään miesten rintasyövän eri näkökohtia painottaen erityisesti ilmaantuvuutta, riskitekijöitä, patofysiologiaa, hoitoa, ennustetekijöitä ja lopputulosta.", "Miesten rintasyövän kaikkia näkökohtia koskevat tiedot kerättiin MEDLINE-tietokannasta saatavilla olevasta miesten rintasyöpää koskevasta kirjallisuudesta viimeisten 32 vuoden ajalta 1975-2007. Erilaiset raportoidut tutkimukset tutkittiin uusien todisteiden löytämiseksi. Esiintymistietoja saatiin myös IARC:n Cancer Mondial -tietokannasta.

**Tulos**

Onko miesten rintasyöpä : skenaario muuttumassa?

**Esimerkki 9.3827**

Fysiologiset tiedot viittaavat siihen, että lehtipuiden syksyiset lehtivärit ovat sopeutumista ympäristöstressiin. Viime aikoina syysvärityksen kehitys on yhdistetty puiden kuntoon ja puolustukseen. Useimmissa nykyisissä hypoteeseissa oletetaan, että syysvärit vaihtelevat puiden yksilöiden välillä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli testata, olisiko puun sisäinen vaihtelu otettava huomioon syysvärityksen kokeellisessa ja teoreettisessa tutkimuksessa.", "Punaisen syyslehtivärin jakautumista verrattiin osittain kuolleiden ja elinvoimaisten vaahteran (Acer platanoides) yksilöiden välillä kolmivuotisessa tutkimuksessa. Elokuussa punertavien lehtien määrä arvioitiin osittain kuolleiden ja kontrollipuiden pareittain. Puun sisäistä vaihtelua punertavien lehtien jakautumisessa arvioitiin. Lehtien typpi- ja hiilipitoisuudet analysoitiin.", "Osittain kuolleissa puissa punertavat lehdet olivat yleisempiä kuin kontrollipuissa. Punertavat lehdet olivat tasaisesti jakautuneet kontrollipuissa, kun taas osittain kuolleissa puissa punertavat lehtipigmentit olivat selvästi hajanaisia. Kuolleiden puun osien alla tai vieressä oli suuria punaisia lehtilaikkuja. Nämä laikut esiintyivät joka vuosi. Lehtien typpipitoisuus oli pienempi punertavissa kuin vihreissä lehdissä, mutta ilmiö vaikutti samanlaiselta sekä osittain kuolleissa että kontrollipuissa.

**Tulos**

Paljastuuko punaisesta oksan kuolemisesta vuorivaahteralla Acer platanoides?

**Esimerkki 9.3828**

Ruokatorven limakalvon varhaisin reaktio mahalaukun takaisinvirtaukseen on oksidatiivisten vaurioiden ja tulehduksen kehittyminen. Nämä prosessit edistävät Barrettin ruokatorven nimellä tunnetun metaplasian kehittymistä ja pahanlaatuiseksi muuttumista. Erittyvä fosfolipaasi A(2) on tulehduksen välittäjäaine, jonka pitoisuudet ovat suurentuneet Barrettin metaplasiassa ja karsinoomassa verrattuna normaalien näytteiden pitoisuuksiin. Tavoitteenamme on selvittää sekretorisen fosfolipaasi A(2):n rooli ruokatorven limakalvon refluksimuutosten kehittymisessä.", "Sekretorisen fosfolipaasi A(2)-puutteisille hiirille (C57BL/6, n = 5) ja hiirille, joiden tiedetään ilmentävän korkeita määriä sekretorista fosfolipaasi A(2):ta (BALB/c, n = 5), tehtiin pohjukaissuolen ja ruokatorven liitoskohdan ensimmäisen osan sivulta toiselle suuntainen kirurginen anastomoosi, joka mahdollistaa ruokatorven limakalvon altistumisen pohjukaissuolen ja mahalaukun sisällölle pohjukaissuolen ja ruoansulatuskanavan välisen anastooman. Kunkin kannan kontrollieläimille (n = 5) tehtiin laparotomia, ruokatorven poisto ja korjaus. Kudos pakastettiin sulatusalustassa. Hematoksyliini- ja eosiinivärjäystä sekä Ki67- ja sekretorisen fosfolipaasi A(2)-immunohistokemiaa käytettiin arvioitaessa ruokatorven kudosta ja sen vastetta duodeno-gastroesofageaaliseen anastomoosiin.", "Immunofluoresenssivärjäys vahvisti sekretorisen fosfolipaasi A(2):n puuttumisen C57BL/6-hiiristä ja sen esiintymisen BALB/c-hiiristä. Hematoksyliini- ja eosiinivärjäys osoitti ruokatorven limakalvon merkittävän paksuuntumisen vastauksena gastroesofageaaliseen refluksitautiin, kun sekretorinen fosfolipaasi A(2) oli läsnä. Hiirillä, joiden tiedetään ilmentävän suuria määriä erittyvää fosfolipaasi A(2:ta), havaittiin myös lisääntyneitä proliferoivien solujen määriä. Sekretorisen fosfolipaasi A(2)-puutteiset hiiret olivat immuuneja sekamuotoisen refluksin aiheuttamille varhaisille muutoksille.

**Tulos**

Tarvitaanko sekretorista fosfolipaasi A2:ta tuottamaan histologisia muutoksia, jotka liittyvät gastroduodenaaliseen refluksitautiin hiirimallissa?

**Esimerkki 9.3829**

B-hepatiittiviruksen X-proteiinilla (HBx) on kriittinen rooli solujen selviytymisessä signaalireittien moduloinnin kautta. Aiemmissa tutkimuksissamme raportoimme, että HBx esti CCL13-HBx-stabiilien solujen (Chang-HBx-solut) kasvua in vitro ja kasvainten muodostumista in vivo CCL13-HBx-solujen injektoimilla nude-hiirillä; tämä estomekanismi on kuitenkin epäselvä.', 'Tutkiaksemme HBx:n roolia Wnt-3/beta-kateniinin signalointireiteissä keskityimme avainmolekyyleihin GSK-3beta ja beta-kateniini ja analysoimme niitä Western blotting- ja immunofluoresenssivärjäyksellä.', 'Tulokset osoittivat, että HBx-induktion jälkeen GSK-3beta-aktiivisuus oli säännelty, beta-kateniinin ilmentyminen ja kertyminen tumaan väheni ja solujen lisääntyminen estyi. GSK-3beta-aktiivisuuden estäminen farmakologisilla inhibiittoreilla pelasti beetakateniinin ilmentymisen ja kertymisen tumaan ja helpotti solujen lisääntymistä ja kasvua HBx-induktion jälkeen. Myös solujen proliferaatioon osallistuvan ja GSK-3beta-aktivaation välittämän beeta-kateniinin lokalisoituminen osoitettiin.

**Tulos**

Estääkö hBx CCL13-HBX-stabiilien solujen kasvua GSK-3beta/beta-kateniinikaskadin kautta?

**Esimerkki 9.3830**

Vaikka seerumin amyloidi A (SAA) on vakiintunut sepelvaltimotaudin (CAD) biomarkkeri, sen suora rooli matriisin hajoamisessa on epäselvä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin SAA:n vaikutusta matriksin metalloproteinaasi-10:n (MMP-10) ilmentymiseen endoteelisoluissa. Lisäksi tutkittiin celecoxibin vaikutusta SAA-riippuvaiseen MMP-10:n ilmentymiseen ja sen mahdolliseen välittäjään.", "Aikajaksoisen mikrosiruseulontamme perusteella SAA:n (20 mikrog/ml) havaittiin lisäävän MMP-10:n mRNA-ekspressiota ajan kuluessa (4-48 h) ihmisen endoteelisoluissa. Kvantitatiivinen reaaliaikainen PCR vahvisti tämän transkriptioinduktion. Vastaavasti myös erittyvä MMP-10-proteiini indusoitui selvästi 24 tunnin SAA-hoidon vaikutuksesta annosriippuvaisesti. Lisäksi tutkittiin syklo-oksygenaasi-2:ta (COX-2) ja sen päätuotetta, prostaglandiini E(2):ta (PGE(2)), MMP-10:n induktion mahdollisina välittäjinä. Suora PGE(2)-hoito voisi johtaa MMP-10:n induktioon. Selektiivinen COX-2:n estäjä, keloksibi, hillitsi SAA:n indusoimaa MMP-10:n eritystä.

**Tulos**

Estääkö celecoxib seerumin amyloidi a:n aiheuttamaa matriksin metalloproteinaasi-10:n ilmentymistä ihmisen endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.3831**

Obstruktiiviselle uropatialle ominaisen glomerulussuodatusnopeuden (GFR) alenemisen oletettiin liittyvän heikentyneeseen typpioksidin (NO) tuotantoon. Koska NO:n ainoan esiasteen, L-arginiinin, saatavuus ohjaa NO:n synteesiä, tavoitteenamme oli määrittää glomerulaarisen arginiinin kuljetuksen merkitys rotilla, joille oli tehty 24 tunnin kahdenvälinen virtsanjohdinliigaatio (BUO).', 'Glomerulaarinen arginiinin kuljetus mitattiin radiomerkityn arginiinin ([(3)H]-L-arginiini) ottamisella, kationisten aminohappojen kuljettajat (CAT)-1 ja -2 sekä arginaasien I ja II mRNA:n ilmentyminen määritettiin käänteisen transkriptiopolymeraasiketjureaktion avulla. CAT-1:n, arginaasi I:n ja arginaasi II:n proteiinipitoisuudet arvioitiin Western blotting -menetelmällä.", "BUO-rottien tuoreiden glomerulien L-arginiinikuljetus oli merkittävästi lisääntynyt verrattuna kontrolleihin. Edellä mainitut havainnot liittyivät glomerulaarisen CAT-1 mRNA:n ilmentymisen merkittävään lisääntymiseen, kun taas CAT-2 mRNA:n ilmentyminen ei muuttunut. Western blotting osoitti CAT-1:n runsauden merkittävän lisääntymisen BUO:ssa. Sekä glomerulaarisen arginaasi I:n ja II:n mRNA:n että proteiinipitoisuuden ilmentyminen oli merkittävästi kohonnut BUO:ssa.

**Tulos**

Lisääntyykö arginiinin kuljetus kationisen aminohapon kuljettaja-1:n modulaation kautta rottien obstruktiivisessa uropatiassa?

**Esimerkki 9.3832**

Mesangiaalista aktivaatiota esiintyy monissa munuaistaudin muodoissa, jotka etenevät munuaisten vajaatoimintaan. Mitogeeni-aktivoidut proteiinikinaasit (MAPK) ovat tärkeitä välittäjiä, jotka osallistuvat solunsisäiseen vuorovaikutuksessa olevien proteiinien verkostoon, joka muuntaa solunulkoiset ärsykkeet solunsisäisiin vasteisiin. Solunulkoisen signaalin säätelemien kinaasien 5 (Erk5) MAPK-reitti on osallistunut useiden soluvasteiden säätelyyn. Niinpä tutkimme Erk5:n ilmentymistä ihmisen munuaiskudoksessa ja Erk5:n toimintaa viljellyissä ihmisen mesangiaalisoluissa.", "Erk5 visualisoitiin ihmisen munuaiskudoksessa immunohistokemiallisesti ja mesangiaalisoluissa immunofluoresenssimikroskopialla käyttäen anti-Erk5 C-terminaalista vasta-ainetta. Erk5:n ilmentyminen ja aktivoituminen sekä kollageeni I:n ilmentyminen määritettiin western blotilla. Erk5:n dominoivan negatiivisen muodon tuottamiseksi ihmisen mesangiaalisoluissa villityypin pCEFL-HA-Erk5:n EcoRI-fragmentti subklonoitiin pCDNA3:n EcoRI-kohtaan. Solujen lisääntyminen analysoitiin MTT-pohjaisella määrityksellä. Solujen supistumista analysoitiin tutkimalla solujen tasopinta-alan muutoksia.", "Erk5:tä ilmentyi munuaisissa, ja se oli paikallistunut pääasiassa glomerulaariseen mesangiumiin. Viljellyissä ihmisen mesangiaalisoluissa Erk5:tä aktivoivat sikiön vasikan seerumi (FCS), korkea glukoosi, endoteliini-1, verihiutaleita aktivoiva tekijä (PAF), epidermaalinen kasvutekijä (EGF) ja transformoiva kasvutekijä beeta-1 (TGF-beeta1). Erk5:n dominantti-negatiivisen muodon ilmentyminen ihmisen mesangiaalisoluissa johti merkittävään vähenemiseen proliferaatiossa, EGF:n aiheuttamassa solujen supistumisessa ja TGF-beta1:n aiheuttamassa kollageeni I:n ilmentymisessä.

**Tulos**

Välittääkö mitogeeni-aktivoitu proteiinikinaasi Erk5 ihmisen mesangiaalisolujen aktivaatiota?

**Esimerkki 9.3833**

Ihmisen FSHB-geenissä ei ole kuvattu seerumin FSH-pitoisuuksiin vaikuttavia polymorfismeja. Olemme tunnistaneet potentiaalisen säätelyä säätelevän yhden nukleotidin polymorfismin (SNP, rs10835638; G/T) 211 bp ylävirtaan FSHB:n mRNA:n transkription aloituskohdasta, joka sijaitsee erittäin konservoituneella alueella istukkanisäkkäiden keskuudessa. Tarkoituksenamme oli määrittää rs10835638:n vaihtoehtoisten alleelien kantajuuden korrelaatio seerumin FSH-tasoon miehillä sekä kivesten ja hormonaalisiin parametreihin.", "Kvantitatiivinen geneettinen assosiointitutkimus, jossa käytettiin Tarton yliopistollisen sairaalan Andrologian keskuksessa Virossa käyneiden terveiden miesten kohorttia (n = 554; ikä 19,2 +/- 1,7 vuotta).", "rs10835638 (alleelien frekvenssit: G 87,6 %, T 12,4 %) oli merkitsevästi yhteydessä seerumin FSH-tasoon (varianssianalyysi: F = 13,0, P = 0,0016, df = 1; regressiotestaus lineaarisen trendin varalta: P = 0.0003). GG-genotyypin omaavilla koehenkilöillä oli korkeammat FSH-pitoisuudet (3,37 +/- 1,79 IU/l, n = 423) kuin heterotsygooteilla (2,84 +/- 1,54 IU/l, n = 125) (P = 0.0005), T-alleelin kantajien ryhmään (GT+TT, 2,78 +/- 1,51 IU/l, n = 131) (P = 0,0005) ja TT-homotsygootteihin (2,02 +/- 0,81 IU/l, n = 6) (P = 0,031). Rs10835638 liittyi myös vapaan testosteroni-indeksin ja kivesten tilavuuden merkittävään (P < 0,05) pienenemiseen, mutta lisäsi siemennesteen tilavuutta, sukupuolihormoneja sitovaa globuliinia, seerumin testosteronia ja estradiolia. LH- ja inhibiini-B-tasot eivät eronneet merkittävästi ryhmien välillä.

**Tulos**

Liittyykö fSHB:n promoottoripolymorfismi evolutiivisesti konservoituneessa elementissä seerumin FSH-tasoon miehillä?

**Esimerkki 9.3834**

On hyvin tiedossa, että afroamerikkalaiset (AA) kokevat useisiin kliinisiin tiloihin liittyvää kipua enemmän ja että heidän kipuherkkyytensä kokeellisissa kiputehtävissä on suurempi kuin ei-hispanististen valkoihoisten (W). Erityisesti afroamerikkalaisilla ei ole samoja suhteita, jotka liittyvät endogeenisiin kivun säätelymekanismeihin ja kipuherkkyyteen ja jotka on dokumentoitu valkoihoisilla, mukaan lukien positiiviset yhteydet verenpaineen, noradrenaliinin, kortisolin ja suuremman kivunsietokyvyn välillä.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia plasman oksitosiinin (OT) ja kipuherkkyyden välistä suhdetta ja tutkia OT:n suhdetta muihin tekijöihin, joiden tiedetään vaikuttavan kivun havaitsemiseen.', 'OT-pitoisuutta ja herkkyyttä iskeemisille, kylmää puristavaa kipua ja lämpökipua koskeville tehtäville arvioitiin afroamerikkalaisilla (n=25) ja valkoihoisilla (n=23) premenopausaalisilla naisilla.', 'Afroamerikkalaisilla naisilla esiintyi merkittävästi alhaisempaa kivunsietokykyä kaikissa tehtävissä verrattuna valkoihoisiin (F(1,46)=6,31, p=0,0156) ja myös alhaisemmat plasman OT-pitoisuudet (AA: 3,90, W: 7,05 pg/mL; p=0,0014). Suuremmat OT-pitoisuudet korreloivat suuremman iskeemisen kivun sietokyvyn kanssa (r=0,36, p=0,013), ja ne selittivät marginaalisesti merkitsevän osan iskeemisen kivun sietokyvyn etnisestä erosta (B=+0,29, p=0,06). Suurempi OT korreloi myös suuremman kylmäpuristinkivun sietokyvyn kanssa (r=0,31, p=0,03); tätä yhteyttä ei kuitenkaan enää havaittu sen jälkeen, kun etnisyydestä johtuva varianssi oli otettu huomioon.

**Tulos**

Liittyykö etnisyys muutoksiin oksitosiinin ja kipuherkkyyden välisissä suhteissa naisilla?

**Esimerkki 9.3835**

Viime vuosina paksusuolen leikkausten perioperatiivinen hoito on muuttunut merkittävästi, kun ERAS- tai Fast-Track-protokollat (Enhanced Recovery After Surgery) on otettu käyttöön. Tämä on yksittäisen kirurgin kokemus Uuden-Seelannin julkisesta sairaalasta.", "Lokakuun 2005 ja heinäkuun 2007 välisenä aikana peräkkäisiä potilaita, joille vanhempi kirjoittaja (AGH) suoritti segmentaalisen paksusuolen resektion, hoidettiin multimodaalisen strukturoidun perioperatiivisen hoitopolun mukaisesti.", "32 peräkkäiselle potilaalle tehtiin elektiivinen paksusuolen leikkaus ilman stoomaa. Kaksi potilasta jätettiin pois kognitiivisten häiriöiden vuoksi. Jäljelle jääneiden 30 potilaan mediaani-ikä oli 68,5 vuotta (vaihteluväli 37-92) ja mediaanivuorokausi 3 päivää (vaihteluväli 3-21). Uusintaleikkauksia oli neljä (13 %), joista yksi sisälsi anastomoosivuodon.

**Tulos**

Onko avoin kolektomia mahdollista tehdä nopeasti Uudessa-Seelannissa julkisessa sairaalassa?

**Esimerkki 9.3836**

Rintakehän ja rinta- ja vatsaontelon aorttaleikkaukset aiheuttavat joskus subakuutin tai viivästyneen halvaantumisen. Pro-inflammatorisen sytokiinin interleukiini-1:n (IL-1) beetan on todettu olevan osallisena laaja-alaisessa tulehduksessa ja etenevässä hermoston rappeutumisessa iskemian jälkeen. Tutkimme kani-mallilla IL-1-reseptoriantagonistin (IL-1ra) neuroprotektiivisia vaikutuksia ajallisesti.", "Selkäydiniskemia aiheutettiin aortan ristiinleikkauksella uusiseelantilaisissa valkoisissa kaneissa. Eläimet jaettiin kolmeen ryhmään. Ryhmä C (n = 20) sai suolaliuosta (0,2 ml) ja ryhmä I (n = 20) sai IL-1raa (200 mikrog/0,2 ml) intratekaalisesti heti reperfuusion jälkeen. Ryhmälle S (n = 3) tehtiin näennäisoperaatio ilman aortan tukkeutumista. Arvioimme IL-1ra:n neuroprotektiivisia vaikutuksia arvioimalla neurologista toimintaa, histopatologisia muutoksia ja in situ terminaalisen deoksinukleotidyylitransferaasin välityksellä tapahtuvaa dUTP-biotiini-nick end -merkintää (TUNEL-värjäys). Mittasimme myös typpioksidin (NO) ja S100beta:n pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä (CSF). Kukin arviointi suoritettiin peräkkäin 120 tunnin kuluessa reperfuusion jälkeen.", "Ryhmässä C motorinen toiminta heikkeni asteittain, mikä muuttui tilastollisesti merkitseväksi 48 tunnin kuluttua reperfuusion alkamisesta (P < .05, P < .01, P < .001, P < .001, P < .001 vastaavasti 48, 72, 96 ja 120 tunnin kohdalla). Ryhmässä I havaittiin ryhmään C verrattuna suurempi määrä elinkelpoisia neuroneja lievemmällä selkäydinvammalla (P < .01, .05 ja .05 24, 72 ja 120 tunnin kohdalla). TUNEL-positiiviset neuronit vähenivät myös merkittävästi IL-1ra:n antamisen seurauksena (P <.01 ja .05 24 ja 120 tunnin kohdalla). Ryhmän C ja ryhmän I välinen ero NO:n suhteen oli merkitsevä 72 ja 120 tunnin kohdalla (P < .05), kun taas S100beta:n suhteen ero oli merkitsevä vain 24 tunnin kohdalla (P < .05).

**Tulos**

Vaimentaako interleukiini-1-reseptoriantagonisti selkäytimen iskeemisen vamman vakavuutta kaneilla?

**Esimerkki 9.3837**

Klassiset tutkimukset raajojen iskemia-reperfuusiovauriosta on tehty käyttäen nuoria terveitä hiiriä. Perifeeristä verisuonitautia sairastavat potilaat ovat kuitenkin iäkkäämpiä, ja heillä on usein metabolisia häiriöitä, jotka voivat viivästyttää paranemista revaskularisaation jälkeen. Hiiriä, joilla on geneettinen apolipoproteiini E:n poisto (ApoE(-/-)), on käytetty mallina erilaisissa hyperkolesterolemian kokeellisissa skenaarioissa. Näissä kokeissa arvioitiin tulehdusreaktiota ja luurankolihaksen morfologian muutoksia raajojen iskemia-reperfuusiovaurion akuutin ja kroonisen vaiheen aikana iäkkäillä ApoE(-/-) -hiirillä.", "Ikäänsä vastaaville ApoE(-/-) ja villityyppisille (Wt) hiirille tehtiin 1,5 tunnin yksipuolinen takaraajojen iskemia, jota seurasi 1-, 7- tai 14-päiväinen reperfuusio (DR). Luurankolihaksen kuituvamman histologinen analyysi arvioitiin 1DR:ssä. Lihassyiden kypsymisen morfologiset todisteet arvioitiin 14DR:ssä. MyoD:n ja myogeniinin, luurankolihaksen erilaistumisen merkkiaineiden, tasot arvioitiin 7 ja 14DR:n kohdalla Western blottien avulla. Tulehduksen merkkiaineet, mukaan lukien myeloperoksidaasi, makrofagien tulehdusproteiini-2 (MIP-2), monosyyttien kemotaktinen proteiini-1 (MCP-1) ja osteopontin, määritettiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä ja kemokiini (C-C-motiivi) reseptori 2 (CCR2) Western blots -testillä 1, 7 ja 14DR:ssä. 1DR:n jälkeen kudoksen adenosiini-5'-trifosfaattipitoisuudet (ATP) mitattiin metabolisen aktiivisuuden arvioimiseksi. Vertailuissa käytettiin parittelematonta t-testiä ja Mann-Whitneyn testiä.", "Luurankolihaksen histologinen arviointi 1DR:n jälkeen ei osoittanut eroa vamman asteessa Wt- ja ApoE(-/-) hiirten välillä. Kuitenkin 14DR:n kohdalla ApoE(-/-)-hiirillä oli suurempi epäkypsien lihassyiden osuus kuin Wt-hiirillä. ApoE(-/-)-hiirillä myogeniinitaso oli alhaisempi 7DR:n kohdalla. ApoE(-/-) -hiirten loukkaantuneessa luurankolihaksessa oli 7 DR:n kohdalla matalampi myeloperoksidaasitaso kuin Wt-hiirillä ja 14DR:n kohdalla korkeampi MCP-1-taso. Kudoksen ATP:n, MIP-2:n, osteopontinin tai CCR2:n pitoisuuksissa ei ollut eroa kaikilla koeväleillä.

**Tulos**

Onko apolipoproteiini E-/-hiirillä viivästynyt luurankolihaksen paraneminen takaraajojen iskemia-reperfuusion jälkeen?

**Esimerkki 9.3838**

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäytön vähentämiseen tähtäävien ohjelmien tehokkuus saattaa vaarantua, jos yhteydenotot perheneuvolaan lisääntyvät myöhemmin. Tässä tutkimuksessa testattiin hypoteesia siitä, vaikuttaako osallistuminen bentsodiatsepiinien käytön lopettamisohjelmaan yhteydenottojen tiheyteen perheneuvolaan.", "A controlled stepped-care intervention programme to decrease long-term benzodiazepine use.", "Family practices in the Netherlands.". Aiheet. Koeryhmään kuului 996 bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttäjää ja kontrolliryhmään 883 bentsodiatsepiinien pitkäaikaiskäyttäjää.", "Yhteydenotot perhepoliklinikalle ennen ohjelman alkamista ja 12 kuukauteen asti ohjelman alkamisen jälkeen.", "Yleinen suuntaus oli nähtävissä, että yhteydenotot vähenivät seuranta-aikana. Yhteydenottojen määrän kehitys seuranta-aikana ei eronnut koe- ja kontrolliryhmissä (p=0,45). Muiden kuin bentsodiatsepiinien määrääminen ei yleensä muuttunut. Muiden kuin bentsodiatsepiinireseptien määrä väheni bentsodiatsepiinien käytön lopettaneilla ohjelman seuranta-aikana.

**Tulos**

Lisääkö bentsodiatsepiinien lopettamisohjelma yhteydenottojen tiheyttä perheneuvolaan?

**Esimerkki 9.3839**

Arvioida tollin kaltaisten reseptorien (TLR) 2 ja 4 roolia isännän vasteissa Aspergillus fumigatus -bakteerille käyttämällä viljeltyjä telomeraasi-immortalisoituja ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja (HCECs).", "HCECs stimuloitiin A. fumigatus -bakteerin inaktiivisilla antigeeneillä. TLR2:n ja TLR4:n ilmentymistä, Ikappa B-alfa:n fosforylaatiota (pIkappa B-alfa) ja interleukiini (IL)-1beta:n ja IL-6:n vapautumista mitattiin TLR2:n ja TLR4:n inhibiittoreiden kanssa ja ilman niitä.', 'Exposure of HCECs to A. fumigatus-antigeeneille altistaminen johti TLR2:n ja TLR4:n ylössäätelyyn, pIkappa B:n aktivoitumiseen ja IL-1beta:n ja IL-6:n vapautumiseen HCEC:ssä, ja nämä vaikutukset voitiin estää käsittelemällä niitä TLR2- ja TLR4-vasta-aineilla.

**Tulos**

Aktivoivatko aspergillus fumigatus -antigeenit kuolemattomia ihmisen sarveiskalvon epiteelisoluja tollin kaltaisten reseptorien 2 ja 4 kautta?

**Esimerkki 9.3840**

Määritellään herpes simplex -virus-1:n (HSV-1) glykoproteiini K:n (gK) rooli sarveiskalvon infektiossa, neuroinvaasiossa ja viruksen latenssissa hiirten kolmoishermosolmukkeissa.", "Rekombinantti-virus HSV-1 (McKrae) Delta gK (MKDelta gK), jossa on gK-geenin deleetio, valmistettiin insertio-/deleetio-mutageneesin avulla, ja se korvattiin geenikasetilla, joka ilmentää konstitutiivisesti tehostettua vihreää fluoresenssia ilmentävää proteiinia. MKDelta gK -viruksen gK-deleetio pelastettiin, jotta saatiin villityypin kaltainen MKgK-virus. Balb/c-hiiret infektoitiin silmän kautta jommallakummalla viruksella, ja infektiokuviota silmässä, taudin kliinistä etenemistä ja viruksen latenssin muodostumista seurattiin.", "Hiirillä, jotka infektoitiin gK:ta komplementoivassa solulinjassa tuotetulla MKDelta gK -kannalla, ei esiintynyt kliinisiä oireita verrattuna hiiriin, jotka infektoitiin MKgK-viruksella. Tartunnan saaneiden silmien suora visualisointi osoitti, että MKDelta gK -virus ei kyennyt leviämään hiiren sarveiskalvoissa, kun taas MKgK:n pelastama virus levisi tehokkaasti. MKgK-viruksella infektoituneista 20:stä arpeutuneesta hiirestä 19:stä ja 5/12:sta arpeutumattomasta hiirestä tuotti tarttuvaa virusta sen jälkeen, kun ne oli viljelty yhteiskasvattamana sallittujen solujen kanssa, kun taas MKDelta gK -viruksella infektoituneista hiiristä 0/20:stä arpeutuneesta ja 0/12:sta arpeutumattomasta hiirestä tuotti tarttuvaa virusta. HSV-DNA:ta havaittiin kolmoishermosolmukkeissa PCR:llä 19/20:llä MKgK-viruksella inokuloidulla ja 9/12:llä ei-arpeutuneella hiirellä, kun taas HSV-DNA:ta havaittiin 3/20:lla MKDelta gK-viruksella inokuloidulla ja 0/12:lla ei-arpeutuneella hiirellä.

**Tulos**

Onko herpes simplex -viruksen tyypin 1 ( HSV-1 ) glykoproteiini K ( gK ) välttämätön viruksen sarveiskalvon leviämisen ja neuroinvasiivisuuden kannalta?

**Esimerkki 9.3841**

Tarkoituksena oli tarkistaa ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen (NSAID), ketorolaakin (paikallisesti ja suun kautta) vaikutus silmänpaineen alenemiseen, jonka 0,005 %:n latanoprostin paikallinen anto saa aikaan sekä primaarista avokulmaglaukoomaa sairastavilla potilailla että terveillä kontrolleilla.", "Tähän satunnaistettuun, prospektiiviseen, maskeerattuun kliiniseen lääketutkimukseen otettiin kaksi koeryhmää: 16 glaukoomapotilasta, joiden glaukomatia oli hyvin hallinnassa 0,005-prosenttisilla latanoprostisilmätipoilla (ryhmä I), ja 16 tervettä aikuista vapaaehtoista (ryhmä II). Ryhmän I koehenkilöitä hoidettiin viikon välein 10 mg:lla suun kautta annosteltua ketorolaakkia, suun kautta annosteltua lumelääkettä, paikallisesti annosteltua ketorolaakkia ja paikallisesti annosteltua lumelääkettä; kunkin antotavan osalta vaihtaminen lääkkeen ja lumelääkkeen välillä tehtiin satunnaistetusti, ristiinkytkentäisesti ja kaksoissokkoutetusti. Ryhmän II koehenkilöt noudattivat samaa protokollaa siten, että paikallinen kerran päivässä annettava 0,005-prosenttinen latanoprostihoito aloitettiin kolme päivää ennen ketorolakin/plasebon antoa. Silmänsisäistä painetta (IOP) tutkittiin molemmissa ryhmissä ketorolakin tai lumelääkkeen oraalisen/topikaalisen annon päivänä lähtötilanteessa (klo 8.00) ja seuraavin väliajoin: 1, 2, 4, 8, 12 ja 24 tuntia.", "Kummassakaan ryhmässä ei havaittu merkittäviä IOP:n muutoksia oraalisen ja topikaalisen lumelääkkeen annon jälkeen. Sitä vastoin, kun koehenkilöt saivat ketorolakia (joko suun kautta tai paikallisesti), IOP:n havaittiin laskevan huomattavasti, ja lasku oli huomattavaa ensimmäisen tunnin aikana tulehduskipulääkkeen antamisen jälkeen (p = 0,01), ja lasku pysyi edelleen merkittävänä 8 tuntia myöhemmin (p < 0,05).

**Tulos**

Lisääkö paikallinen ja suun kautta annettava ketorolaakki latanoprostin silmänpainetta alentavaa vaikutusta?

**Esimerkki 9.3842**

99mTc-HMPAO on vakiintunut isotooppi, jota voidaan käyttää aivojen alueellisen verenkierron määrittämiseen. Diabetes aiheuttaa valtimoiden ateroskleroottisia muutoksia, jotka voivat johtaa merkittäviin loppuelinten toimintahäiriöihin, jotka vaikuttavat erityisesti sydämen, munuaisten, silmien ja aivojen perfuusioon. Tässä tutkimuksessa selvitimme 99mTc-HMPAO-aivojen perfuusiokuvauksen merkitystä diabeettisten aivojen varhaisten verisuonimuutosten havaitsemisessa.", "Aivojen perfuusiotutkimuksia tehtiin sekä kontrolli- että streptotsotokiini-(STZ)-indusoidulla diabeettisella uros Wistar-rotilla. Rotta-aivojen kuvantaminen gammakameralla tehtiin jokaiselle ryhmälle 0,5, 2, 4 ja 24 tuntia 99mTc-HMPAO-injektion jälkeen. Kunkin aivojen perfuusiokuvauksen tietojenkäsittely suoritettiin piirtämällä kiinnostuksen kohdealue (ROI) aivojen ympärille (B). Kunkin rotan pehmytkudoksen signaalista johtuva tausta (BKG) vähennettiin. Aivojen 99mTc-HMPAO-ottoa vähennettynä taustaluvuilla (nettoaivoluvut; NBC) verrattiin sitten näiden kahden ryhmän välillä.", "STZ-ryhmän NBC (keskiarvo +/- SD) oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi (p = 0,0004) kuin kontrolliryhmän NBC (keskiarvo +/- SD) kullakin tutkituista ajankohdista.

**Tulos**

Voiko perfuusiokuvaus 99mTc-HMPAO:lla havaita diabeettisen rotan varhaiset aivoverisuonimuutokset?

**Esimerkki 9.3843**

Allopregnanoloni (ALLO) on fysiologisesti merkityksellinen GABA(A)-reseptorien neurosteroidimodulaattori, ja sen psykofarmakologinen profiili muistuttaa läheisesti etanolin ruoansulatuksen jälkeisiä vaikutuksia. 5-alfa-reduktaasin estäjä finasteridi (FIN), joka estää ALLO:n ja rakenteellisesti sukua olevien neurosteroidien biosynteesiä, on aiemmin osoittanut vähentävänsä etanolin rajoitetun käytön ylläpitämistä. Tämän työn ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, vähentäisikö FIN juomisen aloittamista etanoli-naivistisilla hiirillä.", "Urospuoliset C57BL/6J (B6) -hiiret akklimatisoitiin käänteiseen valo-/pimeä-aikatauluun, ja niille annettiin ad libitum ruokaa ja vettä. Sen jälkeen, kun hiiret oli totutettu injektioihin (VEH; 20 % w/v beetasyklodekstriini; i.p.), jotka annettiin 22-tuntia ennen juomasessioita, joissa käytettiin vain vettä, hiiret jaettiin kolmeen hoitoryhmään: Vehikkeli-kontrolli (VEH), 50 mg / kg FIN (FIN-50) ja 100 mg / kg FIN (FIN-100). Kaksikymmentäkaksi tuntia ensimmäisen hoidon jälkeen hiirille sallittiin avaus 2-tunnin rajoitettu pääsy 10% v/v etanoliliuokseen (10E) ja veteen. 10E-kulutuksen hankkimista ja taustalla olevia juomamalleja arvioitiin FIN-hoidon (7 päivää) ja sitä seuraavien FIN-vetäytymisvaiheiden (13 päivää) aikana.", "FIN-annos esti annosriippuvaisesti 10E-juomisen hankkimisen ja esti etanolipreferenssin kehittymisen, mikä viittaa siihen, että GABAergiset neurosteroidit voivat olla tärkeitä vakaiden juomamallien vakiintumisessa. FIN:n aiheuttamat 10E:n juomisen vähenemiset johtuivat ensisijaisesti valikoivista ja selvistä vähennyksistä jaksojen tiheydessä, sillä jaksojen koossa, kestossa tai nuolemisnopeudessa ei havaittu muutoksia FIN-hoidon jälkeen. FIN-käsitellyillä hiirillä etanolin kulutus oli edelleen heikentynyt 2 viikkoa hoidon jälkeen, vaikka aivojen ALLO-tasot olivat täysin palautuneet. Toinen tutkimus vahvisti etanolin saannin hankinnan siirtymisen oikealle ja alaspäin 7 päivittäisen FIN-injektion jälkeen. Vaikka aivojen ALLO-tasoissa ei ollut merkittäviä ryhmäeroja etanolin juomisen seitsemännen päivän jälkeen, ALLO-tasot laskivat 28 % FIN-50-ryhmässä.

**Tulos**

Estääkö 5-alfa-redusoidin steroidien biosynteesin estäminen etanolin juomisen omaksumista uros C57BL/6J-hiirillä?

**Esimerkki 9.3844**

Käyttäytymisen ja fysiologian vuorokausisäätö on keskeinen piirre kaikissa elävissä organismeissa. Nisäkkäiden pääkello sijaitsee hypotalamuksessa, jossa suprachiasmaattinen ydin (SCN) synkronoi vuorokausirytmiä. Erilaiset viimeaikaiset todisteet osoittavat, että neuropeptidi vasoaktiivinen suolistopeptidi (VIP) on kriittinen SCN:n normaalin toiminnan kannalta. Tutkimuksemme tavoitteena oli tutkia VIP:n mahdollista roolia hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akselin vuorokausirytmien ohjaamisessa.", "Verenkierron ACTH- ja kortikosteronipitoisuudet määritettiin vuorokausi- ja vuorokausiolosuhteissa ympärivuorokautisella näytteenotolla. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin reagoivuutta testattiin antamalla akuuttia stressiä jalkatärähdyksen ja valon avulla.", "Osoitamme, että ACTH:n ja kortikosteronin vuorokausirytmi häviää VIP-puutteellisilla hiirillä. Myös valon kyky indusoida kortikosteronivaste oli heikentynyt mutanttihiirillä, samoin kuin Per1:n valon aiheuttama induktio lisämunuaisissa. Sitä vastoin akuutti stressivaste ei ilmeisesti muuttunut VIP:n menetyksen vuoksi.

**Tulos**

Onko vasoaktiivinen suolistopeptidi kriittinen glukokortikoidien vuorokausisäätelyn kannalta?

**Esimerkki 9.3845**

ST-segmentin resoluutio (ST-segment resolution, STR) on vakiintunut ja yksinkertainen väline sydäninfarktin reperfuusiohoidon tehokkuuden arvioimiseksi. Epätäydellinen (<50 %) STR on tunnustettu epäonnistuneen trombolyysin merkki ja sopiva rekrytointikriteeri pelastusangioplastiaa varten.", "Pyrimme määrittämään STR:n täydellisen puuttumisen ennustearvon trombolyysin jälkeen pelastusangioplastiassa (perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide [PCI]).", "Mukaan otettiin 81 peräkkäistä potilasta, joille tehtiin pelastusangioplastia laitoksessamme epäonnistuneen trombolyysin vuoksi vuosina 2001-2007. Kaksi potilasryhmää määriteltiin STR:n laajuuden mukaan 90 minuuttia lyysin jälkeen: osittainen resoluutio ryhmä 1 (10-50 % STR) vs. resoluution puuttuminen ryhmä 2 (<10 % STR), ja niitä verrattiin sairaalahoidon ja pitkäaikaistulosten suhteen.", "Ryhmän 2 potilailla oli suurempi todennäköisyys hemodynaamisen tilan heikkenemiseen (50 % vs. 24 %; kertoimen suhde [OR] = 3,17; P = .017), heillä oli Trombolyysi sydäninfarktissa 0 -virtaus culprit-valtimossa (62,3 % vs. 42 %; OR = 2,24; P = 0,045), heillä oli monisuonitauti (66,7 % vs. 40 %; OR = 3; P = 0,018) ja he kuolivat indeksihoitojakson aikana sairaalahoidon aikana (26.7 % vs. 6 %; OR = 5,69; P = 0,013), vaikka PCI:n epäonnistumisprosentti oli tilastollisesti samanlainen molemmissa ryhmissä (10 % vs. 7 %; P = 0,402) ja PCI:n jälkeinen STR oli samanlainen (72 % +/- 18,25 % vs. 75 % +/- 11,62 %; P = 0,36). Monimuuttuja-analyysissä STR:n täydellinen puuttuminen osoittautui sairaalakuolleisuuden riippumattomaksi ennustajaksi (HR = 7,02; P = 0,032; 95 prosentin luottamusväli 1,18-41,58). Pitkäaikaisia merkittäviä sydänhaittatapahtumia esiintyi useammin ryhmässä 2 (log-rank, P = .004), ja (Cox-regressiomallissa) STR:n täydellinen puuttuminen ennusti sitä riippumattomasti (HR = 6,21; P = .023; 95 prosentin luottamusväli 1,28-29,1).

**Tulos**

Korreloiko ST-segmentin resoluution täydellinen puuttuminen epäonnistuneen trombolyysin jälkeen epäsuotuisiin lyhyen ja pitkän aikavälin tuloksiin onnistuneesta pelastusangioplastiasta huolimatta?

**Esimerkki 9.3846**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli aiheuttaa kokeellisesti tulehduskystia eläinmallissa, jotta voitaisiin testata hypoteesia, jonka mukaan radikulaariset kystat kehittyvät "paisepolun" kautta.", "28 rei'itettyä mittatilaustyönä tehtyä teflonhäkkiä istutettiin kirurgisesti määriteltyihin paikkoihin 7 Sprague Dawley -rotan selkään. Viikko häkkien istuttamisen jälkeen kuhunkin häkkiin ruiskutettiin tunnettu määrä juuri kasvaneita, läheisiä allogeenisia suun keratinosyyttejä fosfaattipuskuriliuoksessa (PBS). Yhtä häkkiä eläintä kohden käsiteltiin kontrollina, joka sai vain epiteelisoluja. Kunkin eläimen loput 3 häkkiä olivat kokeita. Seitsemän päivää epiteelisolujen inokulaation jälkeen kuhunkin kolmeen koehäkkiin ruiskutettiin 0,2 ml Fusobacterium nucleatum -bakteerisuspensiota (10(8) bakteeria/ml). Kaksi, 12 ja 24 viikkoa bakteerien inokulaation jälkeen häkit otettiin pois, ja kudoksen sisältö kiinnitettiin ja käsiteltiin korrelatiivisella valo- ja transmissioelektronimikroskopialla. Kuudestatoista 21 koehäkistä kuusitoista voitiin käsitellä, ja niistä saatiin tuloksia.", "Epiteelisolujen inokulaatio ja F. nucleatum -bakteerin inokulaatio 1 viikkoa myöhemmin kudoshäkkeihin johti tulehduskystien kehittymiseen 2:ssa 16:sta häkistä. Näissä kahdessa häkissä oli yhteensä 4 kystakohtaa. Yhdessäkään kontrollihäkissä ei havaittu kystan kaltaista patologiaa.

**Tulos**

Tukevatko kokeelliset todisteet abskessiteoriaa radikulaaristen kystien kehittymisestä?

**Esimerkki 9.3847**

HMGCR (3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymi A -reduktaasi), joka on statiinien eston suora kohde, splikoi vaihtoehtoisesti eksoni 13:n, joka koodaa osaa entsyymin statiinia sitovasta domeenista. Oletimme, että HMGCR:n vaihtoehtoinen splikointi saattaa liittyä yksilöiden väliseen vaihteluun plasman matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolin vasteessa statiinihoitoon.', 'Mittasimme sekä täyspitkän että vaihtoehtoisesti splikoidun HMGCR:n transkriptin, josta puuttuu eksoni 13 (HMGCRv\_1), mRNA-ekspressiota 170:ssä simvastatiinilla inkuboidussa kuolemattomassa lymfosyyttisolulinjassa, jotka olivat peräisin kolesteroli- ja farmakogenetiikkatutkimuksen (CAP) osallistujilta, joita hoidettiin simvastatiinilla 40 mg/d 6 viikon ajan. HMGCRv\_1:n suurempi ylössäätely in vitro korreloi merkitsevästi (P<tai=0,0001) pienempiin in vivo -vähennyksiin plasman kokonaiskolesterolin, matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolin, apoproteiini B:n ja triglyseridien pitoisuuksissa, ja selitti 6-15 % vaihtelusta hoitovasteessa. Sen sijaan HMGCR:n täyspitkän transkriptin ilmentymisen ja in vivo -vasteen välillä ei havaittu merkittävää yhteyttä. Täyspitkän transkriptin siRNA-kopioinnilla havaitsimme, että HMGCR-entsyymiaktiivisuus mitattuna HMGCRv\_1-rikastetuissa soluissa oli suhteellisen vastustuskykyinen statiinin estolle, mikä on yhdenmukaista sen kanssa, että lisääntynyt vaihtoehtoinen splikointi oli yhteydessä CAP-tutkimuksessa havaittuun heikentyneeseen statiinivasteeseen. Lisäksi havaitsimme, että intronissa 13 sijaitseva yleinen HMGCR:n yhden nukleotidin polymorfismi (rs3846662) liittyi vaihteluun vaihtoehtoisesti splikoituneen HMGCR-mRNA:n osuudessa.

**Tulos**

Liittyykö 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A -reduktaasin vaihtoehtoinen splikointi plasman matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolin vasteeseen simvastatiinille?

**Esimerkki 9.3848**

Syöpäimmunoterapialla tarkoitetaan erilaisia strategioita, joilla pyritään hoitamaan eteneviä kasvaimia lisäämällä potilaan kasvaimen vastaista immuunivastetta. Kun immunoterapia lopulta sisällytetään syöpähoitoparadigmoihin, on tärkeää ymmärtää, miten nämä hoidot ovat vuorovaikutuksessa vakiintuneiden syöpähoitojen, kuten kemoterapian tai sädehoidon, kanssa. Tätä varten hyödynsimme vakiintunutta eturauhassyövän autoktonista hiirimallia testataksemme, voisiko RT lisätä (tai vähentää) CD4 T-soluvastetta kasvainrokotteelle.", "Transgeenisille hiirille, joille kehittyy spontaani eturauhassyöpä (TRAMP) ja jotka ilmentävät myös ainutlaatuista kasvaimeen liittyvää antigeeniä (influenssa hemagglutiniini) eturauhaspesifisen promoottorin ohjaamana, annettiin paikallista RT:tä yhdessä immunoterapian kanssa. Tämän yhdistelmästrategian immunologista tulosta tutkittiin seuraamalla adoptiivisesti siirrettyjen, eturauhaspesifisten CD4-T-solujen efektoreiden vastetta.", "Pelkkä RT tai immunoterapia eivät yksinään kyenneet käynnistämään kasvaimen vastaista immuunivastetta eläimissä, joilla oli kehittymässä oleva kasvain. Immunoterapian ja RT:n yhdistelmä johti kasvaimen vastaiseen T-solujen aktivoitumiseen - tämä vaikutus riippui suuresti RT:n ja immunoterapian suhteellisesta ajoituksesta. Kasvaimen vastaista immuunivastetta esiintyi, kun immunoterapiaa annettiin 3-5 viikkoa sädehoidon jälkeen, mutta tällaista vastetta ei voitu havaita, kun immunoterapiaa annettiin joko aikaisemmin (perisädehoito) tai myöhemmin.

**Tulos**

Lisääkö sädehoito eturauhassyövän immuunivastetta ajasta riippuvalla tavalla?

**Esimerkki 9.3849**

Potilaat kuolevat yleensä syöpään sen jälkeen, kun nykyiset hoitomuodot eivät ole pystyneet poistamaan jäljellä olevaa tautia. Syöpäkantasoluiksi (CSC) kutsuttu kasvainsolujen alaryhmä näyttää pystyvän ainutlaatuisella tavalla edistämään fenotyyppisesti ja histologisesti erilaisten kasvainten kasvua. Onkin ehdotettu, että syövän tehoton hoito voi osittain johtua näiden CSC-solujen erityisestä resistenssistä kemoterapeuttisille aineille. Ihmisen kolorektaalikasvainsolujen ESA(+)CD44(+)-fenotyypin omaava osapopulaatio on ainutlaatuisesti vastuussa kasvainten synnystä, ja sillä on kyky tuottaa heterogeenisia kasvaimia ksenograftissa (eli CoCSC). Oletimme, että jos ei-tuumorigeeniset solut ovat herkempiä kemoterapeuttisille aineille, jäännöskasvainten voidaan olettaa sisältävän enemmän CoCSC:tä.", "CoCSC:llä aloitettujen ksenogeenisten kasvainten annettiin saavuttaa noin 400 mm(3), jolloin hiiret satunnaistettiin ja aloitettiin kemoterapeuttiset hoidot, joihin sisältyi syklofosfamidia tai irinotekaania. Yksittäisten kasvainten fenotyyppianalyysistä ja rajoittavassa laimennuksessa tehdyistä sarjasiirroista saadut tiedot osoittavat, että jäännöskasvaimet ovat rikastuneet CoCSC-fenotyyppisten solujen suhteen ja että niissä on lisääntynyt tumorigeenisten solujen taajuus. Lisäksi jäännös-CoCSC:n luontainen kyky tuottaa kasvaimia näyttää säilyneen. Aldehydidihydrogenaasi 1:n geeniekspressio ja entsymaattinen aktiivisuus ovat koholla CoCSC:ssä, ja käyttämällä in vitro -viljelyjärjestelmää, joka ylläpitää CoCSC:tä, kuten osoitetaan sarjasiirroilla ja yksittäisten soluista peräisin olevien kloonien lentiviraalimerkinnällä, osoitamme lisäksi, että ALDH1:n entsymaattinen aktiivisuus on merkittävä välittäjä resistenssissä syklofosfamidia vastaan, joka on klassinen kemoterapeuttinen aine.

**Tulos**

Rikastuvatko paksusuolisyövän kantasolut kemoterapian jälkeen ksenogeenisiin kasvaimiin?

**Esimerkki 9.3850**

Hiljattain raportoitiin, että proteiinidisulfidi-isomeraasi (PDI) stimuloi liukoiseen kudostekijään (sTF) sitoutuneen tekijän VIIa (FVIIa) aiheuttamaa tekijä X:n (FX) aktivaatiota puhdistetussa järjestelmässä, ja että PDI saattaa olla vastuussa solujen kudostekijän (TF) aktivoinnista ja sen vaihtamisesta veren hyytymisessä ja solujen signaalinvälityksessä olevien tehtävien välillä. Tässä tutkimuksessa tutkitaan edelleen PDI:n edellistä vaikutusta.", "FVIIa-sTF(1-219):n aiheuttamat FX:n aktivaatiot suoritettiin PDI:n eri muotojen läsnä ollessa, järjestelmässä olevan annexin V:n tai detergentin kanssa ja käyttäen eri FVIIa- ja FX-muotoja. Lisäksi FX-aktivaattorina käytettiin FVIIa-lipidoitua TF:ää.", "Rekombinantti ihmisen PDI ei vaikuttanut FVIIa-sTF(1-219):n aiheuttamaan FX-aktivaatioon, kun taas naudan maksasta puhdistettu PDI lisäsi aktivoitumisnopeutta annosriippuvaisesti. Annexiini V:n tai detergentin lisääminen poisti stimuloivan vaikutuksen. Fosfolipidi-interaktiivisen gamma-karboksiglutamiinihappoa (Gla) sisältävän domeenin poistaminen joko FVIIa:sta tai FX:stä poisti naudan PDI:n aiheuttaman FX-aktivaation tehostumisen, samoin kuin FVIIa:n F4A- tai L8A-mutaation lisääminen. Naudan PDI:n 25 nM:n läsnäolo laski FX:n näennäisen K(m):n huomattavasti yli 10 mikroM:stä 1-2 mikroM:iin. PDI:n vaikutusta ei havaittu, kun FX-aktivaattorina oli FVIIa-lipidoitu TF.

**Tulos**

Eikö proteiinidisulfidi-isomeraasilla ole stimuloivaa chaperonivaikutusta tekijä X:n aktivoitumiseen tekijä VIIa-liukoisen kudostekijän avulla?

**Esimerkki 9.3851**

Arvioimme plasman akuutin faasin proteiinipitoisuuksien mittaamiseen käytettäviä määritysmenetelmiä, joiden avulla voidaan herkästi tunnistaa tulehdusreaktio aktiivisen sytomegalovirus-CMV-infektion yhteydessä HIV-infektoituneilla potilailla.", "Plasmanäytteet kerättiin 28:lta pitkälle edennyttä HIV-infektiota sairastavalta CMV-seropositiiviselta potilaalta (CD4-solujen määrä < 200/mikrol) ennen antiretroviraalisen hoidon aloittamista. Valittujen akuutin faasin proteiinimääritysten (haptoglobiini, fibronektiini, korkean herkkyyden C-reaktiivinen proteiini (hs-CRP), ihmisen interleukiini-6, seerumin amyloidi A (SAA) ja ihmisen lipopolysakkaridia sitova proteiini) herkkyyttä, spesifisyyttä ja vastaanottimen toimintaominaiskäyrän alapuolella olevaa pinta-alaa verrattiin CMV-spesifisen PCR-määrityksen tuloksiin.", "CMV-viremia oli havaittavissa kahdeksalla/28 potilaalla. SAA:n tasot korreloivat hyvin hs-CRP:n tasojen kanssa (r' = 0,439, P = 0,019 (Spearmanin järjestyskorrelaatio)). SAA-tasot > 3 mg/l erottelivat 100 prosentin herkkyydellä ja 40 prosentin spesifisyydellä toisistaan HIV-infektoituneet potilaat, joilla oli aktiivinen CMV-infektio, ja potilaat, joilla ei ollut aktiivista CMV-infektiota. Fibronektiinin herkkyys oli 100 % ja spesifisyys 15 % kynnysarvolla, joka vastasi määrityksen valmistajan määrittelemää normaaliarvojen alarajaa (>29 mg/dl). Muiden arvioitujen akuutin faasin proteiinien pitoisuudet eivät korreloineet CMV-DNA:n havaitsemiseen plasmassa.

**Tulos**

Liittyykö oireeton CMV-viremia seerumin amyloidi A:n lisääntyneisiin pitoisuuksiin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio?

**Esimerkki 9.3852**

Tutkimukset aprotiniinin turvallisuudesta sepelvaltimokirurgiassa ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia. Siksi tutkimme perioperatiivisen aprotiniinihoidon ja munuaisten toimintahäiriön mahdollista yhteyttä potilailla, joille tehdään ensimmäistä kertaa sepelvaltimoleikkaus, jossa verenvuotoriski on suuri.", "Teimme sovitetun kohorttitutkimuksen, jossa verrattiin 200:aa potilasta, jotka saivat korkeaa aprotiniiniannosta, ja 200:aa potilasta, jotka saivat traneksaamihappoa primaarisen eristetyn sepelvaltimoleikkauksen aikana. Potilaat sovitettiin yhteen iän, sukupuolen ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän esiintymisen mukaan. Ensisijainen tulos oli kreatiniinipuhdistuman fraktionaalinen muutos. Toissijaisia tuloksia olivat muut postoperatiivisen munuaistoiminnan arvioinnit, kuolleisuus, aivohalvaus, verenvuodon vuoksi tehty uusintaleikkaus ja verensiirtojen tarve.", "Ryhmät olivat lähtötilanteen ominaisuuksiltaan samankaltaisia lukuun ottamatta sitä, että aprotiniiniryhmässä esiintyi useammin kolminkertaista verisuonitautia ja aiempaa useammin sydäninfarktia. Kreatiniinipuhdistuman fraktionaalisessa muutoksessa (-11 % vs. -12 %, mediaanit, p = 0,75) tai muissa postoperatiivisen munuaistoiminnan arvioinneissa ei havaittu merkittäviä eroja traneksaamihappo- ja aprotiniiniryhmän välillä. Haittatapahtumien määrät olivat samankaltaisia: varhaiskuolleisuus (3,5 % vs. 4,5 %, p = 0,80), aivohalvaus (1,5 % vs. 2 %, p = 1,0), uusintaleikkaus verenvuodon vuoksi (3,5 % vs. 2,5 %, p = 0,77) ja viiden vuoden elossaolo (87 % vs. 84 %, p = 0,17). Aprotiniiniryhmän potilaat saivat vähemmän verensiirtoja (48 % verrattuna 60,5 %:iin, p = 0,02), vähemmän punasoluyksiköitä (2,0 verrattuna 1,4:ään, p = 0,02) ja plasmaa (1,3 verrattuna 0,5:een, p < 0,001) mutta enemmän verihiutaleita (0,1 verrattuna 0,2:een, p = 0,02).

**Tulos**

Liittyykö aprotiniini postoperatiiviseen munuaisten vajaatoimintaan primaarisen sepelvaltimoleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.3853**

Arvioida, onko aktigrafia herkkä bentsodiatsepiinien aiheuttamille muutoksille kognitiivisessa ja psykomotorisessa suorituskyvyssä ja unessa.", "Terveet nuoret vapaaehtoiset (n = 23; 11 miestä) satunnaistettiin kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, ristiinkytkentäiseen tutkimukseen. Aktigrafiaa käytettiin motorisen aktiivisuuden jatkuvaan rekisteröintiin. Kun 2,5 mg loratsepaamia (LZP) oli annosteltu klo 18.00, psykomotorisia ja kognitiivisia arviointeja tehtiin tunnin välein annostelun jälkeen 4 tunnin ajan ja unen jälkeen 14,5 tuntia annostelun jälkeen.", "Aktiivisuustasot vähenivät merkitsevästi LZP:n annostelun jälkeen 5 tuntia annostelun jälkeen (p = 0,0104), unen aikana (5.-13. h) (p < 0,02) ja seuraavana aamuna 13.-14,5 tuntia annostelun jälkeen (p < 0,02). Samaan aikaan myös kognitiivinen ja psykomotorinen suorituskyky heikkeni merkittävästi (p < 0,05). LZP lisäsi myös merkittävästi aktigrafista unen tehokkuutta ja uniprosenttia (p < 0,02).

**Tulos**

Peilaako bentsodiatsepiinien aiheuttama aktiivisuuden väheneminen kognitiivisen ja psykomotorisen suorituskyvyn heikkenemistä?

**Esimerkki 9.3854**

Lihavuuden yhteydessä on jatkuvasti havaittu sekä spontaanin että stimuloidun GH:n erityksen syvää vähenemistä. Dopamiini edistää GH:n vapautumista dopamiini-D2-reseptorien (D2R) aktivoitumisen kautta. Dopamiinin D2R:n saatavuus aivoissa vähenee lihavilla ihmisillä suhteessa kehon rasvoittumiseen. Oletimme, että heikentynyt dopamiini-D2R-signalointi on mekanistisesti osallisena lihavuuteen liittyvässä puutteellisessa GH-erittymisessä.", "Tämän hypoteesin testaamiseksi tutkimme lyhytaikaisen bromokriptiini (B) (D2R-agonisti) -hoidon vaikutusta lihavien naisten spontaaniin 24 tunnin GH-erittymiseen kehon painon ja kalorien saannin pysyessä vakiona.", "Tämä oli prospektiivinen, kiinteäjärjestyksinen, ristikkäisvaihtoehtoinen tutkimus.".', 'Tutkimus suoritettiin Leidenin yliopiston lääketieteellisen keskuksen kliinisessä tutkimuskeskuksessa.', 'Tutkimukseen osallistui 18 tervettä lihavaa naista (painoindeksi 33,2 +/- 0,6 kg/m2), jotka tutkittiin kahdesti kuukautiskierron varhaisessa follikulaarisessa vaiheessa.', 'Hoito B:llä ja lumelääkkeellä (Pl) suoritettiin kahdeksan päivää.', 'Verta kerättiin 24 tunnin ajan 10 minuutin välein GH-pitoisuuksien määrittämiseksi. GH:n eritystä kuvaavat parametrit laskettiin dekonvoluutioanalyysin avulla.", "Lyhytaikainen B-hoito lisäsi merkittävästi GH:n päivittäistä eritystä (Pl 121,4 +/- 16,4 vs. B 155,4 +/- 15,2 mikrog/litra (jakaantumistilavuus).24 h; P = 0,01), kun taas IGF-I:n pitoisuudet pysyivät vakioina (Pl 22,4 +/- 2,4 vs. B 21,8 +/- 1,6 nmol/litra; P = 0,928).

**Tulos**

Parantaako lyhytaikainen hoito bromokriptiinilla heikentynyttä vuorokausittaista kasvuhormonin eritystä lihavilla premenopausaalisilla naisilla?

**Esimerkki 9.3855**

Alhaiset sukupuolihormonitasot on yhdistetty metaboliseen oireyhtymään (MetS).", "Tavoitteenamme oli selvittää, vaihteleeko sukupuolihormonitasojen ja MetS:n välinen yhteys miesten rodun/etnisen alkuperän mukaan, ja tutkia sukupuolihormonien ja MetS:n yksittäisten osatekijöiden välistä yhteyttä.", "Toteutimme väestöpohjaisen havainnointitutkimuksen.", "Rekrytoimme satunnaisotoksen, johon kuului 2301 rodullisesti/etnisesti erilaista miestä, iältään 30-79 v. Verinäytteitä otettiin 1899 mieheltä. Analyysit tehtiin 1885 miehelle, joilla oli täydelliset tiedot testosteronin kokonaismäärästä (T), vapaasta T:stä ja SHBG:stä.", "Interventioita ei ollut.", "MetS määriteltiin käyttäen Adult Treatment Panel III -ohjeiden muunnosta. MetS:n ja sukupuolihormonipitoisuuksien välistä yhteyttä arvioitiin käyttämällä logististen regressiomallien avulla arvioituja kertoimia ja 95 prosentin luottamusvälejä.", "Sekä bivariaatti- että monimuuttuja-analyyseissä havaittiin vahva käänteinen yhteys hormonipitoisuuksien ja MetS:n välillä. MetS:n todennäköisyys kasvoi noin kaksinkertaiseksi, kun hormonitasot laskivat 1 sd:n verran. Sukupuolihormonien ja MetS:n välinen yhteys oli tilastollisesti merkitsevä kaikissa rodullisissa/etnisissä ryhmissä. Vaikka tämän yhteyden suuruus oli suurin valkoisilla miehillä, rodulliset/etniset erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Sukupuolihormonien ja MetS:n yksittäisten osatekijöiden välisen yhteyden voimakkuus vaihteli; vahvempia yhteyksiä havaittiin vyötärönympäryksen ja dyslipidemian kanssa ja vaatimattomampia yhteyksiä diabeteksen ja kohonneen verensokerin kanssa.

**Tulos**

Onko testosteronin ja metabolisen oireyhtymän käänteinen yhteys miehillä johdonmukainen eri rotujen ja etnisten ryhmien välillä?

**Esimerkki 9.3856**

Kohdun leiomyoomat ovat yleisimpiä hyvänlaatuisia kasvaimia lisääntymisikäisenä. Se, aiheuttavatko intramuraaliset leiomyoomat lapsettomuutta ja pitäisikö ne poistaa, on kiistanalaista, koska yhdessäkään tutkimuksessa ei ole käsitelty lapsettomuuden taustalla olevaa mekanismia.", "Tutkimuksen tavoitteena oli testata intramuraalisten leiomyoomien vaikutusta kohdun limakalvon toimintaan vertailemalla geenejä implantaatioikkunan aikana ja implantaatiossa munasolujen lahjoitusohjelmassa, jossa korvattujen alkioiden laatu on samankaltainen ja kohdun limakalvon endokriininen ympäristö on vakioitu eksogeenisten steroidien avulla.', 'Yksittäisiä intramuraalisia leiomyoomia sairastavien naisten (ryhmä A, <5 cm ja ryhmä B, > tai =5 cm) ja kontrolliryhmien (ryhmä C) ihmisen endometrioita kerättiin LH+7-päivänä, ja ne käsiteltiin histologiaa ja geeniekspressioanalyysiä varten eri menetelmiä käyttäen ja validoitiin kvantitatiivisella RT-PCR:llä. Koeputkihedelmöitystulosten vertailemiseksi otettiin mukaan yhteensä 1035 tapausta munasolujen luovutustietokannastamme, joihin kuului potilaita, joilla oli yksi alle 5 cm:n fibrooma (A1, n = 532), kaksi alle 5 cm:n leiomyoomaa (A2, n = 128), kolme tai useampi alle 5 cm:n leiomyoomaa (A3, n = 125), yksi 5 cm:n fibrooma tai sitä suurempi fibrooma (B, n = 22), sekä kaksi kontrolliryhmää: C1 (n = 93), naiset, joille oli tehty aiempi myomektomia, ja C2 (n = 135), naiset, joilla ei ollut kohdun patologiaa ja joille tehtiin hoito samoina päivinä kuin C1:lle.", "69 geenin ilmentymisprofiilissa oli vahva positiivinen ja negatiivinen korrelaatio leiomyoomien koon mukaan, mutta vain kolme 25:stä implantoitumisikkunaan liittyvästä geenistä oli häiriintynyt säätely. Raskauden päättymisprosentit munasolujen luovutuksen jälkeen olivat 36,9, 34,1, 39,0, 36,4, 39,2 ja 42,6 % (P = 0,769) vakiintuneissa ryhmissä. Vastaavasti implantoinnin ja keskenmenon välillä ei havaittu korrelaatiota leiomyoomien lukumäärän ja koon kanssa.

**Tulos**

Vaikuttaako kohdun sisäisten leiomyoomien esiintyminen endometriumin vastaanottokykyyn ja implantoitumiseen : kliininen ja funktionaalinen genomianalyysi?

**Esimerkki 9.3857**

Polykystisten munasarjojen oireyhtymä (PCOS) on yleinen endokrinopatia, jonka etiologia on epävarma, mutta jonka perinnöllisestä osuudesta on vahvaa näyttöä.", "Tutkimuksen tavoitteena oli testata hypoteesia, jonka mukaan tyypillinen munasarjojen polykystinen morfologia on perinnöllisten biokemiallisten piirteiden merkkiaine PCOS-tautia sairastavien naisten perheissä.", "Tutkimus PCOS:ää sairastavista koehenkilöistä ja heidän sisaruksistaan.", "Tutkimukseen osallistui 125 koehenkilöä ja 214 sisarta. Kaikilla koehenkilöillä oli PCOS, joka määriteltiin anovulaatio- ja/tai hyperandrogenismioireilla ja ultraäänitutkimuksessa todetuilla polykystisillä munasarjoilla. Sairaat sisaret määriteltiin polykystisten munasarjojen perusteella oireista riippumatta, ja sairaat sisaret määriteltiin normaalin munasarjamorfologian perusteella.", "Kyseessä oli kliininen tutkimus.", "Eri ryhmien kliinisiä, endokriinisiä ja metabolisia ominaisuuksia verrattiin keskenään, ja arvioita laaja-alaisesta periytyvyydestä saatiin kvantitatiivisen siirtoepätasapainotestin avulla.', 'Vaikka sairastuneilla sisaruksilla oli vähemmän oireita kuin koehenkilöillä (30 %:lla ei ollut PCOS:n oireita), seerumin testosteroni, androstenedioni, LH, paastoinsuliini ja insuliiniherkkyys olivat samankaltaisia näissä kahdessa ryhmässä, joilla oli polykystiset munasarjat, mutta poikkesivat merkitsevästi sairastumattomien sisarusten tai kontrolliryhmien oireista. Kaikkien tutkittujen ominaisuuksien osalta havaittiin kohtalaisia tai korkeita periytyvyyksiä sairastuneilla sisaruspareilla, kun taas epäsuhtaisista sisaruksista lasketut periytyvyydet olivat huomattavasti pienempiä.

**Tulos**

Onko munasarjojen morfologia perinnöllisten biokemiallisten ominaisuuksien merkkiaine polykystisiä munasarjoja sairastavilla sisaruksilla?

**Esimerkki 9.3858**

Monilla lihavilla henkilöillä on merkittävää psykologista ahdistusta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida laihdutushoitoa hakevien ylipainoisten tai liikalihavien henkilöiden otoksen psykopatologisia ja kliinisiä piirteitä ja arvioida mahdollisia merkittäviä yhteyksiä ylipainon ja syömishäiriöiden spesifisen ja yleisen psykopatologian välillä.", "Tutkimuksessa tutkittiin yhteensä 397 peräkkäistä ylipainoista (painoindeksi > tai =25 kg/m(2)) potilasta, jotka hakivat hoitoa laihdutukseen Firenzen yliopiston lihavuuden poliklinikalta. Ahmimishäiriön esiintyvyyttä arvioitiin käyttämällä mielenterveyshäiriöiden diagnostisen ja tilastollisen käsikirjan neljännen painoksen kriteerejä. Kaikki tutkittavat arvioitiin syömishäiriöiden tutkimuskyselylomakkeen (Eating Disorder Examination Questionnaire) itseraportointiversiolla, Beckin masennusmittarilla (Beck Depression Inventory) ja ahdistuneisuusmittarilla (State-Trait Anxiety Inventory).", "Ahmimishäiriön nykyinen esiintyvyys oli 24,2 %; 35 % tutkittavista oli ylipainoisia lapsuudessa. Kliinisesti merkittävien masennusoireiden (38 %) ja ahdistuneisuusoireiden (71,5 %) esiintyvyys oli suuri. Ahmimishäiriö, syömishäiriön spesifisen psykopatologian vakavuus sekä masennus- ja ahdistuneisuusoireet eivät liittyneet ylipainon vakavuuteen.

**Tulos**

Ennustaako syömishäiriöiden psykopatologia ylipainon vakavuutta laihdutushoitoa hakevilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.3859**

Cilostatsolilla, PDE3:n selektiivisellä estäjällä, on suojaava vaikutus endoteeliin iskeemisen verisuonivaurion jälkeen typpioksidin (NO) tuotannon kautta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää molekyylimekanismeja, jotka ovat syynä kilostatsolihoidon ennaltaehkäisevään vaikutukseen hapetusstressin aiheuttamaan ennenaikaiseen vanhenemiseen ihmisen endoteelisoluissa.', 'Ihmisen napanuoran laskimoiden endoteelisolujen (HUVEC) ennenaikainen vanheneminen indusoitiin vetyperoksidikäsittelyllä (H(2)O(2)), mikä arvioitiin senesenssiin liittyvän beetagalaktosidaasimäärityksen (SA-betagal), solujen morfologisen ulkonäön ja plasminogeeniaktivaattorin inhibiittori-1:n (PAI-1) ilmentymisen perusteella. H(2)O(2)-käsittely aiheutti sen, että 93 prosenttia soluista oli SA-betagal-positiivisia, kun taas 46 prosenttia silostatsolilla (100 mikromol/l) käsitellyistä soluista oli positiivisia. Muilla cAMP:tä nostavilla aineilla ja DETA-NO:lla käsitellyissä HUVEC-soluissa SA-betagal-positiivisten solujen määrä väheni myös. Cilostatsoli lisäsi Aktin fosforylaatiota Ser(473)ssa ja endoteelin typpioksidisyntaasin (eNOS) fosforylaatiota Ser(1177)ssa, ja Sirt1:n ilmentyminen lisääntyi annosriippuvaisesti. Lisäksi klostatsolin vaikutus ennenaikaiseen vanhenemiseen kumoutui Sirt1:n estolla.

**Tulos**

Estääkö kilostatsoli oksidatiivisen stressin aiheuttamaa ennenaikaista vanhenemista Sirt1:n säätelyn kautta ihmisen endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.3860**

Subkliinisen hyperkortisolismin (SH) oletetaan vaikuttavan haitallisesti luustoon. Tätä vaikutusta ja sukurauhasten aseman merkitystä mieshenkilöillä ei ole täysin selvitetty. Arvioimme luun mineraalitiheyttä (BMD) ja nikamamurtumien esiintyvyyttä eugonaalisilla mieshenkilöillä, joilla oli lisämunuaisinsidentaloomia (AI) ja joilla ei ollut SH:ta.", "Tämä 12 kuukautta kestänyt monikeskustutkimus toteutettiin tammikuun ja joulukuun 2006 välisenä aikana sairaalahoitona kolmessa italialaisessa lähetekeskuksessa.', 'Tutkittiin 88 peräkkäistä eugonadista miespotilasta, joilla oli AI, ja 90 vertailuhenkilöä.', 'Kaikille tutkittaville määritettiin BMD kaksoisenergiaröntgenabsorptiometrialla lannerangan (LS) ja reisiluun kaulan (FN) kohdalta sekä selkärangan röntgenkuva. AI-potilailla SH diagnosoitiin, jos kaksi seuraavista esiintyi: virtsan vapaa kortisoli > 193,1 nmol/l, kortisoli 1 mg:n deksametasonisuppressiokokeen jälkeen > 82,8 nmol/l, ACTH-pitoisuus < 2,2 pmol/l.", "Verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut SH:ta (SH-, n = 66), ja kontrolleihin, potilailla, joilla oli SH:ta (SH+, n = 22), oli matalampi BMD LS:n kohdalla (Z-pisteytys: SH+, -1,04 +/- 1,84; SH-, 0,19 +/- 1,34, kontrollit 0,20 +/- 1,28, P = 0,001 ja FN (Z-score: SH+, -0,63 +/- 1,01; SH-, 0,01 +/- 1,01, kontrollit 0,26 +/- 1,06, P = 0,002) ja suurempi murtumien esiintyvyys (SH+, 72,7 %; SH-, 21,2 %, kontrollit 20,0 %, P = 0,0001). Monimuuttuja-analyysit osoittivat, että SH oli yhteydessä BMD:hen LS:ssä (beta = -0,378, P = 0,0001) ja nikamamurtumiin (OR = 7,81, 95 % CI 1,96-31,17, P = 0,004).

**Tulos**

Onko eugonaalisilla miespotilailla, joilla on lisämunuaisinsidentaloomia ja subkliinistä hyperkortisolismia, lisääntynyt nikamamurtumien määrä?

**Esimerkki 9.3861**

Kirroosiin liittyy merkittäviä muutoksia sinusoidien rakenteessa ja toiminnassa. Vaikka maksan pericyytti, maksan stellatesolu (HSC), on hyvin tunnettu fibrogeneesin prosessissa, HSC:n verisuonitoimintaa säätelevät signaalireitit ovat vähemmän kehittyneitä. Koska maksan ulkopuoliset pericyyttipopulaatiot tunnustetaan yhä useammin keskeiseksi solutyypiksi angiogeneesin ja verisuonten rakenteen muutosten kannalta, tutkimme tässä tutkimuksessa uusia HSC:n signalointireittejä, jotka säätelevät sinusoidaalista rakennetta ja toimintaa.", "Reaaliaikaista videomikroskopiaa ja verisuoniputkien muodostumisen kvantitatiivista ohjelmistollista analyysiä käytettiin HSC:n angiogeneesin mittaamiseen in vitro. Verihiutaleista peräisin olevaa kasvutekijää (PDGF) ja efriinisignaalireittejä moduloitiin molekyyli- ja farmakologisilla tekniikoilla. Täydentäviä koko-eläintutkimuksia tehtiin in vitro -löydösten korreloimiseksi pericyyttien toimintojen kanssa in vivo.", "Näytämme, että PDGF edistää HSC:n fenotyyppiä, joka ilmenee tehostuneena HSC-vetoisena verisuoniputkien muodostumisena in vitro ja tehostuneena HSC:n peittämänä sinusoidien katteena in vivo. Tämä angiogeeninen fenotyyppi moduloi erityisiä pericyyttien verisuonitoimintoja, mukaan lukien läpäisevyys ja paineen säätely. Lisäksi tunnistimme, että epriini-B2:lla on keskeinen rooli PDGF-signaalin alavirtaan vaikuttavana tekijänä.

**Tulos**

Sääteleekö verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijän signalointi efriini-b2:n kautta maksan verisuonten rakennetta ja toimintaa?

**Esimerkki 9.3862**

keuhkokuntoutus parantaa kroonista obstruktiivista keuhkosairautta (COPD) sairastavien potilaiden terveydentilaa ja rasituksen sietokykyä mutta ei hengitystoimintaa. Tavoitteenamme oli tunnistaa ikääntyneiden COPD-potilaiden 6 minuutin kävelymatkan (6'WD) paranemista ennustavat tekijät PR:n jälkeen.", "Tämä oli prospektiivinen havainnointitutkimus, joka tehtiin ambulatorisessa kuntoutusympäristössä. Tutkimukseen osallistui 74 65-83-vuotiasta potilasta (keskiarvo: 74,2, SD: 4,4), joilla oli vakaa keuhkoahtaumatauti GOLD-vaiheessa 3-4. Noin puolella (45,6 %) heistä O(2)-perussaturaatio oli 90 % tai vähemmän. Moniulotteisen perusarvioinnin jälkeen potilaat osallistuivat 20 istunnon kuntoutusjaksoon, johon kuului ylä- ja alaraajojen harjoittelua ja hengitysharjoituksia sekä koulutustilaisuuksia. Lopullisen ja perusarvon 6'WD:n välinen ero ilmaistiin prosentteina perusarvosta (6'WD-lisäys). Potilaat jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan, oliko 6'WD:n paraneminen yli vai alle 75. prosenttipisteen, mikä vastaa 33 prosentin paranemista.", "Potilailla, joiden 6'WD parani enemmän, oli alhaisempi lähtötilanteen pakotettu uloshengitystilavuus ensimmäisellä sekunnilla (FEV1)/pakotettu vitaalikapasiteetti (FVC) (46.0 vs. 52,2 %, P = 0,03) ja lähtötason 6'WD sekä absoluuttisena arvona (329,5 vs. 408,9 m, P = 0,01) että prosentteina ennustetusta (71,1 vs. 93,5 %, P = 0,002). Mahdollisten sekoittavien tekijöiden korjauksen jälkeen lähtötason 6'WD oli ainoa muuttuja, joka oli yhteydessä lopputulokseen (OR 5 prosentin lisäyksille: 0,79; 95 % CI 0,65-0,95).

**Tulos**

Vaikuttaako ikä keuhkoahtaumatautipotilaiden keuhkokuntoutukseen vastaamiseen?

**Esimerkki 9.3863**

Haavaista paksusuolentulehdusta sairastavilla potilailla on suuri riski sairastua paksusuolen syöpään. Haavaiseen paksusuolentulehdukseen liittyvän paksusuolensyövän karsinogeneesiprosessin molekyylimekanismien ymmärtämiseksi analysoitiin geneettisiä muutoksia tulehtuneessa tai neoplastisessa paksusuolen epiteelissä haavaista paksusuolentulehdusta sairastavilla potilailla.", "Tähän tutkimukseen osallistui 57 potilasta, joilla oli haavainen paksusuolentulehdus. Potilailta otettiin näytteitä satunnaisesti kuudesta paksusuolen kohdasta. Kukin potilas luokiteltiin histologisesti pahimman patologisen löydöksen mukaan syöpä-, dysplasia-, epämääräisiin ja normaaleihin tapauksiin. Mikrosatelliitti-instabiliteetti, kohdegeenien mutaatiot, hMLH1:n promoottorialueen hypermetyloituminen ja epäsuhtaa korjaavien proteiinien ilmentyminen analysoitiin.", "Korkea mikrosatelliitti-instabiliteetti todettiin 4:ssä 11 syöpätapauksesta (36 prosenttia), 5:ssä 15 dysplasiatapauksesta (33 prosenttia), 5:ssä 11 epämääräisestä tapauksesta (45 prosenttia) ja yhdessäkään 20:stä normaalista tapauksesta (0 prosenttia). Pahanlaatuisen potentiaalin ja korkean mikrosatelliitti-instabiliteetin välillä havaittiin merkittävä korrelaatio. Transformationaalisen kasvutekijän beetareseptorin tyyppi II:n (TGFbetaRII) frameshift-mutaatio korreloi merkitsevästi histologisen asteen huononemisen kanssa. Korkea mikrosatelliitti-instabiilisuus oli merkittävästi yhteydessä hMLH1:n hypermetylaatioon ja hMSH2:n ekspression häviämiseen.

**Tulos**

Liittyykö haavaiseen paksusuolentulehdukseen liittyvä paksusuolisyöpä usein mikrosatelliitti-instabiilisuusreittiin?

**Esimerkki 9.3864**

Ehkäisevien strategioiden kehittämiseksi tutkimme, ovatko naapurustoympäristö tai muutettavissa olevat käyttäytymismuuttujat, kuten sydän- ja hengityskunto (CRF) ja fyysinen aktiivisuus (PA), itsenäisesti yhteydessä lasten lihavuuteen ja metabolisiin riskimerkkeihin.", "Teimme poikkileikkausanalyysin 502:sta satunnaisesti valitusta sveitsiläisestä kaupunki- ja maaseutualueiden ensimmäisen ja viidennen luokan koululaisesta CRF:n, fyysisen aktiivisuuden ja naapurustoympäristön (maaseutu vs. kaupunkialue) osalta. Tulosmittareihin kuuluivat BMI, neljän ihopaksuuden summa, insuliiniresistenssin homeostaasimalliarviointi (HOMA-IR) ja standardoitu klusteroitu metabolinen riskipisteytys.', 'CRF ja PA (erityisesti kokonais-PA, mutta myös kevyeen sekä kohtalaisen ja voimakkaaseen PA:han käytetty aika) olivat käänteisesti yhteydessä lihavuuden, HOMA-IR:n ja metabolisen riskipisteytyksen mittareihin riippumatta toisistaan sekä sosiodemografisista ja ravitsemuksellisista muuttujista, median käytöstä, unen kestosta, BMI:stä ja lähiympäristöstä (kaikki p < 0,05). Maaseutuympäristössä asuvat lapset olivat fyysisesti aktiivisempia ja heillä oli korkeammat CRF-arvot ja pienemmät HOMA-IR- ja metaboliset riskipisteet verrattuna kaupunkiympäristössä asuviin lapsiin (kaikki p < 0,05). Nämä erot sydän- ja verisuonitautien riskitekijöissä säilyivät CRF:n, kokonais-PA:n ja BMI:n mukauttamisen jälkeen.

**Tulos**

Ovatko heikentynyt sydän- ja hengityskunto , vähäinen fyysinen aktiivisuus ja kaupunkiympäristö itsenäisesti yhteydessä lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautiriskiin lapsilla?

**Esimerkki 9.3865**

Ikodekstriini on glukoosipolymeeri, joka on peräisin maissitärkkelyksen hydrolyysistä. Ikodekstriiniä sisältävien peritoneaalidialyysiliuosten (PD-liuosten) erilaisella bioyhteensopivuusprofiililla voi olla myönteinen vaikutus peritoneaalisen isännän puolustukseen. Lisäksi on raportoitu tapauksia, joissa steriili vatsakalvotulehdus saattaa liittyä ikodekstriiniin.", "Tämän 722 PD-potilasta käsittäneen monikeskuksisen, pitkittäisen, havainnoivan, ei-interventionaalisen, prospektiivisen kohorttitutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida vatsakalvotulehduksen kokonaisesiintyvyyttä potilailla, joita hoidettiin yhden pitkäaikaisen dialyysin aikana päivässä käytetyillä ikodekstriiniä sisältävillä PD-liuoksilla (Ekstrraneal), verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin muilla kuin ikodekstriiniä sisältävillä PD-liuoksilla. Toissijaisena tavoitteena oli selvittää, erosivatko kulttuurinegatiivisten peritoniittien määrät kahden riippumattoman valmistajan ikodekstriinillä hoidettujen potilaiden välillä. Ohjauskomitea arvioi kaikki vatsakalvotulehdusjaksot sokkona.", "Ikodekstriinillä hoidettujen potilaiden ja kontrollipotilaiden välillä ei ollut merkittävää eroa korjattujen kokonais-, kulttuuripositiivisten tai kulttuurinegatiivisten vatsakalvotulehdusten määrissä. Ikodekstriinin toimittajan mukaan ositettuna ei ollut merkittävää eroa kulttuurinegatiivisten vatsakalvotulehdusjaksojen oikaistussa määrässä ryhmien välillä.

**Tulos**

Vaikuttaako ikodekstriini peritoneaalidialyysipotilaiden infektioiden ja kulttuurinegatiivisten peritoniittien määrään : 2-vuotinen monikeskuksinen, vertaileva, prospektiivinen kohorttitutkimus?

**Esimerkki 9.3866**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää K-vitamiiniepoksidireduktaasikompleksin 1. alayksikön (VKORC1) ja sytokromi P450 2C9:n (CYP 2C9) polymorfismien kvantitatiivinen vaikutus varfariinin annostarpeeseen turkkilaisilla potilailla.", "Tutkimukseen osallistui yhteensä 205 potilasta, jotka käyttivät varfariinia yli 2 kuukautta. Näiden potilaiden deoksiribonukleiinihapponäytteistä (DNA) määritettiin genotyypit VKORC1- ja CYP2C9-geenien polymorfismien varalta. Lineaarista regressioanalyysia käytettiin geneettisten ja ei-geneettisten tekijöiden riippumattomien vaikutusten määrittämiseksi keskimääräiseen varfariiniannostarpeeseen.", "VKORC1:n promoottoripolymorfismi (3673 G>A) liittyi eroihin viikoittaisessa keskimääräisessä varfariiniannoksessa: GG-genotyypillä annos oli 43,18 mg/viikko, GA-genotyypillä 33,78 mg/viikko ja AA-genotyypillä 25,83 mg/viikko (P < 0,0001). Potilaat, jotka kantoivat VKORC1- ja CYP2C9-varianttia, tarvitsivat 40 % pienemmän keskimääräisen viikoittaisen varfariiniannoksen kuin villit tyypit. Muuttujat, jotka liittyivät pienempään varfariiniannostarpeeseen, olivat VKORC1 3673 AA- tai GA-genotyyppi (molemmat P < 0,0001), yksi tai kaksi CYP2C9-variantin alleelia (molemmat P < 0,0001), iän lisääntyminen (P < 0,0001) ja se, ettei laskimotromboembolia ollut varfariinihoidon perusteena (P = 0,002).

**Tulos**

Ovatko vKORC1- ja CYP2C9-polymorfismit yhteydessä varfariiniannostarpeeseen turkkilaisilla potilailla?

**Esimerkki 9.3867**

Arvioida 3 kuukauden lehtikaali (Brassica oleracea acephala) mehun lisäyksen vaikutusta sepelvaltimotaudin riskitekijöihin hyperkolesterolemia sairastavilla miehillä.", "32 miestä, joilla oli hyperkolesterolemia (> 200 mg/dl), rekrytoitiin vuotuisten terveystarkastusten jälkeen yliopiston opettajakunnan ja henkilökunnan keskuudessa. Koehenkilöt nauttivat 150 ml lehtikaalimehua päivässä 12 viikon interventiojakson ajan. Ruokavaliota ja antropometriaa arvioitiin ja verinäytteitä kerättiin biokemiallisten profiilien arvioimiseksi ennen lisäravinteen nauttimista ja sen jälkeen.", "Seerumin HDL-kolesterolipitoisuudet ja HDL- ja LDL-kolesterolin suhde kasvoivat merkitsevästi 27 % (P<0,0001) ja 52 % (P<0,0001). LDL-kolesterolipitoisuus ja aterogeeninen indeksi pienenivät merkitsevästi 10 % (P=0,0007) ja 24,2 % (P<0,0001) ilman, että se vaikutti painoindeksiin, vyötärön ja lonkan ympärysmittaan tai ravintoaineiden saantiin kolmen kuukauden lisäravinteen käytön jälkeen. Malondialdehydin pitoisuuksissa ei ollut eroa, mutta glutationiperoksidaasiaktiivisuuden merkittävä lisääntyminen (P=0,0005) ja seerumin seleenipitoisuuden merkittävä lisääntyminen (P=0,0132) liittyivät toisiinsa. Lisäksi havaittiin, että näiden riskitekijöiden vasteet lehtikaalimehun antamiseen riippuivat tupakointitilanteesta.

**Tulos**

Parantaako lehtikaali mehu sepelvaltimotaudin riskitekijöitä hyperkolesterolemisilla miehillä?

**Esimerkki 9.3868**

Määrittää linssin ja linssikapselin rooli sädekehälihaksen kolmiulotteisessa arkkitehtuurissa levossa ja akkommodaation aikana elävillä rhesusapinoilla ja histologisissa leikkeissä poistamalla koko linssi tai vain linssiydin ja -kuori ja jättämällä takakapseli paikalleen.", "15:ssä rhesusapinan silmässä, jotka olivat iältään 6-27-vuotiaita, akkommodaatio saatiin aikaan stimuloimalla keskitetysti Edinger-Westfalenin ydintä ennen ja jälkeen intra- tai ekstrakapsulaarisen linssinpoiston (ICLE, ECLE). Eteenpäin suuntautuva sädekehän liike ja sädekehän leveys mitattiin ultraäänibiomikroskopialla (UBM, 50 MHz). Sen jälkeen apinat lopetettiin, silmät tutkittiin morfologisesti 1 mikrometrin leikkeistä, ja sädelihaksen muotoa verrattiin UBM-kuvista saatuun muotoon.", "Sädelihaksen muoto silmissä, joille tehtiin ECLE (n = 5), ei eronnut kontrollisilmien muodosta.". Sitä vastoin ICLE:n jälkeen (n = 10) akkommodatiivinen eteenpäin suuntautuva sädekehän liike (P < 0,01) ja paksuus pienenivät (P < 0,001), pituus kasvoi (P = 0,058) ja sisempi kärki sijaitsi takimmaisemmassa kuin kontrollisilmissä (P < 0,005). Histologiset ja in vivo -tiedot olivat samankaltaisia ja osoittivat, että sädekehälihas säilytti kolmiomaisen muotonsa vain, jos linssikapseli (linssiaineen kanssa tai ilman) oli läsnä.

**Tulos**

Helpottavatko kirurgiset toimenpiteet ja akkommodatiiviset vasteet , II : zonulaariset kiinnitykset linssikapseliin helpottavat akkommodatiivista liikettä eteenpäin?

**Esimerkki 9.3869**

Makulakystien esiintyvyyden ja näöntarkkuuteen kohdistuvan vaikutuksen määrittäminen suuressa potilaskohortissa, jolla on retiniitti pigmentosa.", "316 potilaalla, joilla oli tyypillisiä retiniitti pigmentosan muotoja, näöntarkkuus mitattiin ETDRS-taulukoilla (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), makulakystat havaittiin optisella koherenssitomografialla (OCT) ja verkkokalvon paksuus määritettiin OCT:llä. SAS-ohjelman (SAS Institute, Cary, NC) FREQ-, LOGISTIC- ja GENMOD-proseduureja käytettiin arvioimaan mahdollisia riskitekijöitä kystien esiintyvyydelle, ja MIXED-proseduuria käytettiin kvantifioimaan näöntarkkuuden ja verkkokalvon paksuuden välisiä suhteita, jotka mitattiin makulan eri kohdista.", "Makulakystia havaittiin 28 prosentilla potilaista, joista 40 prosentilla kystia oli vain toisessa silmässä. Makulakystia esiintyi useimmin potilailla, joilla oli dominoiva tauti, eikä lainkaan potilailla, joilla oli X-sidonnainen tauti (P = 0,006). Silmissä, joissa oli makulakystia, moninkertainen regressioanalyysi osoitti, että näöntarkkuus oli käänteisesti ja riippumattomasti yhteydessä verkkokalvon paksuuteen foveaalisessa keskuksessa (P = 0,038) ja parafoveaalisella kehällä, joka ulottuu 5 asteen ja 10 asteen eksentrisyyteen foveaalisesta keskuksesta (P = 0,004).

**Tulos**

Onko näöntarkkuus yhteydessä parafoveaalisen verkkokalvon paksuuteen potilailla, joilla on retinitis pigmentosa ja makulakystat?

**Esimerkki 9.3870**

Vertailla akuutin faasin proteiinin seerumin amyloidi A:n (SAA) pitoisuuksia verenkierrossa laihoilla, ylipainoisilla ja lihavilla lapsilla ja nuorilla sekä analysoida kehon rasvan vaikutusta.", "Tutkimukseen osallistui yhteensä 63 lasta ja nuorta (65 % tyttöjä), joiden keski-ikä oli 12,1 +/- 2,7 vuotta (vaihteluväli 6-18 vuotta). Kukin lapsi luokiteltiin ikä- ja sukupuolikohtaisen painoindeksin (BMI) persentiilin perusteella normaalipainoiseksi (BMI <85. persentiili; n = 17), ylipainoiseksi (BMI >/=85. ja <95. persentiili; n = 26) tai lihavaksi (BMI >/=95. persentiili; n = 20). Kehon rasva arvioitiin ilmasiirtymäpletysmografialla.", "Sekä ylipainoisilla että lihavilla lapsilla oli merkitsevästi kohonneita SAA-pitoisuuksia verenkierrossa (log SAA: laiha, 0,66 +/- 0,20; ylipainoinen, 0,83 +/- 0,29; lihava, 0,96 +/- 0,21; P = 0,002) verrattuna laihoihin lapsiin. Log SAA:n ja kehon rasvan välillä havaittiin merkittäviä korrelaatioita (r = 0,48; P < .0001). Moninkertaisessa lineaarisessa regressioanalyysissä log C-reaktiivinen proteiini (CRP) (P = .014) ja kehon rasva (P = .031) osoittautuivat merkittäviksi log SAA:n ennustajiksi.

**Tulos**

Onko seerumin amyloidi A:n pitoisuus suurentunut lihavilla lapsilla ja nuorilla?

**Esimerkki 9.3871**

Neurovirulentti venezuelalainen hevosenkefaliittivirus (VEEV) aiheuttaa kuolemaan johtavaa aivotulehdusta hevoseläimille ja tarttuu ihmisiin hyttysten välityksellä. VEEV on erittäin tarttuva, kun se leviää aerosolin välityksellä, ja se on kehitetty biosodankäynnin tekijäksi, mikä tekee siitä tärkeän patogeenin tutkittavaksi sotilas- ja siviilipuolen näkökulmasta. VEE:n patogeneesin molekyylimekanismit tunnetaan huonosti. Niiden tutkimiseksi tutkittiin VEEV-tartunnan saaneiden hiiriaivojen geeniekspressioprofiilia. Geeniekspression muutokset korreloivat aivojen histologisten muutosten kanssa. Lisäksi tutkittiin taudin etenemiseen liittyvien geeniekspressiomuutosten molekulaarista kehystä.", "Tuloksemme osoittavat, että tärkeisiin immuunireitteihin, kuten antigeenin esittelyyn, tulehdukseen, apoptoosiin ja virusvasteeseen liittyvät geenit (Cxcl10, CxCl11, Ccl5, Ifr7, Ifi27 Oas1b, Fcerg1,Mif, Clusterin ja MHC-luokka II) olivat virustartunnan seurauksena ylössäätyneet. Yli-ilmentyneiden geenien määrä (>1,5-kertainen taso) kasvoi taudin edetessä (197, 296, 400 ja 1086 geeniä 24, 48, 72 ja 96 tuntia tartunnan jälkeen).

**Tulos**

Aiheuttaako venezuelalainen hevoseläinten aivotulehdusvirusinfektio tulehdus- ja immuunivasteen geenien modulaatiota hiiren aivoissa?

**Esimerkki 9.3872**

Doksorubisiini on sytotoksinen lääkeaine, joka voi aiheuttaa vakavaa myelosuppressiota, joka on hyvin vaihtelevaa ja huonosti ennustettavaa.", "Korreloimme CBR1- ja CBR3-genotyypit doksorubisiinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan 101 kaakkoisaasialaisella rintasyöpäpotilaalla, jotka saivat ensilinjan doksorubisiinia.', 'Yleinen CBR3 11G>A-muunnos liittyi alhaisempaan doksorubisiinin pitoisuus-aikakäyrän (AUC)/doksorubisiinin AUC-metaboliitin alaisen pinta-alan ja metaboliitin väliseen suhdelukuun (P=0,009, GG vs. AA; trenditesti, P=0.004), alhaisempi CBR3-ekspressio rintakasvainkudoksessa (P=0,001, GG vs. AA), suurempi kasvaimen pieneneminen (P=0,015, GG vs. AA) ja suurempi leukosyyttien ja verihiutaleiden prosentuaalinen pieneneminen nadir-arvossa (trenditesti, P < tai = 0,03). Kiinalaisilla ja malaijilaisilla oli suurempi CBR3 11G>A -muunnoksen esiintyvyys kuin intialaisilla (P < tai = 0,002). Toinen variantti CBR3 730G>A liittyi korkeampaan doksorubisiinolin AUC-arvoon (P = 0,009, GG vs. AA) ja CBR3-ekspressioon rintakasvainkudoksessa (P = 0,001, GG vs. AA).

**Tulos**

Korreloiko ihmisen karbonyylireduktaasi CBR3:n genotyyppi doksorubisiinin disposition ja toksisuuden kanssa?

**Esimerkki 9.3873**

GNB3 C825T-polymorfismin on osoitettu vaikuttavan lipidiparametreihin, ateroskleroosin etenemiseen ja sydäninfarktin (MI) esiintyvyyteen. Siksi arvioimme, onko GNB3 C825T -polymorfismi vaikuttanut statiinien tehoon MI-riskin vähentämisessä.", "Käytimme sairaalasta kotiutumiseen liittyvien apteekkitietojen väestöpohjaista rekisteriä (PHARMO), jossa käytimme sisäkkäistä tapaus-verrokkirakennetta. Valitsimme tapauksiksi potilaat, jotka joutuivat sairaalaan sydäninfarktin vuoksi, jos he käyttivät verenpainelääkkeitä ja heillä oli diagnosoitu hyperkolesterolemia ennen ensimmäistä sydäninfarktia. Kontrolliryhmät täyttivät samat kelpoisuuskriteerit, mutta eivät olleet sairaalahoidossa MI:n vuoksi. Logistista regressioanalyysia käytettiin kertoimien (OR) ja synergiaindeksin ja vastaavien 95 prosentin luottamusvälien (CI) laskemiseen sekä mahdollisten sekoittavien tekijöiden säätämiseen.", "Mukaan otettiin 459 tapausta ja 1805 kontrollia. MI:n riski oli merkittävästi pienempi statiineille altistuneilla osallistujilla verrattuna osallistujiin, jotka eivät olleet altistuneet statiineille (korjattu OR: 0,37, 95 % CI: 0,29-0,47). GNB3T-alleeli oli yhteydessä pienempään MI-riskiin (korjattu OR: 0,74, 95 % CI: 0,60-0,92). Homotsygoottisten villityypin (CC) henkilöiden (n=1119) altistuminen statiineille oli yhteydessä pienempään MI-riskiin (OR: 0,48, 95 % CI: 0,34-0,67). T-alleelin kantajilla (CT ja TT), jotka käyttivät statiineja, oli kuitenkin vielä voimakkaammin pienentynyt MI-riski (OR: 0,27, 95 % CI: 0,19-0,39). Kaiken kaikkiaan statiinille altistumisen ja GNB3 C825T-polymorfismin välinen vuorovaikutus oli merkittävästi lisääntynyt moninkertaisella asteikolla (synergiaindeksi: 1,67, 95 % CI: 1,06-2,65).

**Tulos**

Muuttuuko statiinien teho sydäninfarktin riskin vähentämisessä GNB3 C825T -muunnoksen mukaan?

**Esimerkki 9.3874**

Sympaattisen hermoston hyperaktiivisuus edistää verisuonisairauksia katabolisilla vaikutuksillaan ja nostamalla valtimoverenpainetta. Levodopasta peräisin oleva dopamiini moduloi sympaattista yliaktiivisuutta ja sen tiedetään alentavan verenpainetta, mutta sen vaikutuksia glukoosi- ja rasva-aineenvaihduntaan ei ole tutkittu suurissa potilassarjoissa.", "Tutkimme takautuvasti 483 peräkkäistä parkinsonpotilasta, jotka otettiin hoitoon yhteen ainoaan laitokseen vuosina 1970-1987, ennen kuin statiinit olivat saatavilla. Vertailimme verisuonitautien riskitekijöitä 305:llä levodopaa saaneella potilaalla ja 178:lla potilaalla, jotka eivät olleet koskaan saaneet levodopaa.", "Levodopaa saaneilla potilailla oli hoitoon tullessa merkittävästi alhaisemmat plasman triglyseridi-, kokonaiskolesteroli- ja lipidiarvot sekä harvemmin diabetes ja verenpainetauti kuin hoitamattomilla potilailla. Keskimääräinen painoindeksi, lepoverenpaine, plasman paastoglukoosi ja tupakointi eivät eronneet ryhmien välillä. Vuoden kuluttua tutkimukseen osallistumisesta 160 potilasta joutui uudelleen sairaalahoitoon; heistä 63:lle oli aloitettu levodopa ensimmäisen sairaalahoidon aikana. Näillä uusilla levodopan käyttäjillä kokonaiskolesteroli, triglyseridit ja lipidit olivat laskeneet tasolle, joka oli verrattavissa pidempään levodopaa käyttäneiden tasoihin.

**Tulos**

Vähentääkö levodopan sympaattinen modulaatio Parkinsonin taudin vaskulaarisia riskitekijöitä?

**Esimerkki 9.3875**

: Traumakeskuksen lääkäreiden on tiedettävä potilaan ennuste, jotta he voivat tehdä asianmukaisia kliinisiä päätöksiä siirtyneen potilaan hoitoa jatkaessaan. Pyrimme vertailemaan loukkaantuneiden potilaiden selviytymistä traumakeskukseen siirtämisen jälkeen selviytymiseen vertailukelpoisena aikana loukkaantumisen jälkeen niiden potilaiden keskuudessa, jotka oli otettu traumakeskukseen suoraan loukkaantumispaikalta.", ': Tutkimukseen osallistui 2867 18-84-vuotiasta potilasta, joilla oli vähintään yksi lyhennetyn loukkaantumisasteikon pisteet >/=3 loukkaantuminen, joka oli siirretty traumakeskukseen, ja 7570 potilasta, jotka otettiin suoraan traumakeskukseen. Tuloksena oli kuolema vuoden kuluessa vammasta. Kuoleman osalta käytettiin Coxin suhteellisten vaarojen mallia, jossa otettiin huomioon vammasta kulunut aika ja joka oli mukautettu ikäryhmän, sukupuolen, vamman vakavuuden, vammamekanismin ja liitännäissairauksien mukaan.", ': Kaiken kaikkiaan siirtopotilaiden mukautettu kuolemanriski ei juuri kasvanut vammasta kuluneen vuoden aikana [riskisuhde (HR) 0,99, 95 prosentin luottamusväli (CI) 0,78, 1,27]. Mukautettu kuoleman riski oli suurempi siirtopotilailla kuin muilla potilailla 50 päivän ja 365 päivän välillä vammasta (HR 1,28, 95 % CI 0,79, 2,07), mutta ei ensimmäisen 50 päivän aikana (HR 0,95, 95 % CI 0,76, 1,18). Nämä vähäiset erot eloonjäämisessä kunkin ajanjakson sisällä eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkittäviä.

**Tulos**

Onko traumapotilaiden tulokset tason I traumakeskukseen siirtämisen jälkeen?

**Esimerkki 9.3876**

Vaikka unipolaarisen masennuksen ja syömishäiriön komorbiditeetti on riittävästi dokumentoitu, masentuneen persoonallisuustyylin roolin tutkiminen syömishäiriöissä on suhteellisen vähäistä.", "Masennusoireiden, masennusriskin ja resilienssin (ts., riippuvuus, itsekriittisyys ja tehokkuuden tunne) ja syömishäiriöoireiden (mitattuna Syömishäiriöinventaario-2:lla) välillä tutkittiin sairaalahoidossa olevilla nuorilla naisilla (N = 81).", "Itsekriittisyys osoittautui itsenäiseksi, vahvaksi ja vahvaksi syömishäiriöoireiden ennustajaksi.

**Tulos**

Onko itsekritiikki keskeinen syömishäiriöulottuvuuksien ennustaja sairaalahoidossa olevien nuorten naisten keskuudessa?

**Esimerkki 9.3877**

Tarkoituksenamme oli tutkia vaihekontrastin diffuusin optisen tomografian (PCDOT) käyttökelpoisuutta pahanlaatuisten ja hyvänlaatuisten rintakasvainten erottelussa ihmisillä ja verrata PCDOT:ia ja perinteistä diffuusia optista tomografiaa (DOT) rintakasvainten analysoinnissa ihmisillä.", "35 rintakasvainta kuvattiin 33 potilaalta (keski-ikä 51 vuotta; vaihteluväli 22-80) PCDOT:lla. Kuvat, jotka kuvaavat kudoksen taitekerrointa sekä rintamassojen absorptio- ja sirontakertoimia, saatiin äärellisiin elementteihin perustuvalla rekonstruktio-algoritmilla. Näitä kuvia analysoitiin ja verrattiin kaikkien tutkittujen tapausten biopsia-/patologiatuloksiin.", "Pahanlaatuisilla leesioilla oli yleensä alentunut taitekerroin, minkä ansiosta ne voitiin useimmissa tapauksissa erottaa hyvänlaatuisista leesioista, kun taas absorptio- ja sirontakuvilla ei voitu tarkasti erottaa hyvänlaatuisia ja pahanlaatuisia leesioita. Herkkyys, spesifisyys, väärä positiivinen arvo ja kokonaistarkkuus taitekerroinkuvauksessa olivat 81,8 %, 70,8 %, 29,2 % ja 74,3 %. Taitekerroinkuvauksen tarkkuus kasvaa potilaan iän kasvaessa.

**Tulos**

Onko vaihekontrastin diffuusi optinen tomografia pilottitulos rintakehässä?

**Esimerkki 9.3878**

Lykofyytti Selaginella moellendorffii on verisuonikasvi, joka erosi saniaisten/siemenkasvien linjasta ainakin 400 miljoonaa vuotta sitten. Vaikka S. moellendorffii -lajin genomitietoja aletaan tuottaa, sen molekyylibiologian perusasioista tiedetään vain vähän. Saadaksemme ensimmäisen välähdyksen tämän varhaisen erilaistuneen verisuonikasvin epigeneettisestä maisemasta käytimme metylaatiosuodatustekniikkaa. Metylaatiosuodatuksen genomikirjastoissa valitaan metyloimattomat DNA-kloonit, koska bakteeri-isännässä on metylaatiosta riippuvainen restriktioendonukleaasi McrBC.", "Teimme S. moellendorffii -genomin DNA-metylaatiomallien luonnehdinnan sekvensoimalla joukon S. moellendorffii -shotgun-genomiklooneja sekä joukon metylaatiosuodatuksen läpikäyneitä klooneja. Kloroplastin DNA:ta, joka on tyypillisesti metyloimatonta, oli suodatetussa kirjastossa enemmän kuin shotgun-kirjastossa, mikä osoittaa, että erittäin pienessä S. moellendorffii -genomissa on DNA-metylaatiota. Suodatetussa kirjastossa esiintyi myös runsaasti ekspressoituja ja geenin kaltaisia sekvenssejä, kun taas korkeimmin kopioidut toistot olivat suurelta osin aliedustettuina tässä kirjastossa. Nämä tulokset osoittavat, että geenejä ja toistoja metyloituu eri tavoin S. moellendorffii -genomissa, kuten muissakin tutkituissa kasveissa.

**Tulos**

Ovatko korkeimman kopion toistot metyloituneet varhaisen erilaistuneen verisuonikasvin Selaginella moellendorffii pienessä genomissa?

**Esimerkki 9.3879**

Histonideasetylaasin estäjät (HDACi) ovat uusi lupaava kasvainten vastaisten aineiden luokka, joka estää solujen lisääntymistä ja eloonjäämistä kasvainsoluissa ja on hyvin vähän toksinen normaaleille soluille. Neuroblastooma on toiseksi yleisin lasten kiinteä kasvain, johon liittyy edelleen huono lopputulos korkeammissa vaiheissa, ja siksi se vaatii kipeästi uusia hoitomuotoja.", "Näytämme tässä, että HDACi-inhibiittorit natriumbutyraatti (NaB), suberoylanilidihydroksamiinihappo (SAHA) ja trikostatiini A (TSA) vähentävät vahvasti NB-solujen elinkykyä. Näiden HDACi:iden kasvainvastaiseen aktiivisuuteen liittyy solusyklin pysähtymisen indusointi G2/M-vaiheeseen, jota seuraa sisäisen apoptoosireitin aktivoituminen kaspaasikaskadin aktivoitumisen kautta. Lisäksi HDACi välitti pro-apoptoottisten proteiinien Bid ja BimEL aktivoitumista ja anti-apoptoottisten proteiinien XIAP, Bcl-xL, RIP ja survivin inaktivoitumista, mikä lisäsi edelleen apoptoottista signaalia. Mielenkiintoista on, että näiden apoptoosin säätelijöiden aktiivisuutta muokattiin useilla eri mekanismeilla, joko kaspaasista riippuvaisella proteolyyttisellä pilkkoutumisella tai hajoamisella proteasomireitin kautta. Lisäksi HDACi heikensi voimakkaasti NB-solujen hypoksiaan perustuvaa VEGF:n eritystä.

**Tulos**

Välittävätkö monimutkaiset molekyylimekanismit yhdessä histonideasetylaasin estäjien kasvainvastaista vaikutusta neuroblastoomisoluissa?

**Esimerkki 9.3880**

Klorofylli b on vihreiden kasvien tärkein fotosynteettinen pigmentti, jota syntetisoi klorofylliidi a -oksygenaasi (CAO). Klorofylli b:n biosynteesin säätely on tärkeä fotosysteemien antennikoon määräävä tekijä. Klorofylli b:n synteesiä säädellään osittain transkriptiotasolla CAO-geenin ilmentymisellä. Lisäksi klorofylli b:n synteesiä säädellään tiukasti proteiinitasolla CAO-entsyymin stabiilisuudella. CAO-entsyymi koostuu kolmesta domeenista, jotka on nimetty peräkkäin N-päätteestä alkaen A-, B- ja C-domeeneiksi. CAO:n A-domeeni osallistuu CAO-proteiinin stabiilisuuden säätelyyn.", "Selvittääksemme A-domeenin fysiologista tehtävää rakensimme siirtogeenisiä Arabidopsis (Arabidopsis thaliana) -kasveja, jotka joko yliekspressoivat koko CAO:ta tai CAO:n typistettyä versiota, josta puuttuu A-domeeni. Siirtogeeniset kasvit, jotka yliekspressoivat A-domeenin poistamaa CAO:ta, keräsivät ylimääräisen määrän b-klorofylliä vihertymisen aikana. Siirtogeeniset kasvit, joista puuttui A-domeeni, joko kuolivat tai niiden kehitys hidastui selvästi, kun ne altistettiin jatkuvalle valolle välittömästi etiolisaation jälkeen. Lisäksi CAO:n A-domeenin menetys haittasi klorofyllin biosynteesin toista vaihetta, nimittäin divinyyli-protoklorofylliidi a:n muuntumista monovinyyli-protoklorofylliidi a:ksi pimeässä.

**Tulos**

Aiheuttaako klorofylliidi a -happygenaasin N-terminaalisen domeenin menetys valovaurioita Arabidopsis-taimien vihertymisen aikana?

**Esimerkki 9.3881**

Analysoida sähköisten potilasasiakirjojen teknistä laatua suhteessa lainsäädäntöön ja arvioida niiden laatua suhteessa potilaiden ja yleislääkäreiden arvioimaan konsultaatioiden laatuun.", "Poikkileikkaustutkimus sähköisistä potilasasiakirjoista.", "Neljä perusterveydenhuollon keskusta Suomessa, joissa käytetään kolmea erilaista sähköistä potilasasiakirjaa.', '50 yleislääkärin 175:stä PHC-konsultaatiosta laatimat potilasasiakirjat, jotka arvioitiin parhaiksi (n=86) ja huonoimmiksi (n=89) yhteensä 2191:stä konsultaatiosta.', 'Asiakirjojen dokumentointi verrattuna lainsäädäntöön, asiakirjojen yleinen informatiivinen arvo ja sen yhteys koettuun konsultaatioiden laatuun ja käytettyyn sähköiseen järjestelmään.', 'Kohtaamisen syy mainittiin 79 prosentissa tapauksista ja potilaskertomus 32 prosentissa tapauksista. Akuutti ongelma kuvattiin kohtalaisen hyvin tai hyvin 84 prosentissa tapauksista, tutkimuslöydökset 62 prosentissa, lääketieteellinen ongelma tai diagnoosi 90 prosentissa tapauksista ja hoito 95 prosentissa tapauksista. Lääkitys oli dokumentoitu asianmukaisesti 38 prosentissa tapauksista, joissa lääkitys oli dokumentoitu. Yleisestä informatiivisesta arvosta 18 prosenttia arvioitiin huonoksi, 62 prosenttia kohtalaiseksi ja 20 prosenttia hyväksi. Konsultaation laadun ja potilasasiakirjojen yleisen informatiivisuuden välillä ei havaittu vastaavuutta. Potilasasiakirjojen laadun havaittiin muuttuvan käytetyn sähköisen järjestelmän mukaan.

**Tulos**

Onko suomalaisen perusterveydenhuollon sähköisten potilaskertomusten laadussa parantamisen varaa?

**Esimerkki 9.3882**

Määritettiin, nopeuttaako systeemisesti annettu ihmisen rekombinantti epidermisen kasvutekijän (rhEGF) anto hiiren ohutsuolen limakalvon toipumista säteilytyksen jälkeen.", "Hiiren limakalvovauriomalli luotiin antamalla urospuolisille BALB/c-hiirille säteilyä 15 Gy:n kerta-annoksella vatsaan. Säteilytyksen jälkeen rhEGF:ää annettiin ihon alle eri annoksina (0,04, 0,2, 1,0 ja 5,0 mg/kg/vrk) kahdeksan kertaa 2-3 päivän välein. Arviointimenetelmiin kuuluivat ohutsuolen limakalvon histologiset muutokset, ruumiinpainon muutos, ripulin esiintymistiheys ja eloonjäämisprosentti.", "Ohutsuolen limakalvon palautuminen säteilytyksen jälkeen parani merkittävästi hiirillä, joita hoidettiin suurella rhEGF-annoksella. Hiirillä, jotka säteilytettiin ilman rhEGF-hoitoa, esiintyi suolen limakalvon haavaumia, limakalvokerroksen vaurioita ja vakavia tulehduksia. Suonikalvojen uusiutuminen oli havaittavissa hiirillä, joita hoidettiin yli 0,2 mg/kg rhEGF:ää, ja suonikalvot palautuivat täysin hiirillä, joille annettiin yli 1 mg/kg rhEGF:ää. Yli kolme päivää jatkuneen ripulin esiintymistiheys oli merkittävästi suurempi säteilyn kontrolliryhmässä kuin rhEGF:llä käsitellyissä ryhmissä.

**Tulos**

Nopeuttaako ihmisen rekombinanttinen epiderminen kasvutekijä hiiren ohutsuolen limakalvon toipumista säteilyvaurion jälkeen?

**Esimerkki 9.3883**

Olemme osoittaneet, että hepariiniin sitoutuvan epidermisen kasvutekijän kaltaisen kasvutekijän (HB-EGF) antaminen suojaa suolistoa vaurioilta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida HB-EGF-geenin katkaisun vaikutusta suoliston palautumiseen, angiogeneesiin ja pitkäaikaiseen eloonjäämiseen suoliston iskemia/reperfuusiovaurion (I/R) jälkeen.", "HB-EGF (-/-) ja villityyppisille HB-EGF (+/+) littermate-hiirille suoritettiin 45 minuuttia kestävä ylemmän suoliliepeenvaltimon okkluusio, jota seurasi reperfuusio. Suoliston läpäisevyysesteen toiminnallista palautumista arvioitiin Ussingin kammiotutkimuksilla ja mikroverisuonten tiheyttä arvioitiin immunohistokemiallisesti. Eläinten eloonjäämistä arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä.", "Histologinen vaurio iskemian jälkeen oli merkittävästi suurempi HB-EGF (-/-) -hiirillä verrattuna HB-EGF (+/+) -hiiriin, ja siihen liittyi merkittävästi suurempi epäpätevien (ei-parantuneiden, ei-pinnoitettujen) suonikalvojen määrä, mikä osoittaa rakenteellisen paranemisen viivästymistä palautumisen kautta. HB-EGF (-/-) -hiirillä oli lisääntynyt suoliston läpäisevyys suoliston I/R:n jälkeen. HB-EGF (-/-) -hiirillä oli huomattavasti pienempi mikroverisuonten tiheys 3 ja 7 päivää I/R:n jälkeen, mikä osoittaa, että HB-EGF-geenin poisto johti angiogeneesin viivästyneeseen alkamiseen. Kahden viikon kuolleisuus oli merkittävästi suurempi HB-EGF (-/-) -hiirillä.

**Tulos**

Liittyykö hepariinia sitovan epidermisen kasvutekijän kaltaisen kasvutekijän geenihäiriö viivästyneeseen suoliston palautumiseen, heikentyneeseen angiogeneesiin ja huonoon eloonjäämiseen hiirten suoliston iskemiaan?

**Esimerkki 9.3884**

Perkloraatti on ympäristön epäpuhtaus, joka estää jodin pääsyn kilpirauhaseen ja vähentää kilpirauhashormonien määrää. Tämä perkloraatin vaikutus herättää merkittävää huolta sen vaikutuksista aivojen kehitykseen.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida rottien neurologista toimintaa perkloraattialtistuksen jälkeen.", "Raskaana olevat rotat altistettiin 0, 30, 300 tai 1 000 ppm perkloraatille juomavedessä 6. tiineyspäivästä lähtien vieroitukseen asti. Aikuisia urospuolisia jälkeläisiä arvioitiin useilla käyttäytymistehtävillä ja neurofysiologisilla mittauksilla, jotka koskivat synaptista toimintaa hippokampuksessa.", "Suurimmalla perkloraattiannoksella trijodityroniini (T(3)) ja tyroksiini (T(4)) vähenivät pennuilla syntymän jälkeisenä päivänä 21. Emojen T(4) pieneni kontrolliin verrattuna 16 %, 28 % ja 60 % 30, 300 ja 1 000 ppm:n annosryhmissä. T(4):n vähenemiseen liittyi kilpirauhasta stimuloivan hormonin lisääntyminen suurten annosten ryhmässä. Seerumin T(3):ssa ei havaittu muutoksia. Perkloraatti ei heikentänyt motorista aktiivisuutta, avaruudellista oppimista tai pelon ehdollistamista. Hippokampuksen kenttäpotentiaaleissa havaittiin kuitenkin merkittäviä vähennyksiä synaptisen siirtymisen perustasossa kaikilla annostasoilla. Estotoiminnan väheneminen oli ilmeistä 300 ja 1 000 ppm:n annoksilla, ja suurimmalla annoksella havaittiin pitkäaikaispotentiaation lisääntymistä populaatiopiikkimittauksessa.

**Tulos**

Muuttaako kehitysperäinen perkloraattialtistus synaptista siirtoa aikuisen rotan hippokampuksessa?

**Esimerkki 9.3885**

Otsonialtistus aiheuttaa hengitysteiden neutrofiliaa ja muuttaa synnynnäisen immuunijärjestelmän monosyyttisten solujen pinnan fenotyyppejä terveillä henkilöillä. Suurina annoksina inhaloitavat kortikosteroidit voivat vähentää O(3)-indusoitua hengitystieinflammaatiota, mutta niiden vaikutusta synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivaatioon ei tunneta.", "Käytimme ihmisen O(3)-inhalaatiohaastemallia tutkiaksemme kliinisesti merkityksellisten inhaloitavien kortikosteroidiannosten tehoa hengitystieinflammaatioon ja synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivaation merkkiaineisiin terveillä vapaaehtoisilla.', 'Seitsemäntoista O(3)-reagoivaa koehenkilöä [>10 %:n lisäys polymorfonukleaaristen leukosyyttien (PMN) prosenttimäärässä ysköksessä, PMN:t milligrammaa kohti verrattuna lähtötilanteen ysköksessä] sai lumelääkettä tai joko terapeuttisen kerta-annoksen (0,5 mg) tai suuren annoksen (2 mg) inhaloitavaa flutikasonipropionaattia (FP) 1 tunti ennen 3 tunnin O(3)-haastetta (0,25 ppm) kolmella eri kerralla vähintään kahden viikon välein. Keuhkojen toiminta, uloshengitetty typpioksidi, yskökset ja systeemiset biomarkkerit arvioitiin 1-5 tuntia O(3)-haasteen jälkeen. Määrittääksemme FP:n vaikutuksen solujen toimintaan arvioimme seitsemän koehenkilön ysköksen soluja virtaussytometrialla solupintamarkkereiden aktivoitumisen varalta.", "FP:llä ei ollut vaikutusta O(3)-indusoituun keuhkojen toiminnan heikkenemiseen.", "FP:llä ei ollut vaikutusta O(3)-indusoituun keuhkojen toiminnan heikkenemiseen.". Lumelääkkeeseen verrattuna 0,5 mg ja 2 mg FP vähensivät O(3)-indusoitua ysköksen neutrofiliaa 18 % ja 35 %. Samanlainen vaikutus havaittiin myös seerumin seerumin Clara-soluproteiini 16 (CCP16) -biomarkkeriin. Lisäksi FP:n esikäsittely vähensi merkittävästi O(3)-indusoitua CD11b:n, mCD14:n, CD64:n, CD16:n, HLA-DR:n ja CD86:n modifikaatiota ysköksen monosyyteissä annosriippuvaisesti.

**Tulos**

Suojaako flutikasonipropionaatti otsonin aiheuttamalta hengitystieinflammaatiolta ja muuttuneilta immuunisolujen aktivaatiomarkkereilta terveillä vapaaehtoisilla?

**Esimerkki 9.3886**

Nisäkkäiden tavalliset X- ja Y-kromosomit erosivat toisistaan ainakin 166-148 miljoonaa vuotta sitten, ja niiden varhaisesta evoluutiosta, kuten Y-kromosomin degeneraatiosta ja annoskompensaation evoluutiosta, on jäänyt vain vähän jälkiä.", "Tutkimme mustan muntjakin kiehtovaa tapausta, jossa viimeaikainen X-autosomifuusio ja sitä seurannut suuri autosomaalinen inversio vain viimeisten 0,5 miljoonan vuoden aikana ovat johtaneet perinteisen X-Y:n (uus-sukupuolisten) kanssa identtiseen periytymismalliin. Vertailimme genomin evoluution malleja 35 kilobaseja sisältävillä ei-koodaavilla alueilla ja 23 geeniparilla homologisissa uus-sukupuolikromosomeissa. Havaitsimme, että neo-Y-alleeleihin on kertynyt enemmän mutaatioita, jotka koostuvat monenlaisista mutaatiotyypeistä, mikä viittaa rekombinaation loppumiseen ja on johdonmukaista meneillään olevan neo-Y-degeneraatioprosessin kanssa. Oletettuja haitallisia mutaatioita havaittiin kahdeksan tutkitun geenin koodaavilla alueilla sekä kahden talousgeenin cis-säätelyalueilla. In vivo -määrityksissä CLTC-geenin promoottorissa on havaittu neo-Y-insertio, joka aiheuttaa alleelin ilmentymisen merkittävän vähenemisen. Neo-Y-sidonnainen deletio geenin SNX22 3'-untransloidulla alueella poisti mikroRNA:n kohdekohdan. Lopuksi ekspressioanalyysit paljastivat neo-Y- ja neo-X-alleelien väliset monimutkaiset ekspressioerot.

**Tulos**

Kuvaavatko mustan muntjakin uus-sukupuolikromosomit nisäkkäiden sukupuolikromosomien alkavaa evoluutiota?

**Esimerkki 9.3887**

Selvittää, onko ihmisen papilloomaviruksilla (HPV) merkitystä kohdunkaulan adenosarkoomien histogeneesissä.", "Tutkittiin yhdeksää arkistoitua primaarista kohdunkaulan adenosarkoomaa.", "Tutkimuksessa on mukana yhdeksän primaarista kohdunkaulan adenosarkoomaa. Yhdeksän histologisesti todetun kasvaimen HPV-status tutkittiin ei-isotooppisella in situ -hybridisaatiolla (NISH) ja PCR:llä. NISH tehtiin käyttämällä digoksiigeniinillä leimattuja koettimia HPV-tyypeille 6, 11, 16, 18, 31 ja 33. PCR:ssä käytettiin HPV L1 -geenin GP5+/GP6+-alukkeita.", "Yhdeksän kasvaimen hyvänlaatuisissa epiteelikomponenteissa tai pahanlaatuisissa stroomakomponenteissa ei ollut tutkittujen HPV-tyyppien ydinsignaaleja. Yhdessäkään tutkitussa kasvaimessa ei havaittu PCR:llä HPV L1 -geenin amplimeerejä.

**Tulos**

Onko ihmisen papilloomaviruksilla etiologinen rooli kohdunkaulan Müllerin adenosarkoomissa?

**Esimerkki 9.3888**

Syöpää sairastavilla potilailla esiintyy runsaasti immuunisolujen apoptoosia, mikä saattaa liittyä siihen, että syöpäsolut kiertävät immuunijärjestelmää. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia mahasyöpäpotilaiden CD8+ T-lymfosyyttien apoptoositasojen ja Fas-ekspression välistä korrelaatiota.", "Apoptoosimarkkereiden (annexin V:n sitoutuminen ja kaspaasi-3:n aktivoituminen) ja kuoleman reseptorin Fasin ilmentymistä CD8+ T-soluissa arvioitiin monivärivirtaussytometrialla. Liukoinen Fas-ligandi (sFasL) seerumissa kvantitettiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä.", "Mahasyöpäpotilailla 18,7 % +/- 10,5 % (keskiarvo +/- SD) CD8+ T-soluista sitoi annexiini V:tä, kun taas normaaleissa kontrolleissa vastaava luku oli 11,7 % +/- 7,9 % (P = 0,0282). Fas-ekspressio CD8+ T-soluissa oli suurempi mahasyöpäpotilailla (69,2 % +/- 15,3 %) kuin normaaleissa kontrolleissa (50,6 % +/- 15,3 %) (P = 0,0051). Apoptoottisten CD8+ T-solujen osuus korreloi merkitsevästi CD8+ T-solujen Fas-ekspression kanssa (r = 0,409, P = 0,0214). Potilailla Fas+CD8+ T-soluissa tapahtui ensisijaisesti apoptoosia, ja niiden kaspaasi-3-aktivoituminen oli voimakasta. Lisäksi apoptoottisten CD8+ T-solujen osuus korreloi käänteisesti seerumin liukoisen Fas-ligandin pitoisuuksien kanssa (r = -0,324, P = 0,0359). Fas-ekspressio kasvaimeen tunkeutuvissa CD8+ T-soluissa oli huomattavasti yleisempää (80,3 % +/- 13,4 %) kuin verenkierrossa olevissa CD8+ T-soluissa (67,9 % +/- 15,5 %) (P = 0,0046). Fas+CD8+ T-solujen prosenttiosuus laski leikkauksen jälkeen (54,1 % +/- 12,8 %) verrattuna leikkausta edeltävään aikaan (65,9 % +/- 17,0 %) (P = 0,0284).

**Tulos**

Liittyykö kohonnut Fas-ekspressio lisääntyneeseen kiertävien CD8+ T-solujen apoptoosiin mahasyöpäpotilailla?

**Esimerkki 9.3889**

Galektiini-1 on merkittävä tulehdusta ehkäisevä proteiini, jota istukka ja immuunisolut ilmentävät ja joka voi muuttaa tulehdusvasteiden luonnetta Th2-tyyppiseksi. Galektiini-1:tä ilmentyy immuunipuolustuksen kannalta etuoikeutetuissa paikoissa, se voi helpottaa immuunitoleranssia ja kasvaimen immuunipakoa, ja sitä on käytetty menestyksekkäästi kokeellisten autoimmuunisairauksien sekä siirteen vs. isäntä -taudin tukahduttamiseen hiirimalleissa. Ehdotamme, että epänormaali immuunivaste joissakin raskauskomplikaatioissa voi liittyä muutoksiin istukan galektiini-1:n ilmentymisessä. Tämän hypoteesin testaamiseksi tutkimme istukan galektiini-1:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymistä ja lokalisaatiota naisilla, joilla oli pre-eklampsia (PE), ja naisilla, jotka synnyttivät pienen raskausajan (SGA) vastasyntyneen.", "Tähän poikkileikkaustutkimukseen osallistui raskaana olevia naisia, jotka vastasivat raskausikää synnytyshetkellä seuraaviin ryhmiin: (1) vakava PE, (n = 10), (2) vakava PE, johon liittyi SGA, (n = 10), (3) raskausikä, johon liittyi SGA, ilman että oli esiintynyt PE, (n = 10), ja (4) kontrollit, jotka olivat kontrolleja (n = 10). Galektiini-1:n mRNA ja proteiini paikallistettiin istukoissa in situ -hybridisaatiolla ja immunofluoresenssimikroskopialla. Galektiini-1:n mRNA-ekspressio määritettiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja galektiini-1:n proteiinipitoisuus Western blotilla. Analysoinnissa käytettiin ei-parametrisia tilastoja.", "(1) Normaaleissa määräaikaisissa istukoissa galektiini-1:n mRNA:ta tai immunofluoresenssisignaaleja havaittiin trofoblasteissa, kyynärnavan stroomasoluissa, Hofbauerin soluissa, kyynärnavan verisuonten endoteelisoluissa ja kyynärnavan stroomassa. (2) Istukan galektiini-1-mRNA:n ilmentyminen oli merkittävästi suurempaa vaikeassa PE:ssä (SGA:n kanssa tai ilman SGA:ta) kuin kontrolleissa (1,47-kertainen, p = 0,004; 1,44-kertainen, p = 0,003, vastaavasti) ja SGA:ssa (1,68-kertainen, p = 0,001; 1,64-kertainen, p = 0,001, vastaavasti). (3) Vaikeaa PE:tä sairastavien potilaiden istukoiden trofoblasteissa oli voimakkain galektiini-1-immunovärjäytyminen.

**Tulos**

Onko vaikealle pre-eklampsialle ominaista galektiini-1:n lisääntynyt ilmentyminen istukassa?

**Esimerkki 9.3890**

Plasman liukoisen CD40-ligandin (sCD40L) tason määrittäminen potilailla, joilla on munasarjojen monirakkulatautioireyhtymä (PCOS).", "Prospektiivinen tutkimus.", "Baskentin yliopiston lääketieteellinen tiedekunta Turkissa.", "31 potilasta, joilla on PCOS, ja 31 potilasta, joilla ei ole PCOS:ää (kontrollipotilaat).", "Plasman sCD40L- ja homokysteiinipitoisuuksien määrittäminen.".', 'Plasman sCD40L, paastoglukoosi, paastoinsuliini, homeostaattisen mallin arvioinnin insuliiniresistenssi-indeksi (HOMA-IR), LH, FSH, E(2), T:n kokonaismäärä, DHEAS, kokonaiskolesteroli, korkean ja matalan tiheyden lipoproteiinikolesteroli, triglyseridit, homokysteiini ja korkean herkkyyden C-reaktiivinen proteiini (hsCRP).', 'Seerumin paastoinsuliinin keskiarvo ja HOMA-IR-indeksin tasot olivat merkitsevästi korkeammat PCOS-ryhmässä. Seerumin keskimääräinen homokysteiinitaso oli merkittävästi korkeampi PCOS-ryhmässä. Huolimatta siitä, että PCOS-ryhmässä korkean herkkyyden C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet olivat korkeammat, ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Plasman keskimääräinen sCD40L-taso oli PCOS-ryhmässä merkittävästi korkeampi kuin kontrolliryhmässä (5,14 +/- 3,65 ng/ml vs. 3,45 +/- 2,64 ng/ml).

**Tulos**

Liittyykö polykystinen munasarjaoireyhtymä kohonneeseen plasman liukoiseen CD40-ligandiin, joka on sepelvaltimotaudin merkkiaine?

**Esimerkki 9.3891**

C57BL/6 (B6) -hiirten äidin nestemäisen ruokavalion kautta tapahtuva synnytyksen aikainen altistuminen alkoholille aiheuttaa silmiinpistävän keskilinjan hermostoputken vajavuuden (dysrafia) ja serotoniinin (5-HT) hermosolujen synnyn ja kehityksen häiriöitä raphe-ytimissä sekä aivojen kasvun hidastumista. Tässä tutkimuksessa testattiin hypoteesia, jonka mukaan samanaikainen hoito joko aktiivisuudesta riippuvaisen neurotrofisen tekijän (ADNF) agonistisella peptidillä [SALLRSIPA, (SAL)] tai aktiivisuudesta riippuvaisen neurotrofisen proteiinin (ADNP) agonistisella peptidillä [NAPVSIPQ, (NAP)] suojaisi näiltä alkoholin aiheuttamilta aivojen kehityksen häiriöiltä.', 'Ajastetut, raskaudenaikaiset B6-emot käyttivät alkoholia alkion päivästä 7 (E7, ennen neurulaation alkamista) E15:een asti. Sikiöt saatiin E15:ssä ja aivoleikkeet käsiteltiin 5-HT-immunosytokemiaa varten, jotta voitiin arvioida aivorungon raphen ja sen 5-HT-neuronien morfologista kehitystä. Muita ryhmiä hoidettiin päivittäin joko SAL:lla tai NAP:lla E7:stä E15:een näiden peptidien mahdollisten suojavaikutusten arvioimiseksi. Sikiön dysrafian arvioimiseksi mitattiin ventraalisen kanavan epätäydellinen sulkeutuminen sekä aukkojen tiheys ja laajuus rhombencephalonissa. Myös 5-HT-immunovärjättyjen neuronien lukumäärät saatiin rostraali- ja kaudaalisesta rafesta.", "Synnytyksen aikainen alkoholialtistus johti epänormaaleihin aukkoihin keskiviivaa pitkin ja viivästyneeseen ventraalisen kanavan sulkeutumiseen aivorungossa. Tämä dysrafia liittyi 5-HT-neuronien määrän vähenemiseen sekä rostral raphe-ytimissä (joka synnyttää nousevia 5-HT-projektioita) että caudal raphe-ytimissä (joka synnyttää laskevia 5-HT-projektioita). Alkoholia nauttivien emojen samanaikainen hoito SAL:lla esti dysrafiaa ja suojasi alkoholin aiheuttamalta 5-HT-neuronien vähenemiseltä sekä rostraali- että kaudaaliräpissä. NAP ei suojannut yhtä tehokkaasti dysrafialta eikä suojannut 5-HT:n häviämiseltä rostraaliräpissä, mutta suojasi häviämiseltä caudaliräpissä.

**Tulos**

Suojaavatko aktiivisuudesta riippuvaisen neurotrofisen tekijän peptidergiset agonistit alkoholin aiheuttamilta synnytystä edeltäviltä hermostoputken vioilta ja serotoniinineuronien häviämiseltä?

**Esimerkki 9.3892**

Biomarkkerin tunnistaminen munasarjasyövän vasteesta kemoterapiaan. POTILAAT JA MENETELMÄT Tutkimus: Osallistujilla oli epiteliaalinen munasarjasyövän hoito leikkauksella, jota seurasi platinapohjainen kemoterapia. DNA ja RNA eristettiin jäädytetyistä kasvaimista ja normaali DNA eristettiin vastaavasta perifeerisestä verestä. Koko genomin heterotsygotian häviöanalyysi (LOH) tehtiin käyttäen tiheää oligonukleotidiryhmää. Ehdokkaat genomialueet, jotka ennustivat parantunutta vastetta kemoterapialle, tunnistettiin Coxin proportional hazards -menetelmällä. Geeniekspressioanalyysit suoritettiin mikrosirukokeilla. Kandidaattigeenien riippumattomat vaikutukset eloonjäämiseen testattiin Coxin suhteellisten vaarojen mallien, Kaplan-Meierin eloonjäämiskäyrien ja log-rank-testin avulla.", "Käyttämällä koko genomia koskevaa lähestymistapaa munasarjasyövän vasteen platinapohjaiseen kemoterapiaan molekyylitekijöiden tutkimiseen tunnistimme 13q-alueen LOH:n ennustamaan pidentynyttä etenemisvapaata eloonjäämisaikaa (Progression Free Survival, PFS; riskisuhde, 0,23; P = .006). ERCC5 tunnistettiin ehdokasgeeniksi tällä alueella, koska sen tiedetään toimivan nukleotidien eksisiokorjausreitillä, joka on ainutlaatuinen DNA:n korjausreitti, joka poistaa platinan ja DNA:n adduktit. ERCC5-geenin lokuksen LOH:n ja ERCC5-geenin ilmentymisen alaregulaation havaittiin ennustavan PFS:n pidentymistä. Genomi- ja geeniekspressiotietojen yhdistäminen osoittaa korrelaatiota 13q:n LOH:n ja ERCC5-geenin alaregulaation välillä.

**Tulos**

Onko eRCC5 uusi biomarkkeri munasarjasyövän ennusteessa?

**Esimerkki 9.3893**

Kortikosteroidit ovat tärkeä osa akuutin lymfoblastileukemian (ALL) hoitoa, mutta niihin liittyy myöhäisvaikutuksia, kuten osteoporoosia. Riskitekijät on määritelty huonosti. Koska CRHR1-polymorfismit on yhdistetty muihin kortikosteroidivaikutuksiin, tavoitteenamme oli määritellä, ennustavatko CRHR1-polymorfismit sitä, mitkä ALL-potilaat todennäköisesti kehittävät luun mineraalipuutoksia.", "309 pitkäaikaisesti ALL:stä eloonjääneen luun mineraalitiheyden z-arvojen keskiarvo määritettiin trabekulaarisen selkärangan kvantitatiivisella tietokonetomografialla. Analysoimme, voivatko CRHR1-genotyypit, jotka oli mukautettu sukupuolen, ALL:n hoito-ohjelman ja painon mukaan, ennustaa luuntiheyttä.", "Havaitsimme, että kolme yksittäistä nukleotidipolymorfismia (SNP), jotka kaikki olivat linkityssuhteiden epätasapainossa, liittyivät luuntiheyteen sukupuolispesifisellä tavalla. Luuntiheys oli alhaisempi miehillä (P = .001), ei-mustilla potilailla (P < .08), niillä, jotka eivät olleet ylipainoisia (P < .001), ja niillä, jotka saivat intensiivisiä antimetaboliitteja ja glukokortikoidia (P < .001). Kun nämä ominaisuudet oli korjattu, rs1876828 SNP:n G-alleeli liittyi alhaisempiin z-pisteisiin (P = .02) miehillä, mutta sillä oli yleensä päinvastainen yhteys naisilla (P = .09).

**Tulos**

Ennustavatko cRHR1-polymorfismit luuntiheyttä akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastavilla?

**Esimerkki 9.3894**

Viime vuosina on kiinnitetty entistä enemmän huomiota protodontiaan perustuvaan implantologiaan. Implanttien tarkka asettaminen turvallisuuden ja varmuuden lisääntyessä antaa hammaslääkärille mahdollisuuden tarjota turvallisempaa, varmempaa ja ennustettavampaa hoitoa kuin mitä aiemmin on voitu tarjota. Tässä raportissa tätä uutta lähestymistapaa havainnollistetaan kuvaamalla 1 vaikea tapaus.", "Tietokoneavusteisen suunnittelun ja nopean valmistuksen periaatteita käyttäen tietokonetomografiasta saatuja tietoja käytettiin implanttien kuntoutuksen suunnitteluun ja näiden tietojen siirtämiseen myös leikkaukseen.", "Tällä kehittyneellä tekniikalla tapahtuvalla implanttien suunnittelumenettelyllä on potentiaalia tuottaa huomattavia kansanterveydellisiä hyötyjä".

**Tulos**

Onko uudenlainen stereolitografinen kirurginen ohjausmalli alaleuan hammasimplanttia sisältävän hoidon suunnittelua varten?

**Esimerkki 9.3895**

Tutkimme, voisivatko aivoihin siirretyt neuraaliset kantasolut (NSC), joilla on ihmisen hermokasvutekijän (hNGF) siirtogeeninen ilmentymä, tarjota terapeuttisen vaihtoehdon Alzheimerin taudin (AD) hoitoon.", "Infusoimme okadahappoa rotan sivukammioihin kroonisen AD-eläinmallin luomiseksi. Lisäksi NSC:t transdusoitiin vakaasti hNGF- ja tehostetun vihreän fluoresoivan proteiinin (eGFP) geeneillä (NSC-hNGF-eGFP) käyttämällä rekombinaatiovektoria adeno-assosioituneen viruksen serotyyppi 2 (rAAV2). Nämä geneettisesti muunnetut kantasolut siirrettiin AD-rottien aivokuoreen.", "AD-mallirotilla havaittiin merkittäviä vaurioita oppimis- ja muistitoiminnoissa, ja aivokuoreen muodostui seniilisiä plakkeja ja neurofibrillaarisia tangleja. Siirretty hNGF-geeni aiheutti vakaan ja korkean proteiiniekspression tason NSC:ssä in vitro. Lisäksi NSC-hNGF-eGFP, mutta ei NSC, säilyi hengissä, integroitui isäntäaivoihin ja paransi kognitiivista suorituskykyä siirron jälkeen.

**Tulos**

Parantavatko hermokantasolut Alzheimerin tautia sairastavien rottien oppimista ja muistia?

**Esimerkki 9.3896**

Tiiviiseen liittymään liittyvän transmembraaniproteiinin Claudin-7 (CLDN7) ilmentymistä ja sen säätelymekanismia tutkittiin kolorektaalikarsinoomissa (CRC).", "Metylaatiospesifinen polymeraasiketjureaktio ja käsittely demetyloivalla aineella 5-atsa-2'-deoksisytidiinillä suoritettiin CLDN7:n promoottorin alueen metylaatiotilanteen analysoimiseksi CRC-solulinjan Colo320 solulinjassa. Käytimme immunohistokemiallisessa tutkimuksessa yhteensä 26:ta vaiheessa 0 olevaa CRC:tä, joissa oli adenoomakomponentti, ja 90:tä invasiivista CRC:tä (vaihe I-IV) sekä niitä vastaavia imusolmukemetastaaseja.", "Colo320-soluissa (CLDN7-negatiiviset solut) havaittiin hypermetylaatiota CLDN7:n promoottorissa, ja hoito 5-atsa-2'-deoksisytidiinillä palautti CLDN7:n ilmentymisen. CRC-kudoksissa CLDN7:n vähentynyttä ilmentymistä havaittiin 62 %:ssa 0-vaiheen CRC:stä ja 80 %:ssa I-IV-vaiheen CRC:stä verrattuna niiden viereisiin adenooma-leesioihin ja ei-neoplastisiin epiteeleihin, mikä korreloi läheisesti verisuonten infiltraation esiintyvyyden ja kliinispatologisen vaiheen kanssa. Hypermetyloitumista CLDN7-promoottorissa havaittiin 20 prosentissa CRC:stä, joissa CLDN7:n ilmentyminen oli vähäistä. CLDN7-ekspressiolla oli kuitenkin taipumus ilmentyä uudelleen niiden vastaavissa imusolmukemetastaaseissa.

**Tulos**

Edistääkö hypermetylaatiomoduloitu claudin-7:n ilmentymisen alas säätely kolorektaalikarsinooman etenemistä?

**Esimerkki 9.3897**

Vaikean von Willebrandin taudin (vWD) geeniterapia vaikuttaa mielenkiintoiselta hoitovaihtoehdolta, jolla on pitkäaikaisia terapeuttisia mahdollisuuksia. Tutkimme mahdollisuutta kohdistaa fysiologisesti aktiivisen von Willebrand-tekijän (vWF) ektooppinen ilmentyminen maksaan.", "Siirtogeenikoodatun hiiren vWF:n kykyä palauttaa vWF:n toiminta tutkittiin vakavan vWD:n hiirimallissa maksaspesifisen geeninsiirron jälkeen hydrodynaamisen injektion avulla. Käyttämällä hepatosyytti-spesifistä alfa1-antitrypsiinipromoottoria saatiin aikaan huomattavasti korkeampi ja pidempikestoinen vWF-ekspressio verrattuna sytomegaloviruspromoottoriin, jolloin vWF:n enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10+/-1 kertaa korkeammat kuin villityypin taso. Maksassa ekspressoidussa vWF:ssä näkyi koko multimeerien kirjo, mukaan lukien suuren molekyylipainon multimeerit, ja se palautti tekijä VIII:n plasmatasot, mikä oli yhdenmukaista verenvuotoajan korjaantumisen kanssa 3 mutta ei 7 päivää geenisiirron jälkeen. Tärkeää on, että siirtogeenin koodaama plasman vWF palautti verihiutaleiden asianmukaisen adheesion ja aggregaation FeCl(3)-indusoidussa tromboosimallissa.

**Tulos**

Riittääkö plasman von Willebrand-tekijän puutteen palauttaminen trombosyyttien muodostumisen korjaamiseksi vaikean von Willebrandin taudin geeniterapian jälkeen?

**Esimerkki 9.3898**

Insuliiniresistentteihin tiloihin liittyy lisääntynyt rasvahappovirta maksaan ja suolistoon, mikä stimuloi triglyseridirikkaiden lipoproteiinien (TRL) tuotantoa. ApoC-III:n tuotanto sekä plasman ja TRL:n pitoisuudet ovat suurentuneet insuliiniresistenssissä, ja ne voivat osaltaan vaikuttaa näiden tilojen hypertriglyseridemiaan. Tämän lisääntymisen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta, mutta koska apoC-III:n ja VLDL:n tuotanto liittyvät läheisesti toisiinsa, oletimme, että FFA:t voivat stimuloida TRL:n apoC-III:n tuotantoa.", "Käytimme intralipidiä/hepariinia (IH) plasman FFA:n nostamiseen 12 terveellä miehellä ruokailutilassa ja vakaita isotooppeja apoC-III:n metabolian tutkimiseen. TRL:n apoC-III-pitoisuus oli merkittävästi korkeampi IH-tutkimuksessa, ja tämä nousu liittyi korkeampaan tuotantoon (PR) ja fraktionaaliseen kataboliseen nopeuteen (FCR). Tuotannon kasvu oli suurempi kuin FCR:n (90 % verrattuna 30 %:iin), mikä selittää kohonneen pitoisuuden. Glyseroli-infuusiolla ei ollut vaikutusta apoC-III:n pitoisuuteen, PR:ään tai FCR:ään verrattuna suolaliuokseen, mikä osoittaa, että vaikutus ei johtunut intralipidistä vapautuvasta glyserolista.

**Tulos**

Stimuloidaanko triglyseridirikkaiden lipoproteiinien aiheuttamaa apolipoproteiini C-III:n tuotantoa plasman vapailla rasvahapoilla ihmisillä?

**Esimerkki 9.3899**

Sisplatiini (CDDP) on yksi tärkeimmistä kemoterapeuttisista lääkkeistä, mutta kasvainsolujen CDDP-resistenssi rajoittaa sen terapeuttisia mahdollisuuksia. Yksi resistenssin tärkeimmistä syistä on lääkkeen vähentynyt kertyminen. Mekanismia, jolla kasvainsolut keräävät vähentynyttä CDDP:tä, ei ole vielä selvitetty hyvin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, mikä säätelee solunsisäistä CDDP:n kertymistä.", "Tässä tutkimuksessa käytettiin kuutta erityyppistä suun levyepiteelisyöpäsolua. CDDP-herkkyyden arviointi määritettiin mittaamalla solujen ATP-taso. Solunsisäinen CDDP:n ja kuparin (Cu) kertyminen mitattiin ja CDDP:n effluksitutkimus tehtiin. Na(+),K(+)-ATPaasin alfa- ja beeta-alayksiköiden, ATP7A:n ja ATP7B:n, arviointi tehtiin western blottingilla. Na(+),K(+)-ATPaasin ja kuparia kuljettavan P-tyypin ATPaasin (Cu(2+)-ATPaasi) spesifiset aktiivisuudet havaittiin, ja Na(+),K(+)-ATPaasin estäjän roolia solunsisäisessä CDDP:n kertymisessä tutkittiin.", "Solujen joukossa HSC-3- ja BHY-solut osoittautuivat CDDP:lle herkimmiksi ja CDDP:lle vastustuskykyisiksi. CDDP:lle herkimmillä HSC-3-soluilla oli lisääntynyt sisplatiinin kertyminen solunsisäisesti, korkea Na(+),K(+)-ATPaasiaktiivisuus ja yli-ilmentyneet Na(+),K(+)-ATPaasin alfa- ja beeta-alayksiköt ATP7A ja ATP7B verrattuna CDDP:lle vastustuskykyisimpiin BHY:n soluihin, mutta CDDP:n effluksitasossa tai Cu(2+)-ATPaasiaktiivisuudessa ei ollut samanlaisia eroja näiden kahden solun välillä. Lisäksi esikäsittely Na(+),K(+)-ATPaasi-inhibiittorilla vähensi huomattavasti solunsisäistä sisplatiinin kertymistä.

**Tulos**

Sääteleekö suun levyepiteelisolujen sisplatiiniherkkyyttä Na+ , K+-ATPaasiaktiivisuus pikemminkin kuin kuparia kuljettavat P-tyypin ATPaasit , ATP7A ja ATP7B?

**Esimerkki 9.3900**

Akuutin sydäninfarktin (MI) arvioiminen pitkäaikaisen eloonjäämisen kannalta ei ole helppoa. Alan asiantuntijat viittaavat siihen, että tulehdus ennustaa sepelvaltimotautikuolemaa lyhyellä aikavälillä (enintään 17 kuukautta). Ei tiedetä, liittyykö pitkäaikainen eloonjääminen tulehdusreaktioon. Tässä tutkimuksessa arvioimme yli kahdeksan vuoden eloonjäämisen ja tulehduksen eli verenkierrossa olevan interleukiini-6:n (IL-6) ja neutrofiilien määrän välisiä yhteyksiä akuutissa aivoinfarktissa.", "Tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joilla oli ST-segmentin kohoamista aiheuttava aivoinfarkti (STEMI; n=33) ja ei-ST-segmentin kohoamista aiheuttava aivoinfarkti (ei-STEMI; n=39) vuonna 1996. Kaikki STEMI-potilaat saivat trombolyysihoitoa. Akuutti sepelvaltimoiden varjoainekuvaus ei ollut vaihtoehto. IL-6:n ja neutrofiilien määritys tehtiin 24 tunnin kuluessa kivun alkamisesta. Tutkittavia seurattiin yli 8 vuoden ajan (31. joulukuuta 2005 asti) käyttäen kansallista kuolemanrekisteriä. Tulehdusmarkkereita sydäninfarktin aikaan verrattiin pitkäaikaiseen eloonjäämiseen (n=35).", "Akuutin sydäninfarktin aikaan yli 8 vuotta eloonjääneillä todettiin alhaisempi IL-6 (p<0,01) ja pienemmät neutrofiilimäärät (p<0,05). Erot säilyivät (p<0,01 molempien merkkiaineiden osalta), kun vuosina 1996 ja 1997 tapahtuneet kuolemantapaukset (n=11) jätettiin pois. Tämän jälkeen koehenkilöt jaettiin kahteen yhtä suureen ryhmään sen mukaan, mitkä olivat heidän IL-6-arvonsa tutkimuksen alussa. Odotetusti alhaisempi IL-6 oli yhteydessä suotuisampaan pitkän aikavälin ennusteeseen (p<0,01).

**Tulos**

Ovatko interleukiini-6 ja neutrofiilit yhteydessä pitkäaikaiseen eloonjäämiseen akuutin sydäninfarktin jälkeen?

**Esimerkki 9.3901**

Flamprop-M-metyylin [metyyli-N-bentsoyyli-N-(3-kloori-4-fluorifenyyli)-D-alaninaatti] herbisidistä vaikutustapaa tutkittiin.", "Alustavaa karakterisointia varten käytettiin sarjaa biotestejä, jotka osoittivat, että sen vaikutustapa on samanlainen kuin mitoottisia rikkovien herbisidien. Sytokemiallisia fluoresenssitutkimuksia, joissa käytettiin monoklonaalisia vasta-aineita polymeroitunutta tubuliinia vastaan, käytettiin selvittämään vaikutuksia mitoosiin ja mikrotubulusten kokoamiseen maissin juurissa. Kun taimia käsiteltiin juurella 50 mikroM flamprop-M-metyylillä, solunjakautumisaktiivisuus meristemaattisissa juuren kärkisoluissa lakkasi 4 tunnin kuluessa. Yhdiste häiritsi vakavasti karan ja fragmoblastin mikrotubulusten suuntautumista, mikä johti puutteellisiin karan ja fragmoblastin rakenteisiin. Kortikaaliset mikrotubulukset vaikuttivat vain vähän. Myöhäisessä anafaasissa ja varhaisessa telopaasissa fragmoblastin mikrotubulukset olivat järjestäytymättömiä moninkertaisiksi ruuduiksi, mikä haittasi solulevyn säännöllistä laskeutumista sytokinesiksessä. Kara-akselin mikrotubulusten havaittiin olevan kiinnittyneinä kromosomien kinetokoreihin, mutta niissä ei ollut säännöllistä järjestäytymistä, joka liittyisi mikrotubuluksia organisoivien keskusten vyöhykkeeseen solun vastakkaisissa päissä. Tämän karan organisoitumisen häviämisen vuoksi kromosomit pysyivät prometafaasin tai metafaasin kondensoituneessa tilassa. Toisin kuin tunnetut mikrotubuluksia häiritsevät herbisidit, flamprop-M-metyyli ja sen biologisesti aktiivinen metaboliitti flamprop eivät estäneet soijapavun tubuliinin polymerisaatiota mikrotubuluksiksi in vitro 50 mikroM:n pitoisuudessa. Sitä vastoin soijapapukasvit reagoivat herkästi yhdisteisiin.

**Tulos**

Onko herbisidi flamprop-M-metyylillä uusi antimikrotubulusten vaikutusmekanismi?

**Esimerkki 9.3902**

Lapsen motorisen repertuaarin laatu 3-4 kuukauden iässä ennustaa myöhempää aivohalvausta (CP). Sen ennustusvoima pienten neurologisten toimintahäiriöiden (MND) osalta on epäselvä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia varhaisen motorisen repertuaarin laadun ennustearvoa MND:n kehittymiselle kouluiässä.", "Arvioimme motorista repertuaaria 6-24 viikon kuluttua syntymästä tehdyistä videotallenteista 82 ennenaikaisella lapsella (keskimääräinen raskausikä 29,7 +/- 1,9 viikkoa, keskimääräinen syntymäpaino 1183 +/- 302 g). 7-11 vuoden iässä tehtiin Touwenin neurologinen tutkimus, ja lapset luokiteltiin normaaleiksi (n = 49; 60 %), MND:ksi (n = 18; 22 %) tai CP:ksi (n = 15; 18 %).", "Moninkertainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että hötkyilevien liikkeiden (FM) laadulla ja samanaikaisen motorisen repertuaarin laadulla oli riippumaton ennuste MND:n suhteen kouluiässä. Epänormaalit FM:t kehittyivät MND:ksi 64 prosentilla lapsista. Yhdeksän niistä 28 lapsesta, joilla oli normaalit FM:t ja epänormaali samanaikainen motorinen repertuaari, kehittyi epänormaalisti (32 %). Vain yhdelle lapselle niistä 21 lapsesta, joilla oli normaali FM ja normaali samanaikainen motorinen repertuaari, kehittyi MND (5 %).

**Tulos**

Ennustaako ennenaikaisesti syntyneiden lasten varhaisen motorisen repertuaarin laatu vähäisiä neurologisia toimintahäiriöitä kouluiässä?

**Esimerkki 9.3903**

S100A4 on metastaasiin liittyvä proteiini, joka on yhdistetty useisiin solutapahtumiin, ja se on tunnistettu solunulkoisesti, sytoplasmassa ja kasvainsolujen ytimessä; subcellulaarisen sijainnin biologisia vaikutuksia ei kuitenkaan tunneta. Erilaisten proteiinien posttranslationaalisten modifikaatioiden ja proteiinien muuttuneiden biologisten toimintojen väliset yhteydet ovat yhä ilmeisempiä. Posttranslationaalisesti modifioitujen S100A4-varianttien tunnistaminen ja karakterisointi voisi näin ollen edistää niiden monien solutoimintojen mekanismien selvittämistä, joita tälle proteiinille on raportoitu, ja se saattaisi lopulta johtaa uusien lääkekelpoisten kohteiden tunnistamiseen.", "S100A4 immuoprecipitoitiin monoklonaalisen vasta-aineen avulla in vitro- ja in vivo -lähteistä ja näytteet erotettiin toisistaan 2D-PAGE:lla. Geelit analysoitiin western blot -menetelmällä ja hopeavärjäyksellä, minkä jälkeen useat havaituista täplistä tunnistettiin S100A4:ksi MALDI-TOF- ja MALDI-TOF/TOF-menetelmillä.", "S100A4:n erottelussa 2D-PAGE:lla havaittiin tyypillinen täplien kuvio, joka viittaa ainakin kolmen latausvariantin esiintymiseen. Nämä latausvariantit varmennettiin S100A4:ksi sekä western-immunoblottauksella että massaspektrometrialla, ja lähes identtiset kuvioinnit havaittiin eri kudoksista ja subcellulaarisista lokeroista peräisin olevissa näytteissä. Mielenkiintoista oli, että rekombinantti S100A4:llä oli samanlainen kuvio 2D-PAGE:ssa, mutta sen kvantitatiivinen jakautuminen havaittujen täplien välillä oli erilainen.

**Tulos**

Onko metastaasiin liittyvästä proteiinista S100A4 olemassa useita ladattuja variantteja, jotka viittaavat posttranslationaalisiin modifikaatioihin?

**Esimerkki 9.3904**

Koko genomin fyysiset kartat helpottavat genomin sekvensointia, sekvenssien kokoamista, geeniehdokkaiden kartoitusta ja kohdennettujen geneettisten merkkiaineiden suunnittelua. Vitis vinifera 'Cabernet Sauvignon' -lajin fyysisen kartan rakentamiseen käytettiin automatisoitua protokollaa. Tuloksen laatua tarkasteltiin ottaen huomioon korkean heterotsygotian vaikutus kontigin kokoamisen tarkkuuteen. Sen jälkeen arvioitiin sen käyttökelpoisuutta taudinkestävyysgeenien genominlaajuisessa kartoituksessa, joka on tärkeä ominaisuus viiniköynnökselle.", "Fyysinen kartta sisälsi 29 727 BAC-kloonia, jotka oli koottu 1 770 kontigiksi, jotka kattoivat 715 684 kbp:tä ja vastasivat 1,5-kertaista genomin kokoa. Karttainflaatio johtui suuresta heterotsygotiasta, joka aiheutti joko alleelisten BAC-kloonien erottamisen kahdessa eri kontigissa tai paikallisen virheellisen kokoamisen kontigeissa, jotka sisälsivät BAC-klooneja kahdesta haplotyypistä. Geneettiset markkerit ankkuroivat 395 kontigia tai 255 476 kbp kromosomeihin. Täysin automatisoidut kokoonpano- ja kiinnitysmenettelyt validoitiin BAC-by-BAC-vertailulla, jossa loppusekvenssit verrattiin rypäleen genomisekvenssiin, jolloin paljastui 7,3 prosenttia kimeerisiä kontigeja. Tämän jälkeen tutkittiin muiden kuin isäntä- ja isäntäkestävyysgeenien sekä puolustuksen signaalireittien kandidaattigeenien jakautumista fyysisellä kartalla. NBS-LRR- ja RLK-geenejä isäntäkestävyyttä varten löytyi 424 kontigia, joista 133 (32 %) kohdistui kromosomeihin, joilla ne ovat enimmäkseen järjestäytyneet klustereihin. Muita kuin isäntä- ja puolustussignaaligeenejä löytyi 99 kontigissa, jotka olivat hajallaan ilman havaittavaa mallia koko genomissa.

**Tulos**

Onko heterotsygoottisen viiniköynnöksen "Cabernet Sauvignon" fyysisen kartan avulla mahdollista kartoittaa taudinkestävyyden ehdokasgeenejä?

**Esimerkki 9.3905**

Tutkimme akuutin opioidin annon vaikutusta työhön liittyvään liikuntasuoritukseen kroonisesta selkäkivusta kärsivillä potilailla. Tutkimus toteutettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaisjärjestyksessä tehdyssä, lumelääkekontrolloidussa, ristikkäistutkimuksessa. Koehenkilöt olivat pääasiassa miehiä (63 %), ja heidän keski-ikänsä oli 49 vuotta. Koehenkilöt suorittivat jatkuvan nosto- ja laskutestin vapaaehtoiseen väsymykseen asti kuormalla, joka vastasi 33 % ennalta määritellystä maksiminostokuormauksesta, kahdesti: kerran saatuaan yhden suonensisäisen annoksen 1 muki/kg fentanyyliä (narkoottinen kipulääke) ja kerran suolaliuosta sisältävän lumelääkkeen jälkeen. Testaukseen osallistuneista 30 koehenkilöstä 3 koehenkilöä ei pystynyt suorittamaan testiä loppuun lääkityksen aiheuttaman pahoinvoinnin vuoksi. Koehenkilöt nostivat keskimäärin 29,4 +/- 17,9 kg fentanyylin vaikutuksen alaisena verrattuna 25,6 +/- 3,1 kg:aan lumelääkkeen vaikutuksen alaisena (efektikoko = 0,23). Fentanyyliryhmässä väsymykseen kulunut aika oli suurempi (312 +/- 251,4 sekuntia vs. 231 +/- 199,9 sekuntia, vaikutuksen koko = 0,40), ja nämä koehenkilöt tekivät myös enemmän kokonaistyötä (7004 +/- 5144 vs. 4748 +/- 3147 J, vaikutuksen koko = 0,72). Opioidianalgesia parantaa nostosuoritusta lyhyellä aikavälillä kroonisesta selkäkivusta kärsivillä henkilöillä. On suositeltavaa tehdä pidempiä tutkimuksia opioidianalgesian tehokkuudesta toimintakyvyn palautusohjelmien lisänä.

**Tulos**

Parantaako akuutti opioidien antaminen kroonisesta selkäkivusta kärsivien potilaiden työhön liittyvää liikuntasuoritusta?

**Esimerkki 9.3906**

FHIT:n roolin selvittäminen hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) patogeneesissä.", "Tutkimme FHIT-geenin genomimuutoksia sekä mRNA- ja proteiiniekspressiomalleja 48:ssa kirurgisesti leikatussa hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) kudoksessa. Lisäksi analysoitiin p53-mutaatioita.", "Poikkeavia FHIT-transkriptioita havaittiin 11:ssä 48:sta ympäröivästä ei-kasvaimellisesta maksakudoksesta ja 27:ssä 48:sta HCC-näytteestä (22,9 % vs. 56,3 %, P = 0,002). FHIT:n avoimen lukukehyksen alueella ei havaittu pistemutaatioita. FHIT-lokuksen heterotsygoottihäviö (LOH) havaittiin 4:ssä 42 informatiivisesta tapauksesta D3S1300:n osalta ja 3:ssa 29 informatiivisesta tapauksesta D3S1313:n osalta. FHIT-proteiinin (Fhit) vähentynyttä ilmentymistä havaittiin 8:ssa (16,7 %) 48:sta HCC-näytteestä, ja Fhit hävisi kokonaan vain yhdessä tapauksessa. Poikkeavien transkriptien, LOH:n ja Fhit-ekspression välillä ei ollut yhteyttä. p53-mutaatioita tunnistettiin 9:ssä 48 HCC-tapauksesta. Yhdessäkään tapauksessa ei kuitenkaan havaittu G:n ja T:n välistä transversiota p53:n koodonissa 249.

**Tulos**

Ovatko hauraan histidiinikolmikon geenimuutokset olennaisia hepatosellulaarisen karsinooman kehittymiselle Etelä-Koreassa?

**Esimerkki 9.3907**

Haiman pään, määritelmän mukaan "periampullarisen", poistokelpoiset adenokarsinoomat ovat peräisin ampullaarisesta, duodenaalisesta, sappitie- tai duktaalisesta haiman epiteelistä. Tyypillisesti periampulliaariset adenokarsinoomat ovat erilaistuneet joko suolisto- tai haima- ja sappitiehyetyypiksi, ja erilaistumistyyppi saattaa olla ennusteellisesti tärkeämpi kuin anatominen alkuperäpaikka. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko histologinen erilaistumistyyppi itsenäinen ennustetekijä periampullarisessa adenokarsinoomassa ja ennustaako kasvaimen alkuperä ennustetta pancreatobiliary-tyyppisissä karsinoomissa riippumatta resektiomarginaalin osallisuudesta, kasvaimen koosta, solmujen osallisuudesta, perineuraalisesta ja vaskulaarisesta infiltraatiosta sekä erilaistumisasteesta.', 'Histopatologiset muuttujat 114:ssä peräkkäin resektoidussa periampullarisessa adenokarsinoomassa, jotka olivat haiman ja sappitiehyiden (n = 67) ja suoliston (n = 47) tyyppisiä ja erilaistuneita, arvioitiin käyttämällä standardoitua, systemaattista protokollaa resektoidun näytteen arvioimiseksi (tutkimusryhmä). Histologista erilaistumistyyppiä ja kasvaimen alkuperää verrattiin eloonjäämisen ennustajina, ja tulokset validoitiin vertailemalla niitä historialliseen kontrolliryhmään, joka koostui 99 peräkkäisestä pancreaticoduodenektomiasta, jotka tehtiin ennen histopatologisen arvioinnin standardointia. Histopatologisten muuttujien välisiä yhteyksiä arvioitiin Khiin neliö- ja Mann-Whitneyn testeillä. Elossaoloaikaa arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä, käppyröiden vertailu log-rank-testin avulla sekä yksi- ja monimuuttujaisella Coxin regressioanalyysillä.", "Sekä tutkimusryhmässä (n = 114) että historiallisessa kontrolliryhmässä (n = 99) histologinen erilaistumistyyppi ennusti itsenäisesti eloonjäämistä, kun taas kasvaimen alkuperä ennusti eloonjäämistä vain yksipuolisessa analyysissä. Tutkimusryhmässä eloonjäämisen riippumattomat epäedulliset ennustajat olivat haiman ja sappitiehyen erilaistumistyyppi (p < 0,001; HR 3,1; CI 1,8-5,1), alueellinen imusolmukkeiden osallistuminen (p < 0,001; HR 2,5; CI 1,5-4,4), verisuonten osallistuminen (p = 0,012; HR 1,9; CI 1,2-3,1) ja kasvaimen kasvava läpimitta (cm:ssä mitattuna, p = 0,011; HR 1,3; CI 1,1-1,5). Haiman ja sappitiehyiden erilaistuneiden adenokarsinoomien (n = 67) osalta imusolmukestatus, verisuonten osallistuminen ja kasvaimen läpimitta pysyivät itsenäisinä ennustetekijöinä, kun taas kasvaimen alkuperä ei ennustanut ennustetta itsenäisesti, koska sillä oli merkittävä yhteys kasvaimen kokoon (p < 0,001) ja imusolmukkeiden osallistumiseen (p = 0,004).

**Tulos**

Onko pancreatobiliary versus intestinaalinen histologinen erilaistumistyyppi riippumaton ennustetekijä resektoidussa periampullarisessa adenokarsinoomassa?

**Esimerkki 9.3908**

Suoliston iskemia-reperfuusion (II/R) aiheuttama akuutti keuhkovaurio johtuu aktivoituneista neutrofiileistä ja vapaiden radikaalien muodostumisesta. Useiden antioksidanttien on osoitettu lieventävän tällaista etäistä elinvauriota. Tutkimme sinkkiaspartaatin vaikutuksia II/R:n aiheuttamaan keuhkovaurioon rotilla.", "24 Sprague-Dawley-rottaa satunnaistettiin kolmeen ryhmään. Ryhmä I oli kontrolliryhmä. Ryhmien II ja III (II/R + sinkkiaspartaatti [ZA]) eläimille tehtiin 60 minuutin iskemia ja 60 minuutin reperfuusio. Ryhmän III rotat saivat myös 50 mg/kg sinkkiaspartaattia ennen 15 minuutin reperfuusiota. Keuhkokudosnäytteitä ja bronkoalveolaarista huuhtelunestettä otettiin keuhkokudoksen myeloperoksidaasin (MPO), adenosiinideaminaasin (ADA), ksantiinioksidaasin (XO), glutationiperoksidaasin (GPx) aktiivisuuden sekä typpioksidin (NO) ja malondialdehydin (MDA) pitoisuuksien arvioimiseksi. Myös MDA-, NO- ja MPO-aktiivisuus määritettiin bronkoalveolaarisesta huuhtelunesteestä.", "Kontrolliin verrattuna keuhkokudoksen MDA- ja NO-tasot sekä MPO-, ADA- ja XO-aktiivisuus olivat selvästi lisääntyneet (P < 0,05), kun taas GPx-aktiivisuus väheni merkittävästi II/R-ryhmässä (P < 0,05). ZA:n antaminen kumosi kuitenkin nämä vaikutukset merkittävästi vähentämällä MDA-, NO-tasoja ja vähentämällä MPO-, ADA-, XO-aktiivisuutta (P < 0,05). Lisäksi ZA lisäsi merkittävästi GPx-aktiivisuutta (P < 0,05). MPO:n aktiivisuuden sekä NO- ja MDA-tasojen todettiin olevan korkeampia bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä II/R-ryhmässä kuin kontrollissa (P < 0,05). Sinkkiaspartaatti vähensi merkittävästi MPO-aktiivisuutta sekä NO- ja MDA-tasoja verrattuna kontrollirottien vastaaviin (P < 0,05).

**Tulos**

Lieventääkö sinkkiaspartaatti suoliston iskemia-reperfuusion aiheuttamaa keuhkovauriota rotilla?

**Esimerkki 9.3909**

Gravesin silmäsairautta tai kilpirauhasen silmäsairautta (TED) sairastavien potilaiden silmänpohjan rasvakudoksen hypertrofiaan liittyvä molekyylimekanismi on edelleen epäselvä. Genomin laajuisten ekspressioprofiilien vertailu voi auttaa TED:hen liittyvien geenijoukkojen etsimisessä.", "Saimme 25 orbitaalirasvakudosnäytettä, joista RNA eristettiin. Neljästä kudosnäytteestä (neljältä henkilöltä, kahdelta TED:tä sairastavalta ja kahdelta kontrollihenkilöltä) tehtiin cDNA-mikrosarja-analyysi. Tiedot analysoitiin geenijoukkojen rikastusanalyysillä (GSEA) TED:n patogeneesiin osallistuvien biologisten reittien kartoittamiseksi. Joidenkin GSEA:lla valittujen polkujen ylimmälle sijalle sijoittuneiden geenien lähetti-rna-tasot validoitiin kvantitatiivisella PCR:llä (QPCR).", "Lytisiin vacuoloihin, lysosomeihin ja vacuoloihin liittyvien spesifisten geenijoukkojen ilmentyminen oli erilaista TED-potilaista ja kontrollihenkilöistä saatujen näytteiden välillä (P < 0,001). Nämä kolme geenijoukkoa olivat päällekkäisiä. QPCR:ää varten näistä päällekkäisistä geenijoukoista ja toisesta, joka liittyi näköhäiriöön, valittiin neljä parhaiten luokiteltua geeniä käyttäen 21 riippumatonta näytettä TED-potilaista (n = 15) ja kontrollihenkilöistä (n = 6). Tulokset osoittivat, että ceroid-lipofuscinosis, neuronal 2, late infantile (CLN2; P = 0,044) ja ceroid-lipofuscinosis, neuronal 3, juvenile (CLN3, joka liittyi näön heikkenemiseen; P = 0,012) olivat merkittävästi alasreguloituja TED-potilaiden silmänpohjan rasvassa. Myös heksosaminidaasi A:n beeta-alayksikön (HEXB) ilmentyminen väheni, mutta muutos ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (P = 0,058).

**Tulos**

Säädelläänkö lysosomiin liittyviä geenejä gravesin silmäsairautta sairastavien potilaiden orbitaalirasvassa?

**Esimerkki 9.3910**

Määrittääksemme subtalaamisen stimulaation vaikutuksen visuaalisesti laukaistuihin silmän ja pään liikkeisiin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.", "Vertailimme visuaalisesti laukaistujen silmän ja pään liikkeiden vahvistusta ja latenssia 12 potilaalla, joille oli istutettu subtalaamiseen ytimeen (STN) kahdenvälisesti vaikean Parkinsonin taudin vuoksi, ja kuudella iän suhteen vertailukelpoisella vertailuhenkilöllä. Visuaalisesti laukaistut silmän liikkeet (pää kiinnitettynä) sekä silmän ja pään liikkeet (pää kiinnittämättömänä) rekisteröitiin ilman dopaminergistä lääkitystä. Molemminpuolinen stimulaatio kytkettiin pois päältä ja sitten päälle jännitteellä ja kontaktilla, joita käytettiin kroonisessa asetelmassa. Latenssi määritettiin silmien horisontaalisten alkuliikkeiden alkamisesta suhteessa kohteen alkamiseen, ja vahvistus määriteltiin alkuliikkeen amplitudin ja kohdeliikkeen amplitudin suhteena.", "Ilman stimulaatiota pään liikkeen aloitus viivästyi potilailla merkittävästi ja pään liikkeen vahvistus väheni. Potilaillamme esiintyi myös merkittävästi pidentyneitä latensseja ja hypometriaa visuaalisesti laukaistujen sakkadien osalta pää kiinnitettynä -tilassa ja katseen osalta ilman päätä -tilassa. Kahdenvälinen STN:n stimulaatio terapeuttisilla parametreilla paransi katseen, silmien ja pään liikkeiden suuntaamista kohti kontrollien tasoa.

**Tulos**

Parantaako subtalaaminen stimulaatio Parkinsonin taudin orientoivia katseen liikkeitä?

**Esimerkki 9.3911**

Määrittääksemme, edistävätkö hyaluronaanin oligosakkaridit (o-HA) haavan paranemista nopeuttamalla angiogeneesiä, ja tutkia mekanismeja, joilla o-HA stimuloi endoteelisolujen (EC) proliferaatiota.", "Hyaluronidaasin pilkkomisen avulla valmistimme hyaluronaanin (HA) fragmenttien seoksen, jonka koko on 2-10 disakkaridien yksikköä, ja tutkimme niiden vaikutuksia EC:n kasvuun ja migraatioon jäljiteltäessä haavan paranemista in vitro. O-HA:n vaikutuksia EY:n kasvuun in vitro tutkittiin laskemalla solujen lukumäärät. EY-solujen kahden hyaluronaanireseptorin, CD44:n ja RHAMM:n (Receptor for HA-Mediated Motility), roolia signaalikaskadien käynnistämisessä tutkittiin immunoblot-testillä. Signaalinsiirto määritettiin CD44:n ja RHAMM:n vasta-aineiden estämisellä. In vitro -haavanparannusmalli valmistettiin raaputtamalla viljeltyjen EK:iden solukerrosta, ja solujen liikkuminen raaputetulle alueelle kvantifioitiin.", "o-HA stimuloi voimakkaasti EK:iden proliferaatiota alhaisella pitoisuudella 10 mikrog/ml verrattuna natiiviin korkean molekyylipainon HA:han (n-HA) (P < 0,01). Signaalinsiirto voi käynnistyä o-HA:n kautta RHAMM-reseptorin kautta EY:n kalvolla, mutta ei CD44:n kautta. In vitro -mallissa vaurion pinta-ala palautui lähes kokonaan, kun EY-kerros altistettiin o-HA:lle 40 tuntia vamman jälkeen, kun taas haavan pinta-ala pysyi puoliksi palautuneena natiivilla hajoamattomalla suurella HA:lla ja kontrollimedialla esikäsiteltynä (P < 0,05 24-40 tuntia).

**Tulos**

Ovatko hyaluronaani-oligosakkaridit potentiaalisia angiogeneesin stimuloijia RHAMM-välitteisen signaalireitin kautta haavan paranemisessa?

**Esimerkki 9.3912**

Genomit ovat eriasteisesti epäsattumanvaraisia, ja erityisesti niiden nukleotidikoostumus on epähomogeeninen. Epähomogeenisuus ilmenee lyhyellä alueella, jossa naapurinukleotidit vaikuttavat emäksen valintaan paikassa, ja pitkällä alueella, joka tunnetaan yleisesti isokoreina, jossa tietty emäskoostumus voi kattaa miljoonia nukleotideja. Erillinen genomikysymys, jota ei ole vielä selvitetty perusteellisesti, on RNA:n sekundäärirakenteen (SS) rooli geeniekspressiossa.", "Esittelemme uusia tietoja ja lähestymistapoja, jotka osoittavat, että nisäkkäiden genomissa esiintyy keskialueen inhomogeenisuutta (~30-1000 nt), mutta se liittyy myös merkittävästi voimakkaaseen RNA SS:ään. Koko genomin bioinformatiikan tutkimus paikallisesta SS:stä 11 315 ei-redundantista ihmisen pre-mRNA-sekvenssiä sisältävässä joukossa on suoritettu. Näiden molekyylien neljä erillistä komponenttia (5'-UTR:t, eksonit, intronit ja 3'-UTR:t) tarkasteltiin erikseen, koska ne eroavat toisistaan yleisen nukleotidikoostumuksen, sekvenssimotiivien ja jaksollisuuksien suhteen. Kunkin pre-mRNA-komponentin osalta vahvan paikallisen SS:n (< -25 kcal/mol) runsaus oli kahdesta kymmenkertaisesti suurempi kuin satunnaisodotusmallissa. Satunnaistamisprosessi säilyttää vastaavien luonnollisten sekvenssien lyhyen kantaman inhomogeenisuuden, mikä eliminoi lyhyen kantaman signaalit mahdollisina tekijöinä havaituissa ilmiöissä.

**Tulos**

Korreloiko genomin keskialueen epähomogeenisuus RNA:n sekundäärirakenteiden runsauden kanssa?

**Esimerkki 9.3913**

Linitis plastica -tyyppinen mahasyöpä on edelleen sairaus, jonka ennuste on huono aggressiivisesta kirurgisesta lähestymistavasta huolimatta. Vaikka merkittävä taudin epäonnistumisen malli on peritoneaalinen karsinomatoosi, joillakin potilailla tauti etenee nopeasti ilman merkkejä peritoneaalisesta taudista.", "Analysoitiin 178:n vuosina 1991-2000 leikatun linitis plastica -tyyppistä mahasyöpää sairastaneen potilaan klinikkapatologiset tiedot. Leikkauksen parannettavuuden, pN-vaiheen ja epäonnistumisen mallien mukaan ositettua elossaoloa arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä, ja chi(2)-testiä käytettiin arvioitaessa korrelaatiota metastaattisten imusolmukkeiden lukumäärän välillä pN-luokkien ja eri etäpesäkemallien ja uusiutumisen esiintyvyyden välillä. Coxin regression vaaramallia käytettiin riippumattomien ennustetekijöiden tunnistamiseen.", "R0-resektio tehtiin vain 82 potilaalle (46 % laparotomian läpikäyneistä potilaista). Solmukemetastaasit olivat yleisiä, ja vain 22 potilasta luokiteltiin pN0:ksi. Peritoneaalinen karsinomatoosi havaittiin 131 potilaalla, ja se oli yleisin uusiutumismuoto. Luun etäpesäkkeet, joita todettiin 13 potilaalla, liittyivät huonoon lopputulokseen, ja niiden esiintyvyys korreloi merkittävästi metastaattisten solmujen lukumäärän kanssa. pT4- ja pN3-status todettiin merkittäviksi itsenäisiksi ennustetta määrittäviksi tekijöiksi.

**Tulos**

Onko metastaattisten imusolmukkeiden määrä merkittävä riskitekijä luustometastaasin ja huonon lopputuloksen kannalta linitis plastica -tyyppisen mahalaukun karsinooman leikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.3914**

Keuhkojen synnynnäinen kystinen adenomatoidinen epämuodostuma (CCAM) voi johtua paikallisesti poikkeavasta epiteelin ja mesenkyymin vuorovaikutuksesta keuhkojen kehityksen aikana. Käytimme lasermikrodissektiota (LMD) CCAM:n epiteelin ja mesenkyymin eristämiseen ja tutkimme kandidaattigeenien ilmentymistä näissä puhtaissa solupopulaatioissa.", "Synnynnäinen kystinen adenomatoidinen epämuodostuma -kudos saatiin sikiöaikaisista (n = 5) ja postnataalisista (n = 5) kirurgisista näytteistä. Normaalit sikiön keuhkot (n = 10) saatiin aborttimateriaalista, ja normaalit postnataaliset keuhkot (n = 5) tunnistettiin kirurgisista näytteistä. Koko kudos analysoitiin immunohistokemian ja käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktion (RT-PCR) avulla. LMD:n avulla eristettiin pylväsmäinen bronkiolaarityyppinen epiteeli ja sen alla oleva mesenkyymi. Tämän jälkeen käytettiin multipleksistä nested RT-PCR:ää kandidaattigeenien viestitasojen havaitsemiseksi.", "LMD-eristetystä kudoksesta mutta ei koko kudoksen homogenaatista suoritettu käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktio paljasti eroja CCAM:n ja normaalien keuhkojen välillä. Tässä raportissa keskitymme fibroblastikasvutekijäperheeseen (FGF). RT-PCR:n avulla FGF9:n epiteeli-ekspressiota oli 4-kertaisesti enemmän sikiön CCAM:ssä verrattuna normaaliin sikiön keuhkoon (P < .07). Tämä vahvistettiin kvalitatiivisesti immunohistokemiallisesti. Havaitsimme myös vähentynyttä FGF7-ekspressiota CCAM:n mesenkiimassa (P < .05), mutta ei merkittäviä eroja FGF10:n tai FGFR2:n osalta.

**Tulos**

Mahdollistaako lasermikrodissektio epänormaalin geeniekspression havaitsemisen keuhkojen kystisessä adenomatoidisessa epämuodostumassa?

**Esimerkki 9.3915**

Tutkimuksen tarkoituksena oli mitata splenektomian vaikutusta pakkaussolusiirtojen tarpeeseen sirppisolutautia sairastavilla lapsilla.", "Tutkimuksessa tarkasteltiin 37 sirppisolulasta, joille oli tehty splenektomia tammikuun 2000 ja toukokuun 2006 välisenä aikana lastensairaalassa. Tiedot kerättiin 6 kuukautta ennen leikkausta ja 12 kuukautta splenektomian jälkeen. Parittainen t-testi, varianssianalyysi ja monimuuttujaiset regressioanalyysit suoritettiin.", "37 lapsesta, joiden keski-ikä oli 11 vuotta (vaihteluväli 2-18 vuotta), 34:llä (21 miehellä) oli tiedot, jotka mahdollistivat analyysit. Kahdellakymmenellä kuudella oli Hgb-SS, viidellä Hgb-SC ja kolmella Hgb S-Thal. Laparoskooppista splenektomiaa yritettiin 36:lla ja se onnistui 34:llä (94 % onnistui). Siirrettyjen verensiirtojen määrä väheni 38 % 0-6 kuukautta ja 45 % 6-12 kuukautta splenektomian jälkeen. Postoperatiivisesti hematokriittitasot nousivat ja retikulosyytit vähenivät samanaikaisesti, ja verensiirtokäynnit vähenivät. Pernan paino, ikä tai hemoglobiinityyppi eivät vaikuttaneet verensiirtojen vähenemiseen. Kahdella lapsella oli akuutti rintaoireyhtymä (6 %), ja yhdellä lapsella oli vaikea keuhkokuume (3 %).

**Tulos**

Vähentääkö splenektomia pussitettujen punasolujen verensiirtojen tarvetta sirppisolutautia sairastavilla lapsilla?

**Esimerkki 9.3916**

Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää, voidaanko perfuusio-CT:tä käyttää antiangiogeenisen hoidon terapeuttisen vasteen varhaisten muutosten havaitsemiseen eläinkasvainmallissa.", "25 rottaa, joille oli istutettu R3230-merkkinen rintarauhasen adenokarsinooma (halkaisija 1,2-2,0 cm), sai satunnaisotannalla 7,5 tai 30 mg/kg antiangiogeenistä ainetta, sorafenibia, päivittäisen ruokailun kautta 4 (n = 4), 9 (n = 9) tai 14 (n = 5) päivän ajan. Seitsemän käsittelemätöntä eläintä toimi kontrolliryhmänä. Perfuusio-MDCT tehtiin päivinä 0, 4, 9 ja 14 0,4 ml:lla ioversolia (350 mg/ml), ja se sisälsi neljä 5 mm:n viipaletta, jotka kattoivat koko kasvaimen tilavuuden. Kasvaimen kasvun muutokset määritettiin CT-tietojen volumetrisen analyysin avulla. Kasvaimen tilavuuden ja verenkierron sarjamuutokset arvioitiin ja korreloitiin patologisten löydösten kanssa.", "Kaikki kontrollikasvaimet kasvoivat suuremmiksi (2,0 +/- 0,7 cm(3) päivästä 0 5,9 +/- 1,0 cm(3) päivään 14), kun taas kaikki hoidetut kasvaimet kutistuivat (2,5 +/- 1,1 cm(3) päivästä 2,1 +/- 1,0 cm(3) päivään 14), ja kasvu tai kutistuminen oli tilastollisesti merkitsevää molemmissa ryhmissä (p < 0,05). Vaikka perfuusio kontrollikasvaimissa muuttui vain vähän päivästä 0 päivään 14 (päivä 0, 18,1 +/- 9,2 ml/min/100 g; päivä 4, 15,8 +/- 5,6; päivä 9, 21,7 +/- 12,2; päivä 14, 27,7 +/- 34), sorafenibiryhmässä keskimääräinen verenkierto oli merkitsevästi alhaisempi päivänä 4 (5.2 +/- 3,2 ml/min/100 g, 77 %:n lasku), päivänä 9 (6,4 +/- 4,0 ml/min/100 g, 66 %:n lasku) ja päivänä 14 (6,3 +/- 5,2 ml/min/100 g, 83 %:n lasku) verrattuna päivään 0 (23,8 +/- 11,6 ml/min/100 g) (p < 0,05). Verenkierron ja kasvaimen tilavuuden muutosten välillä havaittiin huono korrelaatio päivinä 0-9 (r(2) = 0,34), 4-9 (r(2) = 0,0004) ja 9-14 (r(2) = 0,16). Verrattaessa päivän 4 kuvia päivien 9 ja 14 kuviin, seitsemässä 14:stä (50 %) sorafenibilla käsitellystä kasvaimesta oli kuitenkin uuden perfuusion polttopistealueita, jotka korreloivat histopatologisen elinkelpoisuuden alueiden kanssa huolimatta siitä, että näiden kasvainten koko pieneni päivästä 4 alkaen (päivä 4, 2,18 +/- 0,8 cm(3); päivä 9, 1,98 +/- 0,8 cm(3)).

**Tulos**

Voiko perfuusio-MDCT:llä havaita varhaisessa vaiheessa terapeuttisen vasteen antiangiogeeniselle hoidolle?

**Esimerkki 9.3917**

Propofolin voimistavasta vaikutuksesta neuromuskulaarisiin salpaajalääkkeisiin tiedetään vain vähän. Jotkin eläinkokeet viittaavat kuitenkin siihen, että propofoli lisää annosriippuvaisesti neuromuskulaaristen salpaajalääkkeiden tehoa. Tässä tutkimuksessa verrattiin mivakuriumin tehoa viiden minuutin ja 20 minuutin täydellisen laskimonsisäisen anestesian jälkeen propofolin kanssa (TIVA-propofoli).", "28 potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään eettisen toimikunnan hyväksynnän ja kirjallisen suostumuksen jälkeen. Anestesia indusoitiin kaikilla potilailla käyttämällä remifentaniilia 0,5 mikrog.kg(-1).min(-1).min(-1) kahden minuutin ajan, minkä jälkeen: 3 mg.kg(-1) propofolia ruiskutettiin, kurkunpään naamarihengitystie asetettiin ja aloitettiin ajoittainen ylipaineventilaatio. Anestesiaa ylläpidettiin TIVA-propofolilla (titraamalla bispectral index -seurannan avulla 40-45:een). Neuromuskulaarinen seuranta koostui pollicis adductor -lihaksen fonomyografiasta. Ryhmissä 5 min ja 20 min aloitettiin kyynärhermon tetaaninen stimulaatio neljän minuutin neljän minuutin ja 19 minuutin TIVA:n jälkeen, minkä jälkeen seurasi kontrolloitu yksittäinen nykäysstimulaatio 1 Hz:n taajuudella yhden minuutin ajan. Boli 60, 30, 30 ja 30 mikrog.kg(-1) mivakuriumia annettiin vastaavasti (kukin lääkkeen lisäys annettiin sen jälkeen, kun edellisen annoksen vaikutus oli aiheuttanut vakaan vasteen), ja yksittäinen nykäisystimulaatio jatkui 0,1 Hz:n taajuudella. Annos-vastekäyrä määritettiin molemmille ryhmille; teho laskettiin log-probit-analyysin avulla. Tiedot esitettiin keskiarvoina (SD) ja niitä verrattiin käyttämällä kaksipuolista varianssianalyysia, P < 0,05.", "Potilaan ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa ryhmissä. Vastaavat ED(50)- ja ED(95)-arvot olivat suuremmat, 76,7 +/- 12,4 mikrog.kg(-1) ja 146,6 +/- 27,6 mikrog.kg(-1) ryhmän 5 minuutissa verrattuna 46,7 +/- 12,2 mikrog.kg(-1) ja 101,1 +/- 20,2 mikrog.kg(-1) ryhmän 20 minuutissa.

**Tulos**

Lisääkö propofolia sisältävä täydellinen laskimonsisäinen anestesia mivakuriumin tehoa?

**Esimerkki 9.3918**

Yhden laboratorion kokemukset osoittivat, että virtaussytometrinen (FCM) arvio minimaalisesta jäännöstaudista (MRD) akuutissa lymfoblastileukemiassa (ALL) on toteutettavissa useimmilla potilailla ja antaa riippumatonta ennustetietoa. Ei kuitenkaan tiedetä, voidaanko FCM-analyysi luotettavasti standardoida monikeskustutkimusta varten.", "Neljään yhteistyölaboratorioon, jotka tutkivat FCM-MRD:tä AIEOP-BFM-ALL 2000 -protokollalla hoidetuilla lapsilla, asennettiin laaja standardointiohjelma. Siihen sisältyi menetelmien yhdenmukaistaminen, jatkuva laadunvalvonta sekä henkilökunnan koulutus vaihtamalla tietoja ja antamalla palautetta suorituskyvystä.", "Sokeat laboratorioiden väliset testit listamoodin tietojen tulkinnan yhteneväisyydestä (n = 202 veri- ja luuydinnäytettä, jotka otettiin 31 satunnaisesti valitun potilaan induktiovaiheen seurannasta n = 395 potilaan kokonaissarjasta) osoittivat, että arvioijien välinen yksimielisyys oli erittäin korkea neljän keskuksen välillä huolimatta sytometrien ja ohjelmistojen käytön eroista (luokan sisäinen korrelaatiokerroin [ICC] 0,979, joka perustuu n = 800 yksittäiseen arvoon). Pienempi yhdenmukaisuus saavutettiin, kun MRD:n määrä oli alle 0,1 %. Verrattaessa näytteiden vaihtokokeista (n = 42 näytettä; ICC 0,98) ja neljän keskuksen riippumattomista potilaskohorteista saatuja tietoja (positiivisten näytteiden osalta seuranta-ajankohtaa kohti sekä riskinarviointien osalta) yhdenmukaisuus oli myös hyvä.

**Tulos**

Onko virtaussytometrisen minimaalisen jäännöstaudin arvioinnin standardointi akuutissa lymfaattisessa leukemiassa : Multisentrinen arviointi toteutettavissa?

**Esimerkki 9.3919**

Tässä tutkimuksessa tutkitaan, mikä yhteys on tunnustelemalla havaittavan rintakehän seinämän arkuuden ja sydänlihaksen perfuusiokuvantamisella määritellyn iskeemisen sydänsairauden puuttumisen välillä potilailla, joilla on tiedossa tai epäillään olevan vakaa angina pectoris.", "Tutkimukseen osallistui kaksisataa seitsemänkymmentäviisi potilasta. Sydänlihaksen perfuusiokuvaus tehtiin 273:lle tutkittavalle. Rintakipu luokiteltiin tyypin mukaan Tanskan kardiologiyhdistyksen antamien kriteerien mukaan ja vaikeusasteen mukaan Kanadan kardiovaskulaarisen yhdistyksen kriteerien mukaan. Pectoralis major ja pectoralis minor tunnusteltiin arkuuden varalta standardoidulla menettelyllä.", "Arkuuden ja sydänlihaksen perfuusiokuvantamisen (normaali vs. epänormaali) välinen yhteys (odds ratio, OR) oli 2,24 (luottamusväli 1,26-3,99; P = .009). OR oli saman suuruinen ja merkitsevä, kun se ositettiin sukupuolen, iän, kiputyypin tai luokan mukaan. Kun sukupuolen, iän, kiputyypin ja luokan suhteen tehtiin samanaikainen säätö, arkuuden ja sydänlihaksen perfuusiokuvantamisen (normaali vs. epänormaali) välinen yhteys säilyi edelleen (OR = 2,57; luottamusväli 1,342-4,902; P = .004).

**Tulos**

Liittyykö vakaata angina pectorista sairastavien potilaiden rintakehän etuseinän lihasarkuus normaaliin sydänlihasperfuusioon?

**Esimerkki 9.3920**

Kuvata tapaus, jossa fluosinoloniasetonidi-implanttia käytettiin potilaalle, jolla oli serpiginoottinen choroidiitti.", "Case report.", "57-vuotiaalle naiselle, jolla oli aktiivinen serpiginoottinen choroidiitti, joka uhkasi oikean silmän foveaa, annettiin yksi intravitreaalinen triamsinoloniasetonidi-injektio, joka johti välittömään taudin hallintaan. Hänelle asetettiin intravitreaalinen fluosinoloniasetonidi-implantti, joka johti taudin jatkuvaan hallintaan 14 kuukautta leikkauksen jälkeen.

**Tulos**

Hoidetaanko serpiginous choroiditis intravitreaalisella fluosinoloniasetonidi-implantilla?

**Esimerkki 9.3921**

Selvittää harmaan aineen (GM) ja valkean aineen (WM) aivojen tilavuuden ja WM-vaurioiden määrän suhde kliiniseen lopputulokseen 20 vuotta sen jälkeen, kun kliinisesti eristetty oireyhtymä, joka viittaa multippeliskleroosiin (MS), oli ensimmäisen kerran esiintynyt.", "Seitsemänkymmentäkolmea potilasta tutkittiin keskimäärin 20 vuoden kuluttua kliinisesti eristetyn oireyhtymän ensimmäisestä esiintymisestä (33:lle heistä kehittyi relapsoiva-remittoiva MS-tauti ja 11:lle sekundaarisesti etenevä MS-tauti, lopuille ei ollut ilmaantunut mitään muita lopullisia neurologisia tapahtumia) sekä 25 tervettä kontrollihenkilöä. GM:n ja WM:n volumetriset mittaukset saatiin kolmiulotteisista T1-painotteisista aivojen magneettiresonanssikuvista käyttäen Statistical Parametric Mapping 2 -ohjelmaa.", "MS-potilailla havaittiin merkittävää GM:n (p < 0,001) ja WM:n atrofiaa (p = 0,001) verrattuna kontrollihenkilöihin. GM-atrofiaa, mutta ei WM-atrofiaa, oli merkitsevästi enemmän sekundaarisesti etenevässä MS-taudissa verrattuna relapsoivaan-remittoivaan MS-tautiin (p = 0,003) ja relapsoivassa-remittoivassa MS-taudissa verrattuna kliinisesti eristettyyn oireyhtymään (p < 0,001). GM:n mutta ei WM:n fraktio korreloi laajennetun invaliditeettitila-asteikon (r(s) = -0,48; p < 0,001) ja MS-taudin toiminnallisten yhdistelmäpisteiden (MS Functional Composite) kanssa (r(s) = 0,59; p < 0,001). WM-vaurioiden kuormitus korreloi GM:n kanssa (r(s) = -0,63; p < 0,001), mutta ei WM-fraktion kanssa. Regressiomallinnus osoitti, että GM-fraktio selitti enemmän kliinisten mittausten vaihtelua kuin WM-leesion kuormitus.

**Tulos**

Onko harmaan aineen surkastuminen yhteydessä pitkäaikaiseen työkyvyttömyyteen multippeliskleroosissa?

**Esimerkki 9.3922**

Tarkoituksena oli tutkia, voiko trikostatiini A (TSA), histonideasetylaasin estäjä (HDACI), aiheuttaa peroksisomeja proliferaattoreita aktivoivan reseptorin gamma (PPAR gamma) ylössäätelyä ja voiko LG100268, retinoidi X-reseptorin (RXR) ligandi, estää endometrioottisten solujen proliferaatiota yksinään tai synergiassa PPAR gamma -agonistin, siklitatsonin, kanssa.', 'Mallijärjestelmänä käytettiin yhtä endometriumin stroomasolulinjaa ja kahta endometrioottista solulinjaa: Western blot -analyysi sen määrittämiseksi, voiko TSA:lla säätää PPAR gamma -ekspressiota, ja MTT (3-[4,5-dimetyylitatsol-2-yl]-2,5-difenyylitetratsolibromidi)-proliferaatiomääritys sen selvittämiseksi, onko ciglitatsonilla ja LG100268:lla yksinään tai yhdessä antiproliferatiivisia vaikutuksia.', 'Academic.', 'None.', 'Immortalisoitujen endometrioosi- ja endometrioosisolulinjojen viljely TSA:lla tai ciglitatsonilla tai LG100268:lla.', 'PPAR gamma -proteiinin ilmentymistasot soluissa, joita oli käsitelty TSA:lla tai ilman TSA:ta, ja elinkelpoisten solujen lukumäärä, joita oli käsitelty ciglitatsonilla, LG100268:lla tai molemmilla.', 'TSA-käsittely johti annosriippuvaisesti PPAR gamma -ilmentymisen nousuun kaikissa solulinjoissa. Sekä siklitatsoni että LG100268 estivät proliferaatiota annosriippuvaisesti, ja antiproliferatiiviset vaikutukset näyttivät olevan synergistisiä. Lisäksi endometrioottiset solut olivat herkempiä LG100268-hoidolle kuin endometriumin stroomasolut.

**Tulos**

Estävätkö peroksisomeja aktivoivan proliferaattorireseptori-gamma- ja retinoidi-X-reseptoriagonistit synergistisesti kuolemattomien endometriumin stroomasolujen proliferaatiota?

**Esimerkki 9.3923**

Plasmablastinen lymfooma (PBL) ja multippeli myelooma (MM) ovat B-soluista peräisin olevia pahanlaatuisia kasvaimia, joilla on monia yhteisiä morfologisia ja immunofenotyyppisiä piirteitä, mikä tekee erotusdiagnostiikasta erityisen monimutkaista. Olemme äskettäin osoittaneet, että peroksiredoksiini I (PrdxI) ilmentyy plasmasoluissa mutta ei B-lymfosyyteissä, mikä viittaa siihen, että sen ilmentyminen liittyy kehitykseen.", "Analysoida PrdxI:n ilmentymistä PBL:ssä ja MM:ssä, jotta voitaisiin tutkia sen käyttöä molekyylidiagnostiikan lisävälineenä.", "Kahdeksan PBL-tapausta ja yhdeksän MM-tapausta tutkittiin immunohistokemiallisesti. Osoitimme, että PrdxI-ekspressio liittyy läheisesti solujen immunoglobuliinituotantokapasiteettiin, mikä tarkoittaa korkeaa MM:ssä, mutta puuttuu PBL-tapauksista, lukuun ottamatta yhtä tapausta, jossa vain muutama solu värjäytyi.

**Tulos**

Ilmeneekö peroksiredoksiini I eri tavoin multippeleissa myeloomissa ja plasmablastisissa lymfoomissa?

**Esimerkki 9.3924**

Seerumin greliinipitoisuudet ovat koholla uremisilla potilailla. Metabolisen oireyhtymän ja seerumin greliinipitoisuuksien välisestä suhteesta peritoneaalidialyysipotilailla ei kuitenkaan ole tietoa.", "Metabolinen oireyhtymä ja sen osatekijät määriteltiin käyttäen Kansainvälisen diabetesliiton suosittelemia diagnostisia kriteerejä. Paastoseeruminäytteet otettiin 30 PD-potilaalta. Seerumin greliinipitoisuudet mitattiin kaupallisella entsyymi-immunosorbenttimäärityssarjalla.", "30:stä PD-potilaasta 53,3 prosentilla (16/30) oli metabolinen oireyhtymä. Seerumin paastoseerumin greliini korjaantui käänteisesti metabolisen oireyhtymän kanssa näiden PD-potilaiden keskuudessa (p = 0,002). Metabolisen oireyhtymän ja metabolisen oireyhtymän diagnostisten kriteerien odds ratio (OR) -analyysillä metabolisen oireyhtymän ennustetekijät ovat paastoglukoosi [OR: 39,00; 95 %:n luottamusväli (CI): 3,80-399,85; p < 0,001], triglyseridit (OR: 37,50; 95 %:n CI: 3,64-386,51; p < 0,001) ja vyötärönympärys (OR: 4,20; 95 %:n CI: 1,95-9,03; p < 0,001). Univariate lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että ruumiinpaino (r = -0.461, p = 0.010), vyötärönympärys (r = -0.390, p = 0.033) ja painoindeksi (r = -0.438, p = 0.016) korreloivat negatiivisesti seerumin greliinin kanssa, ja seerumin korkean tiheyden lipoproteiini [HDL (r = 0.626, p < 0.001)] korreloi positiivisesti seerumin greliinin kanssa. Merkittävien muuttujien monimuuttujainen eteenpäin asteittainen lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että HDL (R(2) muutos = 0,392; p < 0,001) oli seerumin greliinin itsenäinen ennustaja PD-potilailla ja selitti 39,2 % varianssista.

**Tulos**

Liittyykö seerumin paastoseerumin greliinipitoisuus metaboliseen oireyhtymään peritoneaalidialyysipotilailla?

**Esimerkki 9.3925**

Arvioida elektrofysiologisesti kuulohermon ja kuuloaivorungon toimintaa potilailla, joilla on tinnitus ja normaalikuuloisilla kynnysarvot, käyttäen kuuloaivorungon vastetta (ABR).", "Tapaus-verrokkitutkimus.", "Hospital de Base de Brasílian korva- ja nielutautien osaston ambulatorinen osasto.", "37 henkilöä, joilla oli tinnitus ja 38 henkilöä, joilla ei ollut tinnitusta, joiden iät vaihtelivat välillä 20-45 vuotta ja joiden puhtaan äänen kynnysarvot olivat 25 dB tai paremmat 500-8 000 Hz:n taajuuksilla.".', 'Vertailimme aaltojen I, III ja V latensseja, aaltojen I-III, III-V ja I-V välisiä aikavälejä, interauraalista latenssieroa (aalto V) ja V/I-amplitudisuhdetta kahden ryhmän välillä.', 'Tutkimusryhmän 37 potilaasta 16:lla (43 %) havaittiin epänormaaleja tuloksia vähintään yhdessä kahdeksasta arvioidusta parametrista. Kun analysoimme latensseja, vaikka arvot olivat keskimäärin tässä tutkimuksessa käytetyllä normaalialueella, tinnitusryhmässä aaltojen I, III ja V latenssit pidentyivät merkittävästi kontrolliryhmään verrattuna. Lisäksi havaitsimme, että piikkien I-III, III-V ja I-V väliset arvot olivat normaalin rajoissa, mutta piikkien III-V välinen arvo oli tutkimusryhmässä merkitsevästi (P = .003) suurentunut kontrolliryhmään verrattuna. Tinnitusryhmässä havaittu V/I-amplitudisuhde oli normaalin rajoissa; kuitenkin havaittiin merkitsevä (P = .004) ero, kun näitä kahta ryhmää verrattiin. Interauraalisen latenssieron (aalto V) keskiarvoissa ei havaittu merkitseviä eroja kontrolliryhmään verrattuna.

**Tulos**

Verrataanko kuuloaivorungon vasteen tulosta normaalikuuloisilla potilailla, joilla on tinnitus ja joilla ei ole tinnitusta?

**Esimerkki 9.3926**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, missä määrin persoonallisuus ja selviytymiskeinot ennustavat itse raportoitua elämänlaatua (QoL) onnistuneesti hoidetuilla pään ja kaulan levyepiteelisolusyöpäpotilailla (HNSCC).", "Määritimme elämänlaadun Euroopan syövän tutkimus- ja hoito-organisaation elämänlaatukyselylomakkeella (EORTC-QLQ) C30/H&N35, persoonallisuuden Eysenckin persoonallisuusluettelolla ja selviytymiskeinot COPE-kyselylomakkeella. Otokseen valittiin kaikki alle 80-vuotiaat potilaat, joilla oli Länsi-Norjassa diagnosoitu HNSCC vuosina 1992-1997 ja jotka olivat elossa vuoteen 1999 asti. Mukaan otettiin 96 potilasta (vastausprosentti 90 %) 48+/-2 kuukautta diagnoosin jälkeen. Viisikymmentäviisi 58:sta kelpoisuusehdot täyttävästä potilaasta haastateltiin toisen kerran 47+/-1 kuukautta ensimmäisen haastattelun jälkeen, jolloin vastattiin neuroottisuus- ja elämänlaatukyselyihin.", "Numeerinen T-vaihe oli käänteisesti yhteydessä toiseen elämänlaatupisteytykseen (CV: 10-24 %). Korkea neuroottisuus ennusti yleensä matalia toisen asteen QoL-pisteitä sekä suoraan (yhteinen varianssi: 17-25 %) että neuroottisuutena samanaikaisesti mitattujen QoL-arvojen perusteella korjattuna (CV: 11-25 %). Välttelyyn keskittyminen, ongelmiin keskittyminen, juominen selviytymiseksi ja huumorilla selviytyminen ennustivat kaikki QoL-pisteitä (CV: 8,5-15 %). Nykyinen assosiaatiomalli voitiin edelleen osoittaa, kun sitä mukautettiin sukupuolen, iän ja koulutustason mukaan, kun sitä tutkittiin moninkertaisilla regressioanalyyseillä.

**Tulos**

Ennustavatko persoonallisuus ja selviytymiskeinojen valinta pään ja kaulan alueen syöpäpotilaiden elämänlaatua seurannan aikana?

**Esimerkki 9.3927**

Akuutti hyljintä on tärkein riskitekijä myöhemmän kroonisen allograftnefropatian (CAN) kehittymiselle, joka on munuaisensiirron myöhäisen allograftin menetyksen pääasiallinen syy. Verihiutaleista peräisin oleva kasvutekijä (PDGF) ja transformoiva kasvutekijä-beeta (TGF-beeta) ovat tärkeimmät mitogeenit, jotka välittävät mesenkyymisolujen proliferaatiota. Niiden varhainen induktio siirron jälkeen voi käynnistää kaskadeja, jotka johtavat CAN:n kehittymiseen. Immunosuppressiivinen lääke, FK778, estää de novo pyrimidiinibiosynteesiä ja useita reseptorityrosiinikinaaseja (RTK). Tässä tutkimme sen vaikutuksia akuuttiin ja krooniseen hyljintään sekä elinsiirron jälkeiseen PDGF- ja TGF-beeta-ekspressioon yhdistelmähoidossa kalsineuriinin estäjien (CNI) kanssa.", "Munuaisensiirrot tehtiin DA- ja WF-rotilta. Kontrolleina käytettiin syngeenisiä DA-DA-siirrteitä. Allografeja immunosuppressoitiin FK778:n (10 mg/kg/vrk p.o.) ja CsA:n (1,5 mg/kg/vrk s.c.) tai takrolimuusin (Tac) (1,5 mg/kg/vrk p.o.) yhdistelmällä. Siirteet otettiin talteen 5 ja 90 päivän kuluttua siirrosta histologiaa ja immunohistokemiaa (PDGF-A, PDGF-B, PDGFR-alfa, PDGFR-beeta, TGF-beeta, TGF-beetaR) varten. FK778:n annosvaste akuuttiin hyljintään tutkittiin 5, 10 ja 20 mg/kg/vrk monoterapiana. Krooniset muutokset pisteytettiin Chronic Allograft Damage Index (CADI) -indeksin (krooninen allograftin vaurioindeksi) mukaisesti.", "FK778 paransi annosriippuvaisesti varhaista siirtoa seurannutta tulehdusreaktiota. FK778:lla ja CNI:llä havaittiin additiivisia vaikutuksia. FK778:n ja CNI:iden yhdistelmähoidossa havaittiin huomattavasti alhaisempia CADI-pistemääriä verrattuna CNI-monoterapiaan. FK778 vähensi myös merkittävästi sekä varhaista että myöhäistä PDGF- ja TGF-beeta-ekspressiota, kun se yhdistettiin CNI:n kanssa.

**Tulos**

Parantaako fK778 fibrogeenisten kasvutekijöiden ilmentymistä siirron jälkeen ja kroonisten hylkimismuutosten kehittymistä rottien munuaisallografeissa?

**Esimerkki 9.3928**

Vakava malaria (SM) liittyy tavallisesti Plasmodium falciparum -infektioon. P. vivaxin osuudesta vakavaan tautiin on saatavilla vain vähän tietoa. On joitakin epidemiologisia viitteitä siitä, että P. vivax tai sekainfektiot suojaavat komplikaatioilta ja kuolemantapauksilta. Suuren sairastuvuusseurannan avulla, joka toteutettiin alueella, jossa nämä neljä lajia esiintyvät rinnakkain, voitiin arvioida SM-tapauksia yhden tai useamman lajin tartunnan saaneiden potilaiden keskuudessa.", "Tämä oli malariarokotteen epidemiologiaa ja arviointia koskevan hankkeen puitteissa toteutettu prospektiivinen kohorttitutkimus. Kaikki oletetut malariatapaukset, jotka esiteltiin kahdessa maaseudun terveydenhuoltolaitoksessa 8 vuoden aikana, tutkittiin ottamalla anamneesi, tekemällä kliininen tutkimus ja tekemällä laboratorioarviointi. SM-tapauksen määritelmä perustui Maailman terveysjärjestön (WHO) kriteereihin, jotka oli mukautettu kyseisiin olosuhteisiin (eli kliininen malariadiagnoosi, johon liittyi suvuton verivaiheen parasitaemia ja viimeaikaiset kohtaukset, kooma, hengitysvaikeudet tai anemia [hemoglobiini < 5 g/dl]). 17 201 oletetusta malariatapauksesta 9537:llä (55 %) oli vahvistettu Plasmodium-parasiittiemia. Näistä 6,2 % (95 %:n luottamusväli [CI] 5,7-6,8 %) täytti SM:n määritelmän, ja suurin osa näistä oli alle 5-vuotiaita lapsia. Tässä ikäryhmässä SM:n osuus oli 11,7 % (10,4-13,2 %) P. falciparum -tartunnoissa, 8,8 % (7,1-10,7 %) P. vivax -tartunnoissa ja 17,3 % (11,7-24,2 %) sekamuotoisissa P. falciparum- ja P. vivax -tartunnoissa. P. vivax SM -infektioissa esiintyi useammin hengitysvaikeuksia kuin P. falciparum -infektioissa (60 % vs. 41 %, p = 0,002), mutta harvemmin anemiaa (19 % vs. 41 %, p = 0,0001).

**Tulos**

Liittyvätkö plasmodium vivax - ja sekainfektiot lasten vakavaan malariaan : prospektiivinen kohorttitutkimus Papua-Uudesta-Guineasta?

**Esimerkki 9.3929**

Hamstereissa ei ole tunnistettu endokannabinoidien signalointijärjestelmää.", "Tutkimme endokannabinoidien signalointijärjestelmän olemassaoloa syyrialaisissa hamstereissa käyttämällä neuroanatomisia, biokemiallisia ja käyttäytymisfarmakologisia lähestymistapoja.", "Kannabinoidireseptoreiden jakauma kartoitettiin ja kalvojen rasvahappoamidihydrolaasin (FAAH) aktiivisuus ja rasvahappoamidien pitoisuudet mitattiin hamsterin aivoista. Kannabinoidien CB1-reseptorin eston ja FAAH:n eston vaikutusta arvioitiin kohotetussa pluslabyrintissä, rota-rod-testissä ja ehdollistamattoman ja ehdollistetun sosiaalisen tappion malleissa.", "Hamsterin aivoissa havaittiin kannabinoidireseptorien tyypillinen heterogeeninen jakautuminen [3H]CP55,940-sitoutumisen ja autoradiografian avulla. FAAH:n estäjä URB597 esti FAAH-aktiivisuutta (IC50 = 12,8 nM) ja kohotti rasvahappoamidien (N-palmitoyylietanoliamiini ja N-oleoyylietanoliamiini) tasoja hamsterin aivoissa. Anandamidipitoisuudet eivät muuttuneet luotettavasti. Kannabinoidiagonisti WIN55,212-2 (1- 10 mg/kg i.p.) aiheutti CB1-välitteistä motorista ataksiaa. CB1:n esto rimonabantilla (5 mg/kg i.p.) aiheutti anksiogeenisen kaltaista käyttäytymistä korotetussa plus- labyrintissä. URB597 (0,1-0,3 mg/kg i.p.) indusoi CB1-välitteisiä anksiolyyttisen kaltaisia vaikutuksia kohotetussa plus- labyrintissä, jotka olivat samanlaisia kuin bentsodiatsepiinin diatsepaamin (2 mg/kg i.p.). Diatsepaami (2-6 mg/kg i.p.) tukahdutti ehdollistetun tappion ilmentymisen, mutta ei hankkimista. Sitä vastoin URB597 (0,3-3,0 mg/kg i.p.) tai rimonabantti (5 mg/kg i.p.) eivät muuttaneet ehdollistamatonta tai ehdollistettua sosiaalista tappiota tai rota-rodin suorituskykyä.

**Tulos**

Muodostaako endokannabinoidisignaalijärjestelmä ahdistuksen kaltaista käyttäytymistä urosmaisilla syyrialaisilla hamstereilla?

**Esimerkki 9.3930**

Analysoimme essentiaalista vapinaa (ET) sairastavilla potilailla histamiini-N-metyylitransferaasi (HNMT) -entsyymin Thr105Ile-polymorfismia, joka on yhteydessä Parkinsonin taudin (PD) riskiin.", "204 ET-potilaan ja 295 sukuun kuulumattoman terveen henkilön vertailuryhmästä peräisin olevasta leukosyytti-DNA:sta selvitettiin nonsynonyyminen HNMT:n Thr105Ile-polymorfismi käyttämällä amplifikaatio- ja restriktio-analyysejä.', 'ET-potilailla havaittiin korkeampaan metaboliseen aktiivisuuteen johtavien homotsygoottisten HNMT 105Thr-genotyyppien suurempi esiintyvyys (p < 0,015), jolla oli tilastollisesti merkitsevä geeniannosvaikutus, verrattuna terveisiin henkilöihin. Nämä havainnot olivat riippumattomia sukupuolesta ja vapinan lokalisaatiosta, mutta HNMT-polymorfismin yhteys on selvempi potilailla, joilla on myöhään alkanut ET (p < 0,007).

**Tulos**

Liittyykö histamiinin N-metyylitransferaasin ei-synonyymi Thr105Ile-polymorfismi essentiaalisen vapinan kehittymisen riskiin?

**Esimerkki 9.3931**

Liman eritys on nenän polypoosin (NP) tunnusmerkki. Kortikosteroidit ovat NP:n ensilinjan hoito, joka pienentää niiden kokoa ja tulehduskomponenttia. Niiden vaikutusta limakalvotuotantoon ei kuitenkaan tunneta hyvin. Tämän (pilotti)tutkimuksen tavoitteena oli tutkia CS:n vaikutusta NP:n mukiiniekspressioon.", "Potilaat satunnaistettiin kontrolliryhmään (n = 9) ja hoitoryhmään (oraalinen prednisoni 2 viikon ajan ja intranasaalinen budesonidi 12 viikon ajan; n = 23). Nenän polypoosia tutkittiin astmaatikoilta, jotka eivät olleet astmaatikkoja (NP; n = 13), aspiriinia sietäviltä (NP-ATA; n = 11) ja aspiriinia sietämättömiltä (NP-AIA; n = 8) astmaatikoilta. Nenän polypoosibiopsiat otettiin ennen (w0) sekä 2 (w2) ja 12 (w12) viikon CS-hoidon jälkeen. Sekretoidut (MUC5AC, MUC5B ja MUC8) ja kalvoon sidotut (MUC1, MUC4) mukiinit (immunohistokemia) ja kalvosolut (Alcian blue-periodihappo Schiff) määriteltiin sekä epiteelistä että rauhasista. Lisäksi arvioitiin nuha ja nenän tukkeutuminen.", "Kohdassa w2 steroidit lisäsivät MUC1:n (70:stä 97,5:een) ja MUC4:n (80:stä 100:aan) pitoisuutta NP-ATA-potilaiden epiteelissä verrattuna lähtötilanteeseen (w0). Kohdassa w12 steroidit vähensivät MUC5AC:tä (40:stä 5:een) ja MUC5B:tä (45:stä 2,5:een) NP-ATA-potilaiden epiteelissä ja rauhasissa verrattuna lähtötilanteeseen. Millään musiinilla ei ollut merkittäviä muutoksia NP-AIA-potilailla. MUC5AC:n ja MUC5B:n ilmentyminen korreloi mukulasolujen ja limakalvosolujen lukumäärän kanssa ja MUC5AC myös rinorrea-pisteytyksen kanssa.

**Tulos**

Lisääkö kortikosteroidihoito kalvoon sidottua, mutta vähentää erittyvän muskiinin ilmentymistä nenän polyypeissä?

**Esimerkki 9.3932**

Masto-soluilla on keskeinen rooli allergisissa ja tulehdussairauksissa. Useissa raporteissa on osoitettu peroksisomaalisen proliferaattorin aktivoidun gammareseptorin (PPARgamma) merkitys syöttösolujen toiminnassa. PPARgamman roolista syöttösolujen erilaistumisessa esiasteista ei kuitenkaan ole raportoitu. Tässä tutkimuksessa selvitimme PPARgamman roolia luuytimestä peräisin olevien syöttösolujen kypsymisen säätelyssä ja terapeuttisia vaikutuksia syöttösoluihin liittyviin sairauksiin, kuten atooppiseen tai kosketusdermatiittiin.", "Käytimme in vitro -soluviljelyjärjestelmää syöttösolujen erilaistamiseksi luuytimen esiasteista käyttäen spesifisiä ligandeja ja PPARgamman lentiviraalivälitteistä lyhyttä hiusneulan RNA:ta sekä in vivo -malleja hiirten ihottumasta.', 'PPARgamma-aktivaatio esti luuytimen esiasteiden kypsymisen sidekudostyyppisiksi syöttösoluiksi (CTMC) GATA-4:n ja GATA-6:n ylössäätelyn kautta, mikä johti histidiinidekarboksylaasin ilmentymisen ja syöttösolujen histamiinipitoisuuden vähenemiseen. Vertailun vuoksi todettakoon, että luuytimen esiasteiden erilaistuminen CTMC-soluiksi nopeutui merkittävästi, kun PPARgamma-ekspressiota vähennettiin lentiviraalivälitteisellä lyhyellä hiusneula-RNA:lla. Peroksisomiproliferaattorireseptorigammaligandin antaminen hiirille esti syöttösolujen kypsymistä, mikä johti atooppisen ja kosketusdermatiitin lieventymiseen kypsien syöttösolujen määrän vähenemisen kautta.

**Tulos**

Estääkö peroksisomeja aktivoivan reseptorin gamma aktivointi allergisiin sairauksiin liittyvän syöttösolujen kypsymisen?

**Esimerkki 9.3933**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida potilaskohtaisia tuloksia ja tyytyväisyyttä hammasimplanttien käyttöön ektodermaalista dysplasiaa sairastavassa väestössä.", "Potilaspohjaiset tiedot kerättiin itsearviointikyselyllä, joka lähetettiin yksityiseen potilassäätiöön kuuluville potilaille ja/tai potilaille, joita oli aiemmin hoidettu valtion klinikalla. Potilaiden tyytyväisyyttä, tuloksia ja mahdollisia komplikaatioita hammasimplanttien käytön yhteydessä arvioitiin standardoidulla kyselyvälineellä.", "Kyselyväline lähetettiin 253:lle potilaalle, joilla oli omien ilmoitusten mukaan ektodermisen dysplasian eri muotoja ja jotka osallistuivat vapaaehtoisesti kansalliseen ektodermisten dysplasioiden säätiöön ja/tai osallistuivat Yhdysvaltain kansallisen hammaslääketieteellisen kraniofakiaalisen tutkimuksen instituutin (National Institute for Dental Craniofacial Research) intramuraaliseen kliiniseen tutkimusohjelmaan, joka käsitteli ektodermista dysplasiaa. Vastauksia saatiin yhteensä 109 (vastausprosentti 43 %). Implanttihoidon päättymisen jälkeinen aika vaihteli 1-23 vuoteen. Tutkimukseen osallistuneista 109:stä 50 % ilmoitti joko implantti- tai proteesikomplikaatiosta implanttihoidon yhteydessä, ja 24 % ilmoitti jonkinlaisesta epäonnistumisesta implanttihoidon yhteydessä. Kuitenkin 91 prosenttia osallistujista ilmoitti olevansa joko tyytyväisiä tai erittäin tyytyväisiä hammasimplantteihin, ja 95 prosenttia ilmoitti, että hoito oli ajan ja kustannusten arvoinen.

**Tulos**

Käsitykset implanttihoidon tuloksista potilailla, joilla on ektodermisen dysplasian oireyhtymä?

**Esimerkki 9.3934**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin ravintoöljyjen vaikutusta lipidikoostumukseen, antioksidanttistatukseen ja tärkeimpien steroidogeenisten entsyymien aktiivisuuteen kiveksissä.", "Neljäkymmentä Wistar-rottia jaettiin satunnaisesti yhteen neljästä ryhmästä (n = 10), joita ruokittiin 60 päivän ajan samalla perusruokavaliolla ja eri lipidilähteillä kaupallisina öljyinä: soijapavulla, oliivilla, kookospähkinällä tai viinirypäleen siemenillä. Uhrauksen jälkeen määritettiin kivesten lipidit ja rasvahappokoostumus, vapaiden radikaalien biomarkkerit, antioksidanttitasot, hormonit ja steroidogeeniset entsyymit.", "Ruokavalioiden lipidikoostumus aiheutti merkittäviä muutoksia neutraalien/fosfolipidien, vapaan/esteröidyn kolesterolin ja plasmalogeenin osuudessa. Näiden lipidien rasvahappomallit muuttuivat myös voimakkaasti, mikä vaikutti kaksoissidosindeksiin. Löysimme myös läheisen korrelaation ruokavalion tyypin ja vapaiden radikaalien muodostumisen välillä. Hapetusstressi kiveksissä oli suurempi rypsiöljyllä täydennetyllä ruokavaliolla ja väheni muilla ruokavalioilla tässä järjestyksessä: soijaöljy > oliiviöljy > kookosöljy. Oliiviöljy- ja kookosöljyruokavaliolla ruokituilla eläimillä oli korkeimmat kivesten antioksidanttien pitoisuudet, minkä lisäksi niiden testosteronipitoisuudet ja 3beta- tai 17beta-hydroksisteroididehydrogenaasientsyymien pitoisuudet olivat merkittävästi korkeammat.

**Tulos**

Muokkaavatko ravinnon lipidit redox-homeostaasia ja steroidogeenistä tilaa rotan kiveksissä?

**Esimerkki 9.3935**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, selittävätkö uudet sydän- ja verisuonitautien (CVD) riskitekijät perifeerisen valtimotaudin (PAD) suurta esiintyvyyttä afroamerikkalaisten keskuudessa.", "Afroamerikkalaisilla on valkoihoisiin verrattuna enemmän PAD:tä, ja tämä yhteys ei selity perinteisillä CVD-riskitekijöillä. On epävarmaa, missä määrin uudet CVD-riskimerkit voivat selittää suuremman esiintyvyyden.", "San Diegon väestötutkimukseen sisältyvässä tapaus-verrokkitutkimuksessa tehtiin sisäkkäinen tapaus-verrokkitutkimus. Tutkimuksessa arvioitiin 104 henkilöä, joilla oli PAD, ja 164 iän ja sukupuolen suhteen vastaavaa kontrollihenkilöä, jotka olivat suuren julkisen yliopiston työntekijöitä ja osallistuivat perifeeristen valtimoiden ja laskimoiden sairauksia koskevaan tutkimukseen. Mitattiin yhdeksän uutta CVD-riskitekijää (homokysteiini, lipoproteiini (a), C-reaktiivinen proteiini, fibrinogeeni, tuumorinekroositekijä-alfa, von Willebrand-tekijä, protrombiinifragmentti 1-2, D-dimeeri ja plasmiinivasta-aine). Monimuuttujaisella logistisella regressiolla arvioitiin, heikensivätkö nämä uudet tekijät afroamerikkalaisen rodun ja PAD:n välistä yhteyttä ja oliko olemassa erilaista etnistä alttiutta uusille tekijöille.", "Afroamerikkalaisilla oli 3-kertaisesti korkeampi todennäköisyys sairastua PAD:hen iän ja sukupuolen suhteen vastaavissa malleissa (odds ratio [OR] 3.1; 95 %:n luottamusväli [CI] 1,5-6,4; p < 0,01), ja tämä yhteys lieveni hieman, kun perinteiset (OR 2,4; 95 %:n CI 0,9-6,1; p = 0,06) ja uudet CVD-riskimerkit (OR 1,9; 95 %:n CI 0,7-4,7; p = 0,18) otettiin huomioon. Uusista tekijöistä heikentyminen johtui pääasiassa fibrinogeenista ja lipoproteiini (a):sta. Uusien CVD-riskimarkkereiden välisiä vuorovaikutuksia ei havaittu (molempien vuorovaikutuksen p-arvot > tai = 0,24).

**Tulos**

Selittävätkö uudet sydän- ja verisuonitautien riskitekijät kokonaan perifeerisen valtimotaudin suuremman esiintyvyyden afroamerikkalaisilla . San Diegon väestötutkimus?

**Esimerkki 9.3936**

Pichia stipitis -ksyloosireduktaasia (Ps-XR) on käytetty sellaisten Saccharomyces cerevisiae -kantojen suunnitteluun, jotka pystyvät fermentoimaan ksyloosia. Yksi esimerkki on ksyloosia kuluttava teollinen S. cerevisiae -kanta TMB3400, joka rakennettiin ilmentämällä P. stipitis -ksyloosireduktaasia ja ksylitolidehydrogenaasia sekä yliekspressoimalla endogeenista ksyluloosakinaasia teollisessa S. cerevisiae -kannassa USM21.', "Tässä tutkimuksessa osoitamme, että TMB3400-kanta ei ainoastaan muunna ksyloosia, vaan se myös kestää paremmin lignoselluloosahydrolysaattia anaerobisen panosfermentaation aikana ja sen in vitro HMF:n ja furfuraalin pelkistämisaktiivisuus on kolme kertaa suurempi kuin kontrollikannalla USM21. Käyttämällä laboratoriokantoja, jotka tuottavat erilaisia Ps-XR-pitoisuuksia, vahvistamme, että Ps-XR kykenee vähentämään HMF:ää sekä in vitro että in vivo. Ps-XR:n yliekspressio lisää in vivo HMF:n muuntumisnopeutta noin 20 prosenttia, mikä parantaa hiivan sietokykyä HMF:ää kohtaan. Ps-XR:n puhdistaminen edelleen osoittaa, että HMF on entsyymin substraatti-inhibiittori.

**Tulos**

Auttaako pichia stipitis -ksyloosireduktaasi lignoselluloosahydrolysaatin myrkyttömyyttä vähentämällä 5-hydroksimetyyli-furfuraalia ( HMF )?

**Esimerkki 9.3937**

Ihmisen sporadisessa kolorektaalisyövässä (CRC) esiintyy muutoksia geenien pilkkomisessa, ja ne voivat vaikuttaa kasvaimen etenemiseen. K-ras-proto-onkogeeni koodaa kahta spliisivarianttia, K-ras 4A:ta ja 4B:tä, ja K-rasin aktivoivat mutaatiot, jotka vaikuttavat yhdessä molempiin isomuotoihin, ovat yleisiä CRC:ssä. Aiemmissa tutkimuksissa on todettu, että sekä K-ras-onkogeenin että K-ras-proto-onkogeenin pilkkoutuminen on muuttunut CRC:ssä K-ras 4B:n hyväksi. Tässä tutkimuksessa tutkittiin, voiko K-ras 4A -proto-onkoproteiini estää kasvainten kehittymistä ilman sen onkogeenistä alleelia. Tutkimuksessa käytettiin ApcMin/+ (Min) -hiirtä, joka kehittää spontaanisti suolistokasvaimia, joissa ei ole K-ras-aktivoivia mutaatioita, ja K-rastmDelta4A/tmDelta4A -hiirtä, joka voi ilmentää vain K-ras 4B -liitosmuunnosta. Tällä tavoin verrattiin ohutsuolen tumorigeneesiä ApcMin/+, K-ras+/+ ja ApcMin/+, K-rastmDelta4A/tmDelta4A -hiirten välillä, jotka voivat ilmentää ja jotka eivät voi ilmentää K-ras 4A -proto-onkoproteiinia.", "K-ras-liitosmuunnosten suhteelliset ilmentymistasot normaaleissa ohutsuolessa ja ohutsuolen kasvaimissa kvantifioitiin reaaliaikaisella RT-qPCR-analyysillä. Tuotettiin sisäsiittoisia (C57BL/6) ApcMin/+, K-ras+/+ ja ApcMin/+, K-rastmDelta4A/tmDelta4A -hiiriä ja genotyypit vahvistettiin PCR-analyysillä. Kantojen eloonjäämistä verrattiin Mantel-Haenszelin testillä ja kasvainten määrää ja pinta-alaa Studentin t-testillä ulkoisesti terveillä hiirillä noin 106 ja 152 päivän iässä. Koodonien 12, 13 ja 61 DNA-sekvensointi suoritettiin sen varmistamiseksi, että suolistokasvaimissa ei ollut K-ras-aktivoivaa mutaatiota.", "K-ras 4A -transkripti muodosti noin 50 prosenttia K-ras:sta, joka ilmentyi sekä villityyppi- että Min-hiirten ohutsuolessa. Min-hiirten ohutsuolen kasvaimissa K-ras 4B -transkriptin ilmentyminen oli lisääntynyt, mutta K-ras 4A -transkriptin tasoissa ei ollut merkittävää muutosta. Min-hiiristä ja yhdistelmämutantti-Min-hiiristä saaduissa 27 suolistokasvaimessa ei havaittu K-ras-aktivaatiomutaatioita. K-Ras 4A:n puute ei vaikuttanut hiirten eloonjäämiseen, kasvainten määrään, kokoon tai histopatologiaan.

**Tulos**

Vaikuttaako pro-apoptoottinen K-Ras 4A -proto-onkoproteiini kasvainten syntyyn ApcMin/+ hiiren ohutsuolessa?

**Esimerkki 9.3938**

Viimeaikainen tupakointi on todettu tuberkuloosin riskitekijäksi, ja kahdessa tutkimuksessa, joissa on tutkittu tupakoinnin yhteyttä tuberkuloosin uusiutumiseen hoidon päättymisen jälkeen, saatiin ristiriitaisia tuloksia (eikä sekoittavia tekijöitä ollut kontrolloitu). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia tuberkuloosin uusiutumisen riskitekijöitä, ja siinä painotettiin tupakointia.", "Vastadiagnosoitujen tuberkuloositapausten kohorttia seurattiin siitä lähtien, kun heidät kotiutettiin hoidon päättymisen jälkeen (vuosina 2001-2003), lokakuuhun 2006 asti, ja tuberkuloosin uusiutuminen todettiin kyseisenä aikana. Uusiutuneeksi tuberkuloositapaukseksi määriteltiin potilas, joka aloitti toisen hoidon seurannan aikana.", "Tupakointi (OR 2,53, 95 % CI 1,23-5,21) ja asuminen alueella, jolla ei toteutettu perheiden terveysohjelmaa (OR 3,61, 95 % CI 1,46-8,93), liittyivät itsenäisesti tuberkuloosin uusiutumiseen.

**Tulos**

Lisääkö tupakointi tuberkuloosin uusiutumisriskiä onnistuneen tuberkuloosihoidon jälkeen?

**Esimerkki 9.3939**

Mykofenolihappo (MPA) glukuronidoituu ensisijaisesti uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasientsyymien (UGT) 1A9 ja 1A8 avulla. Nämä entsyymit ovat erittäin polymorfisia, mikä johtaa matalaan aktiivisuuteen ja korkeaan ilmentymiseen. Oletimme, että UGT1A9:n ja 1A8:n polymorfismit voivat muuttaa MPA:n farmakokinetiikkaa munuaisensiirron yhteydessä.", "Sata seitsemäntoista munuaisen (n = 93), haiman (n = 11) tai samanaikaisen munuais- ja haimansiirron (SPK) (n = 13) vastaanottajaa, joille oli tehty siirto, tutkittiin UGT1A9:n ja UGT1A8:n polymorfismien vaikutusta MPA:n annoskorjattuihin läpimittapitoisuuksiin. Yksilöille määritettiin UGT1A8- ja UGT1A9-polymorfismien genotyypit (1A8\*2, 1A8\*3, 1A9\*3, 1A9-275 ja 1A9-2152). Lineaarista regressiota käytettiin UGT-polymorfismien vaikutuksen arvioimiseksi yksilön keskimääräiseen MPA-annoskorjattuun läpimurtopitoisuuteen kalsiinireiinin estäjän mukaan ja ilman sitä. Moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi suoritettiin keskimääräisen MPA-annoskorjatun läpimurtopitoisuuden ja iän, sukupuolen, UGT-genotyypin (1A8\*2, 1A8\*3, 1A9\*3, 1A9-275, 1A9-2152), seerumin albumiinin, hemoglobiinin (Hgb), hematokriitin (HCT), maksan transaminaasien (AST, ALT), seerumin kreatiniinin ja bilirubiinin välisen riippuvuuden arvioimiseksi.", "Mykofenolihapon annoskorjatut läpimurtopitoisuudet olivat 60 % korkeammat UGT1A8\*2:n heterotsygoottisilla tai homotsygoottisilla koehenkilöillä kuin niillä, joilla oli villityyppi (p = 0,02); tämä vaikutus oli kuitenkin riippuvainen samanaikaisesta kalsineuriininestäjästä. Kun koehenkilöt ryhmiteltiin kalsineuriinin estäjän statuksen mukaan, UGT1A8\*2-vaikutus oli ilmeinen vain takrolimuusiryhmässä (p < 0,01). Mykofenolihapon annoskorjatut läpimurtopitoisuudet olivat 70 % pienemmät UGT1A9 -275T>A/-2152 C>T-polymorfismin kantajilla, jotka saivat siklosporiinia (p < 0,01). UGT1A9 -275T>A/-2152C>T-polymorfismilla ei ollut vaikutusta takrolimuusiryhmässä.

**Tulos**

Muuttuuko UGT-polymorfismien farmakogeneettinen vaikutus mykofenolaattiin kalsiineuriinin estäjillä?

**Esimerkki 9.3940**

Pysyvä kooma on yleinen löydös sydänpysähdyksen jälkeen, ja sillä on syvällisiä eettisiä ja taloudellisia vaikutuksia. On näyttöä siitä, että terapeuttinen hypotermia parantaa näiden potilaiden neurologisia tuloksia. Tässä analyysissä tutkimme, vaikuttaako terapeuttinen hypotermia tehohoitoyksikön (ICU) oleskelun pituuteen ja hengityskoneen käyttöaikaan sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen jälkeen eloonjääneillä potilailla.", "Lääketieteellisessä teho-osastossamme tehtiin prospektiivinen havainnointitutkimus, johon sisältyi historiallisia kontrolleja. Tutkimukseen otettiin mukaan 52 peräkkäistä potilasta (keski-ikä 62,6 vuotta, 43 miestä, 34 kammiovärinää), joille oli tehty terapeuttinen hypotermia sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen jälkeen. Heitä verrattiin historialliseen kohorttiin (n = 74, mediaani-ikä 63,8 vuotta, 53 miestä, 43 kammiovärinää), jota hoidettiin hypotermiahoitoa edeltävänä aikana. Kaikki potilaat saivat samaa standardihoitoa. Neurologiset tulokset arvioitiin Pittsburghin aivojen suorituskykyluokan (CPC) pistemäärän avulla. Käytettiin univariaattisia analyysejä ja moninkertaisia regressiomalleja.", "Eloonjääneillä havaittiin, että terapeuttinen hypotermia ja taudin lähtötason vaikeusaste (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II [APACHE II] score) vaikuttivat molemmat merkitsevästi teho-osastolla oloon ja hengityskoneessaoloaikaan (kaikki P < 0,01). Teho-osastojakso oli lyhyempi niillä eloonjääneillä, jotka saivat terapeuttista hypotermiaa (mediaani 14 vuorokautta [interkvartiiliväli (IQR) 8-26] verrattuna 21 vuorokauteen [IQR 15-30] kontrolliryhmässä; P = 0,017). Teho-osastollaoloaika ja aika hengityskoneessa olivat pidempiä potilailla, joilla oli CPC 3 tai 4, verrattuna potilaisiin, joilla oli CPC 1 tai 2 (P = 0,003 ja P = 0,034). Kaplan-Meierin analyysi osoitti, että hypotermiaryhmässä yhden vuoden eloonjäämisen todennäköisyys oli parempi kuin kontrolliryhmässä (log-rank-testi P = 0,013).

**Tulos**

Lyhentääkö lievä terapeuttinen hypotermia sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen jälkeen eloonjääneiden teho-osastollaoloaikaa verrattuna historialliseen kontrolliryhmään?

**Esimerkki 9.3941**

Tapahtumailmoitusten ja muiden haittatapahtumien tunnistamismenetelmien pätevyys ja hyödyllisyys on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin vertailemaan viittä menetelmää yleislääketieteen alalla.", "Viiden yleislääkärin prospektiivisessa havainnointitutkimuksessa sovellettiin ja vertailtiin viittä menetelmää. Nämä viisi menetelmää olivat lääkärin ilmoittamat haittatapahtumat, apteekkihenkilökunnan ilmoittamat haittatapahtumat, potilaiden kokemukset haittatapahtumista, satunnaisotoksen arviointi sairauskertomuksista ja kaikkien kuolleiden potilaiden arviointi.", "Näillä menetelmillä tunnistettiin yhteensä 68 tapahtumaa.", "Yhteensä 68 tapahtumaa. Potilaskyselyssä oli eniten tapahtumia ja apteekkikertomuksissa vähiten. Menetelmien välillä ei havaittu päällekkäisyyttä. Potilaskyselyssä oli eniten tapahtumia ja apteekkikertomuksissa vähiten.

**Tulos**

Tarvitaanko menetelmien yhdistelmää haittatapahtumien tunnistamiseksi yleislääkärin vastaanotolla : prospektiivinen havainnointitutkimus?

**Esimerkki 9.3942**

Hypertrofiseen kardiomyopatiaan (HCM) liittyy sydänlihaksen arpeutumista ja kammiotakykardiaa (VT). Sydämen magneettikuvauksella (CE-CMR) voidaan kvantifioida sydänlihaksen arpia, ja arpikuvantamista on dokumentoitu HCM-potilailla. Tutkimme HCM-potilaiden sydänlihasarven arviointia CE-CMR:llä ja sen korrelaatiota todettuun VT:hen.", "Tunnistettiin 25 HCM-potilasta (keski-ikä 54 +/- 8 vuotta), joille tehtiin CE-CMR, ja kliiniset tiedot saatiin sairauskertomuksen tarkastelusta. LV-toiminnan parametrit laskettiin kinokuvantamisesta, ja sydänlihaksen arpi arvioitiin gadoliniumin antamisen jälkeisellä viivästyneellä tehostumiskuvantamisella.", "Sydänlihaksen arpi havaittiin 16 potilaalla (64 %), ja sen keskimassa oli 9 +/- 15 g. Arpi oli paikoittainen, keskellä sydänlihasta ja se sijaitsi basaalisessa anteroseptumissa ja RV:n lisäysalueilla. Arpia esiintyi HCM:n septaalisissa, apikaalisissa ja konsentrisissa muunnoksissa. Arpimassa korreloi sekä LV:n massan (r2 = 0,74) että LV:n seinämän maksimipaksuuden (r2 = 0,42) kanssa. VT:tä esiintyi 32 %:lla potilaista, ja siihen liittyi sekä lisääntynyt arpimassa että lisääntynyt seinämänpaksuus verrattuna ei-VT-potilaisiin (21 +/- 22 g vs. 4 +/- 6 g ja 2,4 +/- 0,5 cm vs. 1,8 +/- 0,5 cm, p < 0,05). LV:n koko ja toiminta olivat samankaltaisia potilailla, joilla oli ja joilla ei ollut VT:tä. Arpimassa >7 g ennusti VT:n esiintymistä herkkyydellä 75 % ja spesifisyydellä 82 %.

**Tulos**

Liittyykö sydämen magneettikuvauksessa havaittu sydänlihasarpi kammiotakykardiaan hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.3943**

Solukalvojen lipidilauttojen eheys on tärkeää signaalinsiirron kannalta.", "Määrittää beetaglykolipidien erilaiset vaikutukset luonnollisten T-tappajasolujen (NKT) lipidilauttojen koostumukseen ja flotilliini-2:n, leukosyytti-spesifisen proteiinityrosiinikinaasin (Lck) ja STAT1:ään liittyvien reittien ilmentymistasoon.', 'Glykolipidien vaikutukset määritettiin lauttadomeenien koostumusanalyysillä, lauttagangliosidin GM1:n FACS-analyysillä ja lauttojen paikkauksen fluoresenssimikroskopialla. Immuuniympäristön vaikutusten arvioimiseksi glykolipidien aiheuttamaan lipidilauttojen muutokseen hepatiitti indusoitiin suonensisäisellä konkanavaliini A:n (ConA) injektiolla hiirille, joita hoidettiin erilaisilla glykolipideillä.", "Beetaglukosyyliseramidin, beetalakosyyliseramidin ja näiden yhdistelmän antaminen muutti merkittävästi GM1:n pitoisuutta lymfosyyttikalvoissa ympäristöstä riippuvalla tavalla. Näihin vaikutuksiin liittyi flotilliini-2:n, Lck:n ja STAT1:n muuttuneet ilmentymistasot sekä maksansisäisen CD8+-lymfosyyttien kiinnittymisen merkittävä väheneminen ja ConA:n aiheuttaman hepatiitin lieventyminen. Alfa-glykolipidien antaminen ei saanut aikaan samanlaisia vaikutuksia.

**Tulos**

Liittyykö solunsisäisen koneiston modulaatio beetaglykolipideillä NKT-lipidisäiliöiden muuttumiseen ja konkanavaliinin aiheuttaman hepatiitin paranemiseen?

**Esimerkki 9.3944**

Unihäiriöinen hengitys on yhdistetty suurentuneeseen riskiin sairastua sepelvaltimotautiin. Tietoja unihäiriöisen hengityksen vaikutuksista sydäninfarktin kuolemantapauksiin ja ennusteeseen on vähän. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään kuorsauksen ja akuutin sydäninfarktin jälkeisen kuolemantapauksen ja kuolleisuuden mahdollista yhteyttä. RAKENNE, ASETUKSET, POTILAAT JA MITTAUKSET: Tässä tutkimuksessa otimme mukaan 1660 ensimmäistä akuuttia sydäninfarktitapausta ja tarkastelimme itse tai sukulaisten ilmoittaman voimakkaan kuorsauksen vaikutusta tapauksen fataliteettiin ja ennusteeseen. Keskimääräinen seuranta-aika oli 8 vuotta, SD = 262 päivää.", "Kuorsauksen ja kuolleisuuden välinen yhteys vaihteli ajan myötä, ja yhteys oli vahva ensimmäisten 28 päivän aikana infarktin jälkeen, mutta ei myöhemmin seurannan aikana. Verrattuna niihin, joilla ei koskaan ollut voimakasta kuorsausta, satunnaisesti ja säännöllisesti voimakkaasti kuorsaavilla oli 2,04 (95 prosentin luottamusväli 1,50-2,79) ja 3,30 (95 prosentin luottamusväli 2,37-4,58) riskisuhde kuolleisuuteen 28 ensimmäisen päivän aikana sen jälkeen, kun ikä, sukupuoli, lihavuus, diabetes- ja verenpainetautihistoria, fyysinen aktiivisuus, tupakointi ja koulutus oli otettu huomioon. Kuorsauksen ja uuden sydäninfarktin, aivohalvauksen tai sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman sairaalahoidon välillä ei ollut yhteyttä seurannan aikana.

**Tulos**

Onko runsas kuorsaus riskitekijä, joka lisää kuolemantapauksia ja huonoa lyhyen aikavälin ennustetta ensimmäisen akuutin sydäninfarktin jälkeen?

**Esimerkki 9.3945**

Obstruktiivista uniapneaa (OSA) ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden pitkän aikavälin ennuste on huono. Ei tiedetä, onko sepelvaltimoiden verenkierron (CBF) vaste OSA:lle sopiva sydänlihaksen metabolisiin vaatimuksiin. Siksi CBF:ää arvioitiin OSA:n aikana ennen ja jälkeen sepelvaltimoiden endoteelin toimintahäiriön kehittymisen.', 'University Hospital Animal Laboratory.', 'Newborn lambs.', 'Lambs was surgically instrumented instrumented for invasive hemodynamic monitoring and sleep-wake EEG recordings. Lampaille asetettiin trakeostomia ylähengitysteiden hallitsemiseksi ja OSA:n mallintamiseksi unen aikana. Sepelvaltimon endoteelin toimintahäiriö luotiin lipopolysakkaridi-infuusioilla (LPS). CBF-vaste OSA:n aikana arvioitiin ja sitä verrattiin sydänlihaksen työn (nopeus-painetuotos [RPP]), O2-saturaation ja aivokuoren herätyksen muutoksiin ennen ja jälkeen LPS-infuusioiden.", "OSA:n aikana CBF kasvoi 8,6 % +/- 2,4 % lähtötasosta ennen LPS:ää ja 8,8 % +/- 1,9 % LPS:n jälkeen, ja se saavutti huippunsa hengitystapahtuman päättymisen jälkeen. Ennen LPS:ää CBF:n muutos hengityksen jälkeen korreloi itsenäisesti RPP:n muutoksen (R2 = 0,50), SpO2-minimin (R2 = 0,11) ja kortikaalisen herätyksen (R2 = 0,04) kanssa (P < 0,01, eteenpäin asteittainen regressioanalyysi). LPS:n jälkeen ainoa CBF:n ennustaja oli O2-dekyllästysaste (R2 = 0,14, P < 0,05).

**Tulos**

Eroaako sepelvaltimoiden verenkierto sydänlihaksen työstä obstruktiivisen uniapnean aikana endoteelin toimintahäiriön yhteydessä?

**Esimerkki 9.3946**

HIV-potilailla glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt näyttävät olevan erittäin aktiivisen antiretroviraalisen hoidon (HAART) sivuvaikutuksia, joita lihavuus, vatsan rasvakertymä ja perinnöllinen taipumus sairastua diabetes mellitukseen saattavat edistää. Tutkimuksemme tavoitteena oli tunnistaa potilaat, joilla on suuri riski glukoosiaineenvaihdunnan poikkeavuuksiin, ottaen huomioon HAART-valmiste, perinnöllinen alttius DM:lle ja antropometriset parametrit.", "Plasman glukoosi, insuliini, c-peptidi ja insuliiniresistenssi (homeostaasimalliarviointi, HOMA) määritettiin 44:ltä HIV-potilaalta [16:lta, jolla ei ollut HAART-valmistetta, 19:ltä, jolla oli proteaasinestäjiä (PI), 9:ltä, jolla ei ollut PI:tä (ei-PI)] ja 11:ltä terveeltä henkilöltä. Glukoosin sietokyky määritettiin vakiomenetelmillä. Kehon painoindeksi (BMI), triceps-ihon poimun paksuus ja vyötärönympärys mitattiin ja vyötärö-lonkka-suhde laskettiin. Perinnöllinen alttius sairastua DM:ään arvioitiin kyselylomakkeella.", "Heikentynyttä paastoglukoosia havaittiin 28 prosentilla HAART-hoitoa saaneista potilaista (21 prosentilla PI:tä saaneista, 7 prosentilla ei-PI:tä saaneista), 13 prosentilla HAART-naivoista, mutta ei yhtään terveillä kontrolleilla. 58 prosentilla PI-hoitoa saaneista, 44 prosentilla ei-PI-hoitoa saaneista, 38 prosentilla HAART-hoitoa saaneista ja yhdelläkään terveistä kontrolleista ei ollut HOMA-indeksiä > 2,5, mikä osoittaa insuliiniresistenssiä. HAART-hoitoa saaneiden potilaiden paastoglukoosipitoisuudet olivat huomattavasti korkeammat (PI: 97 +/- 11 mg/dl, p = 0,048; ei-PI: 109 +/- 58 mg/dl, p = 0,009) verrattuna terveisiin kontrolleihin (72 +/- 8 mg/dl). HOMA-indeksi oli korkeampi PI-hoitoa saaneilla potilailla (3,74 +/- 3,08) kuin HIV-negatiivisilla kontrolleilla (0,95 +/- 0,28, p = 0,018). HAART-hoidon kesto (p = 0,045), ylipaino ja perinnöllinen alttius sairastua DM:ään (p = 0,017) vaikuttivat merkittävästi PI-hoitoa saavien paastoglukoosiin. Vyötärön ympärysmitta vaikutti c-peptidin (p = 0,046) pitoisuuteen näillä potilailla.

**Tulos**

Onko proteaasinestäjillä hoidetuilla ylipainoisilla HIV-potilailla, joilla on vatsan rasvajakauma, suuri riski glukoosiaineenvaihdunnan poikkeavuuksiin - syy glykeemiseen kontrolliin?

**Esimerkki 9.3947**

URL-osoitteiden (Uniform Resource Locator) rappeutuminen tai "linkkien mätäneminen" on ollut vuosia kasvava huolenaihe biolääketieteen alalla. Tässä asiakirjassa käsitellään tätä kysymystä tarkastelemalla MEDLINE-abstrakteissa julkaistujen URL-osoitteiden tilaa, määrittämällä niiden nykyinen saatavuus ja arvioimalla URL-osoitteiden rappeutumista näissä tietueissa vuosina 1994-2006. Tarkastelimme myös URL-osoitteen antamia tietoja selvittääksemme, onko se asiayhteys, johon kirjoittaja viittasi kirjoittaessaan artikkelia, sama kuin URL-osoitteessa tällä hetkellä saatavilla oleva tieto. Lopuksi määritimme, mitkä URL-linkkien säilyttämiseksi suositellut dokumentoidut menetelmät ovat saaneet hyväksynnän kirjoittajien ja kustantajien keskuudessa.", "National Library of Medicinen XML-muodossa olevia MEDLINE-tietueita vuosilta 1994-2006 käsiteltiin ja saatiin 10 208 URL-osoitetta. Niitä käytettiin kerran päivässä satunnaisina ajankohtina 30 päivän ajan. Otsikoista ja tiivistelmistä etsittiin myös arkistointityökaluja, kuten WebCite, Persistent URL (PURL) ja Digital Object Identifier (DOI).", "Tulokset osoittivat, että URL-osoitteiden keskimääräinen pituus vaihteli 13:sta 425 merkkiin ja keskimääräinen pituus oli 35 merkkiä [keskihajonta (SD) = 13,51; 95 prosentin luottamusväli (CI) 13,25-13,77]. Yleisimmät ylätason verkkotunnukset olivat ".org" ja ".edu", kummankin 34 prosenttia. Noin 81 prosenttia URL-osoitteista oli käytettävissä 90-100 prosenttia ajasta, mutta vain 78 prosenttia näistä sisälsi MEDLINE-tietueessa mainitut tiedot. "Kuolleita" URL-osoitteita oli 16 prosenttia kaikista URL-osoitteista. Lopuksi arkistointivälineen käyttöä koskeva tutkimus osoitti, että sen käyttöönoton jälkeen vuonna 1998 vain 519 kaikista tarkastetuista tiivistelmistä oli sisällyttänyt DOI-osoitteet MEDLINE-tiivistelmiinsä.

**Tulos**

Onko MEDLINE-tiivistelmissä esiintyvästä URL-osoitteen (Uniform Resource Locator) hajoamisesta ja sen lieventämistoimenpiteistä tehty päivitys?

**Esimerkki 9.3948**

Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, miten muutokset kipuun liittyvissä uskomuksissa ja selviytymisreaktioissa ovat yhteydessä muutoksiin kivun häiritsevyydessä ja psykologisessa toiminnassa henkilöillä, joilla on selkäydinvamma ja kipu. Näiden muuttujien pitkittäismuutosten mittaamiseksi vastaajat täyttivät kyselyn, joka sisälsi mittauksia kivun voimakkuudesta, kivun häiritsevyydestä ja psykologisesta toimintakyvystä sekä erityisistä psykososiaalisista muuttujista (kipuun liittyvät uskomukset, selviytyminen ja sosiaalinen tuki), ja täyttivät saman kyselyn 6 kuukautta myöhemmin; analyyseihin otettiin mukaan vain henkilöt, jotka ilmoittivat kivusta molempina ajankohtina (n = 40). Myös demografisia ja vammoihin liittyviä muuttujia arvioitiin, mutta millään niistä ei havaittu olevan merkittävää yhteyttä toimintakyvyn muutoksiin. Katastrofisoinnin muutokset ja usko omaan kykyyn hallita kipua liittyivät kumpikin merkitsevästi lopputulosmuuttujien muutoksiin: Suurempi kivun häiritsevyys ja huonompi psykologinen toimintakyky. Muutokset erityisissä selviytymisstrategioissa ja sosiaalisessa tuessa eivät ennustaneet muutoksia kivussa, häiriöissä tai psykologisessa toimintakyvyssä. Nämä havainnot tukevat SCI:tä sairastavien henkilöiden kivun biopsykososiaalista mallia. Interventiotutkimukset, jotka kohdistuvat maladaptiivisiin kipuun liittyviin uskomuksiin ja katastrofointiin, voivat auttaa tunnistamaan näiden suhteiden kausaalisen luonteen ja voivat parantaa SCI:n kivun monialaista hoitoa.

**Tulos**

Ennustavatko kivun katastrofisointi ja uskomukset muutoksia kivun häiritsevyydessä ja psykologisessa toimintakyvyssä selkäydinvammaisilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.3949**

Terveysolot kehittyvät jatkuvasti erityisesti kehitysmaissa, mutta Malesian alkuperäisväestön terveydentilasta tiedetään vain vähän. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään maan neljän alkuperäisväestön nykyistä terveydentilaa, sillä ne on suurelta osin jätetty terveydenhuollon kehityksen ulkopuolelle.", "Osallistujat rekrytoitiin Temuanin, Jehain, Kensiun ja Bidayuhin alkuperäisväestöryhmistä Malesian niemimaan ja Sarawakin alueelta. Terveysparametrit, kuten painoindeksi (BMI), verenpaine, verensokeri ja kokonaiskolesteroli, mitattiin vakiintuneilla menetelmillä. Malondialdehydin (MDA) ja rautaa pelkistävän antioksidanttivoiman (FRAP) pitoisuudet mitattiin oksidatiivisen stressin tilan arvioimiseksi. Verikalvot tutkittiin mikrobi- tai loisinfektioiden varalta, ja leukosyyttien erotuslaskenta suoritettiin.", "Temuanien ja bidayuhien, jotka ovat kaupungistuneempia, keskimääräinen ruumiinpaino, painoindeksi ja kokonaiskolesteroli olivat merkitsevästi korkeammat (p<0,05), ja lihavuuden ja hyperkolesterolemian esiintyvyys oli suurempi. Maaseudulla asuvilla Kensiuilla ja Jehailla todettiin alhaiset kolesteroliarvot, kohonnut eosinofiilien määrä ja kohonnut kokonais-IgE, jotka viittaavat infektioiden tai allergioiden aiheuttamiin immuunivasteisiin. Kensiuilla oli korkeammat FRAP- ja matalammat MDA-pitoisuudet, kun taas Temuanilla oli päinvastoin. Tämä viittaa vähäisempään hapetusstressiin Kensiussa verrattuna Temuaniin. FRAP- ja MDA-tasojen odotettu korrelaatio iän kanssa oli ilmeinen Jehaissa.

**Tulos**

Onko Malesian alkuperäisväestön yleinen terveydentila päivitetty?

**Esimerkki 9.3950**

Surviviini on anti-apoptoottinen proteiini, jota on hiljattain ehdotettu niveltuhoa ennustavaksi merkkiaineeksi aikuisten nivelreumassa. Arvioimme solunulkoisen surviviinin esiintymistä juveniilia idiopaattista niveltulehdusta (JIA) sairastavilla potilailla.", "Surviviinipitoisuuksia arvioitiin ELISA-testillä 46 JIA-potilaan ja iän ja sukupuolen suhteen samankaltaisten kontrolliryhmien (n=46) verenkierrossa, joilla ei ollut tulehdussairautta. Surviviinipitoisuuksia analysoitiin nivelsairauden puhkeamistyypin ja aktiivisuuden suhteen. Tulehduksen voimakkuutta ja ruston vaihtuvuutta mitattiin IL-6:n, seerumin amyloidi A -proteiinin (SAA) ja ruston oligomeerisen matriisiproteiinin (COMP) pitoisuuksina.", "Solunulkoisen surviviinin pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat JIA:ssa kuin kontrolleissa (p=0,0002). Korkeat surviviinipitoisuudet (yli kontrollien keskiarvon + 2SD) havaittiin 8/46 (17 % JIA-potilaista). Korkea surviviinin ilmentyminen liittyi polyartikulaariseen alkamiseen, niveltulehduksen aktiiviseen vaiheeseen. Sitä vastoin survivin ei ollut yhteydessä IL-6:n, SAA:n eikä COMP:n tasoihin.

**Tulos**

Osoittaako verenkierrossa oleva surviviini juveniilin idiopaattisen niveltulehduksen vakavaa kulkua?

**Esimerkki 9.3951**

Tavallisiin luovuttajiin verrattuna sydänkuoleman jälkeen luovutetuista munuaisista saaduissa munuaisissa esiintyy enemmän viivästynyttä siirteen toimintaa (DGF), ja DCD-maksoissa esiintyy enemmän sappitieiskemiaa, siirteen menettämistä ja huonompaa potilaan selviytymistä. Nykykäytäntö rajoittaa näiden elinten käyttöä sen perusteella, kuinka kauan luovuttajan poistumisesta asystoleen kuluu aikaa, mutta tätä tukevat tiedot ovat puutteellisia. Oletimme, että luovuttajan ekstubaation jälkeiset parametrit, mukaan lukien hemodynaamisen epävakauden tai hypoksian kesto ja vakavuus, voisivat ennustaa paremmin myöhempää siirteen toimintaa.", "Teimme retrospektiivisen tarkastelun New England Organ Bankin DCD-tietokannasta keskittyen luovuttajan tekijöihin, mukaan lukien elintoiminnot tuen poistamisen jälkeen.", "Pitkittynyt, vakava hypotensio ekstubaation jälkeisenä aikana ennusti myöhempää elimen toimintakykyä paremmin kuin ekstubaatiosta asystoleen kulunut aika. DCD-munuaisissa tämä ilmeni suuntauksena lisääntyneeseen DGF:ään. DCD-maksan osalta tämä ilmeni lisääntyneenä huonojen tulosten määränä. Maksakohortin testin ennustearvon maksan osalta maksimoiminen osoitti, että yli 15 minuuttia luovuttajan systolisen verenpaineen laskun alle 50 mmHg:n ja huuhtelun välillä korreloi lisääntyneeseen diffuusin sappitieiskemian, siirteen menetyksen tai kuoleman määrään. Myös luovuttajan ikä korreloi huonompaan lopputulokseen.

**Tulos**

Korreloivatko luovuttajan ekstubaation jälkeinen hypotensio ja ikä sydänkuoleman jälkeisen elinsiirron jälkeisen luovutuksen lopputuloksen kanssa?

**Esimerkki 9.3952**

Botuliinitoksiini tyyppi A:lla (BTX-A) on raportoitu olevan kipua lievittäviä vaikutuksia, jotka ovat riippumattomia sen vaikutuksesta lihasjänteyteen, mahdollisesti vaikuttamalla neurogeeniseen tulehdukseen. Tällainen mekanismi saattaa olla osallisena perifeerisessä neuropaattisessa kivussa.", "BTX-A:n kivunkäsittelyn mahdollista suoraa analgeettista vaikutusta tutkittiin 29 potilaalla, joilla oli fokaalinen kivulias neuropatia ja mekaaninen allodynia, satunnaistetulla, kaksoissokkoutetulla ja lumekontrolloidulla menetelmällä. Potilaat saivat kertaluonteisen ihonalaisen BTX-A:n (20-190 yksikköä) annostelun kivuliaalle alueelle. Tulosmittareihin, joita arvioitiin lähtötilanteessa ja sen jälkeen 4, 12 ja 24 viikon kuluttua, kuuluivat spontaanin kivun keskimääräinen voimakkuus, lämpö- ja mekaanisen aistimuksen ja kivun kvantifioitu testaus, harjauksen aiheuttama allodynia (alue, voimakkuus), neuropaattiset oireet, kliininen yleisvaikutelma ja elämänlaatu.", "BTX-A-hoitoon liittyi lumelääkkeeseen verrattuna pysyviä vaikutuksia spontaaniin kivun voimakkuuteen 2 viikon kuluttua injektiosta 14 viikkoon asti". Nämä vaikutukset korreloivat lämpöaistimuksen säilymisen kanssa lähtötilanteessa (p < 0,05). BTX paransi myös harjan allodyniaa ja alensi kylmän kipukynnystä vaikuttamatta havaintokynnyksiin. Parannuksia oli havaittavissa pysyvästi vastanneiden osuudessa (50 prosentin kivunlievityksen saavuttamiseksi tarvittavien hoitojen määrä: 3,03 12 viikossa), neuropaattisissa oireissa ja yleisessä aktiivisuudessa. Useimmat potilaat ilmoittivat kipua injektioiden aikana, mutta muita paikallisia tai systeemisiä sivuvaikutuksia ei ilmennyt.

**Tulos**

Aiheuttaako botuliinitoksiini tyyppi A suoria analgeettisia vaikutuksia kroonisessa neuropaattisessa kivussa?

**Esimerkki 9.3953**

Tavoitteena oli arvioida paroksismaalisen eteisvärinän (PAF) esiintyvyyttä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta (HF) systolisen toimintahäiriön vuoksi.", "Mukana oli 79 potilasta (ikä 68 vuotta, LVEF 30 %), joilla oli HF ja sinusrytmi (SR) ja jotka lähetettiin HF-poliklinikalle. Heille tehtiin 48 tunnin Holter-ekg ja seuranta-ekg. TULOKSET. Yhdellä potilaalla oli yksi PAF-episodi. Kolmellakymmenellä kahdella (41 %) potilaalla oli epäsäännöllisiä eteislyöntejä (AR). QRS-kompleksien määrä AR:n aikana oli 7,2+/-2,9 (keskiarvo+/-SD). Potilaat, joilla oli AR, olivat vanhempia kuin potilaat, joilla oli SR, p = 0,02, ja useammin naissukupuolisia, p = 0,04. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että ikä ja naissukupuoli korreloivat itsenäisesti AR:n kanssa, kun korjattu OR oli 1,1 (vuodessa, 95 % CI 1,02-1,14, p = 0,01) ja 4,0 (1,05-15,07, p = 0,04). AR:n esiintyminen ei ennustanut uuden AF:n kehittymistä.

**Tulos**

Onko paroksismaalinen eteisvärinä harvinaista kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla avohoitopotilailla?

**Esimerkki 9.3954**

Tutkimme toimintaterapiapalveluiden käyttöä otoksessa ikääntyviä ihmisiä, joilla on multippeliskleroosi (MS).", "Yhteensä 1282 MS-tautia sairastavaa, 45-90-vuotiasta ihmistä osallistui puhelinhaastatteluihin, joiden tarkoituksena oli kartoittaa tyydyttämättömiä terveyteen liittyviä palvelutarpeita. Toimintaterapia oli yksi 22 tutkitusta palvelusta. Proportionaalisten todennäköisyysmallien avulla tutkittiin tekijöitä, jotka liittyivät siihen, kuinka hiljattain palveluita oli käytetty.", "484 osallistujaa (38,2 %) oli käyttänyt toimintaterapiapalveluita jossain vaiheessa diagnoosinsa jälkeen; 211 oli käyttänyt näitä palveluita haastattelua edeltävän vuoden aikana. Viimeaikaiset käyttäjät pitivät toimintaterapiapalveluja tärkeinä terveyden ja hyvinvoinnin kannalta. Tyytyväisyys palveluihin oli korkea. Suuremmat toimintarajoitteet ja kaupunki- tai esikaupunkialueella asuminen olivat yhteydessä siihen, että toimintaterapiapalveluja käytettiin viime aikoina useammin.

**Tulos**

Käytetäänkö toimintaterapiapalveluja multippeliskleroosia sairastavien ikääntyvien keskuudessa?

**Esimerkki 9.3955**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin sensory integration and Praxis Tests (SIPT) -testin pisteiden tulkinnan luotettavuutta.", "Käyttämällä kahden monimutkaisen tapauksen SIPT-pistemääriä 20 koulutettua osallistujaa arvioi itsenäisesti kunkin tapauksen sensorisen integraation toimintahäiriön esiintymisen ja toimintahäiriön erityismallien merkityksellisyyden.". Lisäksi he antoivat kommentteja perustellakseen arvionsa.", "Yksimielisyys sensorisen integraation häiriön esiintymisestä oli 70 % tapauksen A osalta ja 100 % tapauksen B osalta. Luotettavuus oli vaihtelevampi häiriömallien arvioinneissa, jotka vaihtelivat 50 %:sta 100 %:n yksimielisyyteen tapausten A ja B osalta. Osallistujat näyttivät johdonmukaisesti käyttävän konfiguraatiopäätöksentekostrategioita luokitustensa ohjaamiseen.

**Tulos**

Onko Sensory Integration and Praxis Tests ( SIPT ) -pisteiden tulkinta sensory integration and Praxis Tests ( SIPT ) -pisteiden interrater reliability?

**Esimerkki 9.3956**

Plasman hyytymistekijä VIIa:n (FVIIa) solunulkoiset vuorovaikutukset solun pinnalla olevan kudostekijän (TF) kanssa käynnistävät solunsisäisiä signaalitapahtumia, jotka osallistuvat useisiin fysiologisiin prosesseihin. TF:n ilmentyminen liittyy kasvainsolujen metastaattiseen potentiaaliin, ja se on merkittävä riskitekijä maksametastaasien kehittymiselle kolorektaalisyöpäpotilailla. Tällä hetkellä on epäselvää, miten TF:n ja FVIIa:n välinen vuorovaikutus vaikuttaa metastaasin kehittymiseen paksusuolen syövässä.", "Käytimme mallissamme vakaa LOVO-solulinjaa, joka on peräisin paksusuolen adenokarsinoomasta Western blot -analyysiä, Northern blot -analyysiä, polymeraasiketjureaktiota ja RNA-interferenssiä (RNAi) sekä Dual-Luciferase Reporter Assay System -tekniikkaa käytettiin sen määrittämiseksi, voiko VIIa/TF-kompleksi säätää MMP7:ää ylöspäin.".', 'Northern blot -analyysi vahvisti, että plasman hyytymistekijä FVIIa/TF-kompleksi johti MMP7:n ilmentymisen huomattavaan lisääntymiseen aika- ja annosriippuvaisesti p38-reitin kautta in vitro. Ihmisen MMP7-geenin proksimaalinen promoottori kloonattiin luciferaasireportterikonstruktioon (MMP7.luc1592). Kun LOVO-soluja käsiteltiin FVIIa:lla, reportteriaktiivisuus kasvoi 2,5-kertaiseksi. TF RNAi poisti FVIIa-välitteisen MMP7.luc-induktion lähes kokonaan. MMP7.luc1592:n poistokonstruktiot määrittelivät aktiivisen promoottorialueen edelleen.

**Tulos**

Indusoiko FVIIa-kudostekijäkompleksi MMP7:n ilmentymistä LOVO-soluissa in vitro?

**Esimerkki 9.3957**

Hygieniahypoteesin mukaan hygieniaympäristössä kasvaneilla henkilöillä on suurempi todennäköisyys sairastua tulehdukselliseen suolistosairauteen (IBD). Useat tutkimukset ovat aiemmin osoittaneet ristiriitaisia tuloksia tältä osin. Teimme ensimmäistä kertaa väestöpohjaisen tutkimuksen lapsuuden hygienian sijaismarkkereiden yhteydestä IBD:n riskiin.", "A cross-sectional population-based study was undertaken. Tietoja sisarusten lukumäärästä, syntymäjärjestyksestä ja kaupunki- tai maaseutuympäristössä asumisesta saatiin 399 251 juutalaiselta nuorelta 17 vuoden iässä vuosina 1998-2004. Tutkimusjoukkoon kuuluivat vain Israelissa syntyneet henkilöt. Geneettisen sekoittavan vaikutuksen kontrolloimiseksi koehenkilöt jaettiin myös etnisen ryhmänsä mukaan siten, että he olivat alkuperältään askenasialaisia, sefardilaisia tai israelilaisia.", "Kaikkiaan 768 tulehduksellista suolistosairautta (IBD) diagnosoitiin (0,19 %), ja 53,8 % tapauksista oli askenasialaista alkuperää. On multivariate analysis, variables significantly associated with IBD were male gender (odds ratio [OR] 1.44, 95% confidence interval [CI] 1.24-1.67), Ashkenazi origin (OR 1.91, 95% CI 1.63-2.22), living in an urban environment (OR 1.38, 95% CI 1.02-1.78), sisarusten pieni määrä perheessä (1 sisarus vs. 5 tai enemmän, OR 2,63, 95 % CI 1,49-4,62) ja korkeampi syntymäjärjestys (syntymäjärjestys 5 tai enemmän vs. 1, OR 2,35, 95 % CI 1,47-3,77), ja molempien muuttujien osalta havaittiin melkein ehdottoman erittäin merkitsevä monotoninen yhteys (P-arvo trendille <0,001).

**Tulos**

Onko lapsuuden hygienia yhteydessä tulehduksellisen suolistosairauden riskiin : väestöpohjainen tutkimus?

**Esimerkki 9.3958**

Sydämen troponiini I:n vasta-aineiden (cTnI-Ab) käyttö voi aiheuttaa hiirissä sydämen laajentumista ja toimintahäiriöitä. Osoitimme äskettäin, että immunisointi cTnI:llä aiheuttaa tulehdusta ja fibroosia hiirten sydänlihaksessa. Toiset ovat osoittaneet, että cTnI:n vasta-aineita esiintyy akuuttia sepelvaltimotautioireyhtymää sairastavilla potilailla, mutta havaitun cTnI-Ab:n kliinisestä merkityksestä tiedetään vain vähän.", "Ensin mitattiin anti-cTnI:n ja anti-cTnT:n vasta-ainetitterit seerumista 272 potilaalta, joilla oli dilatoiva (DCM) ja 185 potilaalta, joilla oli iskeeminen (ICM) kardiomyopatia. Toiseksi seurantatutkimukseen otettiin 108 akuuttia sydäninfarktipotilasta (AMI). Sydämen ominaisuudet määritettiin magneettikuvauksella 4 päivää ja 6-9 kuukautta AMI:n jälkeen. Kaikkiaan 7,0 prosentilla DCM-potilaista ja 9,2 prosentilla ICM-potilaista mitattiin anti-cTnI IgG -vasta-ainetitteri >/=1:160. Sitä vastoin vain 1,7 prosentilla DCM-potilaista ja 0,5 prosentilla ICM-potilaista havaittiin anti-cTnT IgG -vasta-ainetitteri >/=1:160. Seurantatutkimukseen osallistuneista 108 potilaasta kymmenen testattiin positiivisiksi cTnI-Ab:n suhteen, ja IgG Ab -titterit olivat >/=1:160. TnI-Ab-negatiivisilla potilailla vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) ja aivohalvaustilavuus kasvoivat merkittävästi 6-9 kuukautta AMI:n jälkeen. Sitä vastoin TnI-Ab-positiivisilla potilailla LVEF ja aivohalvauksen tilavuus eivät lisääntyneet merkittävästi.

**Tulos**

Ennustaako sydämen troponiini I:n vasta-aineiden puuttuminen vasemman kammion toiminnan paranemista akuutin sydäninfarktin jälkeen?

**Esimerkki 9.3959**

Ihmisen ZR75-1-solut olivat ensimmäisiä luonnehdittuja estrogeeniriippuvaisia maitorauhaskarsinooman solulinjoja, ja niitä oli käytetty useissa tutkimuksissa ksenoestrogeenien ja antiestrogeenien pro- tai antituumorivaikutuksen selvittämiseksi. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luoda rintakasvainmalli ZR75-1-soluista, joissa on multimodaalisia reportterigeenejä, jotta kasvaimen kasvua voitaisiin kuvata noninvasiivisesti fluoresenssi- ja ydinkuvantamisalustoja käyttäen.", "Parannetun vihreän fluoresoivan proteiinin (eGFP) cDNA fuusioitiin C-terminaalissa herpes simplex -viruksen tyypin 1 tymidiinikinaasin (HSV1-tk) kanssa fuusioreporterigeeniksi (eGFP-tk). In vitro -proliferaatio-, migraatio- ja invaasiomääritykset osoittivat, että eGFP-tk-transfektoitujen ZR75-1-solujen proliferaatiovauhti, migraatioaktiivisuus ja invaasiokyky vähenivät verrattuna villityypin soluihin. Toimiva HSV1-tk:n entsymaattinen aktiivisuus stabiilisti transfektoiduissa soluissa vahvistettiin in vitro-ganisikloviiriherkkyys- (GCV) ja [123I]2-fluoro-2-deoksi-1-beeta-D-arabinofuranosyyli-5-jodourasiili (FIAU) -kertymismäärityksillä. In vivo -fluoresenssi- ja ydinkuvantaminen suoritettiin nude-hiirillä, joilla oli useita ihonalaisia ksenografteja, jotka oli muodostettu ZR75-1-eGFP-tk-soluista ja villityypin soluista. Optisella kuvantamisella pystyttiin havaitsemaan eGFP-tk-kasvaimen vihreä fluoresenssi. eGFPP-tk-reportterigeenin spesifinen kuvantaminen saavutettiin yhden fotoniemissiokompuutertomografialla (SPECT), jossa käytettiin [123I]FIAU:ta radioaktiivisena merkkiaineena, ja se osoitti, että GCV-hoito vähensi FIAU:n imeytymistä eGFP-tk-kasvaimessa. Todennäköisesti GCV-hoidon jälkeisen leimahdusreaktion vuoksi mikropositroniemissiotomografiakuvauksessa (micro-PET), jossa käytettiin 2-deoksi-2-[18F]fluoro-D-glukoosia (FDG), ei voitu osoittaa FDG:n kertymän vähenemistä. In vitro -metaboliamääritys osoitti kuitenkin myös, että eGFP-tk-solut lisäsivät ohimenevästi [3H]-deoksiglukoosin ottoa vasteena GCV-hoitoon.

**Tulos**

Ilmentävätkö ihmisen rintakasvainsolut multimodaalisia kuvantamisreportterigeenejä?

**Esimerkki 9.3960**

Stomaattiset suojasolut seuraavat ympäristön ja endogeenisia signaaleja ja reagoivat niihin siten, että stomataalinen aukko optimoidaan jatkuvasti vedenkäytön tehokkuuden kannalta. Keskeinen signaalimolekyyli, jota suojasolut tuottavat vastauksena kasvihormoneihin, valoon, hiilidioksidiin ja patogeenien aiheuttamiin signaaleihin, on vetyperoksidi (H(2)O(2)). Mekanismeja, joiden avulla H(2)O(2) yhdistää useita signaaleja erityisten signaalireittien kautta, jotka johtavat stomaatin sulkeutumiseen, ei tunneta.", "Tässä tutkimuksessa tunnistetaan reitti, jonka avulla endogeenisistä ja ympäristöstä peräisin olevista ärsykkeistä peräisin oleva H(2)O(2) aistitaan ja välitetään stomaatin sulkeutumisen aikaansaamiseksi. Histidiinikinaasit (HK) ovat osa kaksikomponenttisia signaalinsiirtojärjestelmiä, jotka integroivat ympäristöärsykkeitä soluvasteeseen fosforinsiirtoreleen kautta. HK AHK5:n toiminnasta Arabidopsis thalianassa tiedetään vain vähän. Tässä raportoidaan, että tämän proteiinin ennustetun sytoplasmapaikan lisäksi AHK5 näyttää myös lokalisoituvan plasmakalvolle. Vaikka AHK5:tä ilmentyy vähän suojasoluissa, tunnistamme AHK5:n ainutlaatuisen roolin stomaattisessa signaloinnissa. Arabidopsis-mutantit, joista puuttuu AHK5, osoittavat vähentynyttä stomaattisulkeutumista H(2)O(2)-vasteena, mikä kumoutuu komplementoimalla villityypin geenillä. AHK5:n yli-ilmentyminen johtaa konstitutiivisesti vähäisempään stomaattisulkeutumiseen. Myös endogeenista H(2)O(2):ta tuottavat abioottiset ärsykkeet, kuten pimeys, typpioksidi ja fytohormoni etyleeni, vähentävät ahk5-mutanttien stomaattisulkeutumista. ABA aiheutti kuitenkin sulkeutumisen, pimeäadaptaatio indusoi H(2)O(2)-tuotantoa ja H(2)O(2) indusoi NO-synteesiä mutanteissa. Bakteerien patogeeniin liittyvän molekyylimallin (PAMP) flagelliinin, mutta ei elf-peptidin, käsittely vähensi myös stomaatin sulkeutumista ja H(2)O(2)-tuotantoa ahk5-mutanteissa.

**Tulos**

Integroiko histidiinikinaasi AHK5 endogeeniset ja ympäristösignaalit Arabidopsiksen suojasoluissa?

**Esimerkki 9.3961**

Gastriini ja pepsinogeenit heijastavat mahalaukun limakalvon toiminnallista tilaa.", "Arvioida, korreloivatko seerumin gastriini ja pepsinogeenit gastro-oesofageaalisen refluksitaudin (GERD) eri vaikeusasteiden kanssa.".', "Kaiken kaikkiaan 388 närästyspotilasta, jotka eivät käyttäneet minkäänlaista happoa suppressoivaa hoitoa, vertailtiin iän ja sukupuolen suhteen ja luokiteltiin neljään ryhmään: ryhmä 1 ei-eroosioireinen refluksitauti (NERD); ryhmä 2 eroosioireinen refluksitauti (ERD) Los Angeles (LA) A ja B, ryhmä 3 ERD LA C ja D; ryhmä 4 Barrettin ruokatorvi (BO). Paastoseerumista analysoitiin gastriini 17, pepsinogeeni I, pepsinogeeni II ja Helicobacter pylori spesifisillä EIA-testeillä (GastroPanel; Biohit, Plc).", "Kruskal-Wallisin testi ja varianssianalyysi.", "Neljän ryhmän välillä oli merkitsevä ero pepsinogeeni I:n, mutta ei pepsinogeeni II:n, pepsinogeeni I:n ja pepsinogeeni II:n välisen suhteen, H. pylori -serologian ja gastriinipitoisuuksien osalta. Pepsinogeeni I oli alhaisin NERD:ssä ja korkein BO:ssa (mediaani 91,6, keskiarvo +/- keskihajonta 106,2 +/- 51,6 vs. mediaani 114,7, keskiarvo +/- keskihajonta 130,4 +/- 70,6; P = 0,046). Pepsinogeeni I -pitoisuudet olivat korkeammat H. pylori -positiivisilla henkilöillä. Kun H. pylori -status oli korjattu, pepsinogeeni I:n erot potilasryhmien välillä eivät olleet enää tilastollisesti merkitseviä (P = 0,298).

**Tulos**

Korreloivatko seerumin gastriini ja pepsinogeenit gastro-oesofageaalisen refluksitaudin eri vaikeusasteiden kanssa : sovitettu tapaus-kontrollitutkimus?

**Esimerkki 9.3962**

Multippeliskleroosin (MS-taudin) kognitiivisen heikentymisen luonnollista kulkua ja sen yhteyttä taudin aktiivisuuteen ei tunneta hyvin. Tässä tutkimuksessa arvioimme 44 MS-potilaan prospektiivista kohorttia, jota seurattiin 3 kuukauden välein 2 vuoden ajan. Kognitiivinen arviointi tehtiin lähtötilanteessa ja tutkimuksen lopussa käyttäen Brief Repeatable Battery-Neuropsychology -mittaria. Kliiniseen arviointiin sisältyi uusien relapsien ja 6 kuukauden kuluttua vahvistettujen vammaisuuden muutosten (Extended Disability Status Scale (EDSS)) arviointi.", "Havaitsimme, että verbaalisen muistin suorituskyky heikkenee MS-potilailla 2 vuoden kuluttua. Näitä muutoksia havaittiin vakaassa ja aktiivisessa tilassa olevilla potilailla sekä relapsien että invaliditeetin etenemisen osalta, jopa taudin alussa, ja potilailla, joilla oli tai ei ollut kognitiivista heikkenemistä tutkimuksen alkaessa. Tarkkaavaisuus ja toimeenpanotoiminnot, jotka mitattiin symbolin digit modaliteettitestillä (SDMT), heikkenivät kahden vuoden kuluttua potilailla, joilla oli todettu invaliditeetin eteneminen. Lisäksi SDMT-suorituskyky korreloi EDSS-muutoksen kanssa.

**Tulos**

Kehittyykö muistin heikkeneminen MS-taudin aktiivisuudesta riippumatta?

**Esimerkki 9.3963**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida seerumin CA-125-tason ennustearvoa täydellisesti vastanneiden potilaiden osalta, jotka olivat saaneet täydellisen vasteen 6 syklin primaarisen adjuvanttisen paklitakseli/karboplatiinikemoterapian jälkeen pitkälle edenneessä epiteeliperäisessä munasarjasyövässä.", "Kliiniset tiedot 123:sta täydellisesti vastanneesta potilaasta, jotka olivat saaneet täydellisen vasteen 6 syklin primaarisen adjuvanttisen paklitakseli/karboplatiinikemoterapian jälkeen, kun kyseessä oli epiteeliperäisen munasarjasyövän (FIGO:n vaiheet III ja IV) hoito, on kerätty tammikuusta 1997 maaliskuuhun 2007 asti. Kaikki potilaat jaettiin kolmeen ryhmään seerumin CA-125-pitoisuuden mukaan 6 solunsalpaajahoitosyklin jälkeen: ryhmä I (< 10 U/ml), ryhmä II (10-21 U/ml) ja ryhmä III (> 21 U/ml). Seerumin CA-125-tason vaikutusta eloonjäämiseen arvioitiin Kaplan-Meier-menetelmällä ja Coxin suhteellisella riskianalyysillä.", "Etenemisvapaan eloonjäämisen mediaani oli 26, 14 ja 10 kuukautta ja kokonaiseloonjäämisen mediaani oli 105, 42 ja 37 kuukautta ryhmissä I, II ja III (p < 0,05). Seerumin alhaisempi CA-125-taso ja optimaalinen poistoleikkaus olivat eloonjäämistä parantavia ennustetekijöitä (p < 0,05).

**Tulos**

Onko seerumin CA-125-taso 6 primaarisen adjuvanttisen kemoterapiasyklin jälkeen hyödyllinen ennusteellinen tekijä täydellisen vasteen selviytymisen kannalta potilailla, joilla on pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyövän syöpä?

**Esimerkki 9.3964**

Kemokiinireseptori CCR7:n ilmentymisen kliinistä merkitystä haiman duktaalisessa syövässä tutkittiin.", "89:n makroskooppisesti kuratiivisella resektiolla hoidetun haimasyövän immunohistokemiallinen värjäys ilman hematogeenisia etäpesäkkeitä tai peritoneaalista levinneisyyttä analysoitiin yhdessä kliinispatologisten tietojen kanssa.", "CCR7:n positiivisuus haimasyövässä oli 32,6 % (29/89). CCR7-positiivisen ilmentymän ja imusolmukemetastaasin välillä havaittiin merkittävä korrelaatio. Potilailla, joilla oli CCR7-positiivinen kasvain, oli merkittävästi lyhyempi elinaika kuin potilailla, joilla oli CCR7-negatiivinen kasvain (mediaani 12,8 vs. 21,9 kuukautta; p = 0,0039). CCR7-ekspressio oli riippumaton ennustetekijä (riskisuhde 1,949; p = 0,0364) monimuuttujaisessa eloonjäämisanalyysissä; se ei kuitenkaan ollut minkään tietyn uusiutumiskohdan indikaattori.

**Tulos**

Korreloiko kemokiinireseptorin CCR7-ekspressio imusolmukemetastaasin kanssa haimasyövässä?

**Esimerkki 9.3965**

XIAP-assosioitunut tekijä 1 (XAF1) on kasvainsuppressorigeeni, mutta sen rooli angiogeneesissä on tuntematon. Tutkimme, onko XAF1:llä antiangiogeneesivaikutus.", "MS1 (hiiren endoteelisolulinja) infektoitiin adenovirusvektorilla ZD55-XAF1. Kontrollit olivat infektoimattomia tai ZD55-EGFP:llä infektoituja. Angiogeneesin arvioimiseksi käytettiin haavan paranemismääritystä ja putkien muodostumismääritystä. Solujen proliferaatio havaittiin WST-1-määrityksellä ja apoptoosi havaittiin TUNEL- ja APOPercentagetrade mark -määrityksillä.", "ZD55-XAF1 sääteli merkittävästi XAF1:tä, mikä liittyi MS1-solujen vähentyneeseen solujen proliferaatioon, migraatioon ja putkien muodostumiseen. XAF1:n ektooppinen yliekspressio indusoi apoptoosia MS1:ssä ja herkisti soluja myös 5-fluorourasiilin aiheuttamalle apoptoosille. Tie-1:n, Ang-1:n, Ang-2:n ja c-Myc:n ilmentymisen havaittiin vähentyneen merkittävästi.

**Tulos**

Tukahduttaako xIAP-assosioitunut tekijä 1 ( XAF1 ) angiogeneesiä hiiren endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.3966**

Vuosien 1970 ja 2008 välisenä aikana sinus venosus -defektin (SVD) korjauksessa olleiden potilaiden tiedot käytiin läpi, jotta voitiin ennustaa hyvin pitkän aikavälin tuloksia.", "Korjauksia tehtiin 104 peräkkäisellä potilaalla (51 miestä), jotka olivat iältään 29 +/- 23 vuotta (vaihteluväli 1-70 vuotta). Seitsemällä potilaalla oli eristetty SVD ja 97:llä oli siihen liittyviä vaurioita, jotka edellyttivät samanaikaisia leikkauksia. Viidellä potilaalla oli rytmihäiriöitä ennen leikkausta; 24 (23 %) kuului New York Heart Associationin (NYHA) luokkiin III-V. Yksittäinen paikkaus tehtiin 91 potilaalle, kammiotranslokaatio (Warden) 7:lle ja kaksinkertainen paikkaus 6:lle.", "Kymmenen myöhäistä kuolemantapausta 38 vuoden seurannan aikana (keskiarvo 15 +/- 20 vuotta). Eloonjäämisaste oli 97 % +/- 2 % ja 79 % +/- 7 % 10 ja 30 vuoden kuluttua. Pitkään elossa olleista 31:llä (29 %) ilmeni 47 komplikaatiota, mukaan lukien krooninen/toistuva supraventrikulaarinen takykardia 28:lla, sydämen vajaatoiminta 5:llä, pysyvä tahdistin 8:lla, aivoverenkiertohäiriö 3:lla ja sydämen uusintaleikkaus 3:lla. 30 vuoden kuluttua sydämen haittavaikutuksista vapautuminen oli 47 % +/- 9 %, supraventrikulaarisesta takykardiasta 50 % +/- 9 %, pysyvästä sydämentahdistuksesta 83 % +/- 6 % ja aivoverenkiertohäiriöstä 96 % +/- 2 %. Seurantaikä oli 42 +/- 23 vuotta (vaihteluväli 5-82 vuotta). 74 potilasta (79 %) kuului NYHA-luokkaan I, 15 potilasta kuului luokkaan II ja 5 potilasta luokkaan III-IV. Sydämen perusrytmi oli sinusrytmi 75 potilaalla (84 %), eteisvärinä 11:llä (12 %) ja tahdistettu 8 potilaalla. Yhdeksällä potilaalla oli keskivaikea/vaikea keuhkoverenpainetauti, ja kahdeksalla potilaalla oli vasemman kammion toimintahäiriö. Ainoastaan vanhempi ikä leikkaushetkellä oli yhteydessä pienempään eloonjäämisikään (p = 0,003), vapauteen sydäntapahtumista (p = 0,001), supraventrikulaariseen takykardiaan (p = 0,009) ja pysyvään tahdistukseen (p = 0,002). Korjaus ennen 20 vuoden ikää oli yhteydessä alhaisempaan NYHA-luokkaan seurannassa (p = 0,01).

**Tulos**

Vaikuttaako korjauksen ikä sinus venosus -defektin hyvin pitkän aikavälin tulokseen?

**Esimerkki 9.3967**

Magnesium (Mg) on välttämätön kofaktori glukoosi- ja insuliiniaineenvaihduntaan osallistuville entsyymeille. Vähäinen magnesiumin saanti ravinnosta saattaa olla yhteydessä suurempaan metabolisen oireyhtymän (MS) riskiin iäkkäillä aikuisilla.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia Mg:n saannin, metabolisten riskitekijöiden ja MS-oireyhtymän välistä poikkileikkaussuhdetta iäkkäillä aikuisilla.", "Tutkimus tehtiin 535:n (179 miestä ja 356 naista) 60-vuotiaan Bostonissa Massachusettsissa asuvan, 60 vuotta täyttäneen aikuisen otoksessa vuosina 1981-1984. Mg:n saanti ravinnosta arvioitiin kolmen päivän ruokapäiväkirjanpidon avulla ja se luokiteltiin ravinnon saannin kvartiileihin. MS-tauti määriteltiin National Cholesterol Education Programin kolmannen raportin kriteerien perusteella, paitsi että vyötärönympäryksen sijasta käytettiin painoindeksiä. Logistista regressioanalyysia käytettiin Mg:n saannin kvartiililuokkien, MS-taudin esiintyvyyden ja MS-taudin osatekijöiden välisen yhteyden tutkimiseen. Mallit mukautettiin iän, sukupuolen, BMI:n, rodun, koulutustason, siviilisäädyn, tupakoinnin, alkoholin käytön, liikunnan, energiansaannin, tyydyttyneen rasvan kalorien osuuden, verenpainelääkityksen tai lipidilääkityksen käytön suhteen.", "Mg:n saanti oli käänteisesti yhteydessä MS-tautiin; niillä, joilla oli suurin Mg:n saanti, oli merkittävästi pienempi riski sairastua MS-tautiin kuin saannin alimpaan kvartiiliin kuuluvilla (OR: 0,36, 95 % CI 0,19-0,69, P for trend 0,002). Mg:n saannin ja BMI:n (OR: 0,47, 95 % CI: 0,22-1,00, P trendi = 0,03) sekä paastoglukoosin (OR: 0,41, 95 % CI 0,22-0,77, P trendi = 0,005) välillä havaittiin merkitseviä käänteisiä suhteita.

**Tulos**

Onko ruokavalion magnesiumin saanti yhteydessä metaboliseen oireyhtymään iäkkäillä amerikkalaisilla?

**Esimerkki 9.3968**

Saarekesolusiirrolla voidaan parantaa tyypin 1 diabetes (T1D), mutta vain vähemmistö siirron saaneista on seuraavina vuosina insuliiniriippumaton. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan allograftin hylkiminen ja toistuva autoimmuniteetti vaikuttavat tähän saarekeallograftin toimintakyvyn asteittaiseen heikkenemiseen.", "21 T1D-potilaalle tehtiin viljeltyjä saarekesolusiirtoja, jotka valmistettiin useista luovuttajista ja siirrettiin antitymosyyttiglobuliinin (ATG) induktiohoidolla ja takrolimuusin ja mykofenolaattimofetiilin (MMF) ylläpito-immunosuppressiolla. Immuniteetti auto- ja alloantigeenejä vastaan mitattiin ennen siirtoa ja vuoden ajan siirron jälkeen. Solujen auto- ja alloreaktiivisuutta arvioitiin lymfosyyttien stimulaatiotesteillä autoantigeenejä vastaan ja vastaavasti sytotoksisten T-lymfosyyttien esiasteiden määrityksillä. Humoraalinen reaktiivisuus mitattiin auto- ja allovasta-aineilla. Kliiniset tulosparametrit - mukaan lukien aika insuliiniriippumattomuuteen, insuliiniriippumattomuus vuoden kuluttua ja C-peptidipitoisuudet vuoden kuluttua - pysyivät sokkona, kunnes ne korreloivat immunologisten parametrien kanssa. Kaikkien potilaiden aineenvaihdunnan hallinta parani merkittävästi, ja 13 potilaasta 21:stä tuli insuliiniriippumattomia. Monimuuttuja-analyysit osoittivat, että soluvälitteisen autoimmuniteetin esiintyminen ennen ja jälkeen elinsiirron liittyy viivästyneeseen insuliiniriippumattomuuteen (p = 0,001 ja p = 0,01) ja alhaisempiin verenkierron C-peptidipitoisuuksiin ensimmäisen vuoden aikana elinsiirron jälkeen (p = 0,002 ja p = 0,02). Seitsemästä kahdeksasta potilaasta, joilla ei ollut ennestään T-solujen autoreaktiivisuutta, tuli insuliiniriippumattomia, kun taas yksikään neljästä potilaasta ei reagoinut sekä saarekkeiden autoantigeeneille GAD että IA-2 ennen elinsiirtoa. Autovasta-ainepitoisuuksilla ja solujen alloreaktiivisuudella ei ollut merkittävää yhteyttä lopputulokseen.

**Tulos**

Liittyykö soluvälitteinen saarekkeiden autoimmuniteetti saarekesolusiirron kliiniseen lopputulokseen?

**Esimerkki 9.3969**

Trombiini vaikuttaa parodontologisten ligamenttisolujen biologiseen käyttäytymiseen ja sillä on useita rooleja luun paranemisen alkuvaiheessa. Osteoprotegerin (OPG) on yksi keskeisistä molekyyleistä, jotka säätelevät luun homeostaasia ja estävät osteoklastogeneesiä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida trombiinin biologisia vaikutuksia OPG-synteesiin ihmisen parodontaaliligamenttisoluissa (HPDL) in vitro.", "Soluja käsiteltiin erilaisilla trombiinipitoisuuksilla (0,001, 0,01 ja 0,1 U/mL).", "Soluja käsiteltiin eri pitoisuuksilla (0,001, 0,01 ja 0,1 U/mL). OPG:n sekä ydintekijä kappaB:n ligandin reseptoriaktivaattorin (RANKL) mRNA-ekspressio ja proteiinisynteesi määritettiin vastaavasti käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja Western blot -analyysillä. Trombiinin vaikutusta OPG:n synteesiin ja sen signalointireittiin tutkittiin inhibiittoreiden avulla.", "Trombiini indusoi syvästi OPG:n proteiinisynteesiä 0,1 U/ml:n tasolla. Induktiivista vaikutusta esti sykloheksimidi, mutta ei indometasiini. Fosfatidyyliinositoli 3'-kinaasin (PI3K) estäjä LY294002 ja nisäkkään rapamysiinin (mTOR) estäjä rapamysiini vaikuttivat estävästi trombiinin indusoimaan OPG-synteesiin. Lisäksi vaikutus estyi proteaasiaktivoidun reseptorin (PAR)-1 antagonistilla. Fosfo-Aktin (p-Akt) aktivoitumista havaittiin, ja vaikutus kumottiin LY294002:lla.

**Tulos**

Indusoiko trombiini osteoprotegeriinisynteesiä fosfatidyyliinositoli 3'-kinaasi/mammalian target of rapamycin -reitin välityksellä ihmisen parodontaaliligamenttisoluissa?

**Esimerkki 9.3970**

Vaikka diabeettisen retinopatian ymmärtämisessä on edistytty, diabeteksen aiheuttamien verkkokalvon molekyylimuutosten luonnetta ja ajallista kulkua ei ole kuvattu riittävästi. Tässä tutkimuksessa karakterisoitiin verkkokalvon toiminnallista ja molekulaarista fenotyyppiä diabeteksen keston kasvaessa.", "Streptotsotosiinin aiheuttaman rotan diabetesmallin avulla tutkittiin verkkokalvon läpäisevyyttä, kaspaasiaktiivisuutta ja geeniekspressiota 1 ja 3 kuukauden diabeteksen jälkeen. Geeniekspressiomuutokset tunnistettiin koko genomin mikrosirulla ja vahvistettiin qPCR:llä samassa eläinjoukossa, jota käytettiin mikrosiruanalyyseissä, ja myöhemmin ne validoitiin riippumattomissa eläinjoukoissa. Verisuonten läpäisevyyden ja kaspaasi-3-aktiivisuuden havaittiin lisääntyneen 3 kuukauden diabeteksen jälkeen, mutta ei 1 kuukauden kuluttua. Merkittävästi enemmän ja suurempia geeniekspressiomuutoksia havaittiin 3 kuukauden jälkeen kuin 1 kuukauden diabeteksen jälkeen. Tulehdukseen, mikroverisuonistoon ja hermosolujen toimintaan liittyvien valittujen geenien kvantitatiivinen PCR-validointi vahvisti geeniekspressiomuutokset useissa toisistaan riippumattomissa eläinsarjoissa.

**Tulos**

Paljastuuko diabeteksen aiheuttaman verkkokalvon vasteen koko genomin arviointi progressiivisesta neurovaskulaarisesta tulehdusvasteesta?

**Esimerkki 9.3971**

Tutkimme, voiko luciferaasi-immunoprecipitointijärjestelmä (LIPS) olla perusta nopeammalle, spesifisemmälle ja standardoidummalle määritykselle Strongyloides stercoralis -infektion diagnosoimiseksi.", "Kehitettiin LIPS-määritys, joka perustuu immunoglobuliini (Ig) G- tai IgG4-vasta-aineeseen, joka on rekombinantti Strongyloides-antigeenille (NIE), ja sitä verrattiin NIE:n entsyymi-immunosorbenttimääritykseen (ELISA). Toinen antigeeni, S. stercoralis -immunoreaktiivinen antigeeni (SsIR), testattiin yksinään ja yhdessä NIE:n kanssa. Määritykset testattiin seeruminäytteillä, jotka saatiin potilailta, joilla oli parasitologisesti osoitettu S. stercoralis -infektio tai filari-infektio, sekä terveiltä, infektoitumattomilta kontrollihenkilöiltä.", "IgG-vasta-aineeseen perustuva NIE LIPS-määritys erotti helposti toisistaan S. stercoralis -infektoituneet ja infektoitumattomat potilaat (P< .0001), ja se osoitti parempaa spesifisyyttä verrattuna NIE ELISA -testiin (100 % vs. 95 %). Filariatartunnan saaneiden potilaiden seerumi ei reagoinut ristiin, kun sitä testattiin NIE LIPS-määrityksellä. Kun SsIR:ää käytettiin yhdessä NIE:n kanssa LIPS-muodossa, herkkyys ja spesifisyys paranivat 100 prosenttiin, ja positiivisten ja negatiivisten arvojen välinen ero oli 7-kertainen. IgG4:ään perustuvan LIPS-määrityksen käytöstä ei havaittu etua. Hoidon jälkeisessä seurannassa vasta-ainetitterit laskivat merkittävästi käyttämällä NIE-ELISA-menetelmää (P< .0017) ja NIE-LIPS-määritystä (P< .0001).

**Tulos**

Parantaako luciferaasi-immunoprecipitaatiojärjestelmämääritys Strongyloides stercoralis -infektion diagnoosin herkkyyttä ja spesifisyyttä?

**Esimerkki 9.3972**

Tavoitteena on kuvata uusi synnynnäisten lihasdystrofioiden kokonaisuus, joka johtuu de novo LMNA-mutaatioista.", "Viidelletoista potilaalle, joilla oli ensimmäisen elinvuoden aikana alkanut myopatia, tehtiin neurologinen ja geneettinen arviointi. Kaikille potilaille tehtiin histopatologiset ja immunohistokemialliset analyysit.", "15 potilaalla ilmeni lihasheikkoutta ensimmäisen elinvuoden aikana, ja kaikilla oli de novo heterotsygoottisia LMNA-mutaatioita. Kolmella heistä oli vaikea varhain alkanut tauti, eikä motorinen kehitys ollut kehittynyt, ja lopuilla kehittyi "pudonnut pää" -oireyhtymän fenotyyppi. Vaihtelevasta vaikeusasteesta huolimatta kliininen malli oli johdonmukainen. Potilailla esiintyi tyypillisesti selektiivistä aksiaalista heikkoutta ja niskalihasten hukkaa. Raajojen vaurioituminen oli pääasiassa proksimaalista yläraajoissa ja distaalista alaraajoissa. Talipes-jalat ja jäykkä selkäranka, johon liittyy rintakehän lordoosi, kehittyivät varhain. Proksimaaliset kontraktuurat ilmenivät myöhemmin, useimmiten alaraajoissa, kyynärpäitä säästellen. Kymmenen lasta tarvitsi hengitystukea, kolme jatkuvasti trakeotomian avulla. Sydämen rytmihäiriöitä havaittiin neljällä vanhimmalla potilaalla, mutta vain yhdellä niistä oli oireita. Kreatiinikinaasiarvot olivat lievästi tai kohtalaisesti koholla. Lihasbiopsioissa todettiin dystrofisia muutoksia yhdeksällä lapsella ja epäspesifisiä myopaattisia muutoksia lopuilla lapsilla. Selvästi atrofiset kuidut olivat yleisiä, useimmiten tyypin 1, ja muutamilla potilailla oli positiivisia tulehdusmerkkiaineita.

**Tulos**

Aiheuttavatko de novo LMNA-mutaatiot uudenlaisen synnynnäisen lihasdystrofian?

**Esimerkki 9.3973**

Joillakin henkilöillä, joilla epäillään astmaa ja joilla rasituskoe (ECT) on ollut negatiivinen, uloshengityksen virtausnopeus on parantunut keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden (BD) antamisen jälkeen ECT:n lopussa (julkaisematon havainto). Tässä tutkimuksessa selvitettiin, ennustaako tämä vaste keuhkoputkien hyperreaktiivisuutta (BHR).", "Tutkimusjoukkoon kuului 133 nuorta aikuista (29,4 % naisia), jotka olivat 21,1 +/- 4,2-vuotiaita ja joille tehtiin ECT ja metakoliinihaastekoe (MCT). Vastaanotinoperaattorin ominaiskäyrää käytettiin laskemaan optimaalinen raja-arvotaso BD-vasteelle BHR:n ennustajana MCT:n mukaan.", "Käyttämällä MCT:n raja-arvotasoa PC(20) </= 4 mg/ml osoitti BHR:n 12,8 %:lla koehenkilöistä. Jos FEV(1)-arvo ei parantunut 8 % BD:n antamisen jälkeen, se ennusti BHR:n puuttumista, ja sen herkkyys, spesifisyys sekä positiivinen ja negatiivinen ennustearvo olivat 76,5 %, 68,4 %, 25,3 % ja 95,5 %. MCT:n välttäminen potilailla, joiden vaste BD:hen oli alle 8 %, olisi säästänyt 62,5 % MCT:stä ja jättänyt ottamatta vain neljä (3 %) potilasta, joilla oli BHR.

**Tulos**

Ennustaako vaste keuhkoputkia laajentaville lääkkeille rasituksen jälkeen keuhkoputkien hyperreaktiivisuutta?

**Esimerkki 9.3974**

Hepatiitti B -viruksen ydinantigeeniin liittyvän HBcrAg-testin (hepatiitti B -viruksen ydinantigeenin) kliinistä merkitystä lamivudiinin antiviraalisten vaikutusten seurannassa tarkastellaan uudelleen.", "HBcrAg-testillä mitataan seerumin hepatiitti B -viruksen ydinantigeenin (HBc) ja e -antigeenin (HBe) pitoisuuksia samanaikaisesti käyttäen monoklonaalisia vasta-aineita, jotka tunnistavat näiden kahden denaturoituneen antigeenin yhteisiä epitooppeja.', 'Vaikka seerumin HBcrAg-tasot korreloivat lineaarisesti B-hepatiittiviruksen (HBV) DNA:n kanssa luonnollisessa kulussa, HBcrAg:n lasku oli huomattavasti hitaampaa kuin HBV-DNA:n lasku lamivudiinin antamisen aloittamisen jälkeen. Analysoimme HBV-DNA- ja HBcrAg-tasojen kliinistä merkitystä lamivudiiniresistenssin esiintymisen ennustamisessa. HBV-DNA:n mittaaminen voi olla hyödyllistä tunnistaa potilaat, joilla on suuri riski lamivudiiniresistenssin kehittymiselle, ja HBcrAg:n mittaaminen voi auttaa havaitsemaan potilaat, joilla on pieni riski lääkeresistenssin kehittymiselle. HBcrAg-mittauksen todettiin myös olevan hyödyllinen ennuste hepatiitin uudelleenaktivoitumisen suhteen lamivudiinin antamisen lopettamisen jälkeen.

**Tulos**

Onko hepatiitti B:n ydinantigeenin määritys hyödyllinen nukleosidianalogihoidon antiviraalisten vaikutusten seurannassa?

**Esimerkki 9.3975**

Tutkimusten mukaan ultravioletti- (UV) A1-valohoito on tehokasta ja turvallista useiden ihosairauksien hoidossa. Suurin osa UVA1-valohoidon hyötyjä arvioivista raporteista on kuitenkin peräisin Euroopasta, ja niissä on keskitytty pääasiassa valkoihoiseen väestöön. Tummempia ihotyyppejä on arvioitu vain harvoin; siitä huolimatta yleisesti katsotaan, että nämä potilaat reagoivat huonosti UVA1-valohoitoon lisääntyneen pigmentaation vuoksi.", "Tavoitteenamme on verrata UVA1-valohoidon tehokkuutta (kliinisen paranemisen pistemäärät) Fitzpatrickin ihotyyppien välillä.", "Dallasin Texas Southwestern Medical Centerin yliopistossa (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX) suoritettiin retrospektiivinen analyysi 101:stä potilaasta, jotka saivat UVA1-hoitoa. Tiedot Fitzpatrickin ihotyypistä ja kumulatiivisista UVA1-annoksista kerättiin. Tutkimuksessa saatiin kliiniset parannuspisteet, jotka perustuivat kehon pinta-alaan, eryteemaan, kovettumiin, skleroosiin, pigmentaatioon sekä kipu- ja kutinaoireisiin.", "Tutkitussa populaatiossa, jossa morfoosi ja skleroderma olivat yleisimmät diagnoosit, UVA1-valohoidosta saadut parannuspisteet ja keskimääräiset kumulatiiviset UVA1-annokset eivät eronneet merkitsevästi arvioitavien Fitzpatrickin ihotyyppien välillä. Parannuspisteiden ja ihotyypin välillä ei myöskään havaittu juurikaan tai lainkaan korrelaatiota.

**Tulos**

Onko uVA1-valohoito tehokasta tummemmalla iholla : katsaus 101 potilaaseen, joiden ihotyypit ovat Fitzpatrickin ihotyyppejä I-V?

**Esimerkki 9.3976**

Aviomiesten päihteidenkäytön on osoitettu olevan yhteydessä vaimojen päihteidenkäytön ja psykiatristen oireiden lisääntymiseen. Päihteidenkäytön häiriöitä ja psykiatrisia häiriöitä (toisin kuin päihteidenkäyttöä tai psykiatrisia oireita) arvioidaan kuitenkin harvoin tarkasti suurissa pariskuntaotoksissa, joten on epäselvää, liittyykö aviomiesten päihteidenkäytön häiriöt vaimojen päihteidenkäytön häiriöihin ja esiintyykö vaimoilla myös enemmän samanaikaisia tai ei- samanaikaisia psykiatrisia häiriöitä. Vertailimme SUD:n, samanaikaisten (SUD:n kanssa) esiintyvien psykiatristen häiriöiden ja muiden kuin samanaikaisten psykiatristen diagnoosien tasoa SUD:ia sairastavien miesten vaimojen ja SUD:ia sairastamattomien miesten vaimojen välillä. Oletimme, että SUD:n esiintyminen miehillä olisi yhteydessä korkeampaan SUD:n, samanaikaisten psykiatristen häiriöiden ja muiden kuin samanaikaisten psykiatristen häiriöiden tasoon heidän vaimoillaan.", "Tämän tutkimuksen kohteena olivat sellaisten aikuisten miesten puolisot, joilla oli ollut SUD:n elämänhistoriaa (SUD+ aviomiehet, N=342) vs. aviomiehet, joilla ei ollut SUD:n elämänhistoriaa (SUD- aviomiehet, N=350). Nämä henkilöt rekrytoitiin osallistumaan pitkittäishankkeeseen, jonka tarkoituksena oli selvittää päihteidenkäytön häiriöiden etiologiaa.", "Samanaikaiset päihdeongelmat olivat viisi kertaa yleisempiä SUD+-miesten puolisoilla kuin SUD--miesten puolisoilla (10,2 % vs. 2,0 %, khiin neliö=19,7, p=0,000). SUD/masennushäiriö ja SUD/ahdistushäiriö olivat molemmat seitsemän kertaa yleisempiä SUD+-miesten puolisoilla kuin SUD--miesten puolisoilla (19,4 % vs. 4,7 %, khiin neliö=45,8, p=0,000; 14,3 % vs. 2,0 %, khiin neliö=34,5, p=0,000). Sitä vastoin ei-koossa esiintyvät masennushäiriöt ja ei-koossa esiintyvät ahdistuneisuushäiriöt eivät olleet yleisempiä SUD+-miesten vaimojen kuin SUD--miesten vaimojen keskuudessa.

**Tulos**

Liittyykö aviomiesten SUD korkeampaan samanaikaisten mutta ei samanaikaisten psykiatristen häiriöiden määrään heidän vaimojensa keskuudessa?

**Esimerkki 9.3977**

Arvioidaan kohdun leiomyoomien vaikutusta kohdun limakalvoon käyttämällä kohdun limakalvon reseptiviteetin molekyylimarkkereita: HOXA10, HOXA11, LIF ja BTEB1.", "Tapaus-kontrollitutkimus.", "Yliopistollinen lääketieteellinen keskus.", "Kolmekymmentä lisääntymisikäistä naista, joilla oli submukosaalinen, intramuraalinen tai ei kohdun myooma ja joille oli tehty hysteroskopia tai hysterektomia.", "Leikkauksen yhteydessä otettiin näytteitä kohdun limakalvosta.", "Leikkauksen yhteydessä otettiin näytteitä endometriumin proliferatiivisen vaiheen näytteistä.". Kohdussa, jossa oli submukoottinen myooma, kohdun limakalvon biopsiat otettiin sekä myooman että normaalin myometriumin päältä.", "Endometriumin HOXA10-ekspressiota arvioitiin ensisijaisena päätetapahtumana käyttäen kvantitatiivista reaaliaikaista käänteistä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) ja immunohistokemiaa. HOXA11:n, BTEB1:n ja LIF:n ilmentymistä arvioitiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä.", "Endometriumin HOXA10:n ja HOXA11:n messenger RNA:n (mRNA) ilmentyminen väheni merkitsevästi kohdussa, jossa oli submukoottisia myoomia, verrattuna kontrolleihin ja kohdussa, jossa oli intramuraalisia myoomia. BTEB1:n mRNA-ekspressiossa havaittiin samanlainen suuntaus; LIF:n mRNA-ekspressiossa ei kuitenkaan havaittu eroa. Immunohistokemia paikallisti endometriumin HOXA10-proteiinin ilmentymisen vähenemisen stroomaan. Submukoottisen myooman läsnä ollessa geeniekspressiossa ei ollut alueellisia eroja.

**Tulos**

Vaikuttavatko submukosaaliset kohdun leiomyoomat kokonaisvaltaisesti kohdun limakalvon reseptiviteetin molekulaarisiin tekijöihin?

**Esimerkki 9.3978**

Tutkia siittiöiden tiukan morfologian ja siittiöiden kromatiinin eheyden välistä suhdetta.", "Prospektiivinen tutkimus.", "Lapsettomuusklinikka.", "87 peräkkäistä siemennestenäytettä ei-azoospermisiltä miehiltä, jotka olivat tulleet lapsettomuusarviointiin, ja 6 näytettä fertiileiltä luovuttajilta.", "Vakioidut siemennesteen parametrit ja siittiöiden kromatiinin rakenteen määrityksen (SCSA) parametrien arviointi (%DFI [DNA:n fragmentoitumisindeksi] ja %HDS [korkea DNA-värjäytyvyys]). Lisäksi arvioitiin %HDS- ja %DFI-arvoja sen jälkeen, kun niitä oli käsitelty ditiotreitolilla (tiolia pelkistävä aine, jota käytetään siittiöiden ytimien dekondensoitumiseen).", "Siittiöiden tiukkojen morfologisten vikojen ja SCSA-parametrien (%DFI ja %HDS) välinen suhde.", "Havaitsimme merkitseviä yhteyksiä normaalien siittiöiden prosenttiosuuden ja sekä %HDS:n (r = -0,40) että siittiöiden liikkuvuuden (r = 0,32) välillä. Havaitsimme myös merkitseviä suhteita siittiöiden päävikojen ja sekä %HDS:n (r = 0,40) että siittiöiden konsentraation (r = -0,39) välillä. Siittiöiden hännän, keskikappaleen ja kaulan vioilla ei ollut merkittävää yhteyttä SCSA-parametreihin. Siittiöiden käsittely ditiotreitolilla (dekondensaation aikaansaamiseksi) johti %HDS:n huomattavaan kasvuun mutta ei mitattavissa olevaan muutokseen %DFI:ssä.

**Tulos**

Liittyykö siittiöiden pään morfologia korkeaan deoksiribonukleiinihapon värjäytyvyyteen, jota arvioidaan siittiöiden kromatiinin rakenteen määrityksellä?

**Esimerkki 9.3979**

ERCP:tä tulisi sen luontaisten riskien vuoksi käyttää vain hoitotarkoituksessa. EUS ja MRCP ovat nousseet esiin diagnostisina vaihtoehtoina ennen terapeuttista ERCP:tä.", "Tarkoituksemme oli testata EUS:n tarkkuutta terapeuttisen ERCP:n tarpeen ennustamisessa matalan riskin potilailla.", "Prospektiivinen, sokkouttamaton, yksikeskustutkimus.", "Akateeminen keskus Wittenin yliopistossa/Herdeckessä.", "Mukaan otettiin 50 potilasta, joilla oli kliinisiä, laboratorio- tai transabdominaalisia US-löydöksiä, jotka viittasivat sappitieobstruktioon.", "Kliinisen arvioinnin ja US-kuvauksen jälkeen kaikille potilaille tehtiin EUS:ää.". Jos EUS oli ratkaiseva, tehtiin joko ERCP ja sulkijalihaksen poisto (EST) tai potilaita seurattiin yhden vuoden ajan. Jos EUS ei ollut yksiselitteinen, tehtiin MRCP, jota seurasi ERCP tai 1 vuoden seuranta. Kunkin diagnoosivaiheen jälkeen tutkija päätti, oliko kyseessä jokin sappisairaus ja oliko terapeuttinen ERCP tarpeen. Päätöksiä verrattiin ERCP:n ja EST:n tuloksiin tai tuloksiin 1 vuoden seurannan jälkeen.", "Accuracy of EUS in predicting the needing for therapeutic ERCP.", "Nine patients had ERCP with EST. Lopullisessa arvioinnissa kaksi näistä toimenpiteistä luokiteltiin tarpeettomiksi. EUS oli ratkaiseva 49 tapauksessa. EUS:n jälkeen päätöksen tarkkuus sappisairauden olemassaolosta kasvoi 82 prosentista 96 prosenttiin ja terapeuttisen ERCP:n tarpeesta 86 prosentista 96 prosenttiin.

**Tulos**

Ennustaako eUS tarkasti terapeuttisen ERCP:n tarpeen potilailla, joilla on pieni todennäköisyys sappitietukokseen?

**Esimerkki 9.3980**

Lasten ylipaino ja lihavuus ovat lisääntyneet huomattavasti kahden viime vuosikymmenen aikana, mikä on herättänyt huolta niiden psykososiaalisista ja kognitiivisista seurauksista. Tutkimme akateemisen suorituskyvyn (AP), kognitiivisen toimintakyvyn (CF) ja lisääntyneen painoindeksin välisiä yhteyksiä kansallisesti edustavassa lasten otoksessa.", "Osallistujat olivat 2519 8-16-vuotiasta lasta, jotka suorittivat lyhyen neuropsykologisen testin sekä pituutta ja painoa koskevat mittaukset osana Third National Health and Nutrition Examination Survey -tutkimusta, joka oli vuosina 1988-1994 toteutettu poikkileikkaustutkimus. Kullekin neuropsykologiselle testille laskettiin z-pisteet, ja huono suoritus määriteltiin z-pisteeksi <2.", "BMI:n ja AP:n välinen yhteys ei ollut merkitsevä vanhempien/perheen ominaisuuksien korjaamisen jälkeen. CF:n väliset yhteydet pysyivät kuitenkin merkitsevinä vanhempien/perheen ominaisuuksien, urheiluun osallistumisen, fyysisen aktiivisuuden, television katseluun käytettyjen tuntien, psykososiaalisen kehityksen, verenpaineen ja seerumin lipidiprofiilin säätämisen jälkeen. Lohkosuunnittelun Z-pisteet (visuospatiaalisen organisoinnin ja yleisen henkisen kyvykkyyden mittari) olivat ylipainoisilla lapsilla ja ylipainoriskilapsilla 0,22 (s.e. = 0,16) ja 0,10 (s.e. = 0,10) yksikköä pienemmät kuin normaalipainoisilla lapsilla (P for trend <0,05). Riskilasten tai ylipainoisten lasten huonon suoriutumisen kertoimet lohkosuunnittelussa olivat 1,97 (95 %:n luottamusväli: 1,01-3,83) ja 2,80 (1,16-6,75) verrattuna normaalipainoisiin ikätovereihin.

**Tulos**

Onko ylipaino yhteydessä kouluikäisten lasten ja nuorten heikentyneeseen kognitiiviseen toimintakykyyn?

**Esimerkki 9.3981**

TARDBP:n koodaaman TAR-DNA:ta sitovan proteiinin on osoitettu olevan keskeinen osa ubikitiinipositiivisia, tau-negatiivisia sulkeumia frontotemporaalisessa lobaaridegeneraatiossa (FTLD-U) ja amyotrofisessa lateraaliskleroosissa (ALS). Viime aikoina TARDBP:n mutaatiot on yhdistetty suvulliseen ja sporadiseen ALS:ään.", "TARDBP:n mutaatioiden esiintymistiheyden tarkemmaksi tutkimiseksi sporadisessa ALS:ssä 279 ALS-tapausta ja 806 neurologisesti normaalia eurooppalaista syntyperää olevaa kontrollihenkilöä seulottiin sekvenssivarianttien, kopiolukuvarianttien sekä geneettisen ja haplotyyppisen yhteyden löytämiseksi sairauteen. Lisäksi sekvensoitiin 173 afrikkalaisnäytettä Human Gene Diversity Panelista, koska tässä populaatiossa oli suurin todennäköisyys löytää muutoksia. ALS-tapauksista ei löytynyt mutaatioita. Kontrolleista löydettiin useita geneettisiä variantteja, joita pidettiin ei-patogeenisina muutoksina. Tapauksissa ei myöskään havaittu patogeenisiä rakennevariantteja, eikä TARDBP-paikannuksen osalta havaittu geneettistä tai haplotyyppistä yhteyttä tautitilanteeseen.

**Tulos**

Onko tDP-43 yleinen syy sporadiseen amyotrofiseen lateraaliskleroosiin?

**Esimerkki 9.3982**

Tähän mennessä elävä heikennetty SIV-rokote on ollut menestyksekkäin menetelmä rokottaa makakkeja patogeenistä SIV-haastetta vastaan; ei kuitenkaan ole selvää, mitkä mekanismit ovat vastuussa tästä suojasta. Adoptiosiirtotutkimukset hiirillä ovat olleet olennaisen tärkeitä, kun on pyritty ymmärtämään elävän heikennetyn rokotteen antamaa suojaa Friend-viruksen kaltaisissa malleissa. Aiemmat adoptiosiirrot kädellisillä ovat epäonnistuneet, koska siirretyt solut poistuvat yleensä muutamassa tunnissa siirron jälkeen.", "Tässä kuvaamme adoptiosiirtotutkimuksia Mauritian alkuperää olevilla cynomolgusmakakeilla (MCM), jotka ovat kädellisten malli, jossa MHC-lajin monimuotoisuus on rajallinen. MHC:n suhteen yhteensopimattomien makakoiden välillä siirretyt solut säilyvät vähintään neljätoista päivää, mutta hylätään 36 tunnin kuluessa MHC:n suhteen yhteensopimattomilla makakeilla. Solut kulkeutuvat verestä perifeerisiin imukudoksiin 12 tunnin kuluessa siirrosta.

**Tulos**

Pysyvätkö allogeeniset lymfosyytit ja kulkeutuvatko ne luonnonvaraisissa, MHC:n kanssa yhteensopivissa mauritianian cynomolgusmakakeissa?

**Esimerkki 9.3983**

Seurataksemme aiempaa retrospektiivistä analyysia, jossa totesimme tutin käytön olevan toistuvan akuutin välikorvatulehduksen (AOM) riskitekijä.", "Tässä prospektiivisessa tutkimuksessa kirjattiin AOM:n esiintyminen ja tutin käyttö 845 päiväkodissa 15 kuukauden aikana käyneellä lapsella.', 'Yli kolme AOM-kohtausta esiintyi 29,5 prosentilla alle 2-vuotiaista lapsista, jotka käyttivät tuttia, ja 20,6 prosentilla niistä, jotka eivät käyttäneet tuttia (suhteellinen riski 1,6; 95 prosentin luottamusväli [CI] 0,6-4,1); 2-3-vuotiailla lapsilla luvut olivat 30,6 prosenttia ja 13,2 prosenttia (suhteellinen riski 2,9; 95 prosentin luottamusväli [CI] 1,2-7,3). Logistinen mallinnus, jossa otettiin huomioon ikä ja seurannan kesto, osoitti, että AOM:n esiintyminen oli yhteydessä siihen aikaan, jona tuttia käytettiin. Tutin käyttö lisäsi AOM:n vuosittaista ilmaantuvuutta 3,6:sta (95 % CI, 2,5, 4,9) 5,4 tapaukseen (4,4, 6,6) alle 2-vuotiailla lapsilla ja 1,9:stä (1,4, 2,5) 2,7:ään (2,2, 3,3) 2-3-vuotiailla lapsilla. Tutin käytöstä johtuvien AOM-kohtausten väestöön suhteutettava riski oli 176 kohtausta eli 459-635 kohtausta vuodessa nuorimmilla lapsilla ja 69 kohtausta eli 264-333 kohtausta vuodessa 2-3-vuotiailla lapsilla. Voidaan laskea, että tutin käyttö oli vastuussa 25 prosentista alle 3-vuotiaiden lasten kohtauksista. Imetys, vanhempien tupakointi, peukalon imeminen, tuttipullon käyttö ja perheen sosiaaliluokka eivät osoittaneet yhtä vahvaa yhteyttä AOM:n esiintymiseen.

**Tulos**

Lisääkö tutti toistuvan akuutin välikorvatulehduksen riskiä päiväkotilapsilla?

**Esimerkki 9.3984**

Korreloida alkuvaiheen ja maksimilaktaattipitoisuudet kallonsisäisen verenvuodon (ICH) esiintymiseen ja eloonjäämiseen potilailla, joita hoidetaan kehon ulkopuolisella elintoiminnolla (ECLS).', 'Retrospektiivinen karttatarkastelu.', 'Lasten tehohoitoyksikkö'.', 'Kahdeksankymmentäkaksi vastasyntynyttä potilasta, jotka asetettiin ECLS-järjestelmään sepsiksen, mekoniumin aspiraation tai vastasyntyneen pysyvän keuhkoverenpainetaudin aiheuttaman hengitysvajauksen vuoksi.', 'Kerättiin alkulaktaattitaso, joka mitattiin kuuden tunnin kuluessa ECLS-järjestelmän aloittamisesta, ja maksimaalinen laktaattitaso, joka mitattiin ECLS-järjestelmän koko keston ajan. Laktaattitasot kuvattiin keskimääräisenä laktaattina +/- SE (mM). Pään ultraäänitutkimusraportit ja eloonjääminen käytiin läpi. Verihiutaleiden lukumäärät ja aktivoidut hyytymisajat (ACT) tutkittiin.", "Keskimääräiset alku- ja maksimilaktaattitasot olivat korkeammat ECLS-potilailla, joille kehittyi ICH (alku: 10 +/- 1,7 mM vs. 6,4 +/- 0,8 mM, p = 0,05 ja maksimi: 12,4 +/- 2,5 mM vs. 7,9 +/- 0,8 mM, p = 0,04). Alku- ja maksimilaktaattipitoisuudet olivat koholla myös muilla kuin eloonjääneillä (alku: 11,7 +/- 3 mM vs. 6,4 +/- 0,7 mM, p = .01 ja maksimi: 14,8 +/- 3,3 mM vs. 7,8 +/- 0,8 mM, P < .01). Verihiutaleiden määrä ja ACT eivät eronneet toisistaan potilailla, joilla oli ja joilla ei ollut ICH:ta.

**Tulos**

Korreloiko kohonnut seerumin laktaatti kallonsisäisen verenvuodon kanssa vastasyntyneillä, joita hoidetaan kehon ulkopuolisella elintoiminnolla?

**Esimerkki 9.3985**

Psykodynaamiset kliinikot mainitsevat arvioinnissa ja hoidossa havaitut puolustautumistoimet tärkeän tiedon lähteenä. Empiirinen tuki tällaisille väitteille on harvoin perustunut nauhoitetun psykoterapian objektiiviseen tutkimukseen. Suoritettiin kvantitatiivinen tutkimus puolustuskontrollin merkkien yhteydestä ristiriitaisten uskomusten paljastamiseen.", "Kahden potilaan, joilla oli patologisia surureaktioita, lyhyet dynaamiset psykoterapiat nauhoitettiin ja riippumattomat tuomarit tarkastelivat niitä. Verbaalisen ja nonverbaalisen kommunikaation lisääntyneen puolustuksellisen kontrollin jaksot kvantifioitiin käyttäen operatiivisia määritelmiä. Luotettavasti pisteytetyt puolustukselliset jaksot valittiin algoritmisesti tietokoneohjelmilla. Potilaiden keskustelemat henkilöt ja aiheet pisteytettiin riippumattomasti.", "Voimakkaasti puolustautuvat jaksot sisälsivät suhteettoman usein potilaan puhetta konfliktiin osallistuneista henkilöistä ja ratkaisemattomista aiheista.

**Tulos**

Paikallistavatko puolustuskontrollin merkit ristiriitaisia aiheita diskurssissa?

**Esimerkki 9.3986**

Tarkoituksena oli tutkia tarkemmin selkärankareuman (AE) ajallista klusteroitumista, joka havaittiin alun perin tutkimuksessa, jossa tutkittiin hiiren suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) H-2:n ja transgeenisen HLA-B27:n vaikutusta AE:n esiintyvyyteen.", "Analysoitiin äidin iän pentuamishetkellä ja AE:n esiintymistiheyden välistä suhdetta.", "Vähintään kahdeksan kuukauden ikäisille emoille syntyneillä hiirillä oli huomattavasti pienempi AE:n esiintymistiheys kuin alle kahdeksan kuukauden ikäisille emoille syntyneillä hiirillä. Tämä ilmiö havaittiin kolmessa tähän mennessä arvioidussa riippumattomassa kohortissa (p < 0,01, 0,025 ja 0,05).

**Tulos**

Vaikuttaako äidin ikä HLA-B27:ään liittyvän selkärankareuman riskiin siirtogeenisillä hiirillä?

**Esimerkki 9.3987**

Ohimenevän iskeemisen kohtauksen, aivohalvauksen ja sydänleikkauksen aikana vapautuvien mikroembolien uskotaan aiheuttavan ihmisissä erilaisia toiminnallisia puutteita. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli luonnehtia neurologisten käyttäytymishäiriöiden tyyppiä ja laajuutta valokemiallisesti aiheutetun yhteisen kaulavaltimon tromboosin (CCAT) jälkeen, joka on rotan aivohalvauksen tromboembolinen malli, joka johtaa verihiutaleiden emboliasuihkuun.", "32 urospuolista Wistar-rottaa jaettiin neljään ryhmään. Ryhmät 1 (n = 8) ja 3 (n = 8) olivat pitkäaikaisia (6 viikon eloonjääminen) ja lyhytaikaisia (2 viikon eloonjääminen) koeryhmiä, joille tehtiin oikeanpuoleinen CCAT valokemiallisella tekniikalla. Ryhmät 2 (n = 8) ja 4 (n = 8) toimivat kunkin koeryhmän näennäiskontrolleina. Käyttäytymiskokeita tehtiin päivittäin 24 tuntia tromboosin jälkeen; ne koostuivat eturaajojen asettamisesta, asentorefleksistä, palkkitasapainosta, palkkikävelystä ja avoimen kentän aktiivisuudesta. Kognitiiviset testit vesilabyrinttitehtävällä suoritettiin ryhmille 1 ja 2 CCAT:n jälkeisinä päivinä 30-33 ja ryhmille 3 ja 4 CCAT:n jälkeisenä päivänä. Kymmenen mikrometrin koronaaliset aivoleikkeet värjättiin hematoksyliinillä ja eosiinilla, ja infarktin sijainti ja esiintymistiheys määritettiin.", "Havaittiin merkittäviä sensomotorisia puutteita, jotka korjaantuivat kahden viikon kuluessa CCAT:n jälkeen. Seuraavat tiedot on saatu yhdistämällä kaksi koeryhmää ja vertaamalla niitä kahteen näennäisryhmään. Seuraavat testit osoittivat merkitseviä vaikutuksia CCAT:n jälkeen: kontralateraalinen herätetty eturaajojen sijoittaminen, ipsilateraalinen herätetty eturaajojen sijoittaminen, palkkitasapaino ja palkkikävelypisteet. Kognitiivinen toimintahäiriö havaittiin akuutisti (ryhmän 3 eläimet) 2 päivää CCAT:n jälkeen; Morrisin vesilabyrintin pituus ja viive kohteeseen pääsyssä olivat merkitsevästi suuremmat koeryhmässä. Puutteita ei havaittu posturaalisessa refleksissä, avoimen kentän aktiivisuudessa tai viivästyneissä kognitiivisissa testeissä. Histopatologinen arviointi paljasti pieniä infarkteja 11:ssä 16:sta trombosoituneesta rotasta. Neurokäyttäytymisen puutteiden ja infarktin sijainnin välistä vahvaa yhteyttä ei kuitenkaan voitu osoittaa johdonmukaisesti.

**Tulos**

Aiheuttaako ei-okklusiivinen yhteinen kaulavaltimon tromboosi rotalla palautuvia sensomotorisia ja kognitiivisia käyttäytymishäiriöitä?

**Esimerkki 9.3988**

Vasikkalihasten pumpun toimintahäiriö on tunnustettu tekijä kroonisessa laskimoiden vajaatoiminnassa (CVI). Tutkimme hypoteesia, jonka mukaan CVI:tä sairastavilla raajoilla on alentunut nilkan liikelaajuus (ROM), joka voi olla vastuussa laskimohaavaan liittyvästä huonosta vasikkalihaspumpun toiminnasta.", "Nilkan ROM ja vasikkalihaspumpun toiminta arvioitiin 26 aikuisen miehen 32 raajassa. Raajat valittiin kliinisen kuvan perusteella: normaali (n = 6 raajaa), luokan 1 tai 2 CVI, jossa ei ollut haavaumia (n = 9 raajaa), luokan 3 CVI, jossa oli parantunut haavauma (n = 9 raajaa), ja luokan 3 CVI, jossa oli aktiivinen haavauma (n = 8 raajaa). ROM määritettiin goniometrisesti nilkan maksimaalisen plantaarifleksion ja dorsifleksion aikana. Vasikkapumpun toiminta määritettiin ilmapletysmografisella mittauksella, jossa mitattiin ejektiofraktio (EF) ja jäännöstilavuusfraktio (RVF).", "Nilkan ROM pieneni merkitsevästi (p < 0,05) jokaisessa CVI-ryhmässä verrattuna iänmukaistettuihin kontrollihenkilöihin, koska sekä plantaarifleksio että dorsifleksio vähenivät. Vasikkapumpun toiminta oli merkittävästi heikentynyt (vähentynyt EF ja lisääntynyt RVF) haavaantuneissa raajoissa. ROM korreloi merkittävästi EF:n ja RVF:n kanssa. ROM:n ja vasikkapumpun toiminnan heikkeneminen oli yhteydessä laskimotautien kliinisen luokituksen heikkenemiseen.

**Tulos**

Onko rajoitettu liikelaajuus merkittävä tekijä laskimohaavan syntymisessä?

**Esimerkki 9.3989**

Määrittää iän vaikutus keuhkosyövän vuoksi resektioon joutuneiden potilaiden eloonjäämiseen.', 'Retrospektiivinen.', 'Alankomaiden lounaisosa.', 'Seurantatietoja kerättiin potilaista, joille oli tehty resektio I-vaiheen ei-pienisoluisen keuhkosyövän vuoksi vuosina 1984-1990 ja jotka oli kirjattu Rotterdamin syöpärekisteriin. Leikkauskuolleisuutta, kahden ja viiden vuoden elossaoloaikaa 20-59, 60-69 ja 70 vuotta tai vanhempien ikäryhmissä verrattiin.", "630 potilaasta (mediaani-ikä 66 vuotta) kolmannes oli 70-vuotiaita tai vanhempia. Leikkauskuolleisuus riippui pääasiassa leikkaustyypistä: Pneumonektomian jälkeen 6 % ja pienempien resektioiden jälkeen 1 %. Viiden vuoden eloonjäämisaste laski iän myötä 65 prosentista 48 prosenttiin ja 43 prosenttiin (p < 0,01). Kuolemansyihin liittymättömien kuolemansyiden huomioon ottamisen jälkeen tämä ero pieneni: 68%, 55%, 61% (p = 0.15). Tärkein ennusteellinen tekijä oli kasvaimen koko.

**Tulos**

Onko [ Hyvä leikkaustulos iäkkäillä potilailla, joilla on vaiheessa 1 oleva keuhkosyöpä ]?

**Esimerkki 9.3990**

Amitriptyliini ja muut trisykliset masennuslääkkeet sitoutuvat erittäin affinisti N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) -reseptoreihin in vitro ja estävät NMDA-reseptorin aktivoinnin aiheuttamaa neuroplastisuutta hippokampusviipaleissa. Koska selkärangan NMDA-reseptorien aktivoitumisen uskotaan olevan keskeisessä asemassa hyperalgesian synnyssä ja ylläpidossa, tämän tutkimuksen tarkoituksena oli testata, vähentääkö intratekaalinen amitriptyliini tulehduksen aiheuttamaa hyperalgesiaa rotalla.", "Rotat valmistettiin kroonisilla lannerangan intratekaalisilla ja reisiluun laskimonsisäisillä katetreilla, ja nociceptivinen kynnysarvo arvioitiin vetämällä takatassu pois lämpösäteilyärsykkeen vaikutuksesta. Rotat saivat karrageeni-injektion toiseen takatassuun, minkä jälkeen tehtiin 3 tuntia myöhemmin lämpökäpälän vetäytymistesti ja intratekaalinen amitriptyliini- ja/tai laskimonsisäinen morfiini-injektio. Muilla rotilla intratekaalista NMDA-injektiota edelsi joko intratekaalinen suolaliuos tai 60 mikrogrammaa amitriptyliiniä.", "Intratekaalinen amitriptyliini kumosi lämpöhyperalgesian annosriippuvaisesti, mutta sillä ei ollut vaikutusta kontralateraalisen, ruiskuttamattoman käpälän vetäytymisviiveeseen. Intratekaalinen fentolamiini plus metysergidi ei muuttanut amitriptyliinin vaikutusta, paitsi pienimmällä annoksella. Laskimonsisäinen morfiini lisäsi tassun vieroitusviiveaikaa sekä tulehtuneissa että kontrollitassuissa annoksesta riippuvaisesti, ja morfiini vaikutti additiivisesti intratekaalisen amitriptyliinin kanssa hyperalgesian kumoamiseksi. NMDA:n aiheuttama lämpöhyperalgesia torjuttiin täysin intratekaalisella amitriptyliinillä.

**Tulos**

Toimiiko intratekaalinen amitriptyliini N-metyyli-D-aspartaattireseptorin antagonistina rotilla esiintyvän tulehduksellisen hyperalgesian yhteydessä?

**Esimerkki 9.3991**

Halotaanilla on voimakas negatiivinen inotrooppinen vaikutus sydämeen, ja se jäljittelee monia solunulkoisen CaCl2:n laskun sydänvaikutuksia. Vähentynyt hidas sisäänpäin suuntautuva Ca2+ -virta ja sarkoplasmisen verkkokalvon vaikutukset solunsisäiseen Ca2+:aan ovat todennäköisesti osallisina. Kirjoittajat ovat aiemmin raportoineet, että halotaani suojaa hypoksiselta ja iskeemisen reperfuusiovauriolta eristetyissä sydämissä. Tämän eristetyn sydäntutkimuksen tavoitteena oli verrata halotaanin ja alhaisen CaCl2:n (0,5 mM) suojaavia vaikutuksia, jotka annettiin 1 päivän hypotermisen perfuusion aikana normotermisen perfuusion palautumiseen.", "Marsun sydämet (n = 66) eristettiin ja perfusoitiin 37 asteen C:ssa Krebs-liuoksella, joka kaasutettiin 96 % O2:lla, 4 % CO2:lla ja joka sisälsi 2,5 mM Ca2+ ja 4,5 mM K+. Syke, isovolumetrinen vasemman kammion paine, sepelvaltimovirtaus, %O2-uutto, O2-kulutusnopeus ja sydämen suhteellinen tehokkuus (EFF = syke.vasemman kammion paine/O2-kulutusnopeus) mitattiin viidestä sydänryhmästä: aikakontrollit (ei hypotermiaa); 1,5 ja 3 % halotaani, joka annettiin höyrystimellä; kylmäkontrollit (vain hypotermia); ja 0,5 mM CaCl2. Halotaania annettiin tai CaCl2:ta vähennettiin 0,5 tuntia ennen hypotermiaa 3,8 +/- 0,1 asteen C lämpötilassa, hypotermian aikana 22 tunnin ajan ja 0,5 tunnin ajan 37,0 +/- 0,1 asteen C lämpötilaan lämpenemisen jälkeen. Sydämet perfusoitiin 25 %:lla alkuperäisestä sepelvaltimovirtauksesta hypotermian aikana.", "Kaikissa ryhmissä oli samanlainen kammiotoiminta ja verisuonten laajentumisreaktiot ennen hypotermiaa. Hypotermian jälkeisen normotermisen reperfuusion aikana molemmat halotaanipitoisuudet suojasivat paremmin kuin matala CaCl2. Arvot ilmaistuna prosentteina alkuperäisistä arvoista viidessä ryhmässä (aikakontrolli, 3 % halotaani, 1,5 % halotaani, kylmä kontrolli ja 0,5 mM CaCl2, olivat vastaavasti: 90 +/- 6, 54 +/- 6\*, 48 +/- 5\*, 27 +/- 8, 27 +/- 4 % vasemman kammion paineen osalta; 84 +/- 5, 61 +/- 4\*, 62 +/- 6\*, 40 +/- 5, 34 +/- 5 % EFF:n osalta; ja 102 +/- 3, 63 +/- 3\*, 66 +/- 3\*, 55 +/- 2, 42 +/- 2 % sepelvaltimovirtauksen osalta (\*P < 0,05 halotaania vs. 0,5 mM CaCl2). Sepelvaltimovirtausvaste endoteelista riippuvaisille (asetyylikoliini) ja endoteelista riippumattomille (nitroprussidi) vasodilataattoreille oli myös suurempi halotaanin jälkeen kuin 0,5 mM CaCl2:n jälkeen.

**Tulos**

Parantaako eristettyjen sydänten yhden päivän hypoterminen säilyttäminen halotaanilla sydämen toimintaa paremmin kuin matala kalsium?

**Esimerkki 9.3992**

Haihtuvat anesteetit vaikuttavat sydäntä suojaavasti sydänlihasiskemian aikana. Tässä tutkimuksessa tutkittiin alueellisia systolisia ja diastolisia mekaanisia vasteita lyhytaikaiseen vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon (LAD) tukkeutumiseen keskeisellä iskeemisellä vyöhykkeellä ja kaukana sijaitsevassa normaalissa sydänlihaksessa tajuissaan sekä desfluraani- ja isofluraanianestesian aikana.', 'Kahdeksantoista koetta suoritettiin yhdeksällä koiralla, jotka oli kroonisesti instrumentoitu aortan ja vasemman kammion paineen, sydämen minuuttitilavuuden, LAD:n sepelvaltimovirtausnopeuden sekä LAD:n ja vasemman sepelvaltimon sepelvaltimon subendokardiaalisen segmentin pituuden mittaamiseksi. Sydänlihaksen alueellista supistuvuutta arvioitiin esikuormituksen rekrytoituvan iskutyön suhteen kaltevuudella, joka määritettiin vasemman kammion paine-segmentin pituusdiagrammeista LAD:n ja vasemman sepelvaltimon ympärysvaltimovyöhykkeillä. Diastolinen toiminta arvioitiin isovolumisen relaksaation aikavakion (tau), maksimaalisen segmentin pidentymisnopeuden avulla LAD:n ja vasemman sepelvaltimon alueilla sekä alueellisten kammion jäykkyysvakioiden avulla, jotka saatiin käyttämällä monoeksponentiaalista ja kolmiosaista eksponentiaalista käyrän sovitusta kullakin alueella. Erillisinä koepäivinä hemodynamiikka ja alueellisen toiminnallisuuden indeksit saatiin tietoisessa tilassa ja 1,1 ja 1,6 alveolaarisen minimikonsentraation aikana desfluraanin tai isofluraanin loppuhengityksen aikana ennen LAD:n tukkeutumista ja sen aikana.', 'Tajuissaan olevilla koirilla LAD:n tukkeutuminen poisti alueellisen aivohalvaustyön, lisäsi kammion jäykkyyttä (monoeksponentiaalinen: 0,39 +/- 0,04 kontrollin aikana 1,34 +/- 0,39 mm-1 LAD:n tukkeutumisen aikana) ja vähensi varhaisen kammiotäytön nopeutta iskeemisellä alueella. Näihin muutoksiin liittyi lisääntynyt supistuvuus (kaltevuus: 103 +/- 8 kontrollin aikana 112 +/- 7 mmHg LAD:n tukkeutumisen aikana), nopea täyttymisnopeus (segmentin maksimaalinen pidentymisnopeus: 46 +/- 5 kontrollin aikana 55 +/- 7 mm.s-1 LAD:n tukkeutumisen aikana) ja kammion jäykkyys (monoeksponentiaalinen: 0,43 +/- 0,05 kontrollin aikana 1,14 +/- 0,25 mm-1 LAD:n tukkeutumisen aikana) normaalilla alueella. Tau:n lisääntymistä havaittiin myös tietoisessa tilassa sydänlihasiskemian aikana. Desfluraani ja isofluraani lisäsivät tau:ta ja pienensivät kaltevuutta ja maksimaalista segmentin pidentymisnopeutta annoksesta riippuvalla tavalla. Monoeksponentiaalinen ja kolmen elementin eksponentiaalinen käyränsovitus eivät muuttuneet haihtuvien anesteettien vaikutuksesta ilman iskemiaa. Sydänlihaksen supistumiskyky ja nopea täyttymisnopeus lisääntyivät ei-iskeemisen alueen LAD-okkluusion aikana desfluraanin ja isofluraanin läsnä ollessa. Toisin kuin tajunnan tilassa tehdyt havainnot, iskemian aiheuttamat tau- ja kammiojäykkyyden lisääntymiset iskeemisellä ja normaalilla alueella vaimenivat desfluraanin ja isofluraanin aiheuttaman anestesian aikana.

**Tulos**

Onko desfluraanilla ja isofluraanilla vaatimattomia suotuisia vaikutuksia vasemman kammion diastoliseen toimintaan sydänlihasiskemian aikana koirilla?

**Esimerkki 9.3993**

Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että kehon D-vitamiinitasot ovat laskeneet sepelvaltimotaudin ja diabeteksen yhteydessä, mutta on epäselvää, mitkä sydän- ja verisuonitautien riskitekijät ovat yhteydessä D-vitamiinitilanteeseen.", "Tutkia D-vitamiinitilanteen ja tärkeimpien sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden välistä suhdetta".', 'Seerumin 25-hydroksivitamiini D3, joka on viimeaikaisen auringonoton ja D-vitamiinitilanteen merkkiaine, mitattiin 390:ltä Uuden-Seelannin asukkaalta (95 Tyynenmeren saarelaiselta, 74 maorilta ja 221:ltä muulta, pääasiassa eurooppalaiselta syntyperältään), jotka olivat osa laajempaa poikkileikkaustutkimusta, joka koski 40-64-vuotiasta työväestöä (n = 5677).', 'Seerumin 25-hydroksivitamiini D3 -pitoisuudet olivat merkitsevästi alhaisemmat Tyynenmeren saaristolaisilla (keskiarvo (SE) = 56 (3) nmol/l; p = 0,0001) ja maoreilla (68 (3) nmol/l; p = 0,036) verrattuna eurooppalaisiin (75 (2) nmol/l) iän, sukupuolen ja vuodenaikojen säätämisen jälkeen. Myös etnisen ryhmän mukaan säätämällä 25-hydroksivitamiini D3 oli korkeampi henkilöillä, jotka harrastivat voimakasta (aerobista) vapaa-ajan liikuntaa (71 (2) nmol/L; p = 0,0066) ja kohtalaista (ei-aerobista) liikuntaa (68 (3) nmol/L; p = 0,12) verrattuna passiivisiin henkilöihin (63 (2) nmol/L). 25-hydroksivitamiini D3 ei kuitenkaan ollut yhteydessä painoindeksiin, seerumin lipideihin, verenpaineeseen tai tupakointiin.

**Tulos**

Onko seerumin 25-hydroksivitamiini D3 yhteydessä fyysiseen aktiivisuuteen ja etniseen alkuperään mutta ei lihavuuteen monikulttuurisessa työvoimassa?

**Esimerkki 9.3994**

Koska solunulkoisen matriisin kertyminen on pitkäaikaisen diabeteksen komplikaationa ilmenevän mikroangiopatian merkittävä piirre, transformoivan kasvutekijä beetan (TGF-beeta) patogeneettistä roolia on pohdittu. Havaittuamme, että diabeettista hyperglykemiaa jäljittelevät glukoosipitoisuudet aiheuttavat in vitro endoteelisoluissa solunulkoisen matriksin molekyylien yliekspressiota, vähentynyttä replikaatiota ja TGF-beeta-mRNA:n lisääntynyttä määrää, olemme tutkineet, välittyvätkö korkean glukoosipitoisuuden vaikutukset autokriinisen TGF-beetan avulla.', 'TGF-beeta-tasot mitattiin biomäärityksellä ihmisen napanuorasuonten endoteelisolujen, joita viljeltiin korkeiden (30 mM) tai normaalien (5 mM) glukoosipitoisuuksien läsnä ollessa, konditionoimasta väliaineesta. Korkean glukoosipitoisuuden vaikutusta testattiin kahden epiteelisolulinjan proliferaatioon, joista toinen (Mv1Lu) oli erittäin herkkä TGF-beetalle ja toinen (DR-mutantit) epäherkkä sytokiinille. Sen tutkimiseksi, vaikuttavatko korkea glukoosi ja TGF-beeta soluohjelmiin samalla tavalla, verrattiin korkean glukoosin ja eksogeenisen TGF-beetan vaikutuksia endoteelisolujen proliferaatioon ja geeniekspressioon.", "Korkeassa tai normaalissa glukoosissa viljeltyjen endoteelisolujen konditionoimat väliaineet sisälsivät samankaltaisia määriä TGF-beetaa (4,9 +/- 3,5 ja 3,7 +/- 2,5 ng/10(6) solua (keskiarvo +/- SD)), kaikki latentissa muodossa. Vanhempien Mv1Lu-solujen ja niiden DR-mutaatioiden lisääntyminen väheni samassa määrin korkean glukoosin vaikutuksesta. Korkean glukoosipitoisuuden estävä vaikutus endoteelisolujen replikaatioon oli palautuva, mutta TGF-beetan estävä vaikutus ei ollut. Molemmat häiriöt indusoivat fibronektiinin ilmentymisen ylössäätelyä, mutta vaikutukset olivat additiivisia. Ainoastaan TGF-beeta indusoi tyypin IV kollagenaasin yliekspressiota.

**Tulos**

Välittääkö transformoiva kasvutekijä-beeta korkean glukoosipitoisuuden vaikutuksia ihmisen endoteelisolujen kasvuun ja geeniekspressioon?

**Esimerkki 9.3995**

Lateksituotteiden aiheuttamat tyypin I yliherkkyysreaktiot johtuvat lateksituotteista erittyvistä proteiineista, mutta näiden allergeenisten proteiinien ominaisuuksista tiedetään vain vähän. Myöskään kumilateksin ja hedelmien välisen ristireaktion syytä ei tunneta. Olemme arvelleet, että lateksiallergian ja ristireaktion syynä on joukko kasveissa esiintyviä puolustukseen liittyviä proteiineja.", "Hypoteesimme todentamiseksi valitsimme lysotsyymin edustavaksi puolustukseen liittyväksi proteiiniksi ja tutkimme sen suhdetta lateksiallergiaan.", "Lateksikäsineistä eluoituneet lysotsyymit havaittiin solususpensiolla tehtävällä puhdistustestillä. Kromatografisesti erotetun lysotsyymin fysikaalis-kemiallisia ja entsymaattisia ominaisuuksia sekä allergeenisuutta tutkittiin.", "Lysotsyymin aktiivisuus havaittiin ammoniakkilateksista ja lateksikäsineistä saaduista uutteista. Erotimme lysotsyymin (27 kd; isoelektrinen piste 9,5) käyttämällä kationinvaihto- ja geelisuodatuskromatografiaa. Tämä lysotsyymi oli entsymaattisesti hyvin samankaltainen kuin hedelmien lysotsyymit, ja sen osoitettiin olevan allergeeni.

**Tulos**

Onko yksi kumilateksin allergeeneista lysotsyymi?

**Esimerkki 9.3996**

Kaksi vuotta sitten kirjoittajat alkoivat käyttää Swan-Ganz-katetreja monimutkaisempien hemodynaamisten tietojen tuottamiseksi, jotta palovammojen elvytystä voitaisiin ohjata paremmin. Tässä tutkimuksessa käytetään näitä tietoja selvinneiden ja eloonjääneiden ja eloonjäämättömien potilaiden välisten erojen tunnistamiseen.", "Viisikymmentäkolme peräkkäistä potilasta, joilla oli vakavia palovammoja, hoidettiin Swan-Ganzin tuottamien tietojen avulla. Lisäksi kerättiin lisätietoja, mukaan lukien demografiset tiedot, saanti ja tuotos, lääkitys ja valtimoverikaasut (mukaan lukien laskettu hapenkulutus). Tilastolliseen analyysiin sisällytettiin autokorrelaation korjaukset.", "Potilaista 38 oli miehiä ja 15 naisia, heidän keski-ikänsä oli 43,7 vuotta, ja keskimääräinen palovamman koko oli 40 %. Kolmetoista potilasta kärsi vakavasta hengitysvammasta. Kolmen päivän aikana tunneittain kerätyt tiedot yhdistettiin 6 tunnin havaintojaksoihin. Kun keskiarvot piirrettiin ajan suhteen, 37 eloonjäänyttä erotettiin 16 ei-eloonjääneestä. Elvytykseen reagoiminen huonosti, mikä näkyi kolloidinesteen ja kardiotonisten lääkkeiden lisääntyneenä käyttönä, sekä hapenkulutuksen maksimoimatta jättäminen olivat yhteydessä eloonjäämättömyyteen.

**Tulos**

Ennustetaanko selviytymistä suurissa palovammoissa varhaisella vasteella Swan-Ganz-ohjattuun elvytykseen?

**Esimerkki 9.3997**

Koska vakava asidoosi on traumapotilaiden huonon ennusteen indikaattori, näiden potilaiden sairauskertomukset analysoitiin sen määrittämiseksi, oliko aggressiivinen elvytys aiheellista.", "Tiedot tason 1 traumakeskuksen rekisteristä käytiin läpi takautuvasti niiden potilaiden tunnistamiseksi, joiden pH < tai = 7,0. Potilaita tunnistettiin 37. Vakavasti asidoottisia potilaita verrattiin keskimääräisiin traumapotilaisiin demografisten tietojen, elvytyksen, vamman ja lopputuloksen osalta. Eloonjääneitä asidoosipotilaita verrattiin myös ei-eloonjääneisiin asidoosipotilaisiin.", "Puolet vakavasti asidoosipotilaiden ryhmästä selvisi hengissä elvytyksen alkuvaiheessa, ja noin kolmannes selvisi hengissä sairaalasta poistumiseen asti. Kroonisesti vammautuneita eloonjääneitä ei ollut. Eloonjäämättömät asidoosipotilaat olivat epävakaampia, neurologisesti masentuneempia ja vakavammin vammautuneita. Elvytystoimet eivät kuluttaneet liikaa sairaalan resursseja.

**Tulos**

Ennustaako vaikea asidoosi yksinään traumapotilaan kuolleisuutta?

**Esimerkki 9.3998**

Kiinnostus opetusmenetelmiä kohtaan, jotka yhdistetään löyhästi nimellä ongelmalähtöinen oppiminen (PBL), on lisääntymässä, mutta on edelleen epäselvää, onko PBL yhtä menestyksekäs kuin perinteinen edeltäjänsä faktatiedon välittämisessä.", "Kirjoittajat suunnittelivat ja toteuttivat PBL-opetussuunnitelman kolmannen vuoden kirurgian harjoittelujaksolle ja vertasivat sitten prospektiivisesti kyseistä tekniikkaa perinteiseen muotoon. Kunkin opiskelijan oppiaineeseen liittyvää tietämystä arvioitiin erityisesti räätälöidyllä 195 kysymyksen kirjallisella kokeella, joka korreloi National Board of Medical Examinersin hyllytutkintoihin. Opiskelijoiden ja tiedekunnan reaktioita tekniikkaan etsittiin ja taulukoitiin.", "Opiskelijoiden ja tiedekunnan reaktiot PBL:ään olivat tasaisen myönteisiä. Emme kuitenkaan pystyneet osoittamaan vaikutuksia arviointivälineisiin. Yksittäisten opiskelijoiden suoritukset tai ryhmäpisteet eivät eronneet esitystavan perusteella.

**Tulos**

Onko ongelmasuuntautuneisuus uusi lähestymistapa kirurgiseen koulutukseen?

**Esimerkki 9.3999**

Tavoitteenamme oli tutkia mekoniumin suoria vaikutuksia eristettyyn napavaltimoon ja laskimoon in vitro.", "Ehjät napavaltimon ja laskimon renkaat suspendoitiin 5 ml:n elinkylpyihin, jotka sisälsivät Krebin liuosta (pH 7,2, 37 astetta C; 2,5 % happea ja 8,07 % hiilidioksidia, tasapainot typpeä) isometrisen jännityksen rekisteröintiä varten. Kylpyihin lisättiin pelkkää mekoniumia (kylpylän loppupitoisuus 1 %), sentrifugoitua ja suodatettua mekoniumia ja mekoniumia, josta oli poistettu lipidifraktio (eroteltu < 30 000 kd ja > 30 000 kd). Joitakin astioita inkuboitiin myös 1-prosenttisessa mekoniumissa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen mekonium pestiin pois. U46619:lle saatiin pitoisuus-vastekäyrät. Määritettiin sen pitoisuuden negatiivinen logaritmi, joka saa aikaan 50 % maksimaalisesta supistumisesta.", "Napavaltimolla ja laskimolla ei ollut pysyvää vastetta mekoniumille. Mekoniumille altistuneiden renkaiden kehittämä jännitys oli merkittävästi pienempi kuin kontrolli kaikilla U46619:n pitoisuuksilla. Mekoniumin teho heikkeni jonkin verran sentrifugointi-suodatuksen ja huuhtelun jälkeen. Meconiumilla, jossa ei ollut lipidifraktiota, oli vähemmän estävää vaikutusta kuin natiivilla meconiumilla.

**Tulos**

Estääkö mekonium tromboksaani A2-analogin U46619:n aiheuttamaa napasuonten supistumista?

**Esimerkki 9.4000**

Tarkoituksenamme oli tutkia kohdunsisäisen verenvuodon histologisten todisteiden esiintyvyyttä ja sijaintia ennenaikaisissa ja määräaikaisissa istukoissa.", "Yhteensä 462 peräkkäistä < 32 raskausviikolla synnyttämää istukkaa, joista suljettiin pois istukan previa, kuolleena syntyneet ja monisikiöiset tapaukset, verrattiin 108 peräkkäiseen määräaikaisistukkaan (samanlaiset poissulkukriteerit) hemosideriinin esiintyvyyden osalta pohjalevyn dekiduaassa tai istukkakalvoissa. Ennenaikaisista 462 tapauksesta 448:ssa oli erityinen maininta emätinverenvuodon esiintymisestä tai puuttumisesta. Verenvuotoa ei pidetty verenvuotona. Vaurioiden (mukaan lukien akuutti nouseva infektio, kohdunsuonen verisuonten patologiset prosessit ja niihin liittyvät iskeemiset vauriot, krooninen tulehdus ja hyytymiseen liittyvät vauriot) sokkoutettu pisteytys analysoitiin kontingenssitaulukoiden avulla (p < 0,05 merkitsevä).", "Yhteensä 196:ssa 462:sta (43 %) ennenaikaisesta istukasta oli dekiduaalisessa hemosideriiniä, kun taas terminaalivaiheessa oli yksi 108:sta (0,8 %) istukasta (p < 0,00001). Ennenaikaisista tapauksista hemosideriini oli merkittävästi yleisempää preeklampsiassa (45/76, 60 %) ja kliinisesti ei-hypertensiiviseksi abruptio placentaksi diagnosoiduissa tapauksissa (21/33, 64 %) kuin ennenaikaisessa kalvoruptuurassa (72/192, 37,5 %) ja ennenaikaisessa synnytyksessä (58/161, 36 %, p < 0,003). Istukkavaurioiden esiintyvyys ennenaikaisissa tapauksissa, joissa oli ekstraplacentaalista kalvon hemosideriiniä, ei eronnut tapauksista, joissa hemosideriiniä ei ollut. Tyvikalvon dekiduaalihemmosideriiniin liittyviä istukkavaurioita ennenaikaisissa tapauksissa olivat villusinfarkti (p < 0,0001), kohdunsuonet, joissa ei ollut fysiologista muutosta (p < 0.003) ja lisääntynyt kiertävien nukleoituneiden erytrosyyttien määrä (p < 0,0007), uteroplacentaalinen tromboosi (p < 0,0001) sekä villuksen fibroosi (p < 0,0001) ja hypovaskulaarisuus (p < 0,0001). Ennenaikaisista tapauksista 23:lla 48:sta (48 %), joilla oli ensimmäisen raskauskolmanneksen verenvuoto, 33:lla 66:sta (50 %), joilla oli toisen raskauskolmanneksen verenvuoto, ja 31:llä 64:stä (48 %), joilla oli useita verenvuotojaksoja, oli dekiduaalihemosideriinia (p < 0,0001). Kliininen raskaudenaikainen verenvuoto oli huomattavasti harvinaisempi ennenaikaista pre-eklampsiaa sairastavilla, joilla oli histologista näyttöä verenvuodosta (neljä 73:sta, 5,5 %), kuin muilla kuin hypertensiivisillä abruptio placentae -tapauksilla (18/31, 58 %), ennenaikaisella kalvojen repeämisellä (52/183, 28 %) tai ennenaikaisella synnytyksellä (31/161, 19 %, p < 0,0001). Hemosideriinillä ei ollut yhteyttä kliiniseen verenvuotoon < 72 tuntia synnytyksestä (p > 0,20).

**Tulos**

Onko vanhojen kohdunsisäisten verenvuotojen histologiset todisteet yleisempiä ennenaikaisessa synnytyksessä?

**Esimerkki 9.4001**

Imeväisikäisten energiantarve vähenee leikkauksen jälkeen kasvun estymisen (joka johtuu katabolisesta stressiaineenvaihdunnasta), vähentyneiden tuntohäviöiden ja passiivisuuden vuoksi. Jos käytetään standardoituja kaavoja, joissa otetaan huomioon kasvu, aktiivisuus ja tuntemattomat häviöt tämän stressijakson aikana, voidaan johtaa yliruokintaan, joka on yli 200 % todellisesta mitatusta tarpeesta. Yliruokinta tämän akuutin loukkaantumisjakson aikana voi johtaa lisääntyneeseen CO2-tuotantoon lipogeneesin seurauksena. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, mitä vaikutuksia pienemmällä kalorien sekatäydennysmäärällä on imeväisten energiankäyttöön varhaisessa postoperatiivisessa vaiheessa.", "C-reaktiivinen proteiini (CRP), hapenkulutus (VO2), hiilidioksidituotanto (VCO2), mitattu energiankulutus (MEE) ja virtsan kokonaistyppi (TUN) mitattiin sarjamittauksin seitsemältä imeväiseltä (keski-ikä 78 päivää) vatsa- tai rintaleikkauksen jälkeisten ensimmäisten 72 tunnin aikana. Muiden kuin proteiinien hengityskertoimet (RQnp) sekä hiilihydraattien (Ce) ja rasvojen (Fe) hapettumisen arvot laskettiin. Vamman vakavuus luokiteltiin seerumin CRP-pitoisuuksien perusteella, jotka olivat > tai = 6,0 mg/dl (korkea stressi) tai < 6,0 mg/dl (matala stressi). Akuutista stressistä toipumista analysoitiin vertaamalla tutkimuksia, joissa CRP-arvo oli laskenut < tai = 2,0 mg/dl:aan (resolving stress -ryhmä), niihin tutkimuksiin, joissa CRP-arvot olivat yli 2,0 mg/dl (akuutin stressin ryhmä).", "Keskimääräinen kokonaiskalorisaanti (64,56 +/- 18,51 kcal/kg/d; noin 50 % ennustetusta energiantarpeesta) ylitti keskimääräisen MEE:n (42,90 +/- 9,98 kcal/kg/d) noin 50 %:lla. Keskimääräinen TUN oli 0,18 +/- 0,07 g/kg/d (korkea stressi 0,2 +/- 0,05 ja matala stressi 0,16 +/- 0,09 g/kg/d). Keskimääräinen RQnp oli 1,05 +/- 0,13 ja keskimääräinen Ce oli 37,28 +/- 16,86 kcal/kg/d. Keskimääräinen laskettu Fe oli 0,0 +/- 12,27 kcal/kg/d, mikä kuvastaa suunnilleen yhtä paljon hapettunutta rasvaa kuin ylimääräisestä glukoosista (lipogeneesistä) syntyvää rasvaa. Kun yksittäisiä tutkimuksia analysoitiin CRP:n raja-arvon ollessa 2,0 mg/dl, ylensyönti (RQ > 1,0) oli merkitsevästi epätodennäköisempää ratkaisevassa (2/6 tutkimusta, 33,4 %) kuin akuutin stressin (9/13 tutkimusta, 69,2 %, Z-testi P < .001) ryhmässä. Viidellä potilaalla seitsemästä (5/7) (9/19 yksittäistä tutkimusta) oli negatiiviset Fe-arvot (keskimäärin -9,89 +/- 10,02), jotka heijastivat nettolipogeneesiä. Näiden yhdeksän tutkimuksen RQnp oli 1,14 +/- 0,11 verrattuna 0,97 +/- 0,09:ään lopuissa 10 tutkimuksessa, ja tämä ero oli merkitsevä (P < .01). Hiilihydraattien saannin ja VCO2:n välillä oli merkittävä korrelaatio (Pearsonin r = .6951, P < .01). Lisäksi hiilihydraattien saannin ja VCO2:n välillä oli hyvä korrelaatio (Pearsonin r = .6591, P < .01). MEE:n variaatiokerroin oli 8,0 % (alhainen stressi) verrattuna 30,2 %:iin (korkea stressi).

**Tulos**

Lisäävätkö varhaiset postoperatiiviset muutokset imeväisen energiankäytössä yliruokinnan riskiä?

**Esimerkki 9.4002**

Maksametastaasien eläinmallit voivat helpottaa lymfokiini-aktivoitujen tappajasolujen (LAK) immunoterapian tutkimista. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia ccM4-vasta-aineeseen kohdistettujen LAK-solujen tehokkuutta maksan mikrometastaasien estämisessä.", "Maksan mikrometastaaseja tuotettiin HM7-paksusuolen karsinoomasolujen intrasplenisen injektion jälkeen. TAG72-ekspressio havaittiin näissä maksan mikrometastaaseissa ccM4-vasta-aineella. ccM4-vasta-aine konjugoitiin LAK-soluihin käsittelemällä 17,5 % polyetyleeniglykoli 8000:lla. HM7-solujen intrasplenisen injektion jälkeen vaikean yhdistetyn immuunipuutoksen hiiret satunnaistettiin viiteen ryhmään (i-v), ja ne saivat joko 10(7) ccM4-LAK-soluja ja 1000 U interleukiini 2:ta (IL-2; ryhmä i), LAK-soluja ja 50 mikrogrammaa ccM4:ää ja IL-2:ta (ryhmä ii), LAK-soluja ja IL-2:ta (ryhmä iii), pelkkää IL-2:ta (ryhmä iv) tai pelkkää fosfaatilla puskuroitua suolaliuosta (ryhmä v).', 'ccM4-LAK-solut säilyttivät sytolyyttisen aktiivisuuden ja saivat TAG72-sitovan reaktiivisuuden. Tulokset osoittivat, että ryhmässä i oli merkittävästi vähemmän maksametastaaseja verrattuna ryhmään ii tai ryhmään iii (P < 0,05) ja vielä vähemmän maksametastaaseja verrattuna ryhmään iv tai ryhmään v (P < 0,001).

**Tulos**

Estävätkö vasta-ainekohdennetut lymfokiini-aktivoidut tappajasolut maksan mikrometastaaseja vakavassa yhdistetyssä immuunipuutoksessa olevilla hiirillä?

**Esimerkki 9.4003**

Typpioksidin tiedetään nyt säätelevän immuunivasteiden ja solujen elinkelpoisuuden toimintaa eri elimissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, moduloiko Kupfferin soluista vapautuva NO interleukiini 2:lla (IL-2) käsiteltyjen pernasolujen lymfokiiniaktivoitujen tappajien (LAK) aktiivisuutta.", "Pernasolut ja Kupfferin solut eristettiin urospuolisista Wistar-rotista ja niitä viljeltiin yhdessä 48 tuntia lipopolysakkaridin (1 mikrogramma/ml) läsnä ollessa. Pernosyyttien LAK-aktiivisuus ja IL-2-reseptorin ilmentyminen määritettiin.", "Kupfferin solujen lipopolysakkaridi vähensi IL-2-reseptorin ilmentymistä ja pernosyyttien LAK-aktiivisuutta. Joko NG-monometyyli-L-arginiinin, NO-synteesin estäjän, tai aminoguanidiinin, indusoituvan NO-syntaasin estäjän, lisääminen väliaineeseen kumosi IL-2-reseptorin ilmentymisen ja LAK-aktiivisuuden tukahduttamisen lipopolysakkaridilla stimuloiduilla Kupffer-soluilla. 8-bromoguanosiini-3',5'-syklinen monofosfaatti ja NO-luovuttajat vähensivät pernasolujen LAK-aktiivisuutta ja IL-2-reseptorin ilmentymistä. Lipopolysakkaridikäsittely lisäsi indusoituvan NO-syntaasin aktiivisuutta sekä nitriitti- ja nitraattipitoisuuksia Kupfferin solujen elatusaineessa mutta ei pernasoluissa.

**Tulos**

Muodostaako rotan Kupffer-soluista peräisin oleva typpioksidi lymfokiini-aktivoitujen tappajasolujen induktiota?

**Esimerkki 9.4004**

Distaalisessa ohutsuolessa tai paksusuolessa olevien ravintoaineiden vaikutus ruoanvalmistuksen jälkeiseen ylemmän suolen toimintaan tunnetaan puutteellisesti. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, vaikuttaako hiilihydraatti koirien ileumissa tai proksimaalisessa paksusuolessa postprandiaaliseen haiman ja sappitiehyen eritykseen, ruoansulatuskanavan läpikulkuun ja tiettyjen ruoansulatuskanavan säätelevien peptidien pitoisuuksiin verenkierrossa.", "Seitsemän koiraa valmistettiin pysyvillä infuusio- ja aspiraatiokatetreilla pohjukaissuoleen ja ileumiin sekä infuusiokatetrilla paksusuolessa. Samanaikaisesti nestemäisiä ja kiinteitä merkkiaineita sisältävän aterian syömisen kanssa aloitettiin isosmolaarisen 0,9-prosenttisen NaCl:n tai hiilihydraatin (n = 5 koiraa kumpaakin kohden) infuusio ileaali- tai paksusuoliinfuusio (n = 5 koiraa kumpaakin kohden), jossa tärkkelys ja glukoosi olivat suhteessa 3:1. Haiman entsyymituotanto, sappihappojen luovutus, gastrointestinaalinen polypeptidi ja haiman polypeptidin, neurotensiinin ja peptidi YY:n pitoisuudet plasmassa mitattiin 6 tunnin ajan postprandiaalisesti.', 'Hiilihydraatti-infuusio ileumissa, mutta ei proksimaalisessa paksusuolessa, lisäsi amylaasin eritystä ja plasman peptidi YY:tä, hidasti nesteiden ja kiinteiden aineiden mahalaukun tyhjenemistä, hidasti ohutsuolen läpikulkuliikettä ja vähensi sappihapon kulkeutumista pohjukaissuoleen (P < 0,05 kummassakin).

**Tulos**

Sääteleekö intraileaalinen hiilihydraatti koiran postprandiaalista haiman ja sappitiehyen eritystä ja ylemmän suolen motiliteettia?

**Esimerkki 9.4005**

Tutkittiin hypoteesia, jonka mukaan lämpösokkiproteiinien indusoiminen ihmisen endoteelisoluissa (EC) joko lämpösokilla tai natriumarseniitilla voisi estää aktivoituneiden ihmisen polymorfonukleaaristen neutrofiilileukosyyttien (PMN) aiheuttaman EC-nekroosin.', 'EK-solujen viljelmiä altistettiin lämpöshokille (42 astetta C, 30-60 minuuttia) tai natriumarseniitille (40-320 mumol/l) 6 tunnin ajan 72 kd-molekyylipainon lämpösokkiproteiinin (HSP-72) ilmentymisen indusoimiseksi. Aktivoituja PMN:iä lisättiin tämän jälkeen näihin EK:iin 24 tunniksi, jotta voitiin arvioida HSP-72:n kykyä estää aktivoitujen PMN:ien aiheuttama EK:n nekroosi.", "Lämpöshokki ei aiheuttanut EK:n nekroosia eikä apoptoosia. Natriumarseniitti (40-80 mumol/l) ei aiheuttanut EY:n nekroosia, vaikka 320 mumol/l natriumarseniitti lisäsi merkittävästi EY:n nekroosia. Natriumarseniitti (80-320 mumol/l) aiheutti myös annosriippuvaista EY:n apoptoosia. Lämpöshokille ja natriumarseniitille (40 ja 80 mumol/l) altistetut endoteelisolut heikensivät merkittävästi aktivoituneiden PMN:ien aiheuttamaa myöhempää EY-nekroosia. Natriumarseniitti 320 mumol/l kuitenkin pahensi aktivoituneiden PMN:ien aiheuttamaa EY-ekroosia. HSP-72:n ilmentyminen havaittiin sen jälkeen, kun EY:tä oli käsitelty sekä lämpöshokilla että natriumarseniitilla (40-320 mumol/l) 6 tunnin ajan.

**Tulos**

Estääkö lämpösokkiproteiini 72:n induktio neutrofiilien välittämää ihmisen endoteelisolujen nekroosia?

**Esimerkki 9.4006**

Polymyxin B -sulfaatin vaikutusten määrittäminen rotilla, joita ruokittiin täydellisellä parenteraalisella ravinnolla, noradrenaliinin erittymiseen, makrofagien tuumorinekroositekijän tuotantoon ja bakteerien translokaatioon.", "Satunnaistettu eläinkokeilu.", "Yliopistollinen opetussairaala Seattlessa, Washingtonissa.", "Tutkittiin kolmea rottien ryhmää: ruoka ja suonensisäinen keittosuolaliuos, täydellinen parenteraalinen ravinto tai täydellinen parenteraalinen ravinto, jota täydennettiin polymyxin B - sulfaatilla.". Viiden päivän kuluttua noradrenaliinin ja adrenaliinin erittyminen virtsaan laskettiin, peritoneaali- ja alveolimakrofageja viljeltiin ja niiden spontaani ja lipopolysakkaridin stimuloima tuumorinekroositekijän tuotanto mitattiin. Mesenteriaalisista imusolmukkeista tutkittiin bakteereja.", "Täydellisellä parenteraalisella ravinnolla ruokittujen rottien noradrenaliinin erittyminen virtsaan (33 %) ja alveolaaristen makrofagien tumorinekroositekijätuotanto (80 %) olivat lisääntyneet, ja epinefriinin erittyminen ja bakteerien translokaatio oli lisääntynyt verrattuna ruokaa saaneisiin rottiin. Alveolaarisen mutta ei peritoneaalisen makrofagin tuumorinekroositekijän tuotanto oli merkittävästi yhteydessä noradrenaliinin erittymiseen (r = 0,5, P < 0,01). Polymyxin B:n lisääminen täydelliseen parenteraaliseen ravitsemukseen vähensi painonnousua (P < .05), noradrenaliinin erittymistä virtsaan (P < .01) ja alveolaaristen makrofagien tuumorinekroositekijän tuotantoa (P < .05) verrattuna rottiin, joita ruokittiin täydellisellä parenteraalisella ravitsemuksella. Polymyxin B:llä oli myös taipumus vähentää bakteerien translokaation suuruutta.

**Tulos**

Estääkö polymyxin B lisääntynyttä sympaattista aktiivisuutta ja alveolaaristen makrofagien tuumorinekroositekijän vapautumista parenteraalisesti ruokituilla rotilla?

**Esimerkki 9.4007**

Iän ja tiettyjen patologisten piirteiden (esim. follikulaarinen histologia, verisuonten tunkeutuminen ja ekstrakapselinen laajeneminen) on raportoitu vaikuttavan kilpirauhassyövän ennusteeseen, mutta näiden kahden tekijän välinen suhde on edelleen puutteellisesti määritelty.', 'Kliiniset, patologiset, terapeuttiset, ennusteelliset ja lopputulosta koskevat tiedot kerättiin retrospektiivisesti ja niitä verrattiin kolmen kilpirauhassyöpäpotilasryhmän välillä: ryhmä 1 (ikä 21-50 vuotta), ryhmä 2 (ikä 51-70 vuotta) ja ryhmä 3 (ikä yli 70 vuotta).', 'Ikään liittyvä eloonjäämisajan lasku oli tilastollisesti merkitsevä: 10 vuoden eloonjäämisaika oli 92 % ryhmässä 1, 77 % ryhmässä 2 ja 48 % ryhmässä 3.', 'Kymmenen vuoden eloonjäämisajan lasku oli merkittävä. Follikulaarista histologiaa, verisuonten tunkeutumista ja ekstrakapselista laajenemista havaittiin useammin ryhmässä 3 kuin ryhmässä 2 ja ryhmässä 2 kuin ryhmässä 1 (kaikki erot olivat tilastollisesti merkitseviä lukuun ottamatta verisuonten tunkeutumista). Vaikka eloonjäämisennuste oli merkittävästi huonompi ryhmässä 3 kuin ryhmässä 2 ja ryhmässä 1, vain vaskulaarinen invaasio ja ekstrakapselinen laajeneminen ennustivat itsenäisesti lopputulosta monimuuttuja-analyysissä.

**Tulos**

Korreloiko ikä suurten riskitekijöiden lisääntyneeseen esiintyvyyteen iäkkäillä kilpirauhassyöpäpotilailla?

**Esimerkki 9.4008**

Paikallisesti pitkälle edennyt paksu- ja peräsuolisyöpä vaatii usein laajennettua resektiota, jotta koko kasvain voidaan poistaa radikaalisti. Tämä on ainoa mahdollisuus parantua näillä potilailla, mutta komplikaatioiden osuus on odotettavissa. Jotta voitaisiin arvioida potilaan saamaa kokonaishyötyä, tässä tutkimuksessa arvioidaan sairastuvuutta ja kuolleisuutta sekä pitkäaikaista eloonjäämistä potilailla, joille tehtiin laajennettu resektio T3-T4-karsinooman vuoksi.", "Tutkimukseen otettiin mukaan kaksisataa kaksikymmentä potilasta, joilla oli paikallisesti edennyt paksusuolen adenokarsinooma. Sata viisikymmentä sairasti T3- ja 70 T4-kasvainta. Kahdeksankymmentäkolmelle potilaalle tehtiin laajennettu resektio. 38 potilaalle tehtiin laajennettu en bloc -resektio infiltraatiota jäljittelevän tulehduksellisen kiinnittymisen vuoksi. Kolmekymmentäkolme potilasta, joille tehtiin laajennettu resektio, oli yli 70-vuotiaita. Laajennetun tai ei-laajennetun resektion läpikäyneiden ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja iän, sukupuolen, vaiheen tai luokituksen suhteen.", "pT4-vaurioita oli merkittävästi enemmän laajennetun resektion ryhmässä kuin ei-laajennetun resektion ryhmässä.", "pT4-vaurioita oli huomattavasti enemmän laajennetun resektion ryhmässä kuin ei-laajennetun resektion ryhmässä. Keskimääräinen elossaoloaika oli 44 kuukautta laajennettujen resektioiden jälkeen ja 45 kuukautta ei-laajennettujen resektioiden jälkeen. Laajennetussa resektioryhmässä ei ollut merkittävää eroa pT3- ja pT4-vaiheen potilaiden keskimääräisessä elossaolossa 46 ja 38 kuukaudessa. Potilailla, joille tehtiin ei-laajennettu resektio, oli kuitenkin merkitsevä ero keskimääräisessä elossaolossa 48 kuukauden kuluessa pT3- ja 28 kuukauden kuluessa pT4-stadionin potilailla (P < 0,05). Postoperatiivinen sairastuvuus ja kuolleisuus olivat vertailukelpoisia laajennetun resektion ja ei-laajennetun resektion ryhmän välillä. Jäännöskasvaimen esiintyminen vaikutti merkittävästi potilaiden ennusteeseen; R0-resektiossa olleilla potilailla meni huomattavasti paremmin kuin R1- tai R2-resektiossa olleilla potilailla (55 ja 51 verrattuna 14/12 ja 23/8 kuukauteen) (P < 0,01). Myös solmuvaihe ja International Union Against Cancer -järjestön vaihe olivat merkittäviä ennustetta määrittäviä tekijöitä. Laajennettujen resektioiden jälkeen keskimääräinen eloonjäämissairastuvuus ja 30 päivän kuolleisuus yli 70-vuotiailla potilailla oli samanlainen kuin alle 70-vuotiailla.

**Tulos**

Ovatko laajennetut resektiot hyödyllisiä potilaille, joilla on paikallisesti edennyt paksusuolisyöpä?

**Esimerkki 9.4009**

Disakkaridaasi sakkaraasi-isomaltaasin (SI) ilmentyminen lisääntyy merkittävästi paksusuolen epiteelin neoplastisen transformaation aikana. Tutkimuksemme tarkoituksena oli selvittää, liittyykö SI:n ilmentyminen primaarikasvaimissa merkittävästi eloonjäämiseen potilailla, joilla on paksusuolen karsinooma.", "SI:n ilmentymistä analysoitiin immunohistokemiallisesti 182:sta New England Deaconess Hospitalissa vuosina 1965-1977 parafiinileikkeestä, jotka olivat peräisin I-III-vaiheen paksusuolen karsinoomasta, joka oli leikattu parantavaksi. Ekspressio arvioitiin puuttuvaksi tai esiintyväksi 1-50 prosentissa tai yli 50 prosentissa kasvainsoluista. SI-ekspression, muiden kliinisten tai patologisten muuttujien ja kokonaiseloonjäämisen välisiä yhteyksiä tutkittiin. Aineisto on kypsä, ja 91 (56 prosenttia) potilasta oli kuollut CRC:hen 96 kuukauden mediaaniseurannassa.", "Viisikymmentäviisi prosenttia primaarisesta CRC:stä ilmaisi SI:tä. Kun monimuuttujainen Cox-analyysi suoritettiin, solmukohdan status, T-vaihe, primaarinen sijainti, aste ja SI-ekspressio olivat riippumattomia kovariaatteja. SI:n ilmentyminen ei liittynyt muiden kliinispatologisten muuttujien ilmentymiseen, mutta lisäsi kolorektaalikarsinooman aiheuttaman kuoleman riskiä 1,83-kertaisesti.

**Tulos**

Onko sakkaraasi-isomaltasi riippumaton ennusteellinen merkkiaine kolorektaalikarsinooman osalta?

**Esimerkki 9.4010**

Huolimatta hallinnoidun hoidon yleistymisestä Yhdysvalloissa on vain vähän tietoa siitä, millaisia järjestelyjä hoitosuunnitelmat tekevät lääkäreiden kanssa.", "Vuonna 1994 teimme puhelinkyselyn 138 hoitosuunnitelmasta, jotka oli valittu 20 suurkaupunkialueelta koko maassa. Vastanneista 108:sta suunnitelmasta 29 oli ryhmä- tai henkilökuntamallin mukaisia terveydenhoitojärjestöjä (HMO), 50 oli verkostomaisia tai itsenäisten ammatinharjoittajien yhteenliittymiä (IPA) edustavia HMO:ita ja 29 oli ensisijaisten toimittajien järjestöjä (PPO).", "Kaikkien kolmen suunnitelmatyypin vastaajat sanoivat painottavansa lääkäreiden huolellista valintaa, vaikkakin ryhmä- tai henkilökuntamallin mukaisilla HMO:illa oli yleensä vaativampia vaatimuksia, kuten lääkärikunnan hyväksyntä tai kelpoisuus. Kuusikymmentäyksi prosenttia suunnitelmista vastasi, että lääkäreiden aiemmilla kustannusmalleilla tai resurssien käytöllä oli vain vähän vaikutusta valintaan, 26 prosenttia sanoi, että näillä tekijöillä oli kohtalainen vaikutus, ja 13 prosenttia sanoi, että niillä oli suuri vaikutus. Jonkinasteinen riskinjako lääkäreiden kanssa oli tyypillistä HMO-järjestelmissä, mutta harvinaista PPO-järjestelmissä. Verkko- tai IPA- HMO-organisaatioista 56 prosenttia käytti capitaatiota pääasiallisena perusterveydenhuollon lääkäreiden maksumenetelmänä, kun taas ryhmä- tai henkilöstö HMO-organisaatioista 34 prosenttia ja PPO-organisaatioista 7 prosenttia käytti capitaatiota. Yli puolet HMO:ista ilmoitti mukauttavansa maksuja käyttö- tai kustannustottumusten, potilasvalitusten ja hoidon laatua koskevien toimenpiteiden perusteella. Verkko- tai IPA- HMO:ista 92 prosenttia ja ryhmä- tai henkilöstö HMO:ista 61 prosenttia edellytti, että potilaat valitsevat ensisijaisen hoitavan lääkärin, joka vastasi useimmista erikoislääkärin lähetteistä. Noin kolme neljäsosaa HMO-organisaatioista ja 31 prosenttia PPO-organisaatioista ilmoitti käyttävänsä hoidon tuloksia koskevia tutkimuksia osana laadunparannusohjelmiaan.

**Tulos**

Tehdäänkö kansallinen tutkimus lääkäreiden kanssa tehdyistä järjestelyistä?

**Esimerkki 9.4011**

Mahalaukun lipaasi on tärkeä entsyymi ravinnon triglyseridien sulatuksessa normaaleilla henkilöillä. Sen säätelyä ei tunneta, kuten ei myöskään entsyymin määrän ja aktiivisuuden välistä suhdetta.", "Annos-vasteselvityksessä tutkittiin pienten pentagastriiniannosten (alle 1000 ng/kg/h) vaikutusta mahalaukun lipaasin tuotantoon, joka mitattiin kineettisellä määrityksellä ja entsyymiin sidotulla immunosorbenttimäärityksellä (ELISA).', 'Viidellä terveellä vapaaehtoisella pentagastriinin vaiheittainen laskimonsisäinen infuusio 0, 50, 100, 500 ja 1000 ng/kg/h johti ELISA-menetelmällä mitatun lipaasituotoksen vaiheittaiseen lisääntymiseen. Kineettisellä määrityksellä mitattu lipolyyttinen aktiivisuus kuitenkin väheni mahansisällön pH:n laskiessa.

**Tulos**

Stimuloivatko pienet pentagastriiniannokset mahalaukun lipaasin eritystä ihmisellä?

**Esimerkki 9.4012**

Helicobacter pylori -infektio on nykyään hyväksytty kroonisen aktiivisen gastriitin ja mahahaavan yleisimmäksi syyksi. Monien tartuntatautien etiologian on katsottu johtuvan bakteeripatogeenien erityisistä tai kloonisista kannoista. Toistuvien DNA-sekvenssien, REP-elementtien, välisen DNA:n polymeraasiketjureaktion (PCR) monistamista (REP-PCR) on hyödynnetty DNA-sormenjälkien tuottamiseen, jotta voidaan tutkia kantojen samankaltaisuutta bakteerilajin sisällä.", "70 henkilöltä (39 pohjukaissuolihaavaa ja 31 yksinkertaista gastriittia) saatujen H. pylori -isolaattien genomista DNA:ta monistettiin PCR:llä käyttäen konsensusluotainten antureita toistuville DNA-elementeille. H. pylori -DNA-sormenjäljet analysoitiin samankaltaisuuden varalta ja korreloitiin taudin esiintymisen kanssa NTSYS-pc-tietokoneohjelmalla.", "Jokaisella H. pylori -kannalla oli erillinen DNA-sormenjälki kahta paria lukuun ottamatta. Samasta potilaasta peräisin olevien H. pylori -bakteerien DNA-sormenjäljet olivat identtiset, mikä viittaa siihen, että kullakin potilaalla on yksi kanta. REP-PCR-DNA-sormenjälkien tietokoneavusteinen klusterianalyysi osoitti kaksi suurta isolaattiryhmää, joista toinen liittyi yksinkertaiseen gastriittiin ja toinen pohjukaissuolihaavatautiin.

**Tulos**

Viittaako Helicobacter pylori -geenin DNA-sormenjälkien klusterianalyysi mahasuolikanavan tautikohtaisiin yhteyksiin?

**Esimerkki 9.4013**

Tutkitaan interleukiini-1:n (IL-1) vaikutusta proteoglykaanien biglykaanin (DSPG-I) ja dekorinin (DSPG-II) synteesiin nautaeläinten ehjässä nivelrustossa.", "Metakarpaaliluunivelen sesamoidiluuta kantavaa rustoa kasvatettiin 10 ng/ml IL-1:llä 2 päivän ajan ja leimattiin [35S]-sulfaatilla. Kustakin eläimestä oli leimattu ex vivo yksi seesamluu. Loput kaksi oli viljelty IL-1:llä ja niiden annettiin toipua kontrolliluussa ennen leimausta. Kontrolliviljelmät pidettiin väliaineessa ilman IL-1:tä ja leimattiin samanaikaisesti koesarjan kanssa. Dermataanisulfaattiproteoglykaanit puhdistettiin ruston 4 M guanidiniumkloridiuutteista geelisuodattamalla Sepharose CL-2B:llä ja CL-4B:llä, jossa ne esiintyivät yhtenä piikkinä. Biglykaanit ja dekoriini erotettiin toisistaan natriumdodekyylisulfidipolyakryyliamidigeelielektroforeesilla korkeassa suolassa. Geelistä leikattiin yksittäisiä kaistoja viipaleiksi, jotka liuotettiin ja laskettiin radioaktiivisuuden osalta.", "Ex vivo, biglykaanin osuus oli 4 % ja dekorinin 2 % koko sisältämästä sulfaatista. IL-1 vähensi biglykaanin synteesiä 77 %:iin viljeltyjen kontrollien tasosta ja dekoriinin synteesiä 73 %:iin. Molempien proteoglykaanien synteesi palautui kontrollitasolle, kun IL-1 poistettiin. IL-1:llä (10 ng/ml, 2 päivää) ei ollut merkittävää vaikutusta proteoglykaanien kokonaissynteesiin.

**Tulos**

Estääkö interleukiini-1 palautuvasti biglykaanin ja dekoriinin synteesiä ehjässä nivelrustossa viljelyssä?

**Esimerkki 9.4014**

Määrittää E- ja L-selektiiniiniin kaksoissitovan vasta-aineen, EL-246:n, infuusion vaikutus sepsiksen alkamisen jälkeisessä sepsismallissa.', 'Nonrandomized controlled study.', 'Young Yorkshire swine.', 'Three groups were studied. Kontrolliryhmät (n = 8) saivat vain suolaliuosta. Käsittelemättömät eläimet, joilla oli sepsis (n = 8), saivat 1 tunnin laskimonsisäisen infuusion elävää Pseudomonas aeruginosa -bakteeria. EL-246:lla hoidetut eläimet (n = 6) saivat saman bakteeri-infuusion ja 2 mg/kg:n bolusannoksen EL-246:ta 30 minuutin välein.", "Systeeminen ja keuhkojen hemodynamiikka, valtimoverikaasujen määritys, bronkoalveolaarisen huuhtelun proteiini- ja neutrofiilipitoisuus, neutrofiilien integriini- ja selektiini-ekspressio, neutrofiilien oksidanttipurkauksen määrä ja elinten myeloperoksidaasipitoisuus.', 'Hoito EL-246:lla vähensi merkittävästi keuhkovauriota, mikä ilmeni bronkoalveolaarisen huuhtelun proteiini- ja neutrofiilipitoisuuden paranemisena, mikä johti merkittävään valtimohapetuksen paranemiseen. Tämä keuhkovaurion väheneminen johtui keuhkojen myeloperoksidaasipitoisuuden vähenemisestä. Hoito EL-246:lla ei estänyt keuhkoverenpainetaudin ja systeemisen hypotension kehittymistä. Sepsistä kärsivien eläinten neutrofiileissä havaittiin merkittävää aktivoitumista ja CD18:n ylössäätelyä, L-selektiinin irtoamista ja lisääntynyttä oksidanttien tuotantoa kontrolliryhmiin verrattuna.

**Tulos**

Vaimentaako sepsiksen aiheuttama akuutti keuhkovaurio selektiinien esto sepsiksen puhkeamisen jälkeen?

**Esimerkki 9.4015**

Trauman uskotaan aktivoivan immunosyyttejä, mutta paradoksaalisesti se myös lisää vatsakalvon sisäisen infektion riskiä.", "Tutkia näitä tapahtumia arvioimalla muutoksia ihmisen peritoneaalisten makrofagien (PM phi) sytokiinien kontrolliverkostoissa varhaisessa vaiheessa trauman jälkeen.", "Tapaus-verrokkitutkimus, jossa verrataan vatsaontelon ulkopuolista traumaa sairastaneiden potilaiden PM phi:iden sytokiinien messenger RNA:n (mRNA:n) ilmentymistä terveiltä henkilöiltä saatujen perifeerisen veren mononukleaarisolujen (PBM) ja PM phi:iden sytokiineihin.', 'Tason I traumakeskus ja perustutkimuslaboratorio yliopistollisessa sairaalakeskuksessa.', 'Kuusi potilasta, joilla oli polytrauma (vamman vakavuusaste > tai = 15) ja joilla oli kliinisesti negatiiviset diagnostiset vatsakalvohuuhtelut, jotka tehtiin rutiinimerkintöjen perusteella päivystyspoliklinikalle otettaessa, sekä kuusi tervettä, iältään ja sukupuoleltaan vastaavaa henkilöä, joille suoritettiin paikallispuudutuksessa nivustyräleikkaus.', 'Vatsakalvomakrofagit eristettiin traumapotilaiden diagnostisista vatsakalvohuuhteluista. Kontrolliryhmässä tehtiin samanlaiset huuhtelut tyräpussin kautta.", "Solujen RNA:sta määritettiin tuumorinekroositekijä alfa (TNF-alfa), interleukiini-1-beeta, IL-6 ja IL-10 -viesti puolikvantitatiivisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla.", "Normaali PM phi ilmaisi runsaasti TNF-alfa-mRNA:ta suhteessa PBM:ään, mutta muiden proinflammatoristen sytokiinien ilmentyminen vastasi PBM:n ilmentymistä.". Peritoneaalimakrofagien TNF-alfa-mRNA:n ilmentyminen väheni selvästi (64-kertaisesti) trauman jälkeen (P < .001), kun PBM:n IL-10-mRNA:n ilmentyminen lisääntyi (P = .03).

**Tulos**

Onko ihmisen vatsakalvomakrofagien tuumorinekroositekijä alfa -geenin ilmentyminen tukahdutettu vatsaontelon ulkopuolisella traumalla?

**Esimerkki 9.4016**

Haemophiluslajit ovat yleinen syy yhteisökuumeeseen; niiden merkitys posttraumaattisessa keuhkokuumeessa on kuitenkin epäselvä.', 'Case series.', 'University hospital, level I trauma center.', 'Two hundred fifty seven consecutive patients with blunt and penetrating trauma treated for pneumonia.', 'Two hundred fifty seven consecutive patients with blunt and penetrating trauma treated for pneumonia.', 'Tehohoitoyksikössä oleskelun kesto, hengitystukihoidon kesto, toistuvan tai pysyvän keuhkokuumeen osuus ja kuolleisuus.', 'Yhdeksänkymmenenkuudella (37 %) 257:stä keuhkokuumeen vuoksi hoidetusta potilaasta oli ysköksenäytteestä eristetty Haemophilus-laji. Näistä 96 potilaasta 49:llä (51 %) oli vain Haemophilus-lajeja, kun taas 33:lla (34 %) oli siihen liittyviä grampositiivisia organismeja ja 14:llä (15 %) gramnegatiivisia organismeja. Seitsemäntoista puhdasviljelmää (29 %) ja seitsemän sekaviljelmää (15 %) (P < 0,05) oli beetalaktaamapositiivisia jänteitä. Verrattuna potilaisiin, joilla oli muiden bakteerien aiheuttama keuhkokuume, Haemophilus-lajeja sairastavat potilaat olivat nuorempia (keskiarvo +/- SE, 35 +/- 1,7 vs. 42 +/- 1,6 vuotta; P < .05) ja vakavammin loukkaantuneita (Injury Severity Score, 20,7 +/- 1,1 vs. 17,5 +/- 0,9; P < .05). Minkään lopputulosmuuttujan osalta ei ollut eroja näiden kahden ryhmän välillä. Vain yhdellä (1 %) potilaalla 96:sta oli 7 päivän hoidon jälkeen hinkuyskäviljelyssä pysyviä Haemophilus-lajeja.

**Tulos**

Onko haemophilus-pneumonia yleinen syy trauman jälkeiseen varhaiseen keuhkojen toimintahäiriöön?

**Esimerkki 9.4017**

Lepra edustaa kliinisten oireiden kirjoa, joka heijastaa immuunivastetta Mycobacterium leprae -bakteerin antigeeneille. Lepran tuberkuloidinen muoto, jolle on ominaista granuloomien organisoitu kehittyminen, on äskettäin korreloitu Th1-tyyppisen immuunivasteen kanssa. Lepromatoosi, jolle on ominaista soluvälitteisen immuniteetin puute, on korreloitu Th2-tyyppisen immuunivasteen kanssa mykobakteeriantigeeneille. Dipeptidyylipeptidaasi IV (CD26) on ektopeptidaasi, joka ilmentyy eri kudoksissa; hemopoieettisessa järjestelmässä sitä ilmentävät pääasiassa T-solut.", "Värjäsimme jäädytettyjä leikekappaleita ihobiopsioista, jotka oli saatu potilailta, joilla oli lepraa, sarkoidoosia ja Piringerin imusolmuketulehdusta eri muodoissa. Leikkeet värjättiin interferoni-gammalle (IFN-gamma) ja CD26:lle alkalisen fosfataasin anti-alkalisen fosfataasin tekniikalla ja kaksivärivärjäyksinä immunofluoresenssilla.", "Löysimme voimakkaita signaaleja IFN-gammalle ja CD26:lle kaikissa tutkituissa tuberkuloidisen lepran tapauksissa.", "Tuberkuloidisen lepran kaikissa tapauksissa. Sitä vastoin kaikissa lepromatoottista lepraa sairastavista potilaista otetuissa koepaloissa ei havaittu lainkaan tai havaittiin hyvin heikkoja signaaleja näille antigeeneille. Immunofluoresenssin kaksoismerkinnällä pystyimme osoittamaan, että IFN-gamma ja CD26 ilmentyvät samassa solupopulaatiossa. Vahvistimme tämän CD26:n ilmentymisen ja IFN-gamma-tuotannon korrelaation muissa granulomatoottisissa tulehdusreaktioissa, kuten sarkoidoosissa ja Piringerin lymfadeniitissa.

**Tulos**

Korreloiko cD26-ekspressio leprasta ja muista granulomatoottisista sairauksista interferoni-gamma-tuotannon kanssa?

**Esimerkki 9.4018**

Hansenula anomala -hiiva on yhdistetty ruoansulatuskanavan oireisiin ja suolen seinämän vaurioitumiseen ihmisillä. In vitro ja in vivo H. anomala erittää toksiinia, tappajatoksiinia, joka on tappava muille mikro-organismeille. Kun otetaan huomioon H. anomala -kannoista luonnossa havaittu erittäin korkea tappaja-fenotyypin ilmentymisaste, tässä tutkimuksessa pyrittiin tutkimaan hypoteesia, jonka mukaan H. anomala -tappajatoksiinilla on merkitystä H. anomalan aiheuttaman suolitulehduksen patogeneesissä.", "Aktiivisen ja lämpöinaktivoidun H. anomala -tappajatoksiinin vaikutuksia suoliston nestehomeostaasiin ja elektrolyyttitasapainoon tutkittiin rotan ohutsuolessa käyttäen standardia suoliston perfuusiotekniikkaa. Perfusoitujen jejunum-kanavien leikkaukset tutkittiin histologisesti.", "H. anomala killer toxin aiheutti merkittävää veden ja elektrolyyttien eritystä. Merkittävää muutosta ei havaittu, kun testattiin joko lämpöinaktivoitua H. anomala killer toxinia tai kontrollikasvatusalustaa. Histologinen analyysi osoitti, että 50 prosentilla aktiivisesta H. anomala killer toxin -perfusoidusta jejunasta oli iskeemistä villien rappeutumista ja pintaepiteelin irtoamista.

**Tulos**

Aiheuttaako Hansenula anomala -tappajatoksiini erittymistä ja vakavia akuutteja vaurioita rotan suolistossa?

**Esimerkki 9.4019**

Tehokas aineenvaihto veren ja kudoksen välillä riippuu mikrovaskulaarisen virtauksen heterogeenisuudesta. Tavoitteena oli käsitellä intravitaalitutkimusten välisiä epäjohdonmukaisuuksia tämän riippuvuuden suhteen. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan punasolujen nopeuden (VRBC) heterogeenisuus kapillaarivuodoissa vaihtelee metabolisen ärsykkeen voimakkuuden ja kapillaarivuodon geometrian mukaan.", "Käytimme videomikroskopiaa mitataksemme VRBC:tä 10-24 kapillaarin vuoteessa extensor digitorum longus (EDL) -lihaksen pinnalla nukutetuilla rotilla. Variaatiokerroin (CV = keskihajonta/keskiarvo; alueellisen heterogeenisuuden indeksi) laskettiin samassa vuoteessa ennen ja jälkeen i) 1, 2, 4 tai 8 Hz:n supramaximaalisen lihassupistuksen tai ii) adenosiinin superfuusion (10(-7)-10(-3) M). Käytettiin sänkyjä, joissa oli tai ei ollut arteriolaarinen-venulaarinen kapillaarinen shuntti.", "Vaikka kontrolli-VRBC erosi sänkyjen välillä (shuntti: 232 mikronia/s; ei shunttia: 130 mikronia/s), supistuksen jälkeisen VRBC:n prosentuaalinen kasvu ei eronnut (vaihteluväli: 111-326 %). Molemmissa vuodeosastoissa kontrollin CV vaihteli suuresti (kokonaisvaihteluväli: 28-117 %), ja 2-8 Hz:n lihassupistukset pienensivät CV:tä merkittävästi 25 %. Samanlaisia tuloksia saatiin myös adenosiinin osalta. Vahvistuskokeissa, joissa käytettiin rotan kremaster-lihasta, supistukset (4 Hz) ja adenosiini (10(-4) M) pienensivät myös CV:tä. Kaikkien tietojen perusteella CV = 63-0,022 VRBC (r = 0,82, P < 0,001).

**Tulos**

Väheneekö punasolujen nopeuden heterogeenisuus luurankolihaksessa virtauksen lisääntyessä?

**Esimerkki 9.4020**

Ottaen huomioon hypoteesin, jonka mukaan androgeenista riippumaton mutta kasvutekijästä riippuvainen epiteelisolujen jakautuminen voi olla tärkeää eturauhassyövän kehittymisessä ja etenemisessä ja että proteiinityrosiinikinaasit ja fosfotyrosiiniproteiinifosfataasit ovat keskeisiä entsyymejä, jotka moduloivat tiettyjen fosfotyrosyloidun proteiinien tasoja, jotka ovat osallisina useissa kasvutekijöiden säätelemissä signaalinsiirtoreiteissä, Tavoitteenamme oli tutkia fosfotyrosiiniproteiinien solujakaumaa koirien normaaleissa ja hyperplastisissa eturauhasissa sekä kastroidun koiran eturauhasissa, joihin oli lisätty joko androgeeneja tai estrogeeneja, jotta basaalisten ja erittävien epiteelisolujen suhteellista osuutta voitaisiin muuttaa.', 'Sen jälkeen, kun oli määritetty optimaaliset olosuhteet fosfotyrosiiniproteiinien spesifiselle havaitsemiselle fosfotyrosiinia vastaan suunnatulla kanin polyklonaalisella vasta-aineella, immunohistokemia suoritettiin näiltä koe-eläimiltä saaduille eturauhasen kudosleikkeille. Morfologisten kriteerien lisäksi käytettiin suuren molekyylipainon sytokeratiinien vasta-ainetta ja arginiiniesteraasin vasta-aineita basaalisten ja sekretoristen solujen selektiiviseen tunnistamiseen. Koska eturauhasen hapan fosfataasi saattaa osallistua fosfotyrosiiniproteiinien paikalliseen säätelyyn, sen jakautumista arvioitiin myös ihmisen eturauhasen hapan fosfataasi -antiseerumilla.", "Kaikissa tutkituissa eturauhaskudoksissa basaaliset epiteelisolut värjäytyivät etupäässä ja spesifisesti fosfotyrosiinivasta-aineella. Värjäytymisen voimakkuus tyvisolua kohti oli suurin estrogeenilisällä varustetuilla koirilla. Lisäksi tyvisolujen määrä lisääntyi lukumääräisesti, ja kaikki solut olivat erittäin immunoreaktiivisia suuren molekyylipainon sytokeratiinien suhteen. Hyvin erilaistunutta rauhasepiteeliä näyttävissä eturauhasissa positiivisten tyvisolujen lukumäärä ja niiden värjäytymisintensiteetti vaihtelivat seuraavassa järjestyksessä: normaalit < hyperplastiset < androgeenilisäyksellä varustetut koirat. Kaikkina aikoina eturauhasen happofosfataasi- ja arginiiniesteraasipositiivisten solujen (erittävien) fosfotyrosiiniproteiinien pitoisuudet pysyivät alhaisina. Fibroblastit ja sileät lihassolut eivät reagoineet fosfotyrosiinin vasta-aineeseen, vaikka estrogeenilisäys lisäsi eturauhasen strooman tilavuutta.

**Tulos**

Reagoivatko fosfotyrosiinivasta-aineet ensisijaisesti koiran eturauhasen tyvi-epiteelisolujen kanssa?

**Esimerkki 9.4021**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia hermokasvutekijälle (NGF) immuniteetin vaikutusta muutoksiin virtsarakon sensorisissa hermoissa dorsaalijuuriganglioissa (DRG) ja niiden projektioissa L6/S1-selkäytimeen virtsaputken tukkeutumisen jälkeen rotilla.", "Naaraspuoliset Wistar-rotat immunisoitiin hiiren 2.5S NGF:llä, minkä jälkeen ne tukkeutuivat osittaisella virtsaputken ligaatiolla 6 viikon ajan. Takautuvaa aksoniseurantaa FluoroGoldilla ja WGA-HRP:llä käytettiin mittaamaan rakon DRG-solujen ja afferenttien projektioiden alueita ristiselkäytimessä. Virtsarakon hermojen moniyksikköaktiivisuus mahdollisti virtsausrefleksien tallentamisen. Immunohistokemiallista värjäystä GAP43:n (growth associated protein) määrittämiseksi sakraalisessa parasympaattisessa ytimessä (SPN) käytettiin selkäytimen aksonien mahdollisen kasvun tai aktiivisuuden arvioimiseksi. Tämän jälkeen mitattiin ulostamistaajuudet hereillä olevilla estyneillä ja NGF-immuunilla estyneillä rotilla.", "Immuniteetti NGF:lle esti DRG-neuronien eston aiheuttaman hypertrofian, vähensi sakraalisten afferenttien projisointien retrogradan aksonimerkintää, poisti selkärangan micturition-refleksin voimistumisen ja poisti lisääntyneen GAP-43-ekspression SPN:ssä. Immuniteetti NGF:lle esti virtsaamistiheyden, joka liittyy obstruktioon.

**Tulos**

Estääkö immuniteetti hermokasvutekijälle afferenttia plastisuutta virtsarakon hypertrofian jälkeen?

**Esimerkki 9.4022**

Kalsiumriippuvaisen konstitutiivisen (cNOS) ja kalsiumriippumattoman indusoituvan typpioksidin (iNOS) syntaasin aktiivisuuden määrittäminen eri sydänsairauksia sairastavien potilaiden sydänkudoksessa.", "Endomyokardiaaliset biopsianäytteet otettiin potilailta, joilla oli laajentunut sydän (kaikukardiografian ja ventrikulografian perusteella) ja normaalit sepelvaltimot (selektiivisen angiografian perusteella). Tunnustettujen kliinisten, radiologisten ja histopatologisten kriteerien perusteella diagnosoitiin ei-tulehduksellinen dilatoiva kardiomyopatia (DCM) (n = 6), tulehduksellinen kardiomyopatia (ICM) (n = 5) ja peripartum-kardiomyopatia (PPCM) (n = 3). Vertailuryhmiksi valittiin iskeemisen (n = 5) tai läppävaltimotaudin (n = 4) aiheuttamat samankaltaisesti laajentuneet sydämet ja lisäksi laajentumattomat sydämet, joilla oli iskeeminen (n = 5) ja läppävaltimotauti (n = 3). Sydänlihaksen biopsian yhteydessä otettiin laskimoverta, josta määritettiin plasman tuumorinekroositekijä alfa (TNF alfa).", "DCM-, ICM- ja PPCM-potilaiden sydänlihaksen kudos osoitti huomattavaa iNOS-aktiivisuutta (16,8 (2,7) pmol sitrulliiniä/mg proteiinia/min), mutta vain vähän tai ei lainkaan cNOS-aktiivisuutta (1,3 (0,9) pmol sitrulliiniä/mg proteiinia/min). Sitä vastoin sydänlihaskudoksessa, joka oli peräisin sekä laajentuneista että ei-laajentuneista potilaista, joilla oli iskeemistä tai läppävaltimoperäistä etiologiaa, esiintyi cNOS-aktiivisuutta ja vain vähän tai ei lainkaan iNOS-aktiivisuutta (laajentunut--cNOS 11,7 (2,4) ja iNOS 0,8 (0,6) pmol sitrulliini/mg proteiinia/min; ei-laajentunut--cNOS 12,1 (1,8) ja iNOS 1,4 (0,8) pmol sitrulliini/mg proteiinia/min). Plasman TNF-alfa oli havaittavissa vain potilailla, joilla oli tulehduksellinen DCM.

**Tulos**

Onko sydänlihaksen kalsium-riippumaton typpioksidisyntaasiaktiivisuus läsnä laajentuneessa kardiomyopatiassa, sydänlihastulehduksessa ja synnytyksen jälkeisessä kardiomyopatiassa mutta ei sepelvaltimotaudissa tai läppävaltimotaudissa?

**Esimerkki 9.4023**

Hemodiluutio alentaa verenkierron punasolujen kokonaismassaa ja veren viskositeettia, mikä voi muuttaa punasolujen ja plasman kulkuaikaa aivojen mikroverisuonten läpi. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää tätä kysymystä.", "Aikuiset, noin 32 viikon ikäiset Wistar-Kyoto-rotat jaettiin hemodiluutio- ja kontrolliryhmiin. Paikallinen aivoverenkierto ja mikroverisuonten punasolujen ja plasman tilavuudet 14 aivorakenteessa mitattiin [14C]jodoantipyriinillä, 55Fe-merkityillä punasoluilla ja [14C]inuliinilla.", "Kontrolliryhmässä aivojen mikroverisuonten hematokriitti vaihteli 0,29:n ja 0,45:n välillä keskiarvon ollessa 0,36, mikä oli 71 prosenttia systeemisestä hematokriitistä (0,51). Veren, punasolujen ja plasman keskimääräiset läpimenoajat mikroverisuonten läpi olivat vastaavasti 0,62-1,77 sekuntia (keskiarvo 0,92 sekuntia), 0,44-1,15 sekuntia (keskiarvo 0,65 sekuntia) ja 0,78-2,5 sekuntia (keskiarvo 1,25 sekuntia). Hemodiluutioryhmässä keskimääräinen hematokriitti mikroverisuonissa oli 0,28, mikä oli 89 % systeemisestä hematokriitistä (0,32). Paikallinen aivoverenkierto oli noin 59 % suurempi (P < .01) kuin kontrollieläimillä. Aivoihin kulkeutuvan hapen määrä lisääntyi hieman (9 %) hemodiluution jälkeen. Aivojen mikroverisuonten veritilavuus oli samanlainen kuin kontrolliryhmässä. Veren keskimääräinen läpimenoaika oli 0,62 sekuntia (68 % kontrollista), punasolujen läpimenoaika oli 0,53 sekuntia (85 % kontrollista) ja plasman läpimenoaika oli 0,67 sekuntia (54 % kontrollista).

**Tulos**

Nopeuttaako hemodiluutio plasman (ei punasolujen) kulkua aivojen mikroverisuonten läpi rotilla?

**Esimerkki 9.4024**

Verisuonten läpäisevyyden muutokset ovat tunnettuja ja tärkeitä seurauksia aivojen iskemiasta. Turvotuksen ja petekiaalisen verenvuodon kehittyminen liittyy muuttuneeseen verisuonten eheyteen. Mikroverisuonten eheyden kannalta tärkeässä asemassa on tyvilaminaatti.", "Tyvilaminaatin komponenttien laminaatin, fibronektiinin ja tyypin IV kollageenin kohtalot arvioitiin keskimmäisen aivovaltimon tukkeutumisen (2 tuntia, n = 3) ja tukkeutumisen (3 tuntia) ja reperfuusion (1 tunti, n = 3; 4 tuntia, n = 3; ja 24 tuntia, n = 4) aikana kädellisellä ihmisellä. Käytettiin spesifisiä monoklonaalisia vasta-aineita näitä komponentteja vastaan. Mikroverisuonten lukumäärä ja kokojakauma kussakin näytteessä määritettiin videokuvamikroskopialla, ja laminaatin suhteellinen fluoresenssin intensiteetti määritettiin puolikvantitatiivisesti laser-konfokaalimikroskopialla. Tyvilaminaaliantigeenien esiintymiä verrattiin kaksoistutkimuksella immunofluoresenssihistokemian avulla.", "Kunkin tyvilaminaaliantigeenin esiintymisen perusteella määriteltyjen mikroverisuonirakenteiden määrä väheni merkittävästi 24 tunnin reperfuusiokauteen asti (P < .0001). Lamiinia sisältävien alusten suhde iskeemisen ja ei-iskeemisen alueen välillä väheni merkittävästi kontrollista (0,98 +/- 0,04) 2 tunnin iskemian (0,83 +/- 0,09) ja 1 tunnin (0,79 +/- 0,08), 4 tunnin (0,77 +/- 0,06) ja 24 tunnin reperfuusion (0,55 +/- 0,07) aikana. Fibronektiinin (solujen) ja kollageenin (IV) sisältävien alusten suhde pieneni vastaavasti 0,98 +/- 0,04:stä 0,75 +/- 0,1:een ja 1,02 +/- 0,03:sta 0,57 +/- 0,1:een. Keskimääräinen lamini-influoresenssin intensiteetti laski 76,1 +/- 6,0 U:sta (kontrollit) 52,0 +/- 14,6 U:iin (24 tuntia reperfuusiota; P < .001).

**Tulos**

Häviävätkö mikrovaskulaariset basaalilaminaariantigeenit aivojen iskemian ja reperfuusion aikana?

**Esimerkki 9.4025**

N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) aiheuttaa aivojen valtimoiden laajentumista, joka on riippuvainen typpioksidin (NO) tuotannosta. Näissä kokeissa tutkittiin hypoteesia, jonka mukaan aivojen verisuonten laajenemista NMDA:n vaikutuksesta välittää NO-syntaasin neuronaalinen isomuoto.", "Mitattiin aivojen valtimoiden halkaisijat (perusläpimitta 89 +/- 7 mikrometriä) käyttämällä suljettua kallon ikkunaa nukutetuissa kaneissa, jotka saivat joko lääkettä (10 ml/kg IP maapähkinäöljyä) tai 7-nitroindatsolia (7-NI; 50 mg/kg IP). 7-NI:n on raportoitu olevan neuronaalisen NO-syntaasin selektiivinen estäjä.", "Kaksi tuntia 7-NI:n antamisen jälkeen aivojen NO-syntaasin aktiivisuus (mitattuna L-arginiinin muuntamisella L-sitrulliiniksi) väheni 33 % verrattuna aineeseen (24 +/- 1 vs. 16 +/- 3 pmol/min milligrammaa proteiinia kohti; n = 7; P < .05). Aivojen valtimoiden laajeneminen NMDA:n (100 ja 300 mumol/l) vaikutuksesta estyi 30-40 % 7-NI:llä verrattuna vasteisiin, jotka tapahtuivat ajoneuvon läsnä ollessa (23 +/- 6 % vs. 14 +/- 5 % ja 30 +/- 4 % vs. 21 +/- 5 %; P < .05 molemmille pitoisuuksille; n = 10). Sitä vastoin verisuonten laajeneminen vasteena asetyylikoliinille (1 mumol/l) oli samanlainen ajoneuvolla ja 7-NI:llä käsitellyillä eläimillä (17 +/- 5 % vs. 21 +/- 4 %; P > .05).

**Tulos**

Estääkö 7-nitroindatsoli aivojen typpioksidisyntaasia ja aivojen verisuonten laajentumista vasteena N-metyyli-D-aspartaatille?

**Esimerkki 9.4026**

Guanyliini aktivoi suoliston guanylaattisyklaasia (GCC) ja stimuloi elektrolyyttien liikkumista suolen epiteelin läpi. Guanyliinin lähetti- RNA:ta ilmentävät solut on paikallistettu suolen epiteelisolukerrokseen; guanyliiniä tuottavien solujen identiteettiä ei kuitenkaan ole määritetty. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa rotan suolistossa guanyliiniä ilmentäviä soluja.", "Vasta-aineet kasvatettiin määriteltyjä proguanyliini-epitooppeja vastaan, ne arvioitiin Western blotting -menetelmällä ja niitä käytettiin immunoperoksidaasi-histokemiaan.", "Guanyliinin kaltainen immunoreaktiivisuus paikallistui goblet-solujen osajoukkoon. Ohutsuolessa suurin osa, ehkä kaikki, suoliston solukalvoissa olevista kalvosoluista olivat immunopositiivisia, samoin kuin jotkin ylempien kryptien kalvosolut; syvällä kryptien sisällä olevat kalvosolut eivät kuitenkaan olleet leimautuneita. Paksusuolessa kryptojen kauloihin ja aukkojen ympärille kerääntyneet pötsisolut olivat immunopositiivisia, kun taas (kuten ohutsuolessa) syvemmällä kryptojen alueilla olevat pötsisolut eivät olleet leimautuneita. Joillakin eläimillä paksusuolessa havaittiin myös immunoreaktiivisia pylväsmäisiä epiteelisoluja (vaikka tällaisia soluja ei näkynyt ohutsuolessa). Pylväsmäisten solujen suhteellinen merkintä vaihteli eläimittäin.

**Tulos**

Tuottavatko rotan suoliston paisuvaissolut C-tyypin guanylaattisyklaasin endogeenista ligandia guanyliiniä?

**Esimerkki 9.4027**

Arvioida lääkäreiden uskomusten suhdetta potilaiden hoidon psykososiaalisiin näkökohtiin ja heidän rutiiniviestintäänsä potilaiden kanssa.", "Viisikymmentä lääkärin täydennyskoulutusohjelmaan osallistuvaa perusterveydenhuollon lääkäriä ja 473 heidän potilastaan Portlandissa, Oregonissa.", "Rutiininomaiset toimistokäynnit nauhoitettiin, ja viestintäkäyttäytymistä ja tunnesävyjä analysoitiin Roterin vuorovaikutusanalyysijärjestelmällä (RIAS). Lääkäreiden uskomuksia hoidon psykososiaalisista näkökohdista mitattiin käyttämällä itseraportointikyselylomaketta, jossa oli viisiportainen Likertin asteikko. Asenteet korreloitiin kommunikaatiokäyttäytymisen kanssa Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla.", "Lääkärien asenteet hoidon psykososiaalisia näkökohtia kohtaan olivat yhteydessä sekä lääkärin että potilaan vuoropuheluun käyntien aikana. Lääkärit, joilla oli myönteiset asenteet, käyttivät enemmän tunteisiin liittyviä lausumia (eli empatiaa, rauhoittelua) (p < 0,05) ja vähemmän suljettuja kysymyksiä (p < 0,01) kuin heidän kollegansa, joilla oli vähemmän myönteiset asenteet. Positiivisesti suhtautuvien lääkäreiden potilaat osallistuivat aktiivisemmin hoitoon (esim. mielipiteiden ilmaiseminen, kysymysten esittäminen), ja nämä lääkärit antoivat suhteellisesti enemmän psykososiaalista ja vähemmän biolääketieteellistä tietoa (p < 0,05).

**Tulos**

Korreloivatko lääkäreiden psykososiaaliset uskomukset heidän potilasviestintätaitojensa kanssa?

**Esimerkki 9.4028**

Arvioidaan kuuden erilaisen enteraalisen ruokavalion vaikutusta suolistoesteeseen.", "Laboratoriotutkimus.", "Yliopistosairaala, Saksa.", "70 spesifisistä patogeeneistä vapaata naaraspuolista Crl:CDR BR-rottaa.", "Tutkimus.", "Yliopistosairaala, Saksa.".', '6 rottien ryhmää ruokittiin 7 päivän ajan suun kautta tavallisella ruokavaliolla (n = 15); parenteraalisella ravitsemusliuoksella (oraalinen TPN, n = 15); alkuaineruokavaliolla (ED, n = 10); ravintoainemääritellyllä ruokavaliolla (NDD, n = 10); tai NDD:llä täydennettynä urasiililla (NDD+urasiili, n = 10) tai kuiduilla (NDD+kuitu, n = 10).', 'Bakteerien siirtyminen suoliliepeen imusolmukkeisiin, gramnegatiivisten enterobakteerien ja aerobisten bakteerien kokonaismäärä suolen umpisuolessa sekä erittyvän IgA:n pitoisuudet suolistossa.', 'Bakteerien siirtymisen esiintyvyys lisääntyi merkitsevästi ryhmissä, joille annettiin suun kautta annettavaa TPN:ää, ED:tä, NDD:tä ja NDD+urasiiliä, verrattuna ryhmään, jolle annettiin ruokaa. Ainoastaan NDD+kuitu johti samanlaiseen translokaation määrään kuin ruokaryhmässä. Kaikissa ryhmissä, joissa translokaatio oli lisääntynyt, aerobisten bakteerien, pääasiassa gramnegatiivisten enteroeläinten, ylikasvu oli erittäin merkittävää paksusuolessa. Erittyvän IgA:n pitoisuus väheni ryhmässä, joka oli saanut suun kautta annettavaa TPN:ää, ja ED- ja NDD+urasiiliryhmissä se oli samanlainen kuin ruokaryhmässä. NDD- ja NDD+kuitu-ryhmiin liittyi korkeampi suoliston sekretorisen IgA:n pitoisuus kuin ruokaan.

**Tulos**

Onko kuitu olennainen ainesosa enteraalisessa ruokavaliossa bakteerien siirtymisen rajoittamiseksi rotilla?

**Esimerkki 9.4029**

Epidermisen kasvutekijän (EGF) on osoitettu indusoivan suoliston proliferaatiota ja kypsymistä; suoliston EGF-reseptorin tyrosiinikinaasin substraateista on kuitenkin saatavilla vain vähän tietoa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko src-homologinen kollageenin kaltainen proteiini (Shc) suoliston EGF-reseptorin in vivo-substraatti.", "Kymmenen päivän ikäisille rotille annettiin EGF-valmistetta tai niitä ruokittiin rintaruokinnalla. Joissakin kokeissa IEC-6-soluja käsiteltiin EGF:llä. Suoliston kudos- ja solufraktioita tutkittiin immunodetektiolla, jotta voitiin verrata suoliston proteiinien tyrosiinifosforylaatiotilaa ja subcellulaarista lokalisaatiota.", "Suoliston proteiinien kokonaistyrosiinifosforylaatiotilaa kasvatti EGF kolminkertaisesti. EGF-reseptorin ja Shc:n tyrosiinifosforylaatio lisääntyi nopeasti EGF:n vaikutuksesta. Grb2:n assosiaatio Shc:n kanssa kasvoi nelinkertaiseksi ja viisinkertaiseksi. Shc:n ja siihen liittyvien fosfotyrosyyliproteiinien plasmakalvotranslokaatio lisääntyi 30 sekunnin kuluessa EGF-käsittelystä.

**Tulos**

Onko shc rotan suoliston epidermisen kasvutekijän reseptorin tyrosiinikinaasin substraatti?

**Esimerkki 9.4030**

Atsatiopriini on tehokas Crohnin taudin hoitomuoto, mutta sen vaste kestää pitkään. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää atsatiopriinin latausannoksen turvallisuutta ja hyödyllisyyttä vasteeseen vastaamiseen kuluvan ajan lyhentämiseksi Crohnin tautia sairastavilla potilailla.", "Tutkimuksessa oli 12 potilasta: 6:lla oli 13 fisteliä ja 6:lla tulehduksellinen tauti. Kaikki potilaat saivat suonensisäisen atsatiopriini-infuusion (50 mg/h 36 tunnin ajan). Vaste määritettiin fistelien osalta fyysisellä ja röntgentutkimuksella ja tulehdussairauden osalta Crohnin taudin aktiivisuusindeksillä. Atsatiopriinimetaboliittien erytrosyyttipitoisuudet mitattiin kromatografisesti.", "Seitsemän 13:sta fistelistä sulkeutui viikkoon 4 mennessä, ja kolmessa fistelissä tyhjeneminen väheni tilapäisesti. Yksi fisteli parani viikolla 16. Kaksi fisteliä ei parantunut. Neljä kuudesta potilaasta, joilla oli tulehdussairaus, saavutti remissiota, ja yhden tila parani tilapäisesti. Paraneminen oli nopeaa (< tai = 4 viikkoa). Atsatiopriinimetaboliittien huippupitoisuudet esiintyivät 3 päivän kuluessa. Kliininen vaste ei korreloinut atsatiopriinimetaboliittipitoisuuksien kanssa tutkituilla atsatiopriiniannoksilla. Haittavaikutuksia ei esiintynyt.

**Tulos**

Lyhentääkö laskimonsisäinen atsatiopriinin latausannos vasteeseen asti kuluvaa aikaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.4031**

Mikrosatelliitti-instabiilisuus on useimpien kasvainten ominaisuus, joka esiintyy perinnöllisen ei-polypositiivisen paksusuolisyövän yhteydessä. Epävakautta esiintyy myös 10-15 prosentissa ilmeisesti sporadisista paksusuolen syövistä, ja on oletettu, että tämä epävakaus voi viitata geneettiseen alttiuteen paksusuolen syövälle. Tässä tutkimuksessa arvioitiin, onko paksusuolen syövän epävakauden ja suvussa esiintyvän syövän välillä kliinisesti käyttökelpoinen yhteys.", "Väestöpohjaisesta tutkimuksesta saadut paksusuolen syöpätapaukset (n = 188) arvioitiin mikrosatelliitti-instabiiliuden osalta 10 polymeraasiketjureaktioaloitinsarjalla. Instabiliteettituloksia verrattiin sukuhistoriaan ja muihin kliinisiin ja biologisiin ominaisuuksiin.", "Mikrosatelliitti-instabiliteettia todettiin 16,5 prosentissa kasvaimista. Se esiintyi pääasiassa oikeanpuoleisissa kasvaimissa (P = 0,003), ja se liittyi nuorimpaan ja vanhimpaan ikään diagnoosihetkellä (P = 0,01). Epävakaus ei liittynyt syöpäsairauksien esiintymiseen suvussa, henkilön sukupuoleen tai glutationi-S-transferaasi mu 1 -nollagenotyyppiin.

**Tulos**

Onko ihmisen paksusuolen syövän mikrosatelliitti-instabiliteetti hyödyllinen kliininen indikaattori perinnöllisen paksusuolen ja peräsuolen syövän suhteen?

**Esimerkki 9.4032**

Tromboksaanin on osoitettu edistävän sepelvaltimoiden supistumista johtoseinämissä verihiutaleiden aggregaation aikana kriittisen ahtauman kohdalla. Laboratoriomme aiemmat tutkimukset viittaavat siihen, että kriittisen sepelvaltimoiden ahtauman jälkeen esiintyy pysyvää vasomotorista tonusta. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan tromboksaani on vastuussa tästä lisääntyneestä tonuksesta.", "Tämän hypoteesin testaamiseksi 14 sekarotuista koiraa, jotka olivat kumpaakin sukupuolta, nukutettiin ja niille tehtiin kriittinen sepelvaltimoiden ahtauma, jossa distaalinen sepelvaltimoiden perfuusiopaine laskettiin 36 +/- 2 mmHg:aan. Sepelvaltimoiden ahtauman aikana SQ 29 548 (tromboksaani/endoperoksidi-reseptorin antagonisti) annettiin laskimoon (0,2 mg/kg ja 2,0 mg/kg). Sepelvaltimoiden mikroverenkierron vasteita havainnoitiin visualisoimalla suoraan epikardiaalinen mikroverenkierto. Halkaisijat mitattiin käyttämällä intravitaalimikroskooppia, johon yhdistettiin stroboskooppinen epi-valaistus ja suihkuventilaatio sydämen ja hengityksen aiheuttaman liikkeen kompensoimiseksi.", "Sepelvaltimoiden mikroverisuonet jaettiin pieniin (< 150 mikronia) ja suuriin (> 150 mikronia) valtimoihin. SQ 29,548:n annostelun aikana pienet sepelvaltimoiden valtimot eivät osoittaneet lisälaajenemista kriittisen sepelvaltimoiden ahtauman aikana. Sitä vastoin sepelvaltimoiden mikroverisuonet > 150 mikronia osoittivat annosriippuvaista vasodilataatiota SQ 29,548:n vaikutuksesta (0,2 mg/kg: 6 +/- 2 %; 2,0 mg/kg: 11 +/- 4 %; P < 0,05 vs. ei muutosta). Kuudella muulla eläimellä suoritettu aikakontrollitutkimus osoitti, että kriittisen ahtauman jälkeen ei tapahtunut merkittäviä mikroverisuonten läpimitan muutoksia SQ 29,548:n antamisen aikana.

**Tulos**

Vaikuttaako tromboksaani submaksimaaliseen sepelvaltimoiden laajentumiseen sydänlihasiskemian aikana?

**Esimerkki 9.4033**

Seerumin kortisolin ja HDL-kolesterolin, muiden lipoproteiinien lipidien ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden, kaulavaltimoiden ateroskleroosin ja kliinisen sydänsairauden välisten yhteyksien selvittäminen iäkkäillä ihmisillä.", "Cardiovascular Health Study (CHS) - tutkimuksen poikkileikkaus, havainnointitutkimus, liitännäistutkimus.', 'CHS:n kohortista rekrytoitiin yhtäjaksoisesti kahden kuukauden ajaksi yhteensä 245 65-89-vuotiasta asukasta Forsythin piirikunnasta, Pohjois-Carolinasta.', 'Kortisoli mitattiin radioimmunomäärityksellä seerumista, joka kerättiin aamulla kello 7.00 ja 10.00 välisenä aikana yön yli kestäneen paaston jälkeen. Kortisolipitoisuudet korreloivat lipoproteiinilipidien, insuliinin, glukoosin, painoindeksin, vyötärö-lonkka-suhteen, sepelvaltimotaudin, verenpainetaudin, diabeteksen ja kaulavaltimoiden ateroskleroosin kanssa B-mode-ultraäänitutkimuksessa.", "Seerumin kortisoli korreloi negatiivisesti (r = -,24) painoindeksin ja vyötärö-lonkka-suhteen kanssa (r = -,16), mutta sillä ei ollut merkittävää yhteyttä paastoinsuliiniin tai -glukoosiin. Kortisolilla ei ollut merkittävää yhteyttä triglyseridien ja matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolin kanssa, mutta sillä oli positiivinen korrelaatio (r = .21) korkean tiheyden lipoproteiinikolesterolin kanssa. Kortisolin ja suuren tiheyden lipoproteiinikolesterolin välinen yhteys säilyi sukupuolen, painoindeksin, vyötärö-lonkka-suhteen, tupakan ja alkoholin käytön, triglyseridipitoisuuden ja diabeteksen korjauksen jälkeen. Kortisolin ja kaulavaltimoiden ateroskleroosin mittausten välillä oli suuntaus negatiiviseen korrelaatioon, mutta kortisolin ja sepelvaltimotaudin, verenpainetaudin tai diabeteksen välillä ei ollut merkittävää yhteyttä.

**Tulos**

Onko korkean tiheyden lipoproteiinikolesteroli yhteydessä seerumin kortisoliin iäkkäillä ihmisillä?

**Esimerkki 9.4034**

Silikonirintaimplanttien turvallisuus on viime aikoina asetettu kyseenalaiseksi. Yhä useammat naiset ovat raportoineet erilaisista terveysongelmista, joiden he katsovat johtuvan implanttien käytöstä. Tämän kuvailevan tutkimuksen tarkoituksena oli selittää silikoniin liittyviä sairauksia, joista rintaimplantit saaneet naiset kertovat.", "Laadullinen tutkimus perustuu McBriden ja McBriden (1981) ehdottamaan teoreettiseen viitekehykseen, jonka ytimenä ovat naisten omakohtaiset, eletyt kokemukset naisten itsensä tulkitsemina ja selittäminä.", "Osallistujat rekrytoitiin rintaimplanttiongelmista kärsiville naisille tarkoitetun kansainvälisen tukiryhmän Command Trust Networkin kautta. Otokseen kuului 55 naista 19 osavaltiosta ja Kanadasta, jotka kokivat terveysongelmia, joiden he katsoivat johtuvan implantistaan. Kahdeksantoista prosenttia heistä piti itseään vammaisina.", "Kymmeneen kysymykseen annetuista vastauksista nousevia teemoja käsitellään implantin alkuperäiseen asettamiseen johtaneiden olosuhteiden, riskien ja hyötyjen ymmärtämisen, terveysongelmien ja oireiden, lääkärin vastausten, implantin poistoon liittyvien valintojen sekä psykososiaalisten ja emotionaalisten seurausten osalta.

**Tulos**

Onko naisten kertomukset rintaimplanttiongelmista ja silikoniin liittyvistä sairauksista?

**Esimerkki 9.4035**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli luonnehtia kontralateraalisen kiveksen hemodynaamisia muutoksia akuutin siittimen vääntymisen aikana nukutetuilla rotilla.", "Käytimme videomikroskooppia kontralateraalisen kiveksen mikroverenkierron tutkimiseen akuutin vääntymisen jälkeen.", "Tutkimme kontralateraalisen kiveksen mikroverenkiertoa. Tarkastelimme erityisesti vaikutusta vasomotivaatioon, joka on valtimoiden rytminen laajeneminen ja supistuminen, joka osallistuu nesteen ja ravintoaineiden vaihtoon ja paikallisen verisuoniresistanssin muokkaamiseen. Erillisessä koesarjassa mitattiin verenkiertoa kontralateraalisessa sisäisessä spermavaltimossa ultraäänivirtausanturilla akuutin väännön aikana.", "720 asteen väännön jälkeen vasomotionin amplitudi kontralateraalisessa kiveksessä kasvoi 121 % (29,0 +/- 3,9 % vs. 13,0 +/- 1,7 %) verrattuna kontrolliin. Veren virtaus kontralateraalisessa sisäisessä spermavaltimossa väheni 43 % 2 tunnin väännön jälkeen.

**Tulos**

Muuttaako akuutti siittimen vääntyminen kontralateraalisen kiveksen mikroverenkiertoa?

**Esimerkki 9.4036**

Refluksiesofagiitin oksidatiivista stressiä tutkittiin ennen antirefluksikirurgiaa ja sen jälkeen.", "Oksidatiivista stressiä tutkittiin kontrollipotilaiden (joilla ei ollut esofagiittia mutta joilla oli muita ruoansulatuskanavan häiriöitä), eriasteista esofagiittia sairastavien potilaiden (mukaan lukien Barrettin ruokatorvi) distaalisessa ja proksimaalisessa ruokatorvessa sekä potilaiden, joille oli tehty Nissenin fundoplikaatio. Oksidatiivista stressiä arvioitiin kemiluminesenssillä, lipidiperoksidaatiolla (LP) ja mittaamalla superoksididismutaasia (SOD).", "Kemiluminesenssi ja LP lisääntyivät ruokatorvitulehduksen asteen myötä ja olivat suurimmat potilailla, joilla oli Barrettin ruokatorvi; SOD väheni vaurion myötä, paitsi tapauksissa, joissa Barrettin ruokatorvi liittyi lievään ruokatorvitulehdukseen. Refluksipotilaiden kemiluminesenssi ja LP olivat korkeammat distaalisessa kuin proksimaalisessa ruokatorvessa, ja SOD oli alhaisempi, kun taas kontrolleissa ei havaittu tällaista eroa. Nissenin fundoplikaation jälkeiset löydökset olivat samanlaiset kuin kontrolleilla.

**Tulos**

Välittävätkö happiperäiset vapaat radikaalit refluksiesofagiittia ihmisillä?

**Esimerkki 9.4037**

Epiduraalisiin opioideihin ja paikallispuudutteisiin lisätään yleisesti adrenaliinia, mutta epiduraalisesti annostellun adrenaliinin kohtalosta tiedetään vain vähän. Tutkimuksissa on tunnistettu adrenaliinia metaboloiva entsyymi, katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT), useiden lajien aivokalvoissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko myös selkäydinten aivokalvoissa COMT:tä ja pystyvätkö ne metaboloimaan adrenaliinia. Jos näin on, selkärangan aivokalvoilla voi olla merkittävä vaikutus epinefriinin biologisen hyötyosuuden rajoittamiseen sekä selkäytimessä että epiduraalitilassa.", "Selkärangan aivokalvonäytteet, joiden koko on 4 cm2 , saatiin apinoilta (M. nemestrina) ja maatiloilla kasvatetuilta sioilta, ja niitä inkuboitiin bikarbonaattipuskuroidussa pilkatussa aivo-selkäydinnesteessä. Epinefriiniä (200 mikrogrammaa emäksistä) lisättiin t = 0, ja 200 minuuttia myöhemmin mock-selkäydinneste kerättiin metanafriinimääritystä varten. Erillisissä kokeissa sian aivokalvonäytteet erotettiin dura materiin, pia-arachnoidaaliseen materiin ja pia materiin, ja kokeet toistettiin sen määrittämiseksi, kummassa aivokalvossa COMT-aktiivisuus oli suurin.", "Apinan aivokalvoista tuotettiin metanadrenaliinia nopeudella 0,47 ng.min-1.cm-2 ja sian aivokalvoista nopeudella 0,23 ng.min-1.cm-2 (P > 0,05). Pia-arachnoidaalinen meninkki tuotti metanafriiniä nopeammin (4,48 +/- 0,46 ng.min-1.mg-1 kudos) kuin pia mater (1,3 +/- 0,15 ng.min-1.mg-1 kudos) tai pelkkä dura mater (1,82 +/- 0,23 ng.min-1.mg-1 kudos).

**Tulos**

Metaboloivatko apinoiden ja sikojen selkäydinmembriot adrenaliinia?

**Esimerkki 9.4038**

Maksabiopsian tarve lisääntyy maksasairauksien, erityisesti interferonihoitojen, yleistymisen myötä. Tästä syystä toimenpiteen on oltava tehokas ja taloudellinen sekä turvallinen.", "Ensinnäkin arvioitiin avohoitona tehtävän maksabiopsian turvallisuutta, kun se suoritetaan ultraääniohjauksella ja "Biopty"-pistoolilla.". Toiseksi vertailla avohoito- ja sairaalahoitotoimenpiteen kustannuksia.", "Melbournen St Vincent's Hospitalissa kahden vuoden aikana suoritettuja 250 peräkkäistä maksabiopsiatutkimusta tarkasteltiin takautuvasti. Indikaatiot, histologiset löydökset ja komplikaatiot kirjattiin ylös.", "70 prosenttia koepaloista tehtiin avohoitona. Merkittäviä komplikaatioita ei ollut. Neljä potilasta koki pitkittynyttä kipua biopsian jälkeen. Avohoidossa tehdyn biopsian keskimääräiset kustannukset olivat 351 dollaria, sairaalahoidon (yöpyminen) kustannukset olivat 690 dollaria.

**Tulos**

Onko avohoidon maksabiopsia ultraääniohjausta ja Biopty-pistoolia käyttäen turvallinen ja kustannustehokas?

**Esimerkki 9.4039**

Tutkitaan vesikanavan olemassaoloa sammakon sarveiskalvon epiteelissä tutkimalla sammakon sarveiskalvon epiteelin mRNA-viestiä ilmentävien Xenopus-okosyyttien osmoottista vedenläpäisevyyttä (Pf).", "Kokonais-RNA saatiin sarveiskalvon epiteelistä yksivaiheisella faasierotusmenetelmällä ja poly A+ RNA eristettiin oligo-dT-pylväitä käyttäen. Tämä mRNA injektoitiin munasoluihin. 48 tunnin inkubaation jälkeen hypoosmoottisella liuoksella aikaansaadut munasolujen tilavuuden muutokset mitattiin tietokoneistetun videojärjestelmän avulla.", "50 nl mRNA:ta (1 mikrogramma/mikrolitra) ruiskutetuilla munasoluilla Pf kasvoi merkittävästi verrattuna veteen ruiskutettuihin kontrolleihin (8.4 +/- 1,5 - 17,5 +/- 1,9 cm.sec-1 x 10(-4), P < 0,005). mRNA:ta ruiskuttaneet munasolut, jotka altistuivat korkeammalle ulkoiselle [Cl-]-arvolle, osoittivat kohonnutta läpäisevyyttä. Lisäksi tunnistettua vesikanavan salpaajaa HgCl2 sisältävälle liuokselle altistettujen oosyyttien Pf oli merkittävästi alhaisempi kuin mRNA-injektoitujen oosyyttien Pf, joita ei altistettu HgCl2:lle.

**Tulos**

Lisääkö sammakon sarveiskalvon epiteelin mRNA vedenläpäisevyyttä Xenopusin munasoluissa?

**Esimerkki 9.4040**

Dimetyylisulfoksidi (DMSO), aine, joka lievittää oireita interstitiaalista kystiittiä sairastavilla potilailla, toimii tuntemattoman mekanismin avulla. Tutkimme, toimiiko DMSO syöttösolujen degranulaatiota stimuloivana kemiallisena aineena.", "Tämän hypoteesin testaamiseen käytettiin histamiinille spesifistä radioimmunomääritystä (RIA). Kaksitoista naista, joilla oli tiukasti diagnosoitu IC, hoidettiin laskimonsisäisillä DMSO-instillaatioilla. Hoitoja toistettiin vaihtelevin väliajoin, ja kukin potilas sai kolmesta kuuteen hoitoa. Virtsan histamiinipitoisuudet mitattiin ennen jokaista DMSO:n laskimonsisäistä instillaatiota ja sen jälkeen. DMSO:n laimennusvaikutukset korjattiin muuntamalla virtsan histamiinipitoisuus virtsan histamiini-kreatiniinisuhteeksi.", "DMSO:n lisääminen virtsaan ei vaikuttanut RIA:han.", "RIA:han ei vaikuttanut. Virtsan histamiini:kreatiniini-suhteessa ei havaittu johdonmukaista muutosta DMSO:n tiputtamisen jälkeen. Trendianalyysi ei osoittanut histamiini:kreatiniini -suhteen kehittyvän ajan myötä.

**Tulos**

Aiheuttaako dimetyylisulfoksidi virtsan histamiinin vapautumisen interstitiaalisessa kystiitissä?

**Esimerkki 9.4041**

Adenylyysisyklaasi on transmembraaninen signaalijärjestelmä, joka osallistuu soluvasteiden estämiseen. Osoitimme äskettäin, että adenylyysisyklaasin aktiivisuutta voivat tehostaa ärsykkeet, jotka aiheuttavat soluvasteiden lisääntymistä mutta eivät aktivoi adenylyysisyklaasia. Tämä on luultavasti tärkeä fysiologinen palautemekanismi, joka estää soluja "ylistimuloitumasta".", "Koska astmaa sairastavilla henkilöillä havaitaan usein lisääntynyttä soluaktiivisuutta, oletimme, että kyseessä saattaa olla vika adenylyysisyklaasin potensoinnissa.', 'Isoprenaliinin aiheuttaman adenosiinisyklisen monofosfaatin (cAMP) tuotannon voimistumista mitogeenin fytohemagglutiinin (PHA; 45 mikrogrammaa/ml) tai kalsiumionoforin A23187 (1 mumol/l) avulla tutkittiin astmapotilailta (n = 8) ja terveiltä kontrollihenkilöiltä (n = 11) otetuissa perifeerisen veren mononukleaarisoluissa.', 'Isoprenaliinin aiheuttama cAMP-tuotanto voimistui merkittävästi terveillä kontrollihenkilöillä (PHA, 110 % +/- 15 %; A23187, 92 % +/- 25 %). Sitä vastoin PHA:lla tai A23187:lla ei havaittu voimistumista astmapotilaiden kokonaisryhmässä. Joillakin potilailla potensoituminen oli kuitenkin heikkoa, kun taas toisilla PHA vähensi isoprenaliinin aiheuttamaa cAMP-tuotantoa. Lisäksi PHA:n vaikutus isoprenaliinin aiheuttamaan cAMP-tuotantoon korreloi merkittävästi astmapotilaiden keuhkoputkien hyperreaktiivisuuden asteen kanssa (r = 0,96; p = 0,0001).

**Tulos**

Korreloiko adenylyylisyklaasin voimistumisvika keuhkoputkien hyperreaktiivisuuden kanssa?

**Esimerkki 9.4042**

Oireettomien emboliasignaalien havaitseminen Doppler-ultraäänellä voi tarjota tehokkaan tutkimusvälineen aivoverisuonisairauksien hoidossa. Varhaisissa tutkimuksissa, erityisesti potilailla, joilla on kaulavaltimotauti, on kuitenkin raportoitu hyvin erilaisia embolisten signaalien taajuuksia. Tämä saattaa johtua eroista potilasryhmissä ja emboliasignaalien tunnistamisessa käytetyissä kriteereissä, mutta myös aikaikkunan päällekkäisyyden asteella voi olla merkitystä. Jos se on riittämätön, jotkin emboliset signaalit voivat jäädä kahden aikaikkunan väliin eivätkä näy spektrinäytössä. Lisäksi muiden kuin suorakulmaisten aikaikkunoiden, kuten Hanningin ikkunan, käyttö voi johtaa embolisen signaalin voimakkuuden vaihteluun riippuen siitä, missä kohtaa aikaikkunaa se havaitaan.", "Tämän mahdollisen ongelman merkityksen testaamiseksi samat 25 embolista signaalia, jotka oli tallennettu äänisignaalina digitaaliselle ääninauhalle, toistettiin toistuvasti transkraniaalisen Doppler-ultraäänijärjestelmän (TCD) läpi nopean Fourier-muunnosanalyysin avulla. Käytettiin vanhempaa järjestelmää, jossa ei ollut aikaikkunoiden päällekkäisyyttä, ja käytettiin myös uudenaikaisempaa järjestelmää, jossa käytettiin kolmea eri päällekkäisyysastetta: -9 %, 27 % ja 57 %. Niiden signaalien määrä, jotka olivat kuultavissa mutta eivät näkyneet spektrinäytössä, kirjattiin ylös. Saman toistuvasti toistetun embolisen signaalin suhteellisen intensiteetin nousun vaihtelu arvioitiin laskemalla suhteellisen intensiteetin nousun variaatiokerroin.", "Vanhemmalla järjestelmällä 39/500 (7,8 %) embolista signaalia jäi näkemättä. Uudemmassa järjestelmässä ohitettujen embolisten signaalien määrä oli pienempi ja väheni päällekkäisyysasteen kasvaessa (10/500, kun päällekkäisyys oli -9 %, 1/500, kun päällekkäisyys oli 27 %, ja 0/500, kun päällekkäisyys oli 57 %). Niissä asetelmissa, joissa embolisia signaaleja jäi huomaamatta, embolisen signaalin keston ja huomaamatta jääneiden signaalien määrän välillä oli erittäin merkitsevä yhteys. Näiden tulosten kanssa samansuuntaisesti suhteellisen intensiteetin kasvun variaatiokerroin pieneni asteittain aikaikkunan päällekkäisyyden kasvaessa. Kaikissa käsittelyasetelmissa variaatiokerroin oli suurempi vähemmän voimakkaille ja lyhyempikestoisille signaaleille, mutta regressiosuoran kaltevuuden perusteella arvioitu riippuvuus heikkeni, kun päällekkäisyysasteet kasvoivat.

**Tulos**

Onko aikaikkunoiden päällekkäisyyden merkitys emboliasignaalien havaitsemisessa ja analysoinnissa?

**Esimerkki 9.4043**

Tarkoituksenamme oli selvittää, voidaanko niskan paksuuden mittauksella tunnistaa euploidiset sikiöt raskauden keskimmäisellä kolmanneksella, joilla on äidin iän ja seerumin seulonnan perusteella suurentunut riski Downin oireyhtymälle.", "Niskan paksuus mitattiin prospektiivisesti 651 peräkkäiseltä sikiöltä, jotka olivat 14-21 raskausviikolla ja joilla oli > tai = 1:270 riski Downin oireyhtymälle ei-konjugoidun estriolin, alfa-fetoproteiinin ja ihmisen koriongonadotropiinin pitoisuuksien perusteella. Määritettiin Downin syndrooman riski, jos niskan paksuus oli normaali. Vastaanottaja-operaattorin ominaiskäyrän avulla määritettiin seerumiin perustuva riskiraja, jonka alapuolella Downin oireyhtymän riski oli pieni. Downin oireyhtymän esiintyvyyttä sikiöissä, joilla oli sekä normaali niskapaksuus että alle seerumin riskikynnyksen jäävä niskapaksuus, verrattiin esiintyvyyteen joko riskikynnyksen ylittävissä sikiöissä tai sikiöissä, joilla oli epänormaali niskapaksuus.", "Kahdeksan tapausta, joissa esiintyi trisomia 21, ja yksi tapaus, joissa esiintyi kussakin tapauksessa 46,XX/47,XXX, 46,XY/47,XY, +7 ja 46,XX, 11q-.". Epänormaalin niskapaksuuden (> tai = 6 mm) herkkyys Downin oireyhtymän havaitsemisessa oli neljä kahdeksasta (50 %) (95 %:n luottamusväli 15,3 % - 84,6 %). Downin oireyhtymän riski oli merkitsevästi suurempi, kun niskapaksuus oli epänormaali kuin normaali, neljä 13:sta (30,8 %) verrattuna neljään 638:sta (0,6 %), p < 0,0001. Riskikynnykseksi määriteltiin > tai = 1:100 vastaanotto-operaattorin ominaispiirre. Niistä 390 tapauksesta, joissa niskapaksuus oli normaali ja seerumin riskiarvio < 1:100, ei ollut yhtään Downin oireyhtymän tapausta (0/390 vs. 8/253, p = 0,002).

**Tulos**

Osoittaako normaali niskan paksuus raskauden keskivaiheilla Downin oireyhtymän pienentynyttä riskiä raskauksissa, joissa on epänormaali kolmoisnäytön tulos?

**Esimerkki 9.4044**

Leikkausta edeltävän paikannuksen kustannustehokkuutta primaarisen hyperparatyreoosin yhteydessä ei ole vahvistettu. Analysoimme mahdollisia säästöjä leikkausajassa sen jälkeen, kun paikannus oli tehty teknetium 99m (99mTc) sestamibi-tutkimuksella.", "33 potilaalla oli yksinäisen adenooman paikannus 99mTc-sestamibi-tutkimuksella. Adenomektomiaan, yksipuoliseen kaulan tähystykseen (UNE), yksipuoliseen kaulan tähystykseen ja yhden kontralateraalisen lisäkilpirauhasen varmistamiseen (UNEC) tai kahdenväliseen kaulan tähystykseen (BNE) kulunut aika mitattiin.", "Kokonaisleikkausaika minuutteina oli 76,4 +/- 18,8 adenomektomian osalta, 87,5 +/- 20,4 UNE:n osalta, 105,6 +/- 25,0 UNEC:n osalta ja 117,9 +/- 26,7 BNE:n osalta. Aikaero oli merkittävä adenomektomian ja UNE:n, UNEC:n ja BNE:n välillä. Myös UNE:n ja UNEC:n ja BNE:n välillä oli merkittäviä aikaeroja.

**Tulos**

Analysoidaanko primaarisen hyperparatyreoosin operatiivisen ajan säästöjä käyttämällä paikannusta teknetium 99m sestamibi-tutkimuksella?

**Esimerkki 9.4045**

Magnesiumsulfaatin (MgSO4) esikäsittely heikentää endotrakeaaliseen intubaatioon liittyvää paineistusvastetta. MgSO4:n verisuonia laajentava vaikutus voi lisätä aivoverenkiertoa, mikä kumoaa tunnetun kardiovaskulaarisen hemodynamiikan hyödyn. Tässä tutkimuksessa arvioimme MgSO4:n vaikutusta aivoverenkierron muutoksiin endotrakeaalisen intubaation yhteydessä.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 24 ASA-luokan I tai II potilasta, jotka saivat satunnaisesti joko normaalia suolaliuosta 5 ml tai MgSO4:a (60 mg/kg, i.v.) 3 minuuttia ennen anestesian induktiota. Keskimmäisen aivovaltimon keskimääräinen verenvirtausnopeus (VMCA) saatiin transkraniaalisella doppler-sonografialla (TCD) ennen endotrakeaalista intubaatiota ja sen jälkeen. Anestesia indusoitiin fentanyylillä (4 mikrogrammaa/kg) ja tiopentaalilla (5 mg/kg), ja endotrakeaalista intubaatiota helpotettiin sukkinyylikoliinilla (1,5 mg/kg).", "Ennen endotrakeaalista intubaatiota MgSO4 aiheutti ohimenevän VMCA:n laskun (98 +/- 6 % vs. 76 +/- 3 % lähtötilanteesta) ja sykkeen nousun (132 % vs. 114 % lähtötilanteesta) suolaliuosryhmään verrattuna. VMCA:ssa ja sykkeessä ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa kummassakaan ryhmässä henkitorven intubaation jälkeen. Myöskään systolinen ja diastolinen verenpaine eivät eronneet toisistaan tutkimuksen aikana.

**Tulos**

Onko magnesiumsulfaatilla vähäinen vaikutus keskimmäisen aivovaltimon verenvirtausnopeuteen endotrakeaalisen intubaation seurauksena?

**Esimerkki 9.4046**

Sappirakon sapen tarkka näytteenotto sappianalyysiä varten on välttämätöntä, jotta voidaan määrittää mahdolliset erot sappihappojen yhdistelmähoidon ja monoterapian välillä sappikivipotilailla.', '104 sappikivipotilaalle, joille tehtiin kehonulkoinen shokkiaaltoliitotripsia ja joille annettiin sappihappohoitoa [joko kenodeoksikolihappo (500 mg/vrk) ja ursodeoksikolihappo (500 mg/vrk), ryhmä I (n = 53), tai ursodeoksikolihappo yksin (1000 mg/vrk), ryhmä II (n = 51)], sappinäytteistä, jotka otettiin sappirakon suoralla ohutneulapunktiolla, tutkittiin sappilipidit, sappiproteiinien kokonaispitoisuus ja nukleoitumisaika ennen ja jälkeen 12 kuukauden sappihappohoidon.', 'Aluksi havaittiin negatiivinen korrelaatio nukleoitumisaikojen ja sappikivien lukumäärän sekä sappitieproteiinien kokonaispitoisuuden ja nukleoitumisaikojen välillä (r = -0,52 ja r = -0,49 ryhmässä I vs. r = -0,56 ja r = -0,51 ryhmässä II, p < 0,01 kussakin ryhmässä). Korrelaatio sappiproteiinin kokonaispitoisuuden ja nukleoitumisaikojen välillä todettiin myös 12 kuukauden sappihappohoidon jälkeen (r = -0,54 ryhmässä I vs. r = -0,47 ryhmässä II, p < 0,01 kussakin ryhmässä). Ryhmässä I kolesterolin kyllästysindeksin, sappikolesterolin, kolihapon, deoksikolihapon ja kokonaisproteiinipitoisuuden lasku oli voimakkaampaa kuin ryhmässä II (p < 0,01). Sama vaikutus havaittiin nukleaation pidentymisen osalta (p < 0,01). Lisäksi liukenemisasteet olivat korkeammat ryhmässä I kuin ryhmässä II (80,4 vs. 69,0 %, p < 0,01).

**Tulos**

Vaikuttaako yhdistetty sappihappohoito sappitiehyiden lipideihin ja liukenemisnopeuteen tehokkaammin kuin monoterapia sappikivien litotription jälkeen?

**Esimerkki 9.4047**

Määritimme neuropatologiset vauriot koiran globaalin epätäydellisen iskemian mallissa, jota käytetään yleisesti erilaisissa fysiologisissa kokeissa.", "Aiheutimme koirille (n = 9) 20 minuutin epätäydellisen iskemian lisäämällä kallonsisäistä painetta keinotekoisen aivo-selkäydinnesteen kammionsisäisellä infuusiolla, jotta aivojen perfuusiopaine pysyisi 10 mm Hg:n suuruisena, kun ruumiinlämpötila pidettiin 38 C:n lämpötilassa iskemian aikana ja välittömästi sen jälkeen. Seitsemän päivän toipumisjakson jälkeen eläimet perfuusiokiinteytettiin neuropatologiaa varten. Hematoksyliini- ja eosiinipreparaatteista arvioitiin iskeeminen hermosoluvaurio, neuronit laskettiin ja soluvaurioiden prosenttiosuus määritettiin.", "Seitsemän päivän toipumisjakson aikana ei havaittu fokaalisia neurologisia puutteita tai avoimia kouristuksia. Ylemmässä ohimolohkossa havaittiin 49 +/- 11 % ja 70 +/- 10 % (keskiarvo +/- SEM) vaurioita (keskiarvo +/- SEM) kerroksen III pyramidisoluissa kruunussa ja sulcusissa. Kaikilla tutkituilla neokortikaalialueilla havaittiin hermosolujen vaurioita kerroksissa III ja/tai V. Hippokampuksessa CA1:ssä esiintyi 59 +/- 11 % pyramidihermosolujen vaurioita, ja dorsaalisessa (septalisessa) hippokampuksessa havaittiin enemmän vaurioita kuin ventraalisissa (temporaalisissa) osissa. Caudate-ytimessä (pää) oli 27 +/- 7 % hermosolujen vaurioita. Pikkuaivokuoressa (etulohko) Purkinje-solujen vaurioituminen oli 70 +/- 7 %, mutta pikkuaivojen eri folioissa oli eriasteisia vaurioita. Aivorungon ja talamuksen vaurio oli minimaalinen, vaikka verenkierto oli vähentynyt. Tulehduksellisia muutoksia (leukosyytti-infiltraatio ja hermosolujen kuoriutuminen) havaittiin, mutta vain silloin, kun hermosolujen rappeutuminen oli vakavaa. Haimanekroosia ja infarktia ei esiintynyt.

**Tulos**

Aiheuttaako globaali epätäydellinen aivojen iskemia pääasiassa aivokuoren hermosolujen vaurioita?

**Esimerkki 9.4048**

Perusfibroblastinen kasvutekijä (bFGF) on voimakas sileiden lihassolujen mitogeeni, ja sen on arveltu olevan osallisena myointimaalisen hyperplasian synnyssä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää bFGF:n vapautuminen laskimoista erilaisissa hemodynaamisissa olosuhteissa.", "Laboratorioeläintutkimus.", "39 Lewisin rotalle asetettiin 1 cm:n pituinen segmentti alempaa laskimokatetria vatsan aortan tasolle. Alemman laskimokatetrin segmentit saatiin syngeenisistä Lewisrotista. Valtimovaltimotransplantit (AVG) otettiin talteen 4 viikon (AVG 4) ja 12 viikon (AVG 12) kuluttua. 16 eläimen valtimovaltimotransplantaatiot poistettiin 4 viikkoa alkuperäisen leikkauksen jälkeen ja istutettiin uudelleen (Reimplanted Vein Grafts: RVG) syngeenisille Lewisrotille laskimo-laskimotransplantaatioina vasemman suolilaskimon tasolle, ja ne kerättiin 2 viikon (RVG 2) ja 8 viikon (AVG 8) kuluttua.', 'Kudosta tutkittiin elinkulttuurissa seerumittomassa järjestelmässä 1) bFGF:n vapautumisen (immunomääritys) ja 2) ehdollistetun väliaineen mitogeenisen aktiivisuuden osalta. Lisäksi tehtiin pyyhkäisyelektroni- ja valomikroskooppitutkimuksia.", "bFGF:n vapautuminen suonista lisääntyi merkittävästi (p < 0,01), kun suonet asetettiin valtimoverenkiertoon, ja väheni merkittävästi (p < 0,01), kun siirteet istutettiin uudelleen laskimoverenkiertoon. bFGF:n vapautuminen (ng/cm2): [Kaava: katso teksti]

**Tulos**

Riippuuko bFGF:n vapautuminen virtausolosuhteista kokeellisissa laskimosiirteissä?

**Esimerkki 9.4049**

Tarkoituksenamme oli arvioida ennenaikaisesta synnytyksestä kärsivien potilaiden sikiön fibronektiiniä, interleukiini-6:ta ja C-reaktiivista proteiinia ennusteellisten alaluokkien määrittämiseksi.", "Kolmenkymmenenseitsemän ennenaikaisesta synnytyksestä kärsivän potilaan kohdunkaulasta otettiin näytteet sikiön fibronektiiniä ja plasman C-reaktiivista proteiinia varten. Kahdeksalletoista potilaasta mitattiin lapsiveden interleukiini-6-tasot. Tulosmuuttujat olivat (1) synnytys ennen 34. raskausviikkoa ja (2) synnytys 48 tunnin kuluessa.", "Havaittavissa oleva kohdunkaulan sikiöfibronektiini tunnistettiin 89 prosentilla potilaista, jotka synnytettiin ennen 34. raskausviikkoa. Interleukiini-6 > 1500 pg/ml tunnisti 88 % potilaista, jotka synnytettiin 48 tunnin kuluessa. C-reaktiivinen proteiini > 1,5 mg/dl korreloi kohonneiden interleukiini-6-pitoisuuksien kanssa (p < 0,001).

**Tulos**

Ovatko sikiön fibronektiini , interleukiini-6 ja C-reaktiivinen proteiini hyödyllisiä idiopaattisen ennenaikaisen synnytyksen prognostisten alaluokkien määrittämisessä?

**Esimerkki 9.4050**

Tutkia T-auttaja-1-solujen (Th1) aktivaation roolia nivelreuman (RA) synoviaalinesteen mononukleaaristen solujen (SFMNC) proinflammatorisen sytokiinituotannon ja rustovaurion indusoimisessa ja sitä seuraavaa T-auttaja-2-solujen (Th2) sytokiinin interleukiini-4:n (IL-4) mahdollista suotuisaa roolia tämän prosessin estämisessä.', 'SFMNC:tä stimuloitiin bakteeriantigeenillä (hsp60) Th1-solujen aktivoimiseksi. Th1- ja Th2-spesifiset sytokiiniprofiilit (interferonigamma (IFN gamma) ja IL-4) sekä proinflammatoriset sytokiinit interleukiini-1 (IL-1) ja tuumorinekroositekijä alfa (TNF alfa) ilmastoidussa väliaineessa analysoitiin. Lisäksi testattiin konditionoidun väliaineen kykyä aiheuttaa rustovaurioita. Samat parametrit mitattiin IL-4:n läsnäollessa.", "SFMNC:n stimulointi bakteeriantigeenillä johti IFN-gamma-, IL-1- ja TNF-alfa-tuotannon lisääntymiseen, johon liittyi rustovaurion indusoituminen. IL-4:llä pystyttiin estämään Th1-aktivoituminen, mikä näkyi IFN-gamma-arvon vähenemisenä. Tähän liittyi IL-1:n ja TNF-alfan tuotannon väheneminen ja rustovaurion estyminen.

**Tulos**

Estääkö interleukiini-4 proinflammatorisen sytokiinin tuotantoa ja rustovaurioita, jotka johtuvat reumaattisen synoviaalin T-avustaja-1:n aktivaatiosta?

**Esimerkki 9.4051**

Määrittää typpioksidin (NO) päivittäinen tuotanto mitattuna virtsan nitraatin erittymisenä ja prednisolonin vaikutus nivelreumapotilailla.", "Virtsan 24 tunnin nitraatti mitattiin kaasukromatografialla 10:ltä nivelreumapotilaalta ennen prednisolonin 0 aloittamista ja 2-4 viikkoa sen jälkeen.", "Kymmeneltä nivelreumapotilaalta mitattiin 24 tunnin virtsan nitraatti kaasukromatografialla ennen prednisolonin 0 aloittamista ja 2-4 viikkoa sen jälkeen.5 mg painokiloa kohti ja 18 terveeltä kontrollihenkilöltä.", "Ennen prednisolonihoidon aloittamista RA-potilaiden nitraatin erittyminen virtsaan oli 2,7-kertainen (p < 0,001) terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Prednisolonihoidon jälkeen se väheni merkittävästi, 28 %, jolloin myös tulehdusaktiivisuus (C-reaktiivisen proteiinin, erytrosyyttien laskeumanopeuden, nivelten lukumäärän ja varhaisaamun jäykkyyden osoittamana) väheni huomattavasti. Tästä vähenemisestä huolimatta nitraatin erittyminen virtsaan pysyi RA-potilailla kaksinkertaisena kontrolliryhmään verrattuna (p < 0,05).

**Tulos**

Onko nitraatin erittyminen virtsaan lisääntynyt nivelreumapotilailla ja vähentynyt prednisolonilla?

**Esimerkki 9.4052**

Mikrovaskulaarisen invasiivisuuden esiintyvyyden määrittäminen eturauhaskarsinoomassa ja sen korrelaatio muiden ennustetekijöiden kanssa.", "Mikrovaskulaarisen invasiivisuuden esiintyvyyden ja laajuuden arviointi rutiininomaisella valomikroskopialla 210:ssä radikaalisessa eturauhassyöpäleikkauksessa, joissa oli syöpä.", "Mikrovaskulaarinen invasiivisuus tunnistettiin 111:ssä (53 %) 210:stä näytteestä.". Fokaalista mikrovaskulaarista invaasiota (alle kolmen korkean tehon kentän osallistuminen) esiintyi 42 tapauksessa (20 %); laajaa mikrovaskulaarista invaasiota (kolmen tai useamman korkean tehon kentän osallistuminen) esiintyi 69 tapauksessa (33 %). Kapselin perforaatio esiintyi 43 prosentissa tapauksista, joissa oli fokaalinen ja 62 prosentissa, joissa oli laaja mikrovaskulaarinen invaasio. Siemenlaskimo oli mukana 23 %:ssa ja 47 %:ssa tapauksista, joissa oli fokaalinen ja laaja mikrovaskulaarinen invaasio. Imusolmukemetastaaseja havaittiin vain tapauksissa, joissa oli mikrovaskulaarinen invaasio, ja niitä oli 7 %:lla tapauksista, joissa oli fokaalinen ja 23 %:lla, joissa oli laaja invaasio. Mikrovaskulaarisen invasiivisuuden ja leikkausmarginaalin tilan, Gleasonin pistemäärän ja syövän määrän välillä oli myös vahva positiivinen korrelaatio. Kasvainten tilavuus vaihteli 0,14 senttimetristä 47,25 senttimetriin (keskiarvo 9,09 senttimetriä), ja tilavuus tapauksissa, joissa ei ollut mikrovaskulaarista invaasiota, oli pienempi kuin tapauksissa, joissa oli invaasiota (keskiarvo 5,4 senttimetriä ja 12,7 senttimetriä); myös tilavuus tapauksissa, joissa oli fokaalinen invaasio, oli pienempi kuin tapauksissa, joissa oli laaja invaasio (keskiarvo 9,4 senttimetriä ja 16,1 senttimetriä).

**Tulos**

Korreloiko eturauhassyövän mikrovaskulaarinen invasiivisuus patologisen vaiheen kanssa?

**Esimerkki 9.4053**

On yhä enemmän näyttöä siitä, että immuuniprosessit ovat tärkeitä ateroskleroosin kehittymisessä. Tutkimme, vaikuttaako matalan tiheyden lipoproteiinien (LDL) adsorptiohoito seerumin sytokiinipitoisuuksiin ja adheesiomolekyylien ilmentymiseen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (lymfosyytit ja monosyytit) potilailla, joilla on arterioskleroottinen obliteraatio (ASO).", "LDL-adsorptiohoito toistettiin kymmenen kertaa kolmen kuukauden aikana kymmenellä ASO-potilaalla. Seerumin kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuudet pienenivät merkittävästi hoidon lopussa. Tähän liittyi Fontainen luokituksen ja nilkkapaineindeksin merkittävä paraneminen. Mittasimme myös seerumin tulehdussytokiinien (interleukiini-1-beeta (IL-1-beeta), IL-6 ja kudosnekroositekijä alfa (TNF-alfa)) pitoisuuksia ja adheesiomolekyylien (lymfosyyttien toimintaan liittyvä antigeeni 1 alfa (LFA-1-alfa), LFA-1-beeta, CD2, erittäin myöhäinen antigeeni (VLA)-4, VLA-5 ja CD44) ilmentymistä mononukleaarisoluissa samoilta potilailta ja terveiden koehenkilöiden ryhmästä. Kaikkien tulehdussytokiinien seerumipitoisuudet olivat ASO-potilailla selvästi korkeammat kuin terveillä koehenkilöillä, mutta tasoissa ei ollut merkittävää eroa ennen LDL-adsorptiota ja sen jälkeen. CD3+-solujen VLA-4-ekspressio, mutta ei muiden adheesiomolekyylien, oli ASO-potilailla selvästi korkeampi kuin terveillä henkilöillä. LDL-adsorptio aiheutti CD2-, VLA4- ja VLA-5-ekspression merkittävää vähenemistä CD3+-soluissa. Lisäksi VLA-4- ja VLA-5-ekspressio monosyyteissä väheni merkittävästi LDL-adsorption jälkeen.

**Tulos**

Vähentääkö LDL:n poistaminen plasmasta adsorptiolla mononukleaaristen solujen adheesiomolekyylejä potilailla, joilla on arteriosclerosis obliterans?

**Esimerkki 9.4054**

Koirien suolen laajentumisen aiheuttamia refleksejä helpottavat joko samanaikaiset tai aiemmat laajentumiset. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, muokkaavatko nämä ilmiöt myös ihmisillä suolen laajentumisreaktioita, erityisesti havaitsemista.", "Havaitsemista ja suolen rentoutumista mitattiin 11 terveellä koehenkilöllä vasteena kasvaviin jejunal-pallolaajennuksiin, joita testattiin (ärsyke-vastekokeilla) yksinään, kontrollina ja ehdollistavilla laajentumilla, joita sovellettiin joko samanaikaisesti, välittömästi (10 sekuntia) ennen samassa kohdassa tai välittömästi ennen ja 5 cm:n etäisyydellä. Kahdeksalla muulla koehenkilöllä testattiin pitkäaikaisen (90 minuutin) ehdollistavan paisutuksen vaikutusta.", "Ehdollistamisella oli selvempi vaikutus havaintoon kuin suolen reflekseihin. Suolen distension havaitseminen lisääntyi (84 +/- 47 %; P < 0,05), kun samanaikaista distenttiä käytettiin lähellä. Sitä vastoin havaitseminen väheni (38 +/- 12 %; P < 0,05), kun aiempi turvotus kohdistettiin samaan mutta ei viereiseen kohtaan. Pitkittynyt suolen laajentuma aiheutti huomattavan vakaan havaintokyvyn 90 minuutin ajan. Ehdollistamisen vaikutukset eivät liittyneet suolen mukautuvuuteen, koska se pysyi muuttumattomana.

**Tulos**

Muuttuvatko ihmisten suolen laajentumisen havaitseminen ja refleksivasteet samanaikaisen tai edeltävän stimulaation vaikutuksesta?

**Esimerkki 9.4055**

Vertailla kuuden ambulanssin lähetyskäytännön ali- ja ylihoitomäärää ei-traumaattisen vatsakivun yhteydessä ja tunnistaa optimaalinen protokolla.", "Retrospektiivinen sairaalaa edeltävä ja hätäkeskuspotilaiden sairauskarttojen tarkastelu potilaiden tilan luokittelemiseksi hätätilanteeksi tai muuksi kuin hätätilanteeksi". Hyödyllisyysanalyysia käytettiin parhaimman protokollan määrittämiseksi ja rahamääräistä kustannusvaikuttavuusanalyysia edullisimman protokollan määrittämiseksi.", "Piirikunnan ensihoitopalvelujärjestelmä, jossa on viisi vastaanottavaa sairaalaa ja joka palvelee pääasiassa noin 350 000:n kaupunkilaisväestöä.", "Tarkasteltiin 902 potilaan tietoja, jotka soittivat hätänumeroon ei-traumaattisen vatsakivun vuoksi; potilaat, joita ei kuljetettu, jätettiin pois. Twenty-seven county EMS medical directors completed questionnaires.', 'Six ambulance dispatch protocols for nontraumatic abdominal pain were developed: indiscriminate-dispatch, four selective protocols, and no-dispatch. Sairaalahoitoa edeltävistä ja lääketieteellisistä tiedoista johdettiin dikotominen luokittelujärjestelmä niiden potilaiden osalta, jotka olivat aktivoineet EMS-järjestelmän ennen tutkimusjaksoa, jotta voitaisiin määritellä "hätätilanteet" ja "ei-hätätilanteet", jotka liittyvät ei-traumaattiseen vatsakipuun. Hätätilakriteereillä yksilöitiin potilaat, joilla oli sairauksia, jotka vaativat lääketieteellistä hoitoa 1 tunnin kuluessa. Tarkastajat määrittivät kunkin potilaan osalta, olisiko ambulanssi lähetetty kunkin protokollan mukaisesti. Kullekin protokollalle laskettiin ali- ja ylihoitoprosentit. Piirikuntien EMS-lääkärijohtajat antoivat hyötyarvot neljälle mahdolliselle ambulanssin lähettämisen lopputulokselle suoralla skaalausmenetelmällä. Tulokset koostuivat oikeista ja virheellisistä päätöksistä lähettää ambulansseja potilaille, joilla oli tai ei ollut hätätilanteita. Protokollia verrattiin päätösanalyysin avulla. Lisäksi tehtiin kustannusanalyysi, jossa arvioitiin kuljetuskohtaiseksi rajakustannukseksi 302 dollaria. Herkkyysanalyysi osoitti, miten kuljetusvirheen kustannusten ja vastausta kohden laskettujen kustannusten vaihtelu vaikutti. Tutkimukseen osallistuneista 788 potilaasta 7,8 prosentilla oli hätätilanteeksi määritelty tila. Neljässä valikoivassa ambulanssin lähetysprotokollassa ylikuljetusasteet vaihtelivat 10 prosentista 51 prosenttiin ja alikuljetusasteet 4 prosentista 7 prosenttiin. Mikään protokolla ei osoittautunut paremmaksi lääketieteellisten johtajien antamien hyötyarvojen perusteella. Kehittyneiden ambulanssien lähettämisen marginaalikustannukset kaikille potilaille, joilla oli tämä valitus, olivat 3 838 dollaria hätätapausta kohti.

**Tulos**

Vertailevatko ambulanssin lähetysprotokollia ei-traumaattista vatsakipua varten?

**Esimerkki 9.4056**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kuvata vakavalle aivojen iskemialle altistuneiden Sprague-Dawley-rottien elpymisen ja histologisen hermosolukaton mallia ja verrata sitä Wistar-rottien malliin.", "Eetteri- ja ketamiininukutetut Sprague-Dawley-rotat altistettiin 3, 5, 6 ja 10 minuuttia kestävälle normotermiselle vakavalle aivojen iskemialle (4 ryhmää), joka aiheutettiin hypotensiolla ja kaulan puristuksella. Ryhmässä nro 5 aivojen lämpötila laskettiin nopeasti 10 minuutin iskemian jälkeen 30 asteeseen C 45-50 minuutin kierrätyksen aikana. Wistar-rotat (ryhmä nro 6) toimivat kontrolleina (10 minuutin normoterminen iskemia).", "Sprague-Dawley (S-D) -rotilla iskemian jälkeiset audiogeeniset kohtaukset (PAS) lisääntyivät iskemian keston myötä ja saavuttivat 86 % (6/7 rottaa) 10 minuutin iskemian jälkeen. Kuolleisuusaste oli korkea (50 % = 7/14 rottaa). Kohtausaktiivisuutta ei havaittu 10 minuutin iskemian jälkeen 6 Wistar-rotalla (W), ja kaikki jäivät henkiin. S-D-rotilla 10 minuutin iskemia aiheutti histopatologisia vaurioita kaikilla tutkituilla aivoalueilla, paitsi talamuksessa. Vauriot olivat lievempiä W-rotilla. Iskemian jälkeinen hypotermia paransi hippokampuksen ja aivokuoren hermosoluvaurioita, mutta sillä ei ollut vaikutusta PAS-aktiivisuuden esiintyvyyteen eikä kuolleisuuteen. W-rotilla hippokampuksen hermosolujen menetys oli paljon vähäisempää kuin S-D-rotilla, eikä aivokuoren vaurioita havaittu.

**Tulos**

Parantaako postiskeeminen hypotermia iskeemistä aivovauriota mutta ei postiskeemistä audiogeenista kohtausta rotilla?

**Esimerkki 9.4057**

Määrittää ketamiinin vaikutus endotoksiinin aiheuttamaan leukosyyttien tarttumiseen ja laskimoiden mikrohemodynamiikkaan.", "Satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus.", "Kokeellinen laboratorio.", "Kolmekymmentä urospuolista Wistar-rottaa.", "Rotille annettiin esikäsittelynä ketamiinia (10 mg/kg iv) tai 0,9-prosenttista suolaliuosta, ja molemmille ryhmille annettiin endotoksiinia (Escherichia coli -lipolysakkaridi; 5 mg/kg iv). Kontrolliryhmä sai kaksi annosta 0,9-prosenttista suolaliuosta.", "Leukosyyttien kiinnittymisnopeuksia ja mikrohemodynamiikan muutoksia seurattiin rottien suoliliepeen laskimoissa käyttämällä in vivo -videomikroskopiaa. Tarttuvien leukosyyttien määrä määritettiin on-line 10 minuutin välein 60 minuuttia ennen endotoksiinin antoa ja 2 tuntia sen jälkeen. Laskimoiden läpimittoja, punasolujen nopeutta, tilavuusvirtausta ja laskimoiden seinämän leikkausnopeutta seurattiin ennen endotoksiinialtistusta sekä 10, 30 ja 60 minuuttia sen jälkeen. Tarttuvien leukosyyttien määrä kasvoi 6,3-kertaiseksi 10 minuuttia endotoksiinin antamisen jälkeen verrattuna kontrollieläimiin (5,87 +/- 0,69 vs. 0,93 +/- 0,21 tarttuvaa solua/100 mikronia; p < .001). Tämä lisäys pysyi muuttumattomana 120 minuutin ajan. Ketamiinilla esikäsitellyillä rotilla leukosyyttien tarttuvuus lisääntyi 2,6-kertaiseksi ensimmäisten 20 minuutin aikana endotoksiinialtistuksen jälkeen (2,40 +/- 0,46 vs. 0,93 +/- 0,21 tarttuvaa solua/100 mikronia; p < .01). Tämän 20-minuuttisen jakson jälkeen ei kuitenkaan havaittu eroa tarttuvien leukosyyttien määrässä ketamiinilla esikäsiteltyjen ja kontrollieläinten välillä. Kontrolliryhmän eläimillä leukosyyttien tarttuvuus ei lisääntynyt koko havaintoaikana. Mesenteriaalisten laskimoiden halkaisijat eivät muuttuneet endotoksiinialtistuksen jälkeen missään ryhmässä. Punasolujen nopeus ja laskimoverenkierto vähenivät endotoksiinilla käsitellyissä ryhmissä 10 minuuttia endotoksiinin injektion jälkeen verrattuna kontrolliryhmiin, mutta näissä arvoissa ei ollut eroa, kun niitä verrattiin ketamiinilla ja suolaliuoksella esikäsiteltyjen eläinten välillä. Samoin laskimoiden seinämän leikkausnopeus endotoksiinilla käsitellyissä ryhmissä väheni 10 ja 30 minuuttia endotoksiinin injektion jälkeen. Ketamiinilla ja suolaliuoksella esikäsiteltyjen eläinten välillä ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa.

**Tulos**

Vaimentaako ketamiini endotoksiinin aiheuttamaa leukosyyttien tarttumista rotan suoliliepeen laskimoissa?

**Esimerkki 9.4058**

Määrittää etanolimyrkytyksen yhteys hypoglykemiaan päivystyspotilailla.", "Retrospektiivinen laboratoriolokitarkastelu 953 peräkkäisestä potilaasta, jotka arvioitiin etanolimyrkytyksen vuoksi kaupunkien yliopistosairaalan päivystyspoliklinikalla kolmen kuukauden aikana. Kullekin potilaalle tehtiin samanaikainen seerumin glukoosimääritys ja etsittiin etanolipitoisuuden ja glukoosin välisiä yhteyksiä.", "Glukoosipitoisuuksia ei ollut saatavilla 16 potilaalta (1,7 %). Jäljelle jääneistä potilaista 584:llä potilaalla oli havaittavissa oleva etanolipitoisuus (etanolipositiivinen) ja 353:lla ei ollut havaittavissa olevaa etanolia (etanolinegatiivinen). Etanolipitoisuudet (keskiarvo +/- SD) etanolipositiivisessa ryhmässä olivat 50,11 +/- 24,08 mmol/l (231 +/- 111 mg/dl) ja glukoosipitoisuudet 5,83 +/- 1,94 mmol/l (105 +/- 35 mg/dl). Hypoglykemiaa [glukoosi < 3,72 mmol/l (67 mg/dl)] havaittiin viidellä (0,9 %) etanolipositiivisella potilaalla. Se luokiteltiin lieväksi tai kohtalaiseksi [2,78-3,66 mmol/l (50-66 mg/dl)] neljällä potilaalla (0,7 %) ja vaikeaksi [< 2,78 mmol/l (50 mg/dl)] yhdellä potilaalla (0,2 %). Etanolipitoisuudet vaihtelivat välillä 25,60-68,33 mmol/l (118-315 mg/dl). Etanoli- ja glukoosipitoisuuksien välillä ei ollut korrelaatiota missään etanolipositiivisen potilasjoukon osajoukossa. Etanolipositiivisessa ryhmässä potilaat, joilla oli useita etanolipositiivisia käyntejä (56 potilasta, keskimäärin 3,6 käyntiä/potilas), aiheuttivat neljä viidestä hypoglykemian episodista, mukaan lukien yksi vakavan hypoglykemian episodi. Hypoglykemian esiintymistiheys toistuvasti käyneillä potilailla (2,0 %) oli suurempi kuin potilasryhmässä, jossa ei ollut toistuvia käyntejä (0,2 %). Etanolinegatiivisessa ryhmässä oli neljä (1,1 %) lievän ja kohtalaisen hypoglykemian episodia eikä yhtään vakavasti hypoglykemiaa sairastavaa potilasta. Hypoglykemiaa ei esiintynyt todennäköisemmin etanolipositiivisilla potilailla kuin etanolinegatiivisilla potilailla.

**Tulos**

Onko etanoliin liittyvä hypoglykemia harvinaista?

**Esimerkki 9.4059**

Amyotrofisessa lateraaliskleroosissa (ALS) oireet leviävät ilmeisesti alueellisten sääntöjen mukaisesti ja alkamispaikasta riippuen. Tutkimme, ilmeneekö hengitystoiminnan heikkeneminen aikaisemmin tai onko se vakavampaa potilailla, joilla oireet ovat alkaneet yläraajoissa.", "Vertailimme diagnoosin yhteydessä tehtyjen erilaisten keuhkojen toimintakokeiden (PFT) tuloksia 49 ALS-potilaan oireiden alkamispaikasta riippuen. Pitkittäistutkimuksessa verrattiin pakotetun vitaalikapasiteetin (FVC) heikkenemistä alkamispaikan mukaan ja analysoitiin aikaa, joka kului alle 80 prosentin ennustearvojen saavuttamiseen alkamispaikan mukaan, sekä verrattiin eloonjäämistä alkamispaikan mukaan.", "Yläraajojen alkamispaikkaryhmässä ei havaittu merkittäviä eroja PFT:ssä missään analyysissä. Selviytymisessä ei havaittu eroja missään taudin puhkeamisryhmässä.

**Tulos**

Onko hengitystoiminnan heikkeneminen ajallisesti sidoksissa yläraajojen puhkeamiseen amyotrofisessa lateraaliskleroosissa?

**Esimerkki 9.4060**

Sytohistologisista valmisteista in situ mitattujen hopeavärjättyjen nukleoliproteiinien (AgNOR-proteiinit) määrä on yhteydessä solujen proliferaation nopeuteen. Termi "AgNOR-proteiinit" käsittää useita proteiineja. Yksittäisten AgNOR-proteiinien määrän ja solujen proliferaatioaktiivisuuden välistä yhteyttä ei vielä tunneta. Tutkimme yksittäisten AgNOR-proteiinien kvantitatiivista jakautumista, kiinnittäen erityistä huomiota kahteen tärkeimpään AgNOR-proteiiniin, nukleoliiniin ja proteiini B23:een, seitsemässä ihmisen syöpäsolulinjassa, joille on ominaista erilaiset solujen kaksinkertaistumisajat.", "Syöpäsolujen kaksinkertaistumisaika mitattiin laskemalla epäsynkronisesti kasvavat solut säännöllisin väliajoin. AgNOR-proteiinit kvantifioitiin in situ, tietyn yksivaiheisen värjäysmenetelmän jälkeen, tietokoneavusteisella kuva-analyysillä. Nukleoliinin ja proteiini B23:n kvantitatiiviseen arviointiin käytettiin kahta menetelmää. Ydinproteiinit siirrettiin SDS-PAGE-erotuksen jälkeen nitroselluloosakalvoille ja joko: 1) värjättiin AgNOR-proteiinien hopeavärjäysmenetelmällä tai 2) käsiteltiin anti-nukleoliini- ja anti-proteiini B23 mAb:llä, minkä jälkeen reagoitiin peroksidaasiin sidotulla sekundaarisella Ab:llä ja paljastettiin kemiluminesenssillä ja autoradiografialla. Molemmissa tapauksissa yksittäisten AgNOR-proteiinien sekä nukleoliinin ja proteiini B23:n määrän mittaaminen suoritettiin tietokoneistetun densitometrisen analyysin avulla.", "Hopealla värjättyjen 105 kDa:n (nukleoliini) ja 38-39 kDa:n (proteiini B23) nauhojen integroidut tiheysarvot edustivat kaikissa solulinjoissa yli 60 prosenttia hopealla värjättyjen nauhojen kokonaisarvosta. Hopealla värjäytyneen nukleoliinin ja proteiini B23:n densiteettisten arvojen ja solujen nopean lisääntymisen välillä havaittiin yhteys (r = 0,85 ja r = 0,86, p < 0,05). Western blotilla saadut nukleoliinin ja proteiini B23:n arvot olivat tiukasti yhteydessä solujen proliferaation nopeuteen (r = 0,93 ja 0,96, p < 0,001). Lopuksi havaittiin hyvä korrelaatio AgNOR-proteiinipinta-alan keskiarvon, sellaisena kuin se oli määritetty sytologisissa in situ -preparaatteissa, ja nukleoliinin ja proteiini B23:n määrien välillä, sellaisina kuin ne oli arvioitu hopeavärjätyillä nitroselluloosakalvoilla (r = 0,92 ja r = 0,90, p < 0,01) ja Western-bloteilla (r = 0,95 ja r = 0,94, p < 0,001).

**Tulos**

Liittyykö nukleoliiniproteiinien nukleoliinin ja proteiini B23:n määrä solujen kaksinkertaistumisaikaan ihmisen syöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.4061**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa tekijöitä, jotka voivat auttaa hyperparatyreoosin diagnosoinnissa ja intraoperatiivisessa hoidossa.', 'Analysoimme 159 potilaan 242 lisäkilpirauhasen biopsianäytettä virtaussytometrialla ja kuvasytometrialla (ICM) DNA-indeksin (DI), joka on määritelty ydin-DNA:n pitoisuutena verrattuna DNA-diploidisen standardin odotettuun pitoisuuteen, proliferatiivisen indeksin (PI) ja ploidian (diploidi vs. aneuploidi tai tetraploidi) osalta.', 'Todelliset normaalit ja normaalit lisäkilpirauhaset potilailta, joilla oli yksinäinen adenooma, olivat tasaisesti diploidisia. Epänormaali ploidia (aneuploidia tai tetraploidia) todettiin usein adenoomissa ja satunnaisesti hyperplasioissa, lukuun ottamatta sitä poikkeusta, että multippeli endokriininen neoplasia (MEN) -biopsianäytteet olivat tasaisesti diploidisia. Adenoomien DI oli samanlainen kuin hyperplasioiden DI, ja molempien DI oli korkeampi kuin normaalien rauhasten DI. ICM-DI korreloi positiivisesti virtaussytometria-DI:n ja potilaan iän kanssa ja käänteisesti seerumin parathormonin kanssa. PI oli suhteellisen alhainen kaikissa ryhmissä, mutta se oli korkeampi hyperplasioissa verrattuna normaaleihin lisäkilpirauhasiin potilailla, joilla oli yksinäinen adenooma, ja MEN:ssä verrattuna ei-MEN:iin. PI korreloi käänteisesti potilaan iän kanssa.

**Tulos**

Erottelevatko dNA-indeksi ja ploidia ihmisen normaalit lisäkilpirauhaset lisäkilpirauhasen adenoomista ja primaarisista hyperplastisista lisäkilpirauhasista?

**Esimerkki 9.4062**

Määrittää in vivo interleukiini-6 (IL-6) -vasta-aineen neutraloiva vaikutus eloonjäämisnopeuteen ja isännän puolustukseen kliinisesti merkityksellisessä infektiomallissa.", "Prospektiivinen, satunnaistettu, kokeellinen eläintutkimus.", "Yliopiston ja Shriners Burns -instituutin tutkimuslaboratoriot.".', 'Kaksisataa seitsemänkymmentäkuusi aikuista, naaraspuolista Balb/c-hiirtä.', 'Balb/c-hiirille annettiin 10 mikrogrammaa antimuriini IL-6-vasta-ainetta, epäspesifistä hiiri-immunoglobuliini G:tä (IgG) tai lumelääkettä 2, 4 tai 8 tuntia sen jälkeen, kun ne olivat saaneet bakteerikokeen 10(10) Escherichia coli -bakteeria ja lämpövaurion ruokkimalla. Eloonjäämisaste määritettiin. Eri kudoksissa tutkittiin myös elinkelpoisten translokoituneiden bakteerien määrää, translokaation kokonaismäärää ja eloonjääneiden bakteerien prosenttiosuutta.", "Eloonjäämisaste palovamman ja ruokailun jälkeen parani merkittävästi eläimillä, joita hoidettiin antimuriini-IL-6-vasta-aineella 2 ja 4 tuntia, mutta ei 8 tuntia vamman jälkeen, verrattuna kontrollointieläimiin, joita hoidettiin epäspesifisellä IgG:llä tai suolaliuoksella. IL-6:n seerumipitoisuus oli merkitsevästi alhaisempi palovamman ja ruokailun jälkeen eläimillä, joita hoidettiin 2 ja 4 tuntia vamman jälkeen, verrattuna käsittelemättömiin eläimiin. Translokoituneiden bakteerien parempi tappaminen havaittiin niiden eläinten kudoksissa, joita hoidettiin antimuriinisella IL-6-vasta-aineella 2 tuntia vamman jälkeen.

**Tulos**

Parantaako interleukiini-6-vasta-ainehoito eloonjäämistä suolistoperäisen sepsiksen aikana ajasta riippuvalla tavalla tehostamalla isännän puolustusta?

**Esimerkki 9.4063**

Akuutin aivohalvauksen uusien hoitomuotojen tehokkuuden arvioimiseksi tarvitaan tarkkaa tietoa iskeemisen insultin vakavuudesta ja siitä johtuvasta ennusteesta. Tutkimme infarktin tilavuuden mittausten toistettavuutta ja tarkkuutta magneettikuvauksella ja korreloimme mittaukset lopputulokseen.", "Infarktin tilavuus mitattiin T2-painotteisista kuvista Analyze-kuvananalyysiohjelmalla. Tämän tekniikan todettiin olevan erittäin tarkka ja toistettavissa.", "Infarktin tilavuuden mittaukset todettiin erittäin tarkoiksi ja toistettaviksi.", "Infarktin tilavuuden mittaukset todettiin erittäin tarkoiksi ja toistettaviksi. Kaksikymmentäyksi potilasta (keski-ikä 66,5 vuotta; vaihteluväli 28-90 vuotta), joilla oli kortikaalinen keskimmäisen aivovaltimon alueen infarkti ja joilta voitiin saada riittävät tiedot, tutkittiin 72 tunnin kuluessa infarktin puhkeamisesta (keskimääräinen viive magneettikuvaukseen 27,5 tuntia; vaihteluväli 5-72 tuntia). Skandinavian Stroke Scale -asteikkoa käytettiin ennustepisteiden laskemiseen, ja kliininen tulos arvioitiin 3 kuukauden kuluttua. Infarktin tilavuuden todettiin ennustavan merkittävästi lopputulosta. Keskimääräinen infarktin tilavuus itsenäisillä potilailla oli 35,7 +/- 29,7 cm3 verrattuna 88,3 +/- 71,3 cm3 riippuvaisilla potilailla ja 166,5 +/- 65,9 cm3 kuolleilla potilailla (F = 10,52, P < .001). Potilaiden, joiden infarktin alkutilavuus oli alle 80 cm3 , lopputulos oli parempi kuin niiden, joiden infarktitilavuus oli suurempi. Myös magneettikuvauksessa näkyvä sekundaarinen verenvuoto ennusti huonoa lopputulosta. Sen sijaan Skandinavian aivohalvausasteikko ei ennustanut merkittävästi lopputulosta.

**Tulos**

Ennustaako infarktin koon mittaaminen magneettikuvauksella ennustetta keskimmäisen aivovaltimon infarktissa?

**Esimerkki 9.4064**

Arvioida tallium-201:n ottamisen ja kaikukardiografisen seinämäpaksuuden, jotka molemmat ovat potentiaalisesti palautuvan sydänlihaksen toimintahäiriön indikaattoreita, vastaavuutta potilailla, joilla on krooninen sepelvaltimotautinen vasemman kammion vajaatoiminta, ja arvioida niiden suhteellista osuutta alueellisen toiminnan paranemisen ennustamisessa revaskularisaation jälkeen tietyssä alaryhmässä.', '45 potilaalle, joilla oli krooninen sepelvaltimotautinen vasemman kammion toimintahäiriö (keskimääräinen (SD) ejektiofraktio 25 (8) %), tehtiin kaikukardiografia ennen dobutamiini-infuusiota (10 mikrogrammaa/kg/min) ja sen jälkeen. Näistä 22 potilaalle tehtiin lepoaikakardiografia keskimäärin (SD) 9 (1) viikkoa revaskularisaation jälkeen. 201Tl-kuvantaminen suoritettiin dobutamiiniechokardiografian aikana sekä levossa, 1 ja 4 tuntia sublingvaalisen glyseryylitrinitraattihoidon jälkeen kahtena eri päivänä. Potentiaalisesti palautuva toimintahäiriö katsottiin olevan olemassa, kun sydänlihassegmentin Tl-pistemäärä oli > tai = 3 (nouseva pistemäärä 1-4) tai kun dysynergisen segmentin seinämän paksuuntuminen oli parantunut dobutamiinistimulaation aikana.", "201Tl-protokolloista parhaiten sydänlihaksen elinkelpoisuuden osoitti redistribuutiotutkimus 1 h glyseryylitrinitraattihoidon jälkeen. Yhdenmukaisuus 201Tl:n ja dobutamiinin aiheuttaman seinämän paksuuntumisen välillä oli 82 % (kappa = 0,59) sydänlihaksen mahdollisesti palautuvan toimintahäiriön havaitsemiseksi ennen revaskularisaatiota (n = 45). Alueellinen toiminta parani 18 potilaalla 22:sta revaskularisaation jälkeen. Ennen toimenpidettä oli 168 dysynergistä segmenttiä. Kaikututkimuksen ja 201Tl-kuvantamisen herkkyys "palautuvien" tai elinkelpoisten segmenttien havaitsemisessa revaskularisaation jälkeen oli 87 % ja 92 % ja spesifisyys 82 % ja 78 % (P = NS).

**Tulos**

Ennustavatko dobutamiini-ekokardiografia ja tallium-201-kuvantaminen toiminnallista paranemista revaskularisaation jälkeen vaikeassa iskeemisessä vasemman kammion toimintahäiriössä?

**Esimerkki 9.4065**

Tutkitaan seerumin lipoproteiini(a):n ja angiografisesti arvioidun sepelvaltimotaudin etenemisen välistä yhteyttä ilman uutta sydäninfarktia.", "Tutkittiin 85 sepelvaltimotautipotilasta, joille oli tehty sarja-angiografia vähintään kahden vuoden välein. Sepelvaltimotaudin eteneminen määriteltiin sepelvaltimoiden läpimittastenoosin lisääntymisenä 15 prosenttia tai enemmän. Analyysin ulkopuolelle jätettiin verisuonet, joihin oli tehty pallolaajennus. Potilaat luokiteltiin kahteen ryhmään: etenemisryhmään, jossa ei ollut uutta sydäninfarktia (n = 48), ja ryhmään, jossa ei ollut etenemistä (n = 37). Riskitekijöitä, mukaan lukien lipoproteiini(a), arvioitiin sen selvittämiseksi, miten ne olivat yhteydessä etenemiseen ilman sydäninfarktia.", "Näiden kahden ryhmän välillä ei ollut eroja seuraavissa tekijöissä: ikä, sukupuoli, angiografiatutkimusten välinen aikaväli, analysoitujen sepelvaltimoiden jakauma ja aiemmin todetut sepelvaltimoiden riskitekijät. Univariaattianalyysi osoitti, että seerumin lipoproteiini(a) (P = 0,0002), tutkimusten välinen tupakointi (P = 0,002), seerumin suuritiheyksinen lipoproteiini (P = 0,003) ja seerumin pienitiheyksinen lipoproteiini (P = 0,01) olivat yhteydessä etenemiseen ilman sydäninfarktia. Monimuuttuja-analyysissä valittiin kaksi riippumatonta tekijää etenemiselle ilman sydäninfarktia: seerumin lipoproteiini(a) (P = 0,003) ja seerumin suuritiheyksinen lipoproteiini (P = 0,03).

**Tulos**

Ovatko seerumin lipoproteiini ( a ) -pitoisuudet yhteydessä sepelvaltimotaudin etenemiseen ilman uutta sydäninfarktia?

**Esimerkki 9.4066**

Tässä tutkimuksessa kerrotaan erittäin harvinaisesta tuberkuloottisen psoas-abskessin tapauksesta ja kuvataan diagnoosi- ja hoitotapa.", "Tämä potilas esitellään korostaaksemme, että tuberkuloosista johtuvia yksinäisiä psoas-abskessitapauksia on nykyäänkin olemassa.', "Kirjoittajien tietojen mukaan viimeaikaisia tapauksia piilevästä yksinäisestä tuberkuloottisesta psoas-abskessista ei ole raportoitu.", "Tuberkuloottinen psoas-abskessi, johon liittyy fisteli trochanter majoriin, voi pysyä lepotilassa vuosia tuberkuloottisen spondyliitin parantumisen jälkeen erillisenä yksikkönä ilman samanaikaista aktiivista luun infektiota. Meidän 58-vuotiaalla naispotilaallamme psoas-abskessin diagnoosia auttoivat suuresti "kolmen läpikäynnin" teknetiumluukuvaus ja tietokonetomografia, mutta myös anamneesilla oli merkitystä.", "Tuberkuloosilääkitys (streptomysiini, aminosalisyyli ja isoniatsidi) yhdistettynä avoimeen dreenin poistoon, psoas-osan kyretisaatioon ja samanaikaiseen fistelin revisioon hävitti taudin, jolloin taudin kulku oli rauhallinen viiden vuoden seuranta-arvioon asti.

**Tulos**

Onko piilevä yksinäinen tuberkuloottinen psoas-abskessi 52 vuotta parantuneen thoracolumbaalisen tuberkuloottisen spondyliitin jälkeen?

**Esimerkki 9.4067**

Olemme aiemmin raportoineet, että rotan aortan intimaalinen endoteeli muuttuu mikrovaskulaariseksi fenotyypiksi angiogeneesin aikana in vitro. Rotan aortan endoteelin muodostamat mikroverisuonet ovat perisyyteillä päällystettyjä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida perisyyttien suhdetta angiogeneettiseen prosessiin ja tunnistaa näiden solujen alkuperäpaikka aortan seinämässä.", "Rotan aortan renkaita kasvatettiin kollageenigeelissä seerumittomissa olosuhteissa. Perisyyttipinnoitteen muodostumista aortan mikroverisuonten ympärille arvioitiin laskemalla perisyytit ja mikroverisuonet elävissä viljelmissä. Perisyytejä ja endoteelisoluja tutkittiin immunohistokemiallisesti, lektiinimerkinnällä, elektronimikroskopialla, 3H-tymidiinimerkinnällä ja sen jälkeen autoradiografialla sekä time-lapse-videomikroskopialla. Aortan sileiden lihassolujen kykyä erilaistua perisyyteiksi tutkittiin viljelemällä intimaalisista tai mediaalisista sileistä lihassoluista peräisin olevia sileitä lihassoluja yhdessä endoteelisolujen kanssa kollageenigeelin päällekkäisyyteen perustuvassa kokeessa, joka aiheutti endoteelisolujen uudelleenorganisoitumisen mikroverisuoniksi.", "Mikroverisuonet muodostuivat angiogeneesin varhaisvaiheessa pääasiassa endoteelisoluista. Kun verisuonten proliferaatio väheni, mikroverisuonet päällystettiin perisyyteillä. Perisyytit vaelsivat mikrosuonten juuresta kärkeen käyttäen endoteelia kiinnittymis-, lisääntymis- ja kontaktiohjauspintana. Perisyytit olivat jatkuvia viljellyn aortan myointimaalisten endoteelisolujen kanssa. Perisyytit ja myointimaalisolut olivat positiivisia alfa-sileän lihasaktiinin ja vimentiinin suhteen ja osallistuivat aktiivisesti DNA-synteesiin. Viljelmien käsittely hepariinilla aiheutti perisyyttien määrän merkittävän vähenemisen. Rotan aortan intimaalisesta osasta eristetyt sileälihassolut vaelsivat kohti endoteelia ja erilaistuivat perisyyteiksi, kun niitä viljeltiin yhdessä eristettyjen endoteelisolujen muodostamien mikroverisuonten kanssa kollageenigeelin päällekkäisyystestissä. Sitä vastoin väliaineen syvistä kerroksista eristetyillä sileillä lihassoluilla ei ollut merkittävää endoteelitrooppisuutta eivätkä ne erilaistuneet perisyyteiksi.

**Tulos**

Muuttuvatko rotan aortan sileät lihassolut perisyyteiksi angiogeneesin aikana in vitro?

**Esimerkki 9.4068**

Akuutin syvän laskimotromboosin (DVT) toteamiseksi on suositeltu alaraajojen laskimodupleksitutkimusta, koska kontralateraalisen jalan tromboosin esiintyvyys on suuri. Tutkimme tällaisen käytännön kliinistä tarpeellisuutta.", "Viimeisten kahden vuoden aikana tehtyjen 2996 laskimodupleksitutkimuksen tuloksia tarkasteltiin takautuvasti. Näistä tutkimuksista 1694 tehtiin oireisille potilaille, joista 248:lla (15 %) todettiin akuutti laskimotukos. Oireet rajoittuivat yhdelle puolelle 198 potilaalla, kun taas 50 potilaalla todettiin molemminpuolisia oireita.", "Niistä potilaista, joilla oli akuutin laskimotukoksen oireita, 72:lla (29 %) oli molemminpuolisia oireita. Kahdenvälisyys oli todennäköisempää potilailla, joilla oli kahdenvälisiä oireita, kuin potilailla, joilla oli vain yksipuolisia oireita (56 % vs. 22 %; p < 0,005). Niistä potilaista, joilla oli yksipuoliset oireet ja molemminpuolinen laskimotukos, kaikilla oli joko akuutti (80 %) tai akuutti ja krooninen (20 %) tromboosi oireilevassa jalassa. Kontralateraalisessa oireettomassa raajassa oli vähemmän akuutteja ja enemmän kroonisia laskimotukoksia (41 % ja 55 %). Yhdelläkään oireiden vuoksi otetun ryhmän potilaalla ei ollut akuuttia laskimotukosta oireettomassa raajassa ilman samanaikaista akuuttia laskimotukosta oireilevassa jalassa. Yksipuolinen skannaus lyhentäisi tutkimusaikaa 21 prosenttia ja lisäisi mahdollisesti oireisten laskimoiden tutkimusten kokonaiskorvausta 9 prosenttia verrattuna rutiininomaiseen kahdenväliseen dupleksitutkimukseen.

**Tulos**

Onko kontralateraalinen dupleksitutkimus syvän laskimotromboosin varalta tarpeeton oireilevilla potilailla?

**Esimerkki 9.4069**

Ylipainehappihoitoa (HBO) on suositeltu hoitona, jolla parannetaan neurologista toipumista iskemian jälkeen, koska HBO voi parantaa kudoshapen saantia. Tutkimme HBO-hoidon vaikutusta globaalin aivoinfarktin jälkeiseen varhaisvaiheen aivovaurioon.", "Kaneille tehtiin 10 minuutin globaali aivoinfarkti aivo-selkäydinnesteen puristuksella. 30 minuutin reperfuusion jälkeen kaneille joko annettiin HBO-hoitoa 125 minuutin ajan ja sen jälkeen hengitettiin 100 % O2:ta ympäristön paineessa 90 minuutin ajan tai hengitettiin 100 % O2:ta 215 minuutin ajan. Reperfuusion lopussa ja 90 minuuttia altistuksen jälkeen mitattiin aivojen verisuonten läpäisevyys ja aivoverenkierto. Somatosensorisesti herätettyjä potentiaaleja seurattiin koko kokeen ajan.", "HBO-hoito vähensi (P < .05) aivojen verisuonten läpäisevyyttä 16 % harmaassa aineessa ja 20 % valkoisessa aineessa. Aivoverenkierto oli alhaisempi (P < .05) HBO-ryhmässä (40,9 +/- 1,9 ml/min/100 g, keskiarvo +/- SEM) verrattuna kontrolliryhmään (50,8 +/- 2,0 ml/min/100 g). Somatosensorisesti herätettyjen potentiaalien palautuminen oli samanlaista molemmissa ryhmissä (P > .05).

**Tulos**

Vähentääkö hyperbaarinen happi kaneilla globaalin aivoinfarktin jälkeen aivojen verisuonten läpäisevyyttä ja verenvirtausta?

**Esimerkki 9.4070**

Ihon mikroverenkierto laajenee akuutin 6 asteen pää alaspäin kallistuksen (HDT, simuloitu mikrogravitaatio) aikana pystyasentoon verrattuna enemmän alavartalossa kuin ylävartalossa.", "Odotimme, että ylä- ja alavartalon ihon verenkierron kohoamisen suhteelliset suuruudet ja erot pysyisivät yllä simuloituun mikrogravitaatioon akklimatisoitumisen alkuvaiheen aikana".', 'Mittasimme kahdeksan terveen miehen ihon mikroverenkierron virtausta laser-Doppler-virtausmittauksella sääriluun (sääriluun distaaliosan yläpuolelta) ja posken (poskihammaskaaren yläpuolelta) ennen 24 tunnin HDT:tä, sen aikana ja sen jälkeen. Tulokset laskettiin prosentteina lähtötasoarvosta (100 % mitattuna kallistusta edeltävän pystysuoran istumisen aikana).", "Posken ihon verenkierto lisääntyi merkittävästi 165 +/- 37 %:iin (keskiarvo +/- SE, p < 0,05) 9-12 tunnin HDT:n aikana, minkä jälkeen se palasi lähelle lähtötasoarvoja 24 tunnin HDT:hen mennessä (114 +/- 29 %, NSD), huolimatta kohonneesta paikallisesta valtimopaineesta. Mikroverenkierron virtaus sääressä pysyi merkittävästi lähtötasoa suurempana koko 24 h HDT:n ajan (427 +/- 85 % 3 h HDT:ssä ja 215 +/- 142 % 24 h HDT:ssä, p < 0,05). Pystyasennossa istumisen 6 tunnin palautumisjakson aikana poskien ja jalkojen verenkierto palautui lähelle kallistusta edeltäviä perusarvoja.

**Tulos**

Lisääkö simuloitu painovoima ihon verenkiertoa ihmisen päässä ja jalassa?

**Esimerkki 9.4071**

Huomattava osa potilaista, jotka päättävät tehdä fotorefraktiivisen keratektomian, tekee sen ilman, että heillä on motiivina ammatilliset korjaamattoman näön vaatimukset. Oletimme, että valorefraktoivaan keratektomiaan valitsevilla potilailla olisi hallitsevassa asemassa tiedonkäsittelyn mieltymys auditiiviseen (verrattuna visuaaliseen) modaliteettiin globaalilla, assosiatiivisella (verrattuna yksityiskohtaiseen, aisteihin suuntautuneeseen) tyylillä, johon liittyy sopeutumiskykyä ja riskinottokykyä (verrattuna ennustettavuuteen).", "Seitsemänkymmentäkolme valorefraktoivaa keratektomiaa suunnittelevaa potilasta osallistui tiedotustilaisuuksiin. Analyysistä jätettiin pois kuusitoista ammatillisesti motivoitunutta potilasta ja yksi kieltäytynyt potilas. Leikkauksen päättäneitä 27 potilasta verrattiin leikkauksesta kieltäytyneisiin 29 potilaaseen. Persoonallisuuspiirteet ja kognitiiviset tyylit määritettiin Myers-Briggsin tyyppi-indikaattorilla: Abbreviated Version ja Modality Strengths Indicator.", "Leikkauksen valitsevilla henkilöillä oli huomattavasti enemmän mieltymyksiä tiedonkäsittelyyn auditiivisessa modaliteetissa ja globaalissa, assosiatiivisessa tyylissä, ja heillä oli sopeutumiskykyä ja riskinottohalukkuutta osoittavia persoonallisuuspiirteitä. Ominaisuuksien yhdistäminen erotti tilastollisesti nämä kaksi ryhmää toisistaan.

**Tulos**

Vaikuttavatko kognitiiviset tyylit ja persoonallisuusominaisuudet voimakkaasti päätökseen tehdä fotorefraktiivinen keratektomia?

**Esimerkki 9.4072**

Tutkia hengityslihasten heikkouden merkitystä kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa ja sen yhteyttä sekä maksimaaliseen hapenkulutukseen kardiopulmonaalisen rasituskokeen aikana että luustolihasten (quadriceps) voimaan.", "Seitsemän tervettä miestä, jotka olivat iältään 54,9 (SEM 4,3) vuotta, ja 20 miestä, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta, iältään 61 vuotta.4 (1,6) vuotta (P = 0,20) ja radionuklidin avulla mitattu vasemman kammion ejektiofraktio oli 25,4 (3,0) %.", "Kaikilta tutkittavilta mitattiin suun paineet maksimaalisen staattisen sisäänhengitysponnistuksen aikana (PImax) toiminnallisessa jäännöskapasiteetissa (FRC) ja jäännöstilavuus (RV), ja niitä pidettiin sisäänhengityslihaksen voimakkuuden indikaattoreina. Vastaavasti suupaineet suurimman staattisen uloshengitysponnistuksen aikana (PEmax) FRC:ssä ja keuhkojen kokonaiskapasiteetti (TLC) otettiin uloshengityslihaksen voimakkuuden indekseiksi. Kaikille koehenkilöille tehtiin kardiopulmonaalinen rasituskokeilu. Kaikilta kontrolleilta ja 15:ltä sydämen vajaatoimintapotilaalta mitattiin myös oikean nelipäisen nelipäisen lihaksen lihasvoima.", "Sydämen vajaatoimintapotilailla oli hengityslihasten heikkoutta, ja PImax-arvo FRC:ssä pieneni (59.7) (6,3) vs. 85,6 (9,6) cm H2O, P = 0,045), PEmax FRC:ssä (94,8 (6,2) vs. 134,6 (9,1) cm H2O, P = 0,004) ja PEmax TLC:ssä (121,7 (8,5) vs. 160,7 (13) cm H2O, P = 0,028). PImax RV:ssä pieneni myös, mutta tämä ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (77,3 (6,6) vs. 89,3 (13) cm H2O, P = 0,44). Oikean nelipäisen reisilihaksen heikkous oli myös merkittävää (308,5 (22) vs. 446,2 (28) N, P = 0,001). PImax sekä FRC:ssä että RV:ssä korreloi maksimaalisen hapenkulutuksen kanssa (r = 0,59, P = 0,006, ja r = 0,45, P = 0,048), mutta ei PEmaxin kanssa. PImaxin ja oikean nelipäisen nelipäisen lihaksen voiman välillä ei kuitenkaan ollut merkittävää korrelaatiota.

**Tulos**

Määrittääkö hengityslihaksen voima maksimaalisen hapenkulutuksen kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa?

**Esimerkki 9.4073**

Syntyessään sikiö siirtyy steriilistä ympäristöstä epästeriiliin ympäristöön. Tähän prosessiin liittyy sikiön immuunijärjestelmän aktivoituminen, joka suojaa sikiötä infektioita vastaan vastasyntyneenä. Teimme tämän tutkimuksen selvittääksemme, tapahtuuko monosyytti-neutrofiilijärjestelmän aktivoitumista sikiöillä ennen ennenaikaista syntymää.", "Neljällekymmenelle ennenaikaisesti synnyttäneelle potilaalle, joilla oli ehjät kalvot, tehtiin tutkimustarkoituksessa napanuorapunktio. Sikiön veri analysoitiin virtaussytometrialla solupinnan merkkiaineiden CD11c, CD13, CD15 ja CD67 mittaamiseksi, jotka liittyvät monosyyttien ja neutrofiilien aktivoitumiseen, sekä CD14 ja CD63 mittaamiseksi, joita käytettiin kontrolleina.", "28 prosenttia (11/40) lapsista synnytettiin ennenaikaisesti 72 tunnin kuluessa tutkimukseen tulosta, kun taas loput synnyttivät synnytyksensä määräaikaisena. Tietomme osoittavat selvästi, että 72 tunnin kuluessa syntyneillä ennenaikaisilla lapsilla oli suurempi osuus CD11c-, CD13-, CD15- ja CD67-arvoja kuin synnytyksen aikana syntyneillä lapsilla. Sen sijaan CD14:n ja CD63:n osuuksissa ei ollut merkittäviä eroja.

**Tulos**

Onko ennenaikaiselle synnytykselle ominaista sikiön immuunijärjestelmän aktivoituminen kohdussa?

**Esimerkki 9.4074**

Aikaisemmat tutkimuksemme osoittavat, että laskimonsisäinen (IV) parenteraalinen ravitsemus (TPN) aiheuttaa ohutsuoleen liittyvän suolistoon liittyvän lymfaattisen kudoksen surkastumista ja vähentää merkittävästi suolen IgA-tasoja, joka on limakalvon immuniteetin tärkein järjestelmä. Toiset ovat havainneet ohutsuolen lisääntynyttä läpäisevyyttä, bakteerien kiinnittymistä ja siirtymistä sekä IgA-tasojen laskua TPN-ruokituilla eläimillä. Bombesiinilla, neuropeptidillä, saattaa olla limakalvojen immuniteettia säätelevä rooli. Ei ole selvää, vaimentaako bombesiini TPN:ään liittyvää suolistoon liittyvän imukudoksen surkastumista.", "To examine the effect of bombesin on gut-associated lymphoid tissue integrity and function during IV TPN feeding.", "Randomized animal study.', 'Yliopiston laboratorio.', 'Urospuoliset ICR-hiiret, jotka painoivat 25-30 g, satunnaistettiin ruokaan ja IV-suolaliuokseen (n = 12), IV-TPN:ään (n = 12) tai IV-TPN:ään ja bombesiiniin (15 mikrogrammaa/kg, annettiin lihaksensisäisesti kolme kertaa päivässä) (n = 12). Eläimet lopetettiin 5 päivän kuluttua kokeellisen ruokavalion saamisesta. Ohutsuolen IgA:n kokonaismäärä määritettiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä. Lymfosyytit eristettiin Peyerin laikuista, intraepiteelitiloista ja lamina propriasta, ja ne värjättiin B- ja T-solujen spesifisillä vasta-aineilla sekä CD4- ja CD8- T-solujen ilmentymisen osalta virtaussytometrisellä analyysillä. Data was analysed by analysis of variance.", "Bombesin prevented the IV TPN decreases in (1) total cell yield and B-cell yield from the Peyer's patches, intraepithelial spaces, and lamina propria; (2) T-cell yield in the intraepithelial spaces and lamina propria; and (3) thin intestinal IgA levels. Bombesiini käänsi myös IV TPN:n aiheuttaman CD4+- ja CD8+-T-solujen vähenemisen intraepiteelitiloissa ja Peyerin laikuissa ja esti CD4/CD8-suhteen vähenemisen lamina propria -suoleen.

**Tulos**

Vaikuttaako bombesiini limakalvon immuniteettiin ja suolistoon liittyvään imukudokseen suonensisäisesti ruokituilla hiirillä?

**Esimerkki 9.4075**

Arvioida kriittiseen sairauteen liittyvän hyperglykemian ja lihasproteiinikatabolian välistä yhteyttä.", "Kohorttianalyyttinen tutkimus.", "Yliopistollisen sairaalan kliininen tutkimuskeskus ja tehohoitoyksikkö.", "Kuusi tervettä vapaaehtoista ja viisi vaikeaa sepsistä sairastavaa potilasta.", "Tutkittaville annettiin infuusiona glukoosia 6,6,d2 ja 15N lysiiniä kuuden tunnin ajan.", "Tutkittaville annettiin 6,6,d2 glukoosia ja 15N lysiiniä 6 tunnin ajan.". Sen jälkeen, kun stabiileja isotooppeja oli infusoitu 2 tuntia (perusjakso), annettiin diklooriasetaattia, joka kiihdyttää pyruviitin hapettumista (diklooriasetaattijakso). Jalkojen verenkierto mitattiin indosyaniinivihreällä väriaineella laimentamalla, ja reisivaltimon ja laskimon substraattipitoisuudet määritettiin.", "Määritettiin glukoosin tuotannon, hapettumisen ja puhdistuman aineenvaihduntanopeudet, koko kehon proteiinien hajoamisnopeus ja aminohappojen nettovirtaus jalasta.", "Terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna septisillä potilailla oli huomattavia kohoumia glukoosin tuotannossa, hapettumisessa ja puhdistumassa, kiihtynyttä proteiinien kataboliaa ja suurempaa aminohappojen perifeeristä nettovirtaa. Diklooriasetaatti vähensi merkittävästi glukoosin tuotantoa ja lisäsi hapettumiseen suunnatun glukoosin osuutta sekä terveillä vapaaehtoisilla että septisillä potilailla. Tämä diklooriasetaatin aiheuttama glukoosin käytön häiriö ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi koko kehon proteiinien hajoamiseen tai spesifisten aminohappojen ulosvirtaukseen jalasta, lukuun ottamatta alaniinia, jonka netto-ulostulo kaksinkertaistui (P < tai = .05).

**Tulos**

Vaikuttavatko glukoosiaineenvaihdunnan muutokset sepsiksen aikana lihasten proteiinikataboliaan, lukuun ottamatta alaniinia?

**Esimerkki 9.4076**

Kuvata erilaisten siviilisäätyryhmien terveyskäyttäytymisen eroja ja arvioida, missä määrin nämä voivat selittää siviilisäätyyn liittyviä terveyseroja.", "Käytettiin prospektiivisen kohorttitutkimuksen perustietoja. Laskettiin suoraan ikävakioidut prosenttiosuudet kustakin siviilisäätyryhmästä, jotka harrastivat kutakin seuraavista käyttäytymistavoista - tupakointi, alkoholinkäyttö, kahvin käyttö, aamiaisen nauttiminen, vapaa-ajan liikunta ja painoindeksi. Moninkertaiset logistiset regressiomallit sovitettiin siviilisäätyyn liittyvien terveyserojen arvioimiseksi, kun terveyskäyttäytymisessä esiintyviä eroja kontrolloidaan ja kun niitä ei kontrolloida.", "Alankomaiden Eindhovenin kaupungin ja sitä ympäröivien kuntien (kaupunki- ja maaseutualueiden sekoittuminen) väestö maaliskuussa 1991.", "Mukana oli 16 311 25-74-vuotiasta Alankomaiden kansalaista miestä ja naista.", "Siviilisäätyyn liittyviä eroja esiintyi jokaisen terveyskäyttäytymisen osalta. Naimisissa olevat henkilöt harjoittivat muita ryhmiä todennäköisemmin myönteisiä terveyskäyttäytymisiä (kuten liikuntaa ja aamiaisen syömistä) ja vähemmän kielteisiä (kuten tupakointia tai runsasta alkoholinkäyttöä). Kaikkien kuuden terveyskäyttäytymistavan kontrollointi selitti keskimäärin 20-36 prosenttia eroista koetussa ja yleisessä terveydentilassa ja subjektiivisissa terveysvaivoissa.

**Tulos**

Selittävätkö terveyskäyttäytyminen osan Alankomaiden kumppanin/siviilisäätyyn liittyvistä eroista itse ilmoitetussa terveydessä?

**Esimerkki 9.4077**

Vankomysiini vähentää tehokkaasti välikarsinan riskiä, ja paikallisesti käytettävän vankomysiinin on oletettu antavan suuria paikallisia annospitoisuuksia, mutta välttävän suuria systeemisiä pitoisuuksia, jolloin vältetään bakteerien resistenssin riski tälle toisen linjan antibiootille. Tätä teoriaa ei kuitenkaan ole koskaan testattu, eikä tiedetä, missä määrin vankomysiini imeytyy systeemisesti.", "Neljätoista potilasta, joille tehtiin elektiivinen sepelvaltimon ohitusleikkaus (CABG), sai 500 mg paikallista vankomysiiniä ennen sternotomian sulkemista. Seeruminäytteet otettiin 30, 60, 120, 180 ja 720 minuutin kuluttua leikkauksesta. Lisäksi näytteitä otettiin tyhjennyspulloista ja virtsanäytteitä otettiin päivittäin 5 päivän ajan. Vankomysiinipitoisuudet mitattiin fluoresenssipolarisaatioimmunomäärityksellä käyttäen käänteislaimennusmenetelmää, jolloin havaitsemisraja oli 0,8 mg/l.", "Vankomysiiniä havaittiin lähes kaikissa seeruminäytteissä. Huippupitoisuus oli 30 minuutin kohdalla, ja keskiarvo oli 2,96 mg/l (vaihteluväli 0,99-5,00 mg/l). Keskiarvo laski 1,32 mg/l:aan 6 tunnin kuluttua. Käytetystä 500 mg:n vankomysiinimäärästä haihtui keskimäärin vain 8,8 mg viemäripulloihin ensimmäisen 24 tunnin aikana (vaihteluväli 0,17-12,5 mg). Kun virtsaa kerättiin viitenä peräkkäisenä päivänä, vankomysiiniä erittyi keskimäärin 151 mg (vaihteluväli 40-195 mg), ja vankomysiiniä oli havaittavissa virtsasta päivään 5 asti. Vankomysiinin keskimääräinen pitoisuus virtsassa oli suurimmillaan ensimmäisenä päivänä, ja se oli 24,4 mg/l (vaihteluväli 4,49-44,98 mg/l).

**Tulos**

Estääkö paikallinen vankomysiini, jota käytetään sternotomiahaavan sulkemisen yhteydessä, korkeat systeemisen vankomysiinin pitoisuudet?

**Esimerkki 9.4078**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää pitkälle edenneen sydämen vajaatoiminnan (HF) luokitusta koskevan ehdotuksen merkitys. Sairaalahoidon aikana tehtyyn kliiniseen ruuhkautumisen ja perfuusion arviointiin perustuvia profiileja verrattiin myöhempiin tuloksiin.", "Pitkälle edenneen sydämen vajaatoiminnan hoidon ja tutkimusten optimaalista suunnittelua rajoittaa edelleen yksinkertaisten kliinisten profiilien puuttuminen potilaiden luonnehtimiseksi.", "Prospektiivinen analyysi tehtiin 452 potilaalle, jotka otettiin Brigham and Women's Hospitalin kardiomyopatiayksikköön diagnoosilla HF. Potilaat luokiteltiin kliinisen arvioinnin perusteella neljään profiiliin: profiili A, potilaat, joilla ei ollut merkkejä tukoksesta tai hypoperfuusiosta (kuiva-lämmin, n = 123); profiili B, tukos ja riittävä perfuusio (märkä-lämmin, n = 222); profiili C, tukos ja hypoperfuusio (märkä-kylmä, n = 91); ja profiili L, hypoperfuusio ilman tukosta (kuiva-kylmä, n = 16). Muut tavanomaiset ennustetekijät otettiin mukaan, ja potilaita seurattiin kuoleman (n = 117) ja kuoleman tai kiireellisen elinsiirron (n = 137) päätetapahtumien osalta vuoden kuluttua.", "Eloonjäämisanalyysi osoitti, että kliiniset profiilit ennustavat HF:n lopputulosta.", "Survival analysis showed that clinical profiles predict outcomes in HF. Profiilit B ja C lisäsivät kuoleman ja kiireellisen elinsiirron riskiä univariaattisessa (riskisuhde [HR] 1,83, p = 0,02) ja monimuuttuja-analyysissä (HR 2,48, p = 0,003). Lisäksi kliiniset profiilit lisäävät ennustetietoa myös silloin, kun ne rajataan koskemaan potilaita, joilla on New York Heart Associationin (NYHA) luokan III/IV oireita (profiili B: HR 2,23, p = 0,026; profiili C: HR 2,73, p = 0,009).

**Tulos**

Tunnistetaanko kliinisessä arvioinnissa hemodynaamiset profiilit, jotka ennustavat sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitotuloksia?

**Esimerkki 9.4079**

Tutkimme sydämen energiatekniikkaa henkilöillä, joilla oli mutaatioita kolmessa eri familiaalisen hypertrofisen kardiomyopatian (HCM) tautigeenissä, joista osa oli ei-penetrantteja kantajia, joilla ei ollut hypertrofiaa, käyttäen fosfori-31-magneettiresonanssispektroskopiaa.", "Familiaalisen hypertrofisen kardiomyopatian syynä ovat sarkomeeriproteiinigeenien mutaatiot.", "Familial hypertrophic cardiomyopathy is caused by mutations in sarcomeric protein genes. Mekanismi, jolla nämä mutaatioproteiinit aiheuttavat taudin, on epävarma. On ehdotettu, että kyseessä on myosyyttien supistumiskyvyn vika, mutta voimantuottoa koskevat in vitro -tutkimukset ovat sittemmin osoittaneet vastakkaisia tuloksia eri mutaatioluokissa. Vaihtoehtoisena hypoteesina on esitetty "energiakompromissia", joka johtuu adenosiinitrifosfaatin (ATP) tehottomasta käytöstä, mutta in vivo -tiedot ihmisillä, joilla on genotyypiltään HCM, puuttuvat.", "Sydämen fosfokreatiinin (PCr) ja ATP:n suhde määritettiin lepotilassa 31 potilaalla, joilla oli mutaatioita joko beetamyosiinin raskaan ketjun, sydämen troponiini T:n tai myosiinia sitovan proteiini C:n geeneissä, ja 24:llä kontrollihenkilöllä. Vasemman kammion (LV) mitat ja seinämän maksimipaksuus mitattiin transtorakaalisen kaikukardiografian avulla.", "PCr/ATP-suhde pieneni HCM-henkilöillä 30 prosenttia kontrolleihin verrattuna (1,70 +/- 0,43 vs. 2,44 +/- 0,30; p < 0,001), ja pieneneminen oli samansuuruista kaikissa kolmessa tautigeeniryhmässä. PCr/ATP oli yhtä alentunut koehenkilöillä, joilla oli (n = 24) ja joilla ei ollut (n = 7) LV-hypertrofiaa.

**Tulos**

Onko sarkomeerigeenimutaatioista johtuvalle hypertrofiselle kardiomyopatialle ominaista heikentynyt energia-aineenvaihdunta riippumatta hypertrofian asteesta?

**Esimerkki 9.4080**

Tutkimme verkkokalvon keskusvaltimon (CRA) Doppler-virtausmittauksen hyödyllisyyttä potilailla, joilla on aivojen pienten verisuonten sairaus (SVD).", "CRA Doppler-virtausmittaus suoritettiin 103:lle SVD-potilaalle, joille tehtiin magneettikuvaus. Lisäksi rekisteröitiin 64 korjattua kontrollihenkilöä. Arvioimme molempien silmien keskimääräisiä CRA-virtausparametrien arvoja kliinisten ja magneettikuvauslöydösten kanssa.", "Jokainen Doppler-virtausmittaus suoritettiin 5 minuutin kuluessa. Potilailla, joilla oli SVD, CRA:n loppudiastoliset ja keskimääräiset nopeudet olivat huomattavasti alhaisemmat kuin kontrollihenkilöillä; heillä oli myös korkeammat pulsatiliteetti- ja resistiivisyysindeksit. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että pienten infarktien lukumäärä oli riippumaton systolisen huippu- ja keskinopeuden ennustaja. Periventrikulaaristen hyperintensiteettien aste oli lisäksi riippumaton systolisen huippunopeuden ja keskinopeuden ennustaja, kun taas pienten infarktien määrä ennusti loppudiastolisen nopeuden.

**Tulos**

Kuvastavatko verkkokalvon keskivaltimon Doppler-virtausparametrit aivojen pienten verisuonten sairauden vakavuutta?

**Esimerkki 9.4081**

Transformationaalisen kasvutekijä-beeta-reseptorikompleksin komponenttia koodaavan endogliinigeenin (ENG) intronissa 7 olevan 6 emäksen insertiopolymorfismin (6bINS) on raportoitu liittyvän kallonsisäiseen aneurysmaan (IA) japanilaisessa väestössä. Tuoreessa raportissa, jossa käytettiin valkoista väestöä, ei pystytty toistamaan yhteyttä. Testasimme tätä yhteyttä suurella tilastollisella teholla riippumattomilla japanilaisilla koehenkilöillämme ja arvioimme ENG:n sisältävän kromosomin 9 markkereiden ja IA:n välistä yhteyttä.", "Linkitystutkimuksen otokseen kuului 179 IA:ta sairastavaa henkilöä 85 ydinperheessä, joissa oli 104 mahdollista sairastunutta sisarusparia. 6bINS-polymorfismin ja neljän yhden nukleotidin polymorfismin (SNP) assosiaatiotutkimusta varten tutkittiin 172 japanilaista potilasta, joilla oli IA, ja 192 kontrollihenkilöä.", "Sairastuneiden sisarusparien analyysissä ei ollut näyttöä yhteydestä ENG:n läheisyydessä. 6bINS-polymorfismin alleelifrekvenssi oli 104 kaikista 344:stä (30,2 %) koko IA-ryhmässä ja 122 kaikista 382:sta (31,9 %) kontrolliryhmässä. Tilastollinen ero alleelifrekvenssissä näiden kahden ryhmän välillä ei ollut merkitsevä (chi2=0,245, df=1, P=0,620). Tämän assosiaatiotutkimuksen teho oli 98,3 % merkitsevyystasolla 0,05 edellisen tutkimuksen alleelifrekvenssien perusteella. Lisäksi ENG:n 4 SNP:n ja IA:n välillä ei havaittu assosiaatioita.

**Tulos**

Onko endogliini merkittävä alttiusgeeni kallonsisäiselle aneurysmalle japanilaisilla?

**Esimerkki 9.4082**

Käsien ja kasvojen lämmittämisen yhdistettynä lämmitetyn ilman hengittämiseen on raportoitu hillitsevän vilunväristyksiä. Käsien tai kasvojen lämpötila vaikuttaa kuitenkin vain muutaman prosentin verran värinän hallintaan. Näin ollen vaikuttaa epätodennäköiseltä, että pelkkä käsien tai kasvojen ihon lämpötilan muuttaminen riittäisi hoitohypotermian aikaansaamiseksi. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan käsivarren (kyynärvarren ja käden) fokusoitu lämmittäminen tai kasvojen alhaisempi lämmittäminen yhdistettynä lämmitetyn ja kostutetun kaasun hengittämiseen alentaa väristyskynnystä (ydinlämpötilan laukaiseminen) vain minimaalisesti.", "Tutkimme 8 tervettä miesvapaaehtoista (18-40-vuotiasta) kolmena päivänä: (1) kontrolli (ei lämmittämistä), (2) käsivarren lämmittäminen pakotetulla ilmalla, jonka lämpötila oli noin 43 celsiusastetta ja (3) kasvojen lämmittäminen 21 L/min ilmalla, jonka lämpötila oli noin 42 celsiusastetta ja suhteellinen kosteus 100 prosenttia. Keskuslaskimokatetrin kautta infusoitiin noin 4 C:n lämpötilassa olevaa nestettä, jotta tärykalvon lämpötilaa voitiin laskea 1 C/h-2 C/h; ihon keskilämpötila pidettiin 31 C:ssa.', 'Vapinakynnykset eivät eronneet merkitsevästi kontrollipäivän (36,7+/-0,1 C-astetta), käsivarsien lämmittämisen (36,5+/-0,3 C-astetta) tai kasvojen lämmittämisen (36,5+/-0,3 C-astetta; varianssianalyysi, P=0,34) välillä. Tutkimuksen teho oli 95 prosentin todennäköisyydellä havaita 0,5+/-0,5 asteen ero (keskiarvo+/-SD) kontrollin ja jommankumman kahden hoidon välillä alfa=0,05:n tasolla.

**Tulos**

Eikö käsien tai kasvojen lämmittäminen alenna vapinakynnystä nukuttamattomilla ihmisillä?

**Esimerkki 9.4083**

Noin 5 prosentilla autologisen elinsiirron saaneista ja suuremmalla osalla allogeenisen elinsiirron saaneista verihiutaleiden vähäinen ja viivästynyt sitoutuminen on jatkuva ongelma. Mesenkymaaliset kantasolut (MSC), joita voidaan saada sekä luuytimestä että muista elimistä, kykenevät erilaistumaan useiksi solutyypeiksi ja tukevat myös hematopoieesia in vitro. Koska luuytimestä peräisin olevien stroomasolujen samanaikaisen siirron on osoitettu parantavan ihmisen hematopoieettisten kantasolujen siirtymistä, oletimme, että MSC:n samanaikainen siirto voisi parantaa verihiutaleiden ja myeloidisolujen kehitystä.', 'Testasimme tätä hypoteesia siirtämällä CD34-selektoituja mobilisoituja ihmisen perifeerisen veren kantasoluja (PBSC) subletaalisesti säteilytettyihin NOD/SCID-hiiriin yhdessä ihmisen MSC:n kanssa tai ilman sitä ja arvioimme ihmisen myelooisten, lymfaattisten ja megakaryosyyttisten solujen tarttumista virtaus-sytometrialla ja in vitro -viljelmillä.', 'Havaitsimme, että MSC:n rinnakkaissiirto parantaa ihmisen solujen tarttumista, kun CD34-soluja annetaan rajoittava annos (<1 x 10(6)). Tehostumiselle on ominaista ihmisen solujen erilaistumisen siirtyminen pääasiassa B-lymfosyyteistä pääasiassa CD13(+), CD14(+) ja CD33(+) myeloidisoluiksi ja vastaava myeloidisten CFU:iden lisääntyminen luuytimessä. MSC-kotisiirto lisää megakaryosytopoieesia, mikä näkyy sekä luuytimen CFU-MK:n että verenkierrossa olevien ihmisverihiutaleiden määrän lisääntymisenä. Sitä vastoin MSC ei vaikuta CD34(+) -soluja ilmentävien ihmisen luuytimen solujen prosenttiosuuteen.

**Tulos**

Tehostaako ihmisen mesenkymaalisten kantasolujen samanaikainen siirto ihmisen myelopoeesia ja megakaryosytopoieesia NOD/SCID-hiirissä?

**Esimerkki 9.4084**

Skitsofreniapotilaiden hoidon lopputulosta arvioitaessa olisi otettava huomioon sekä hoitovaste että sosiaalisten taitojen palautuminen. Tavoitteena oli arvioida skitsofreniapotilaiden hoitotulosta ja siihen liittyviä psykostruktuurisia ja kliinisiä tekijöitä sen jälkeen, kun he olivat saaneet 6 kuukautta monimodaalista hoitoa laitoshoidossa.", "Tutkimukseen osallistui 52 skitsofreniapotilasta, jotka olivat mukana monimodaalisessa hoito-ohjelmassa. Oireita ja sosiaalista toimintakykyä arvioitiin BPRS-asteikolla (Brief Psychiatric Rating Scale) ja SOFAS-asteikolla (Social and Occupational Functioning Assessment Scale). Psykostruktuurin arvioinnissa käytettiin Karolinskan psykodynaamista profiilia (KAPP).", "Kuuden kuukauden kuluttua BPRS:n, SOFAS:n ja KAPP:n joidenkin osa-alueiden kokonaispisteissä tapahtui merkittävää paranemista. Persoonallisuus (KAPP) ja sosiaalis-ammatillinen toimintakyky (SOFAS) lähtötilanteessa (T0) korreloivat BPRS:n kokonaispisteiden kanssa 6 kuukauden kuluttua (T6); lisäksi SOFAS T6:ssa korreloi BPRS:n ja KAPP:n kanssa T0:ssa sekä sairauden keston kanssa.

**Tulos**

Korreloiko lähtötilanteen persoonallisuuden toiminta skitsofrenian 6 kuukauden tuloksen kanssa?

**Esimerkki 9.4085**

Hengitysteiden yliherkkyys (AHR) liittyy pysyvään ilmavirran rajoittumiseen ja nopeutuneeseen FEV(1)-arvon laskuun. AHR voi vaikuttaa diagnoosiin, hoitoon ja ennusteeseen. Arvioimme keuhkojen toimintamuuttujien, oireiden ja anamneesin arvoa valintakriteereinä metakoliini-bronkoprovokaatiotesteille AHR:n havaitsemiseksi oireilevilla henkilöillä.", "Neljän vuoden aikana teimme prospektiivisen tutkimuksen peräkkäisistä henkilöistä, joille tehtiin metakoliini-bronkoprovokaatiotesti. Ennen metakoliini-bronkoprovokaatiotestausta tehtiin keuhkojen perustoimintakoe ja kyselylomake. PFT:tä sekä oire- ja historiamuuttujia arvioitiin AHR:n ennustetekijöinä univariaattisissa ja moninkertaisissa logistisissa regressioanalyyseissä koko ryhmälle ja neljälle eri ikäryhmälle.", "Koehenkilöitä oli 530, iältään 5-87-vuotiaita, ja 232:lla (44 %) metakoliini-AHR oli positiivinen. AHR oli yleisempi < tai = 25-vuotiailla (59 %) ja > 65-vuotiailla (47 %) kuin muissa ikäryhmissä. PFT-arvoilla, oireilla ja anamneesimuuttujilla oli erilaiset AHR:ää ennustavat arvot eri ikäryhmissä. Oire- ja historiamuuttujilla ei ollut AHR-ennustearvoa < tai = 25-vuotiailla tai > 65-vuotiailla.

**Tulos**

Ovatko kliiniset muuttujat huonoja valintaperusteita metakoliinipronkoprovokaation käytölle oireilevilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.4086**

Olimme kiinnostuneita tutkimaan molekyylimekanismeja, jotka ovat taustalla havaitun eron taustalla histamiinin (H) reagointikyvyssä kausiluonteisen allergisen nuhan (SAR) ja ei-allergisen nuhan (NR) koehenkilöiden välillä. Oletimme, että SAR-henkilöillä on korkeammat nenän limakalvon histamiinireseptorin 1 (H1R) ja 2 (H2R) tasot kuin NR-henkilöillä. Lisäksi tutkimme rauhasvasteen säätelyyn osallistuvien geenien, kuten epidermisen kasvutekijän (EGF), EGF-reseptorin (EGFR) ja mukiinien (Muc5Ac ja Muc5B) ilmentymistä.", "Neljätoista koehenkilöä, seitsemän SAR- ja seitsemän NR-koehenkilöä, provosoitiin siitepölykauden aikana kaksinkertaisilla H-annoksilla (0,125-8,0 mg/ml). Nenän hengitysteiden vastus (NAR) mitattiin aktiivisella posteriorisella rinomanometrialla. Provosointi lopetettiin, kun NAR ylitti 150 % lähtötasosta. Ennen provokaatiota otettiin nenän raapaisunäytteet ja mRNA kvantifioitiin kaksivaiheisella reaaliaikaisella PCR:llä.", "Keskimääräinen PD50 (H:n pitoisuus, joka saa aikaan 50 %:n lisäyksen NAR:ssa) oli SAR- kuin NR-ryhmässä merkitsevästi alhaisempi (0,36 vs. 1,32 mg/ml; P < 0,05). Suhteellisten geenikopiomäärien suhde SAR- ja NR-ryhmien välillä oli seuraava: H1R, 0,85 (P = 0,52); H2R, 0,67 (P = 0,35); EGF, 1,02 (P = 0,93) ja EGFR, 103,5 (P < 0,05).

**Tulos**

Onko epidermisen kasvutekijän reseptori - mutta ei histamiinireseptori - säännelty kausiluonteisessa allergisessa nuhassa?

**Esimerkki 9.4087**

Leikkauksen jälkeiset neurologiset puutteet rinta-aortan rekonstruktion jälkeen vaihtelevat suuresti. Aiemmassa tutkimuksessamme osoitettiin, että viivästetty iskeeminen esivalmistelu voi estää laskevan rinta-aortan tukkeutumisen aiheuttaman selkäydinvaurion sioilla. Tutkimme varhaisen iskeemisen esivalmistelun samassa mallissa.", "28 sikaa jaettiin neljään ryhmään: ryhmälle 1 (n = 6) tehtiin näennäisleikkaus, ryhmälle 2 (n = 6) tehtiin aortan okkluusio 20 minuutiksi, ryhmälle 3 (n = 8) tehtiin aortan okkluusio 35 minuutiksi ja ryhmälle 4 (n = 8) tehtiin aortan okkluusio 20 minuutiksi ja aortan okkluusio 80 minuuttia myöhemmin ilman hypotensiota 35 minuutiksi. Aortan tukkeutuminen toteutettiin käyttämällä kahta ilmapallokatetria, jotka sijoitettiin läpivalaisun avulla T6-T8:een pallean yläpuolelle ja aortan haarautumiskohtaan. Riippumaton tarkkailija suoritti neurologisen arvioinnin Tarlovin asteikon (0-4) mukaisesti. Rintakehän ja lannerangan alaosan selkäytimet otettiin talteen 120 tunnin kuluttua ja tutkittiin histologisesti hematoksyliini- ja eosiinivärjäyksellä. Histologiset tulokset (neuronien lukumäärä ja tulehdusaste) pisteytettiin (0-4) ja analysoitiin samalla tavalla. Tilastollinen analyysi tehtiin Kruskal-Wallisin testillä.", "Ryhmän 4 neurologinen tulos oli parempi 24, 48 ja 120 tunnin kuluttua verrattuna ryhmään 3 (P <.001). Histologiset muutokset olivat verrannollisia neurologisiin testipisteisiin, ja ryhmän 3 eläimillä oli vakavampi ja laajempi harmaan aineen vaurio (neuronien lukumäärä, P <.001; tulehdusaste, P <.001).

**Tulos**

Estääkö varhainen iskeeminen esivalmistelu ilman hypotensiota laskevan rinta-aortan tukoksen aiheuttaman selkäydinvamman?

**Esimerkki 9.4088**

Tässä kokeellisessa tutkimuksessa selvitettiin, parantaisiko statiinien esikäsittely sydänlihaksen suojaa ja minimoiko se iskeemisen vaurion akuutisti iskeemisen sydänlihaksen revaskularisaation aikana.", "20 sian toinen ja kolmas diagonaalinen valtimo tukittiin 90 minuutiksi, minkä jälkeen 45 minuuttia kestänyt sydänpysähdys ja 180 minuuttia kestänyt reperfuusio seurasivat. Kymmenen sikaa sai atorvastatiinia (40 mg suun kautta joka päivä) 21 päivän ajan ennen kirurgista toimenpidettä; 10 muuta sikaa ei saanut statiinia. Iskeeminen vaurio arvioitiin kammioperatiivisten rytmihäiriöiden vuoksi tarvittavien kardioversioiden tarpeen perusteella, alueelliset seinämän liikepisteet (4 = normaali -1 = dyskinesia) määritettiin 2-ulotteisen kaikukardiografian avulla, endoteelin toimintaa arvioitiin bradykiniinin aiheuttaman sepelvaltimoiden relaksaation perusteella ja infarktin koko laskettiin määrittelemällä nekroosin pinta-ala riskipinta-alaan nähden histokemiallisella värjäyksellä. Tulokset on ilmoitettu keskiarvoina +/- SE.", "Statiinilla hoidetuilla eläimillä tarvittiin vähemmän kardioversioita (0,11 +/- 0,01 vs. 2,87 +/- 0,20, P =.0001), niiden seinämäliikearvot olivat paremmat (2,81 +/- 0.10 vs. 1,52 +/- 0,08, P =.01), infarktin koko oli pienempi (21 % +/- 2 % vs. 41 % +/- 2 %, P =.0001) ja sepelvaltimoiden rentoutuminen oli täydellisempää (34 % +/- 5 % vs. 8 % +/- 4 %, P =.01). Seerumin kokonaiskolesterolipitoisuudet olivat samanlaiset ryhmien välillä (62 +/- 5 mg/dl statiinia saaneilla eläimillä vs. 68 +/- 5 mg/dl ei-statiinia saaneilla eläimillä, P =.30).

**Tulos**

Parantaako statiinien esikäsittely sydänlihaksen suojaa sepelvaltimoiden revaskularisaation aikana?

**Esimerkki 9.4089**

Diabetes mellitus on sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeisen kuoleman riskitekijä. Sen suhteellinen riski voi liittyä leikkauksen aikaisen hyperglykemian tasoon. Oletimme, että tiukka glukoosinhallinta jatkuvalla insuliini-infuusiolla leikkauksen aikana vähentäisi sairaalakuolleisuutta.", "Kaikkia sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen meneviä diabetesta sairastavia potilaita (n = 3554) hoidettiin aggressiivisesti joko ihonalaisella insuliinilla (1987-1991) tai jatkuvalla insuliini-infuusiolla (1992-2001) hyperglykemian vuoksi. Ennustettua ja havaittua sairaalakuolleisuutta verrattiin sekä sisäisillä että ulkoisilla (Society of Thoracic Surgeons 1996) monimuuttujariskimalleilla.", "Jatkuvan insuliini-infuusion yhteydessä havaittu kuolleisuus (2,5 %, n = 65/2612) oli merkitsevästi alhaisempi kuin ihonalaisen insuliinin yhteydessä (5,3 %, n = 50/942, P <.0001). Samoin glukoosin hallinta oli merkittävästi parempi jatkuvalla insuliini-infuusiolla (177 +/- 30 mg/dl vs. 213 +/- 41 mg/dl, P <.0001). Sisäistä vertailua varten monimuuttuja-analyysi osoitti, että jatkuva insuliini-infuusio suojasi itsenäisesti kuolemalta (kertoimen suhde 0,43, P =.001). Sitä vastoin kardiogeeninen sokki, munuaisten vajaatoiminta, uusintaleikkaus, ei-valikoiva operatiivinen tila, vanhempi ikä, samanaikainen perifeerinen tai aivoverisuonisairaus, pienenevä ejektiofraktio, epästabiili angina pectoris ja aiemmin esiintynyt eteisvärinä lisäsivät kuoleman riskiä. Ulkoista vertailua varten havaittu kuolleisuus jatkuvalla insuliini-infuusiolla oli merkittävästi pienempi kuin mallin ennustama kuolleisuus (havaittu/odotettu suhde 0,63, P <,001). Monimuuttuja-analyysi osoitti, että jatkuva insuliini-infuusio lisäsi itsenäisesti kuolemalta suojaavan vaikutuksen (kertoimen suhde 0,50, P =,005) Society of Thoracic Surgeonsin riskimallin riskitekijöiden yhdistelmään.

**Tulos**

Vähentääkö jatkuva insuliini-infuusio kuolleisuutta sepelvaltimoiden ohitusleikkauksessa olevilla diabeetikoilla?

**Esimerkki 9.4090**

Vaikka vatsakalvon pesusytologiaa on käytetty laajalti gynekologian alalla, sitä ei ole tehty niin usein haimasyöpäpotilaille. Vain muutamissa artikkeleissa on raportoitu vatsakalvon pesusytologian kirurgisista vaikutuksista.", "Tarkastelimme vatsakalvon pesusytologian tuloksia, jotka tehtiin välittömästi laparotomian jälkeen 50 japanilaisella potilaalla, joilla oli haimasyöpä. Nämä 50 potilasta jaettiin kahteen ryhmään sytologian tulosten perusteella. Klinikkapatologisia löydöksiä verrattiin näiden kahden ryhmän välillä.", "Peritoneaalipesun sytologia oli positiivinen 13 potilaalla (26 %) 50 potilaasta. Yhdeksällä näistä 13 potilaasta ei ollut näkyvää peritoneaalista disseminaatiota. Iän, kasvaimen koon ja seerumin karsinoembryonisen antigeenin pitoisuuden suhteen ei ollut merkittäviä eroja. Kohtalaisesti tai huonosti erilaistunut adenokarsinooma ja merkittävän asteinen perineuraalinen invaasio (ne3) ja lymfaattinen läpäisy (ly3) olivat yleisempiä positiivisessa ryhmässä kuin negatiivisessa ryhmässä (p < 0,01). Negatiivisen sytologian saaneiden 37 potilaan eloonjäämiskäyrä oli merkitsevästi parempi kuin positiivisen sytologian saaneiden 13 potilaan (p < 0,01). Neljälle 13 potilaasta, joilla oli positiivinen sytologia, tehtiin mahdollisesti kuratiivinen resektio, mutta he kuolivat 12 kuukauden kuluessa. Kolme näistä neljästä potilaasta kuoli peritonitis carcinomatosaan, johon liittyi massiivinen pahanlaatuinen askites, ja yksi kuoli paikalliseen uusiutumiseen.

**Tulos**

Merkitseekö positiivinen pesusytologia haimasyöpäpotilailla vasta-aihetta haimatulehdukselle?

**Esimerkki 9.4091**

Survivin ilmentyi poikkeavasti useimmissa syöpäkudoksissa, mikä viittaa siihen, että survivinilla on tärkeä rooli karsinogeneesissä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia survivin-mutanttien toimintaa ja mekanismia kasvainsoluissa.", "Paikkamutantit ja typistetyt survivin-mutantit transfektoitiin HeLa-soluihin ja valikoitiin G418:lla. Solujen apoptoosi analysoitiin virtaussytometrialla. Sykliini D1:n proteiinitaso havaittiin Western blot -analyysillä.', 'Survivin-mutanttiplasmidi ekspressoitiin onnistuneesti HeLa-soluissa. Ekspressoitu proteiini voitiin havaita käyttämällä siihen liittyvää vasta-ainetta. Pesäkkeenmuodostuskyky heikkeni merkittävästi HeLa-soluissa, joissa oli survivin-mutantteja, verrattuna vanhempien HeLa-solujen vastaavaan. HeLa-solut, jotka transfektoitiin välittömästi survivin-mutanttien kanssa, saattoivat joutua automaattisesti apoptoosiin. Samaan aikaan survivin-mutantit voisivat aiheuttaa monitumallisten HeLa-solujen lisääntymistä. Survivin-N:n vaikutus oli tehokkaampi kuin survivin T34A:n. Survivin-N ja survivin T34A pystyivät vaikuttamaan sykliini D1:n ilmentymiseen ja vähentämään sen proteiinipitoisuuksia vastaavasti 68 % ja 12 %.

**Tulos**

Kääntävätkö [ Survivin-mutantit HeLa-solujen pahanlaatuisuutta ]?

**Esimerkki 9.4092**

Somatostatiinin (SOM) havaitseminen normaalissa kammionesteessä ja sen immunosuppressiivisen aktiivisuuden kuvaaminen.", "Kanin tuoreesta kammionesteestä määritettiin SOM:n pitoisuus kilpailullisella ELISA-testillä. T-solureseptorinsa (TCR) kautta stimuloituja T-soluja käsiteltiin SOM:lla pitoisuuksilla, jotka vaihtelivat normaalissa vesinesteessä havaitun SOM:n tason välillä. T-soluista määritettiin proliferaatio, lymfokiinituotanto ja immunosuppressiivinen aktiivisuus.", "Normaali kanin vesineste sisälsi 196 +/- 45 pg/ml (10(-10) M) SOM:ää. Pitoisuuksilla 10 ja 300 pg/ml SOM esti IFN-gamma-tuotantoa TCR-stimuloitujen alustettujen T-solujen kulttuurissa. Jäädytetty ja sulatettu vesineste, josta oli poistettu SOM, ei enää tukahduttanut TCR-stimuloitujen alustettujen T-solujen IFN-gammatuotantoa. SOM indusoi TGF-beeta- mutta ei IL-4-tuotantoa, eikä se tukahduttanut TCR-stimuloitujen alustettujen T-solujen proliferaatiota. SOM:lla käsitellyt T-solut toimivat säätelytason T-soluina, ja tämä säätelyaktiivisuus neutraloitiin anti-alfa-MSH-vasta-aineilla. Lisäksi SOM indusoi alfa-MSH:n tuotantoa TCR-stimuloitujen alustettujen T-solujen toimesta.

**Tulos**

Onko somatostatiini immunosuppressiivinen tekijä kammionesteessä?

**Esimerkki 9.4093**

Rutiininomaiset tuberkuloosinvalvontapalvelut Burundissa.", "Määrittää, onko ysköksen preparaattien järjestelmällinen uudelleen värjäys happamat paasto-basillit (AFB) -testin suorittamiseksi ennen uudelleentarkastuksen laadunarviointia tarpeen.", "Perifeeristen rutiiniviljelynä otettujen preparaattien sokea uudelleentarkastus, mukaan luettuna epäsopivien preparaattien toinen tarkastus ennen uudelleen värjäystä ja sen jälkeen.", "Ilman uudelleen värjäystä 10/825 (1,2 %) negatiivista ja 59/189 (31,2 %) positiivista tulosta julistettiin vääräksi. Uudelleenkäsittelyn jälkeen vääriä negatiivisia tuloksia oli 34 (4,1 %) ja vääriä positiivisia tuloksia 13 (6,9 %), jotka molemmat ovat erittäin merkittäviä muutoksia. Ennen uudelleentäyttämistä positiivisten preparaattien kvantifiointia pidettiin yleensä liian korkeana, kun taas uudelleentäyttämisen jälkeen 41:llä 42:sta positiivisesta näytteestä todettiin olevan liian alhaiset lukemat.

**Tulos**

Onko ysköksenäytteiden järjestelmällinen uudelleen ottaminen laadunvalvontaa varten hyödyllistä Burundissa?

**Esimerkki 9.4094**

Sosioekonomisen aseman mukaan määräytyviä eroja imeväisten tuloksissa on tutkittu useissa tutkimuksissa, mutta ne ovat yleensä perustuneet tilapäisiin tietoyhteyksiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, voitaisiinko perinataalisen terveyden sosioekonomisia eroja Suomessa seurata säännöllisesti käyttäen rutiininomaisesti kerättyjä tietoja yhdestä ainoasta rekisteristä.", "Lokakuusta 1990 lähtien Suomen lääketieteelliseen syntymärekisteriin (MBR) on sisältynyt tietoja äidin ammatista. Laadittiin erityinen tietokoneohjelma, joka muutti ammattinimen ammattikoodiksi ja sosioekonomiseksi asemaksi. Perinataalista terveyttä mitattiin viidellä eri indikaattorilla. Tutkimuksessa käytettiin Suomen MBR-tietoja vuosilta 1991-1999 (n=565 863 vastasyntynyttä). Tutkimusjakso jaettiin kolmeen kolmen vuoden jaksoon aikatrendien tutkimiseksi.", "Ammattikoodi saatiin 95 prosentille naisista, mutta sosioekonomista asemaa ei voitu määritellä 22 prosentille naisista, joihin kuuluivat esimerkiksi opiskelijat ja kotiäidit (ryhmä "Muut"). Muiden osalta tiedot osoittivat sosioekonomisia eroja kaikissa perinataaliterveysindikaattoreissa. Äidin tupakointi selitti jopa puolet alhaisimman sosioekonomisen aseman omaavan ryhmän ylimääräisestä riskistä sairastua synnytyksen aikana. Sosioekonomiset erot kaventuivat 1990-luvun aikana: imeväisikäisten tulokset paranivat alimmassa sosioekonomisessa ryhmässä, mutta pysyivät samalla tasolla tai jopa heikkenivät muissa ryhmissä. Verrattaessa alimman ja ylimmän ryhmän välillä äidin taustaominaisuuksilla oikaistut kertoimien suhdeluvut (OR) vähintään puolittuivat ennenaikaisuuden osalta (1,32:sta (95 prosentin luottamusväli 1,24-1,2).43) vuosina 1991-1993 1,16:een (1,08-1,25) vuosina 1997-1999), pienen syntymäpainon osalta (1,49:stä (1,36-1,63) 1,25:een (1,17-1,40)) ja perinataalikuolleisuuden osalta (1,79:stä (1,44-2,21) 1,33:een (1,07-1,66)).

**Tulos**

Osoittaako rekisteripohjainen seuranta sosioekonomisten erojen vähenemistä suomalaisessa perinataaliterveydessä?

**Esimerkki 9.4095**

Arvioida aikuisten riskiseulontakyselylomakkeen (RSQ), jonka on aiemmin osoitettu ennustavan sairaaloiden päivystyspoliklinikoilla käyntiä, kykyä tunnistaa heikentynyt elämänlaatu aikuisilla astmapotilailla yleislääkärin vastaanotolla.", "Baseline data from an RCT of asthma clinics in general practice, using the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) -lomaketta elämänlaadun mittaamiseen.", "Kaksitoista yleislääkärin vastaanottoa Adelaidessa, Australiassa.", "Mukaan otettiin yhteensä 184 aikuista astmaatikkoa, joiden keski-ikä (keskihajonta) oli 50,3 vuotta (16,6 vuotta). Ikä, sukupuoli, paino, liitännäissairauksien määrä, tupakointitilanne, FEV1 ja prosentuaalinen ennustettu FEV1 (ennen ja jälkeen bronkodilataattorin käyttöä), huippuvirtaus (ennen ja jälkeen) ja RSQ olivat riippumattomasti yhteydessä SGRQ-pisteisiin. Kun mahdolliset sekoittavat tekijät oli korjattu, RSQ-pisteet, jotka ennustivat sairaalahoitoa, liittyivät myös SGRQ-kokonaispisteiden keskimääräiseen nousuun (huononemiseen) 11,9 (95 % CI: 7,6, 16,3), aktiivisuuspisteiden keskimääräiseen nousuun 9,0 (2,5, 15,5), oirepisteiden nousuun 14,8 (8,6, 21,0) ja vaikutuspisteiden nousuun 13,1 (8,6, 17,6). Nämä ovat kliinisesti merkittäviä eroja.

**Tulos**

Tunnistaako sairaalahoidon ennusteväline myös astmaa sairastavien aikuisten heikentyneen elämänlaadun yleislääkärin vastaanotolla?

**Esimerkki 9.4096**

Sen oma ligandi IgE säätelee syöttösolujen ja basofiilien korkean affiniteetin IgE-reseptoria (FcepsilonRI); mekanismia ei kuitenkaan tunneta.", "Tutkitaan IgE:n välittämää vaikutusta basofiilien FcepsilonRI-reseptoriin käyttämällä ihmisen basofiilista solulinjaa KU812.", "Solupinnan FcepsilonRI:n ilmentymistä arvioitiin virtaussytometrialla. Tyrosiini-fosforylaation havainnollistamiseksi käytettiin Western blot -tekniikkaa, ja KU812:n Ca2+-taso mitattiin Fura-2:n fluoresenssilla. FcepsilonRI:n alfaketjun liukoisia näytteitä (FcepsilonRIalpha) saatiin lysoimalla 107 KU812 pr. ml. FcepsilonRIalfa havaittiin sandwich-immunoradiometrisellä määrityksellä, jossa käytettiin FcepsilonRIalfa:n IgE-sitomiskykyä yhdessä monoklonaalisen vasta-aineen kanssa. FcepsilonRIalfa:n havaitsemiseen Western blotting -menetelmällä käytettiin polyklonaalista kanin anti-FcepsilonRIalfa-vasta-ainetta.", "Havaitsimme, että monomeerinen IgE ei indusoi tyrosiini-fosforylaatiota KU812:ssa, mikä oli tilanne, kun sitä stimuloitiin IgE:llä, joka oli ristiinsidottu IgE:n anti-IgE:n sitoutumisella. Lisäksi vain IgE:n ristisidonta, mutta ei monomeerinen IgE, lisäsi Ca2+-tasoa. Immunoradiometrisen määrityksen avulla havaitsimme lämpötilasta riippuvan FcepsilonRIalfa:n määrän vähenemisen. Näytteissä, joita inkuboitiin 37 °C:ssa 5 tuntia, FcepsilonRIalfa-taso laski 16-kertaiseksi verrattuna näytteisiin, joita inkuboitiin 4 °C:ssa. IgE:n läsnä ollessa lasku 37 °C:ssa oli vain kolminkertainen.

**Tulos**

Vakauttaako monomeerinen immunoglobuliini E ihmisen basofiilisolulinjan KU812 FcepsilonRIalfa-solua suojaamalla sitä luonnolliselta vaihtumiselta?

**Esimerkki 9.4097**

Aivohalvaus, joka johtuu pääasiassa aterotromboottisesta taudista, on johtava työkyvyttömyyden ja kuoleman syy länsimaissa. Endoteelin toimintahäiriö, jota pidetään aterogeneesin avaintekijänä, liittyy lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin. Sepelvaltimoiden endoteelin toimintahäiriön (CED) ja aivoverisuonitapahtumien välisen yhteyden suuruusluokkaa ei kuitenkaan tunneta. Tässä tutkimuksessa selvitettiin CED:n ja aivoverisuonitapahtumien välistä yhteyttä.", "Tutkimme 503 potilasta, joilla ei ollut obstruktiivista sepelvaltimotautia ja joille tehtiin sepelvaltimoiden endoteelin toiminnan testaus intrakoronaarisella asetyylikoliini-infuusiolla. Potilaat jaettiin sen mukaan, oliko heillä CED:tä (n=305) vai ei (n=198), ja potilastiedot tutkittiin iskeemisen tai hemorragisen aivohalvauksen tai ohimenevän iskeemisen kohtauksen esiintymisen varalta joko ennen (prevalenssi) tai jälkeen (tapaus) sepelvaltimoiden endoteelifunktion testauksen. Tutkimuspopulaatiosta dokumentoitiin yhteensä 25 aivoverisuonitapahtumaa, joista 22 oli CED-potilailla (15 prevalenttia) ja 3 potilailla, joilla ei ollut CED:tä (kaikki prevalentteja) (P=0,008). Monimuuttujainen logistinen regressio, johon sisältyivät perinteiset aivoverisuonitautiin liittyvät riskitekijät, osoitti CED:n esiintymisen yksittäiseksi vahvimmaksi aivoverisuonitapahtumiin liittyväksi tekijäksi (OR, 4,32; 95 % CI, 1,26-14,83). Kaplan-Meierin analyysi osoitti, että potilailla, joilla oli CED, kumulatiivinen aivoverisuonitapahtumien määrä oli merkittävästi suurempi kuin potilailla, joilla ei ollut CED:tä (P=0,04).

**Tulos**

Liittyykö sepelvaltimoiden endoteelin toimintahäiriö lisääntyneeseen aivoverisuonitapahtumien riskiin?

**Esimerkki 9.4098**

Ikääntymiseen liittyvä makuladegeneraatio (AMD) on yleisin iäkkäiden ihmisten peruuttamattoman näön heikkenemisen syy. Patogeneesin ymmärtäminen on välttämätöntä. Amyloidi-beetaa (Abeta), joka on Alzheimerin taudin plakkien merkittävä solunulkoinen kerrostuma, on hiljattain löydetty drusenista, joka on AMD:n tyypillinen solunulkoinen kerrostuma. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia Abeta-kertymien jakautumista ja esiintymistiheyttä AMD:n ja normaalien post mortem -ihmisverkkokalvojen druseneissa, jotta saataisiin lisätietoa Abetan mahdollisesta roolista AMD:n patogeneesissä.", "Immunosytokemia suoritettiin kolmella Abeta-vasta-aineella 9:n normaalin ja 9:n AMD:n (3 varhaista, 3 geografista atrofiaa, 3 eksudatiivista AMD:tä) verkkokalvon leikkeistä. Kustakin silmästä arvioitiin viisi leikettä. Abeta-positiiviset laskeumat druseneissa tunnistettiin epifluoresenssi- ja konfokaalimikroskopialla. Vasta-aineet adsorboitiin etukäteen Abeta-peptidillä spesifisyyden varmistamiseksi. Jotkin leikkeet värjättiin PAS-hematoksyliinillä morfologian arvioinnin helpottamiseksi.", "Immunosytokemian testaamiseksi ja optimoimiseksi Abeta havaittiin Alzheimerin taudin aivoista peräisin olevista amyloidiplakeista. Abeta-merkintä estettiin adsorboimalla vasta-aine etukäteen Abeta-peptidillä, mikä varmisti spesifisyyden. Neljässä yhdeksästä AMD-verkkokalvosta ja yhdessäkään yhdeksästä normaalista verkkokalvosta ei ollut Abeta-positiivista drusenia. Kahdessa varhaisen AMD:n silmässä oli muutama A[beta]-positiivinen drusen, joissa kummassakin oli muutama Abetaa sisältävä rakkula, ja kahdessa geografisen atrofian (GA) silmässä oli paljon Abeta-positiivisia druseneja, joissa oli paljon Abetaa sisältäviä rakkuloita.

**Tulos**

Löytyykö amyloidi-beetaa joidenkin ikään liittyvän makuladegeneraation verkkokalvojen drusenista, mutta ei normaalin verkkokalvon drusenista?

**Esimerkki 9.4099**

Tarkoituksena oli tutkia hormonaalisia peruspitoisuuksia ja farmakokineettistä vastetta 28 päivän androstenedionilisäyksen päivänä 0 ja päivänä 28.", "Kahdeksan miestä (keski-ikä (SD) 44,1 (3,0) vuotta (vaihteluväli 40-48), paino 76,3 (9,4) kg ja rasvaprosentti 20,6 (6,7)) osallistui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, ristiintaulukoituun, 28 päivän pituiseen lumelääkekontrolloituun tutkimukseen. Koehenkilöt testattiin päivänä 0 ja 28 päivää sen jälkeen, kun he olivat saaneet 200 mg/vrk oraalista androstenedionihoitoa ja lumelääkettä, ja hoitojen välillä oli 28 vuorokauden huuhtelujakso. Seerumin hormonipitoisuudet tutkittiin lähtötilanteessa (aika 0) ja sen jälkeen 30 minuutin välein 180 minuutin ajan, jotta voitiin mitata päivän 0 ja päivän 28 farmakokineettiset vasteet. Analyyttejä olivat androstedioni, testosteronin kokonaismäärä, dehydroepiandrosteronisulfaatti (DHEAS), estradioli ja sukupuolihormoneja sitova globuliini (SHBG). Lisäksi mitattiin lipidipitoisuudet, paino, kehon koostumus, leposyke ja verenpaine.", "Analyysi integroidusta käyrän alaisesta pinta-alasta (AUC) ja hormonaalisista pitoisuuksista ajanhetkellä 0 toistettujen mittausten monimuuttujaisella varianssianalyysillä (p<0.05) ja Fisherin post hoc -analyysi osoitti seerumin androsteenidionin AUC-arvon merkittävän nousun päivänä 0 (108,3 (27,6) nmol/l) täydennetyssä tilassa verrattuna päivään 28 (43,4 (13,1) nmol/l) ja lumelääkkeeseen (2,1 (0,8) nmol/l). Muita merkittäviä AUC-muutoksia ei havaittu. 28 päivän lisäyksen jälkeen DHEAS-pitoisuudet olivat merkitsevästi koholla (p = 0,00002) ajankohtana 0 (12,9 (1,3) mikromoolia/l) verrattuna lumelääkkeeseen (7,0 (0,8) mikromoolia/l), ja suuntaus (p = 0,08) oli, että ajankohdan 0 androsteenidionipitoisuudet olivat koholla (16,4 (7,0) nmol/l) verrattuna lumelääkkeeseen (5,6 (0,4) nmol/l). Lipideissä, leposykkeessä tai verenpaineessa, painossa tai kehon rasvaprosentissa ei havaittu muutoksia.

**Tulos**

Vähentääkö neljän viikon androstenedionilisäys hoitovastetta keski-ikäisillä miehillä?

**Esimerkki 9.4100**

Arvioida pehmeiden piilolinssien pohjan kaarevuussäteen (BCR), sukupuolen, etnisen alkuperän, sarveiskalvon keskikäyristymien ja pystysuoran palpebraalisen aukon koon (PAS) vaikutusta linssin jälkeiseen kyynelpaksuuteen (PLTT).", "PLTT mitattiin optisella pachometrialla 114 kokeneelta linssinkäyttäjältä, joille oli sovitettu sorvattuja pehmeitä piilolinssejä (Alden 47, polymacon, 35,5 % H2O, -2,00 diopteria, 14,0 mm). Kukin koehenkilö jaettiin satunnaisesti yhteen linssiryhmään, jonka BCR oli 7,9, 8,3 tai 8,7 mm. Pahometriamittaukset tehtiin 30 minuutin kuluttua linssin asettamisesta. Pystysuora PAS- ja keratometriamittaukset mitattiin 94:ltä koehenkilöstä 114:stä.", "Keskimääräinen (95 %:n luottamusväli) PLTT oli 15,7 mikrometriä (13,2-18,0 mikrometriä), 12,8 mikrometriä (10,9-14,7 mikrometriä) ja 12,1 mikrometriä (10,2-14,0 mikrometriä) 7,9 mm:n, 8,3 mm:n ja 8,7 mm:n linssien BCR-luokkaryhmissä vastaavasti. PLTT:n erot kolmen BCR-ryhmän välillä olivat merkitseviä (varianssianalyysi F-testi; P=0,039). Post hoc -testaus käyttäen Tukeyn rehellisesti merkitsevän eron tilastoa osoitti, että vain kaksi äärimmäistä BCR-ryhmää (7,9 mm ja 8,7 mm) erosivat merkittävästi toisistaan. Sukupuolella ei ollut vaikutusta PLTT:hen; PLTT oli kuitenkin merkitsevästi ohuempi aasialaisilla silmillä verrattuna ei-aasialaisiin silmiin (P=0,0001). Aasialaisten PLTT ei vaihdellut eri pehmeiden linssien BCR:n kanssa. Muiden kuin aasialaisten PLTT oli paksumpi linsseillä, joilla oli jyrkkä BCR, verrattuna litteään BCR:ään.

**Tulos**

Vaikuttavatko silmän ja linssin parametrit linssin jälkeiseen kyynelten paksuuteen?

**Esimerkki 9.4101**

Tutkimme, onko fibrinogeeni yhteydessä kardiovaskulaariseen riskiprofiiliin ja komplikaatioihin hypertensiivisillä henkilöillä.", "Plasman fibrinogeeni ja laboratoriokokeet, mukaan lukien tekijä VII, homokysteiini ja mikroalbuminuria, arvioitiin 127:llä peräkkäisellä hypertensiivisellä henkilöllä, jotka oli jaoteltu kardiovaskulaarisen riskin mukaan. Parametrit olivat ikä, sukupuoli, tupakointi, kolesteroli, diabetes, kohde-elinvaurio: vasemman kammion hypertrofia (LVH), kaulavaltimoiden ateroskleroottiset komplikaatiot ja verkkokalvon verisuonet.", "Fibrinogeenipitoisuudet erosivat merkitsevästi potilaiden välillä riskitasojen (matala 290+/-73, n=20, korkea 342+/-94 mg/dl, n=39, erittäin korkea riski 350+/-72, n=29, p=0,01), verenpainetaudin asteen (II-III) ja elinvaurioiden mukaan. Fibrinogeeni oli merkitsevästi korkeampi potilailla, joilla oli vaikeampia kaulavaltimon ateroskleroottisia vaurioita ja verisuonten verkkokalvon vaurioita (asteet II-III vs. 0 ja I). Myös iän ja sukupuolen suhteen yhteensopivilla potilailla, joilla ei ollut ja joilla oli karotisvaltimoiden ateroskleroottisia leesioita, fibrinogeeni oli merkitsevästi korkeampi jälkimmäisessä ryhmässä. IVS:n, kreatiniinin ja mikroalbuminurian perusteella ei havaittu merkittäviä eroja. Hypertensiivisillä potilailla fibrinogeeni korreloi suoraan iän kanssa moninkertaisen lineaarisen regression avulla. Diabetesta sairastavilla hypertensiivisillä potilailla fibrinogeeni oli merkitsevästi korkeampi (466+/-176 mg/dl, n=14) kuin niillä hypertensiivisillä potilailla, joilla ei ollut diabetesta (333+/-87 mg/dl, n=113, p=0,001), ja kaikilla potilailla oli merkitsevä korrelaatio (r=0,474, p<0,001) verensokerin ja fibrinogeenin välillä.

**Tulos**

Liittyvätkö kohonneet plasman fibrinogeenipitoisuudet essentiaalista verenpainetautia sairastavilla potilailla verisuonikomplikaatioihin?

**Esimerkki 9.4102**

Tarkoituksena oli tutkia perifeerisen hermostimulaation (PNS) kynnysarvoja normaaleilla ihmisillä magneettikuvauksen (MRI) gradienttikäämillä ja määrittää, voidaanko havaitut kynnysarvot ennustaa karkean fysiologisen mittauksen perusteella.", "PNS-kynnysarvoja mitattiin 21 terveellä normaalilla henkilöllä käyttäen kokovartalogradienttikäämiä. Koehenkilöt altistettiin trapetsimäiselle kaiku-planaarikuvantamisen (EPI) gradienttiaaltomuodolle ja mitattiin gradientin voimakkuuden kokonaismuutos (DeltaG), joka vaaditaan PNS:n aiheuttamiseksi gradientin kytkentäajan (tau) keston funktiona. Korrelaatiokertoimet ja vastaavat P-arvot laskettiin PNS-kynnysmittauksille ja tutkittavista tehdyille yksinkertaisille fysiologisille mittauksille, kuten painolle, pituudelle, ympärysmitalle ja kehon keskimääräiselle rasvaprosentille, jotta voitiin määrittää, oliko olemassa helposti havaittavia riippuvuuksia.", "Kynnysarvoparametrien ja karkeiden fysiologisten mittausten välillä ei havaittu vakuuttavia korrelaatioita.

**Tulos**

Korreloivatko yksinkertaiset anatomiset mittaukset merkittävästi yksittäisten perifeeristen hermojen stimulaatiokynnyksiin, jotka on mitattu magneettikuvauksen gradienttikäämeillä?

**Esimerkki 9.4103**

Varpaankynsien onykomykoosi on yleinen sairaus, jolla voi olla vakavia haittavaikutuksia potilaiden elämänlaatuun.", "Arvioida itrakonatsolipulssilääkityksen vaikutusta varpaankynsien onykomykoosia sairastavien potilaiden elämänlaatuun.", "Yhteensä 20:tä potilasta, joilla oli distaalinen, subunguaalinen varpaankynsien onykomykoosi, hoidettiin itrakonatsolilla, jonka annostus oli 200 mg kahdesti päivässä yhden viikon ajan neljän viikon välein 12 viikon ajan. Potilaita pyydettiin täyttämään QOL-kyselylomake ennen hoitoa ja viimeisellä seurantakäynnillä (viikolla 48). Kunkin kysymyksen viiden vastausvaihtoehdon mukaan annettiin pisteet 0-4, jotka laskettiin yhteen potilaan lopullisen pistemäärän saamiseksi. Potilaiden lopullisten pisteiden keskiarvoja ennen hoitoa ja hoidon jälkeen verrattiin Wilcoxonin matched-pairs -testillä.", "48 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta 14 potilasta (70 %) reagoi hoitoon (yhdeksän potilasta oli parantunut ja heidän varpaankyntensä olivat lähes täysin puhtaat, ja viiden potilaan tilanne oli parantunut), ja 16 potilasta (80 %) oli parantunut mykologisesti (negatiivinen KOH-levy ja -viljely). Potilaiden elämänlaatupisteiden keskiarvo ennen hoitoa oli 18,0+/-7,8, ja se laski hoidon jälkeen 13,1+/-11,3:een (kaksoiskokeet, p=0,009).

**Tulos**

Parantaako itrakonatsolipulssilääkitys varpaankynsi-onyhomykoosipotilaiden elämänlaatua?

**Esimerkki 9.4104**

Amifostiini on orgaaninen tiofosfaatti, joka voi valikoivasti suojata normaaleja kudoksia kemoterapian toksisilta vaikutuksilta. Fludarabiinin ja syklofosfamidin (FC) yhdistelmä on erittäin tehokas kroonista lymfaattista leukemiaa (CLL) sairastavilla potilailla. Infektio on FC-hoidon vakava toksisuus.", "Amifostiini lisättiin FC-hoitoon 46 CLL-potilasta käsittäneessä vaiheen II tutkimuksessa. Potilaat saivat FCA:ta (fludarabiinia 30 mg/m(2) i.v. päivittäin kolmen päivän ajan, syklofosfamidia 300 mg/m(2) i.v. päivittäin kolmen päivän ajan ja amifostiinia 500 mg i.v. 15 minuutin ajan päivittäin kolmen päivän ajan alkaen 30 minuuttia ennen syklofosfamidia) 4-6 viikon välein enintään kuuden hoitojakson ajan.", "FCA:ta saaneilla potilailla sepsiksen, ennenaikaisen kuoleman, objektiivisen vasteen ja eloonjäämisajan osuus oli sama kuin aiemmassa 78 FC:llä hoidetun potilaan sarjassa. Amifostiiniin liittyviä toksisuuksia olivat pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio.

**Tulos**

Vähentääkö amifostiini fludarabiini- ja syklofosfamidihoidon toksisuutta kroonista lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.4105**

Useimmat ihmisen kiinteät kasvaimet elävät happamassa mikroympäristössä, mikä johtuu osittain tehottomasta verisuonistosta ja korkeammasta glykolyysin omasta nopeudesta. Tämä johtaa kasvainselektiiviseen pH-gradienttiin, jota voidaan hyödyntää terapeuttisesti kasvainvastaisten aineiden, kuten kamptotekiinien (CPT), avulla. Tämän laboratorion aiemmat työt ovat osoittaneet, että kamptotetsiinin aktiivisuus paranee 40-60-kertaiseksi solukerroksen soluviljelmissä laskemalla solunulkoinen pH 6,8:aan. Kolmiulotteisen histokulttuurin on osoitettu olevan tekniikka, jonka avulla ihmisen kasvainkudosta voidaan kasvattaa in vivo-olosuhteissa siten, että kudoksen histologia ja toiminta sekä lääkeherkkyys säilyvät pitkään.", "Tässä tutkimuksessa hyödynsimme näitä histokulttuurin ominaisuuksia tutkiessamme uusia kamptotetsiinianalogeja, joilla on paremmat farmakologiset ominaisuudet.", "Arvioimme kuutta CPT-analogia ihmisen aivo-, neuroblastooma-, rinta-, paksusuoli- ja eturauhaskasvainten histokulttuureissa. Fragmentit altistettiin 10,11-metyleenidioksi-CPT:lle (MDC), 7-kloorimetyyli-MDC:lle, SN-38:lle, topotekaanille (TPT), 9-amino-CPT:lle, 10-amino-CPT:lle, paklitakselille, 5-fluorourasiilille, 4-hydroperoksisyklofosfamidille ja doksorubisiinille, ja kasvainvaikutus arvioitiin. In vivo -kasvainten kasvututkimuksia varten fragmentteja käsiteltiin rinnakkain, ne istutettiin alastomiin hiiriin ja seurattiin kasvainten kehittymistä. TULOKSET. Kaikki yhdisteet olivat sytotoksisia pH 7,4:ssä 15:tä 16:sta kasvaimen ksenotransplantaatista ja kaikkia testattuja primaarisia kasvainnäytteitä vastaan (IC(50)-alue 13-921 mikroM). MDC:n, SN-38:n, TPT:n ja 9-amino-CPT:n aktiivisuus kasvoi keskimäärin 5-kertaiseksi (vaihteluväli 3-14) pH 6,8:ssa, kun taas 7-kloorimetyyli-MDC:n aktiivisuus kasvoi 8-kertaiseksi (vaihteluväli 6-14). Tehokkain analogi oli 10-amino-CPT, jonka teho oli 27-kertainen (vaihteluväli 17-49). Sen sijaan muut aineet olivat aktiivisia yhtä tai useampaa kasvaintyyppiä vastaan, mutta happama pH ei tehostanut niitä. Tärkeää on, että MDC:n toksisuus D54-gliooman ksenotransplantaattien histokulttuurissa korreloi vahvasti myöhemmin in vivo istutettujen, käsiteltyjen fragmenttien uloskasvun kanssa.

**Tulos**

Tehostuuko kamptotesiinianalogien aktiivisuus ihmisen kasvainten histokulttuureissa ja ihmisen kasvainksenotransplantaateissa solunulkoisen pH:n moduloinnilla?

**Esimerkki 9.4106**

Akuutin sydänlihastulehduksen ennustemittareista on vain vähän tietoa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida kreatiinikinaasin (CK), sydäntroponiini I:n (cTnI) ja myoglobiinin alkumittausten ennustearvoa vasemman kammion ejektiofraktion myöhäisen toipumisen kannalta seurannassa.", "Yhteensä 22:ta akuuttia sydänlihastulehduspotilasta (53+/-15 vuotta, 11 naista) seurattiin prospektiivisessa seurantatutkimuksessa. Näistä 11:llä (50 %) oli ollut akuutti infektio ennen sairaalahoitoa, ja seitsemällä (32 %) oli sydänpussineste. Ejektiofraktion mediaani akuutin vaiheen aikana oli 47+/-17 %; 119+/-163 päivän keskimääräisen seurannan jälkeen se parani 60+/-9 %:iin (P<0,001). Kun otetaan huomioon maksimaaliset CK-nousuarvot 641+/-961 U/l (P=0,38), cTnI-nousuarvot 3,7+/-8,6 mikrog/l (P=0,16) ja myoglobiiniarvot 7,4+/-12 nmol/l (P=0,69), sydämen alkuvaiheen entsyymiarvojen ja vasemman kammion alkuvaiheen ja myöhäisen vaiheen ejektiofraktioiden välillä ei ollut yhteyttä.

**Tulos**

Onko akuutin sydänlihastulehduksen pitkäaikaistulos riippumaton sydänentsyymin vapautumisesta?

**Esimerkki 9.4107**

Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että syklo-oksygenaasi-2:n aktivoituminen vaikuttaa osaltaan superoksidi-anionin muodostumiseen nestemäisen iskuaivovamman (FPI) jälkeen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli luonnehtia FPI:n vaikutuksia pertussis-toksiinille herkän G-proteiinin kahden aktivaattorin, mastoparaanin ja mastoparaani-7:n, vaskulaariseen aktiivisuuteen ja syklo-oksygenaasi-2:sta riippuvaisen superoksidi-anionin synnyn roolia näissä vaikutuksissa iän funktiona.', 'Lateraalinen FPI indusoitiin nukutetuille vastasyntyneille (1-5 päivän ikäisille) ja nuorille (3-4 viikon ikäisille) sioille, jotka oli varustettu suljetulla kallo-ikkunalla.', 'Mastoparaani (10(-8), 10(-6) M) aiheutti piaalivaltimoiden laajenemisen, joka tylsistyi enemmän vastasyntyneillä kuin nuorilla sioilla (9 +/- 1 ja 16 +/- 1 vs. 3 +/- 1 ja 5 +/- 1 %, vastasyntyneet; 9 +/- 1 ja 15 +/- 1 vs. 6 +/- 1 ja 9 +/- 1 %, nuoret). Samanlaisia tuloksia havaittiin mastoparan-7:n osalta, mutta inaktiivisella analogilla mastoparan-17 ei ollut vaikutusta piaalivaltimon halkaisijaan. Indometasiini (syklo-oksygenaasi-1:n ja syklo-oksygenaasi-2:n estäjä), NS398 (syklo-oksygenaasi-2:n estäjä) ja polyetyleeniglykoli-superoksididismutaasi ja katalaasi (vapaiden radikaalien pelastusaineet) palauttivat osittain heikentyneen mastoparaanin laajentumisen FPI:n jälkeen vastasyntyneillä suunnilleen vastaavalla tavalla, mutta ei nuorilla (3 +/- 1 ja 5 +/- 1 vs. 5 +/- 1). 8 +/- 1 ja 13 +/- 1 % vastasyntyneillä, 6 +/- 1 ja 9 +/- 1 vs. 7 +/- 1 ja 10 +/- 1 % nuorilla NS398-esikäsittelyn osalta).

**Tulos**

Vaikuttaako syklo-oksygenaasi-2:sta riippuvainen superoksidin muodostuminen G-proteiinivälitteisen aivoverisuonten laajenemisen iästä riippuvaan heikkenemiseen?

**Esimerkki 9.4108**

Hyperglykemia synnyttää reaktiivisia happilajeja ja estää isofluraanin aiheuttaman esivalmistelun. Kirjoittajat testasivat hypoteesia, jonka mukaan reaktiivisten happilajien puhdistus N-asetyylikysteiinillä palauttaa suojan isofluraanin aiheuttamaa sydäninfarktia vastaan in vivo.", "Barbituraattianestetisoidut koirat (n = 45) instrumentoitiin systeemisen hemodynamiikan mittaamista varten. Sydäninfarktin kokoa ja sepelvaltimoiden sivuvirtausta mitattiin trifenyylitetratsoliumvärjäyksellä ja radioaktiivisilla mikropalloilla. Kaikille koirille tehtiin 60 minuutin vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon tukos, jota seurasi 3 tunnin reperfuusio. Koirille annettiin satunnaisesti 0,9-prosenttista suolaliuosta tai 15-prosenttista dekstroosia veteen infuusiona veren glukoosipitoisuuden nostamiseksi 600 mg/dl:aan (hyperglykemia) isofluraanin (1,0 alveolaarinen vähimmäispitoisuus) läsnäollessa tai poissaollessa, joko esikäsittelyn kanssa tai ilman esikäsittelyä N-asetyylikysteiinillä (150 mg/kg i.v.) kuudessa koeryhmässä. Isofluraanin käyttö lopetettiin, ja veren glukoosipitoisuuksien annettiin palautua perusarvoihin ennen vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon tukkeutumista.", "Sydäninfarktin koko oli 27 +/- 2 % (n = 8) vasemman kammion riskipinta-alasta kontrollikokeissa. Isofluraani pienensi infarktin kokoa merkittävästi (P < 0,05) (13 +/- 2 %; n = 7). Hyperglykemia yksinään ei muuttanut infarktin kokoa (29 +/- 3 %; n = 7), mutta poisti isofluraanin suojaavan vaikutuksen (25 +/- 2 %; n = 8). N-asetyylikysteiini yksinään ei vaikuttanut infarktin kokoon (28 +/- 2 %; n = 8), mutta palautti isofluraanin aiheuttaman kardioprotectionin hyperglykemian aikana (10 +/- 1 %; n = 7).

**Tulos**

Palauttaako n-asetyylikysteiini isofluraanin aiheuttaman esivalmistelun sydäninfarktia vastaan hyperglykemian aikana?