



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΡΙΑ Α. ΛΙΝΟΥ

Μ. ΑΣΙΑΣ 75 115 27
ΑΘΗΝΑ

ΤΗΛ.: + 30210 -746 2059
FAX : + 30210 -746 2058

ΟΔΗΓΟΣ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ
«ΓΕΝΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ
ΕΡΕΥΝΑΣ»

2015-2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή – Διδάσκοντες.....σελ. 3
Οδηγίες για τους φοιτητές.....σελ. 4
Περιεχόμενο της διδακτέας ύλης Α. Διαλέξεις.....σελ. 5
Περιεχόμενο της διδακτέας ύλης Β. Ασκήσεις.....σελ.10
Άσκηση 1. Πιστοποιητικό θανάτου και δείκτες νοσηρότητας/θνησιμότητας.....σελ.11
Άσκηση 2. Προοπτικές Έρευνες και έρευνες ασθενών- μαρτύρων (Επαγωγική Επιδημιολογία).....σελ. 16
Άσκηση 3. Κλινική Επιδημιολογία Ι.....σελ. 18
Άσκηση 4. Κλινική Επιδημιολογία ΙΙ.....σελ. 20
Άσκηση 5α. Διατροφική Επιδημιολογία.....σελ. 22
Άσκηση 5β. Μοριακή Επιδημιολογία.....σελ. 27
Άσκηση 6. Αναζήτηση βιοϊατρικής βιβλιογραφίας μέσω της βάσης δεδομένων PubMed.....σελ. 28

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με την έναρξη της νέας ακαδημαϊκής χρονιάς, θα ήθελα να καλωσορίσω τους φοιτητές του 3^{ου} έτους στο μάθημα της «Γενικής Επιδημιολογίας και Μεθοδολογίας Έρευνας».

Ο οδηγός σπουδών περιέχει όλες τις πληροφορίες για το μάθημα.

Η γνώση της Επιδημιολογίας, δηλαδή της κατανομής και εξέλιξης διαφόρων νοσημάτων και των παραγόντων που τις διαμορφώνουν ή μπορούν να τις επηρεάσουν είναι σημαντική για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση της υγείας ατόμων και πληθυσμών, αποτελεί προϋπόθεση για τη διαφορική διάγνωση και την αξιολόγηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, παρέχει τη βάση για την προληπτική ιατρική και είναι απαραίτητη για την παρακολούθηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας και την διενέργεια ιατρικής έρευνας.

Καθηγήτρια Αθηνά Λινού

Διευθύντρια Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας & Ιατρικής Στατιστικής

Γραμματειακή υποστήριξη: Κα Λίλα Γκιάκα 210 746 2264, κα Α. Φραντζή/ κα Ε. Πολίτη 210 746 2100

Τεχνική υποστήριξη: Κ. Τσιώτας

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΦΟΙΤΗΤΕΣ

1. Οι εγγραφές στις υποχρεωτικές φροντιστηριακές ασκήσεις του μαθήματος για τους/τις φοιτητές-τριες 5^{ου} εξαμήνου (χειμερινό 2015-2016) θα γίνονται Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή 11.00-14.00 στη γραμματεία φοιτητών του εργαστηρίου (ισόγειο).
2. Τα μαθήματα διεξάγονται κάθε Δευτέρα (12.00-14.00), Τετάρτη (13.00-14.00) και Παρασκευή (13.00-15.00).
3. Τυχόν αλλαγές στα μαθήματα ή τις ασκήσεις θα τοιχοκολλούνται έγκαιρα στον πίνακα ανακοινώσεων του εργαστηρίου και θα ανακοινώνονται στην ηλεκτρονική τάξη (eclass)..
4. Οι φροντιστηριακές ασκήσεις είναι υποχρεωτικές και δεν δικαιολογείται απουσία. Για την παρακολούθηση τους είναι απαραίτητη η κάρτα του Εργαστηρίου και το φυλλάδιο των ασκήσεων. Γίνονται Παρασκευή, ώρες 13.00.-15.00 και Δευτέρα 12.00-14.00 σύμφωνα με το πρόγραμμα. Οι φροντιστηριακές ασκήσεις πραγματοποιούνται σε συγκεκριμένες ημερομηνίες ανά αριθμό εργαστηρίου. Δεν θα πρέπει να γίνεται καμία αλλαγή στην κατανομή των ομάδων χωρίς προσunenνόηση με τη γραμματεία του Εργαστηρίου.

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΕΑΣ ΥΛΗΣ
Α. ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

«ΓΕΝΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ»

ΔΕΥΤΕΡΑ 12:00-14:00 ΤΕΤΑΡΤΗ 13:00-14:00 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 13:00-15:00

1	Εισαγωγή-Αντικείμενα Επιδημιολογίας- Ιστορική Αναδρομή Π.Λάγιου, Α. Λινού	Δευτέρα 28/9/2015
2	Ερευνητικός Σχεδιασμός στην Επιδημιολογία- Τύποι επιδημιολογικών ερευνών Β.Μπενέτου, Α.Νάσκα	Τετάρτη 30/9/2015
3	Μέτρηση Νοσηρότητας και θνησιμότητας (Δείκτες, Μέθοδοι Σύγκρισης Δεικτών) Χ.Μπάμια, Μ.Καντζανού	Παρασκευή 2/10/2015
4	Πηγές Στοιχείων-Επιδημιολογική Επιτήρηση Β. Μπενέτου, Ε.Ριζά	Δευτέρα 5/10/2015
5	Χαρακτηριστικά Προσώπων, Χρόνου, Τόπου Θ. Ψαλτοπούλου, Ν. Πανταζής	Τετάρτη 7/10/2015
6	Περιγραφικές Επιδημιολογικές Έρευνες Ι. Τούντας, Θ. Ψαλτοπούλου	Παρασκευή 9/10/2015
7	Αναλυτική Επιδημιολογία- Διαμόρφωση και Έλεγχος Αιτιολογικών Υποθέσεων Π. Λάγιου, Α. Νάσκα	Δευτέρα 12/10/2015
8	Προοπτικές Έρευνες-Μεθοδολογία Μ. Καντζανού, Χ. Μπάμια	Τετάρτη 14/10/2015
9	Προοπτικές Έρευνες- Υλοποίηση και Ανάλυση Στοιχείων Χ. Μπάμια, Μ. Καντζανού	Παρασκευή 16/10/2015
10	Αναδρομικές Έρευνες- Μελέτες Ασθενών Μαρτύρων Α. Νάσκα, Δ. Παρασκευής	Δευτέρα 19/10/2015
11	Μελέτες Ασθενών Μαρτύρων ενταγμένες σε Προοπτικές-(nested case control studies) Π. Λάγιου, Ε. Ριζά	Τετάρτη 21/10/2015
12	Ερμηνεία Αποτελεσμάτων Αναλυτικών Μελετών- Συστηματικά σφάλματα- Συγχυτικοί Παράγοντες Μέθοδοι αντιμετώπισης Ε. Πετρίδου, Ν. Πανταζής	Παρασκευή 23/10/2015
13	Πειραματικές Έρευνες- Αξιολόγηση Θεραπευτικών Μέτρων Π. Λάγιου, Φ. Ορφανός	Δευτέρα 26/10/2015
14	Πειραματικές Έρευνες-	Παρασκευή 30/10/2015

	Αξιολόγηση Προληπτικών Μέτρων Ε.Πετρίδου, Β. Μπενέτου	
15	Κλινική Επιδημιολογία- Διάγνωση Θ. Ψαλτοπούλου, Π. Λάγιου	Δευτέρα 2/11/2015
16	Κλινική Επιδημιολογία – Πρόγνωση και Προγνωστικοί Δείκτες Α. Νάσκα, Ε. Ριζά	Τετάρτη 4/11/2015
17	Η Έννοια της Αιτίας στην Επιδημιολογία και Κλινική Ιατρική Β. Μπενέτου, Θ. Ψαλτοπούλου	Παρασκευή 6/11/2015
18	Δεοντολογία στην Κλινική και Επιδημιολογική Έρευνα Ε. Πετρίδου, Α. Λινού	Τετάρτη 11/11/2015
19	Συστηματική ανασκόπηση Βιβλιογραφίας-* Μετα-ανάλυση Δ. Παρασκευής, Ε. Πετρίδου	Τετάρτη 18/11/2015
20	Επιδημιολογία Λοιμοδών Νόσων Μ. Καντζανού, Δ. Παρασκευής	Τετάρτη 25/11/2015
21	Επιδημιολογία Γενετικών Νόσων Δ. Παρασκευής, Β. Μπενέτου	Τετάρτη 2/12/2015
22	Επιδημιολογία Σωματικών Κακώσεων Ε. Πετρίδου, Α.Λινού	Τετάρτη 9/12/2015
23	Επιδημιολογία Καρδιαγγειακών Νόσων Θ. Ψαλτοπούλου, Α. Νάσκα	Δευτέρα 14 /12/2015
24	Περιβαλλοντική Επιδημιολογία Α. Λινού, Ε. Ριζά	Τετάρτη 16/12/2015
25	Ο Ρόλος της Επιδημιολογίας στον Σχεδιασμό Υπηρεσιών Υγείας Ι. Τούντας, Χ. Μπάμια	Παρασκευή 18/12/2015
26	Επιδημιολογία Νοσημάτων Παγκόσμιου Ενδιαφέροντος - Global Health Μ. Καντζανού, Α. Λινού	Δευτέρα 21/12/2015
27	Επιδημιολογία Κακοήθων Νεοπλασιών Π. Λάγιου, Ι. Τούντας	Τετάρτη 23/12/2015
28	Σύνοψη - Επίκαιρα Επιδημιολογικά Θέματα Α. Λινού Α. Νάσκα	Παρασκευή 8/1/2016

** Η διάλεξη είναι προπαρασκευαστική βιβλιογραφικής αναζήτησης που θα πρέπει να κάνουν οι φοιτητές στο πλαίσιο της υποχρεωτικής τους εκπαίδευσης*

Αναλυτικά:

1. Εισαγωγή – Ορισμοί – Ιστορία

- Εισαγωγή
- Ορισμός και στόχοι της δημόσιας υγείας
- Πηγές επιστημονικής γνώσης στη δημόσια υγεία
- Ορισμός και σκοποί/στόχοι της επιδημιολογίας
- Ιστορική εξέλιξη της επιδημιολογίας
- Σύγχρονη επιδημιολογία

2. Μέτρηση και Σύγκριση της Συχνότητας των Νοσημάτων

- Ορισμός πληθυσμού
- Δείκτες νοσηρότητας (επίπτωση, επιπολασμός)
- Δείκτες θνησιμότητας
- Δείκτες προσβολής, θνητότητας και επιβίωσης
- Υπολογισμός επίπτωσης
 - Αθροιστική επίπτωση
 - Ρυθμός επίπτωσης
- Λόγοι, αναλογίες και ρυθμοί μεταβολής
- Σχέσεις μεταξύ δεικτών
- Δείκτες σύγκρισης (απόλυτοι, σχετικοί)
- Σύγκριση μεταξύ δεικτών: Προτύπωση

3. Πηγές των Δεδομένων και Επιδημιολογική Επιτήρηση

- Τακτικές στατιστικές σειρές (πηγές δεδομένων, πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα)
 - Απογραφή του πληθυσμού
 - Φυσική κίνηση του πληθυσμού
 - Στατιστικές γεννήσεων
 - Στατιστικές νοσηρότητας
 - Στατιστικές θνησιμότητας
- Δήλωση γέννησης και πιστοποιητικό θανάτου
- Ειδικές επιδημιολογικές έρευνες – Περιγραφικές (έρευνες επιπολασμού, συγχρονικές έρευνες)
- Χρησιμότητα επιδημιολογικής επιτήρησης
- Χαρακτηριστικά ερευνών επιδημιολογικής επιτήρησης
 - Αντικείμενο της έρευνας
 - Πληθυσμός υπό επιτήρηση
 - Καθορισμός των περιπτώσεων
 - Ποιοτική κατοχύρωση των παρατηρήσεων και τεχνικών συλλογής δεδομένων
- Ανάλυση και παρουσίαση στοιχείων επιδημιολογικής επιτήρησης
 - Προτύπωση
 - Έλεγχος πλασματικών συσχετίσεων
 - Θέματα σχετικά με διαφορές στη δειγματοληψία
 - Ελλιπή δεδομένα

4. Ερευνητικός Σχεδιασμός στην Επιδημιολογία και Κλινική Ιατρική

- Τρόποι κατάταξης ερευνών γενικής και κλινικής επιδημιολογίας
 - Περιγραφικές-αναλυτικές
 - Οικολογικές-σε επίπεδο ατόμου
 - Μη παρεμβατικές (παρατήρησης)-παρεμβατικές (πειραματικές)
 - Επαγωγικές-παραγωγικές
 - Διαχρονικές-συγχρονικές
- Δεδομένα
 - Έρευνες σε πειραματόζωα, κλινικές παρατηρήσεις, δεδομένα περιγραφικής επιδημιολογίας
- Διαμόρφωση υπόθεσης
- Πληθυσμός και δειγματοληψία
- Παρατηρήσεις και τεχνικές
- Καταγραφή, επεξεργασία και ανάλυση στοιχείων
- Ερμηνεία αποτελεσμάτων

5. Περιγραφική Επιδημιολογία

- Χαρακτηριστικά προσώπων (ηλικία, φύλο, φυλή, εθνικότητα, θρησκεία, οικογενειακή κατάσταση, επάγγελμα-κοινωνικοοικονομική τάξη)
- Χαρακτηριστικά τόπου (διακρατικές συγκρίσεις, ενδοκρατικές συγκρίσεις, τοπικές κατανομές σε μικρή κλίμακα)
- Χαρακτηριστικά χρόνου (βραχυχρόνιες διακυμάνσεις, διαχρονικές τάσεις, περιοδικές διακυμάνσεις)
- Συρροές κρουσμάτων και επιδημίες
- Χρήσεις περιγραφικής επιδημιολογίας

6. Προοπτικές έρευνες

- Χαρακτηριστικά και είδη προοπτικών ερευνών
- Πληθυσμός μελέτης
- Πηγές στοιχείων - Διαχρονική παρακολούθηση
- Μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων
- Ερμηνεία αποτελεσμάτων
- Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

7. Έρευνες Ασθενών-Μαρτύρων (αναδρομικές έρευνες)

- Χαρακτηριστικά ερευνών ασθενών-μαρτύρων
- Διαδικασίες επιλογής ασθενών και μαρτύρων
- Πηγές στοιχείων
- Μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων
- Ερμηνεία αποτελεσμάτων
- Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

8. Πειραματικές Έρευνες (έρευνες παρέμβασης / κλινικές δοκιμές)

- Είδη πειραματικών ερευνών
- Η έννοια της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας
- Τρόποι αξιολόγησης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας
- Οι θεραπευτικές ενδείξεις ως συγχυτικός παράγοντας
- Πειραματικές έρευνες αξιολόγησης θεραπείας - κλινικές δοκιμές
- Θέματα αρχής

- Φάσεις κλινικών δοκιμών για την αξιολόγηση θεραπευτικών μέτρων
- Οργάνωση και ανάλυση κλινικών δοκιμών
- Ασφάλεια θεραπευτικών μέτρων
- Διαφορές πειραματικών ερευνών αξιολόγησης θεραπευτικών παρεμβάσεων και πειραματικών ερευνών αξιολόγησης προληπτικών παρεμβάσεων

9. Σφάλματα και Συνέργεια – Έλεγχος και Διασφάλιση Ποιότητας Επιδημιολογικών Δεδομένων

- Τυχαία – συστηματικά σφάλματα
- Η έννοια της δυσταξινόμησης (τυχαία, μη τυχαία)
- Συστηματικά σφάλματα στις προοπτικές έρευνες
 - Σφάλμα επιλογής
 - Σφάλμα από διαγνωστική προκατάληψη
 - Άρνηση συνεργασίας ή απώλειες κατά την παρακολούθηση
- Συστηματικά σφάλματα στις έρευνες ασθενών-μαρτύρων
 - Σφάλμα επιλογής
 - Σφάλμα πληροφορίας
 - Σφάλμα ανάκλησης
- Αποκλεισμός των συστηματικών σφαλμάτων
 - Μεθοδολογική επάρκεια κατά το σχεδιασμό των επιδημιολογικών ερευνών
- Συγχυτικά σφάλματα και συγχυτικοί παράγοντες
- Αντιμετώπιση των συγχυτικών παραγόντων
 - Κατά τον σχεδιασμό των επιδημιολογικών ερευνών (συγκρισιμότητα, εξομοίωση)
 - Κατά την ανάλυση (διάστρωση, πολυπαραγοντική ανάλυση)
- Τροποποίηση του μέτρου αποτελέσματος (συνέργεια)

10. Κλινική Επιδημιολογία I - Διάγνωση

- Διαγνωστική δοκιμασία
 - Εγκυρότητα, Αξιοπιστία, Εύρος, Ανταπόκριση, Αυθεντικότητα, Φυσιολογικές τιμές
- Εγκυρότητα (ευαισθησία, ειδικότητα, διαγνωστική αξία, καμπύλη ROC, πηλίκιο πιθανοφάνειας)
- Πολλαπλές δοκιμασίες

11. Κλινική Επιδημιολογία II - Πρόγνωση και Προγνωστικοί Δείκτες

- Φυσική ιστορία νοσημάτων
- Προγνωστικές μελέτες
- Προγνωστικοί δείκτες
- Ανάλυση επιβίωσης
- Σφάλματα σε προγνωστικές μελέτες
- Εκτίμηση της σημασίας ενός νέου προγνωστικού δείκτη

12. Η Έννοια της Αιτίας στην Επιδημιολογία και Κλινική Ιατρική

- Αιτία και αιτιότητα
- Στατιστικές συσχετίσεις
- Αιτιολογικές συσχετίσεις (άμεσες, έμμεσες)

- Κριτήρια Hill
- Αιτιολογία και παθογένεια στην ιατρική
- Κριτήρια διαμόρφωσης νοσολογικών κατηγοριών (αιτιολογικά, ευρηματολογικά)

13. Συγγραφή και Κριτική Ανάλυση Επιδημιολογικής Εργασίας

- Συγγραφή Επιδημιολογικής Εργασίας
 - Τύποι επιδημιολογικών εργασιών
 - Βήματα δημοσίευσης
 - Επιλογή περιοδικού προς δημοσίευση και δείκτες απήχησης
 - Αξιολόγηση – απάντηση στους αξιολογητές – επανυποβολή
- Κριτική ανάλυση επιδημιολογικής εργασίας
 - Κριτήρια αξιολόγησης
 - Επιστημονική αμφισβήτηση «έγκριτων περιοδικών»
 - Απάντηση στους συγγραφείς
 - Επαναξιολόγηση εργασίας

14. Συστηματική Ανασκόπηση Δεδομένων και Διαδικασία Λήψης Τεκμηριωμένων Αποφάσεων

- Συστηματική ανασκόπηση δεδομένων
- Ταξινόμηση επιπέδων τεκμηρίωσης
- Μετα-ανάλυση
- Παρουσίαση δεδομένων
- Διαδικασία λήψης αποφάσεων

15. Αναζήτηση βιοϊατρικής βιβλιογραφίας μέσω της βάσης δεδομένων medline – πρακτική εφαρμογή

- Αναζήτηση με «λέξεις κλειδιά»
- Λογικοί τελεστές
- Αναζήτηση σε πεδία
- Προβολή αποτελεσμάτων
- Αποθήκευση αποτελεσμάτων
- Ειδικές αναζητήσεις

16. Δεοντολογία στην Κλινική και Επιδημιολογική Έρευνα

- Η διακήρυξη του Ελσίνκι
- Παρεμβατικές και μη παρεμβατικές έρευνες
- Πληροφορημένη συγκατάθεση
- Εθελοντική συμμετοχή
- Εμπιστευτικότητα πληροφοριών
- Αναστολή κλινικών δοκιμών
- Η ευθύνη του ερευνητή
- Η ευθύνη των συγγραφέων εργασιών και των εκδοτών επιστημονικών περιοδικών
- Επιτροπές Δεοντολογίας και Βιοηθικής

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΕΑΣ ΥΛΗΣ
Β. ΑΣΚΗΣΕΙΣ**

Πέντε (5) Υποχρεωτικές ασκήσεις και (1) Υποχρεωτική Επιλογής

Υποχρεωτικές ασκήσεις

1. Πιστοποιητικό Θανάτου και Δείκτες Νοσηρότητας / Θνησιμότητας
2. Προοπτικές έρευνες και Έρευνες Ασθενών-Μαρτύρων
3. Κλινική Επιδημιολογία I
4. Κλινική Επιδημιολογία II
5. Υποχρεωτική άσκηση επιλογής
 - α. Διατροφική Επιδημιολογία
ή
 - β. Μοριακή Επιδημιολογία
6. Αναζήτηση βιοϊατρικής βιβλιογραφίας μέσω της βάσης δεδομένων PubMed

Υποχρεωτικές Ασκήσεις

1^η Άσκηση

1. Πιστοποιητικό Θανάτου και Δείκτες Νοσηρότητας / Θνησιμότητας

Πρώτο θέμα: Συμπλήρωση πιστοποιητικού θανάτου

1.1

Συμπληρώστε το τμήμα του πιστοποιητικού θανάτου που αφορά την αιτία θανάτου στις ακόλουθες περιπτώσεις:

(1) Ένας άνδρας 47 ετών χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου προσβάλλεται από έμφραγμα του μυοκαρδίου και πεθαίνει μετά από 24 ώρες.

- I (α).....
(β).....
(γ).....
- II

(2) Ένα νήπιο 18 μηνών πεθαίνει από μικροβιακή πνευμονία που αναπτύχθηκε μετά από ιλαρά.

- I (α).....
(β).....
(γ).....
- II

(3) Ένας άνδρας 63 ετών πάσχει από βρογχογενή καρκίνο του πνεύμονα και χρόνια έλκος του δωδεκαδακτύλου. Μετά από διάτρηση του δωδεκαδακτύλου αναπτύχθηκε περιτονίτιδα που οδήγησε στο θάνατο.

- I (α).....
(β).....
(γ).....
- II

(4) Μια γυναίκα 60 ετών πέθανε από ασφυξία ύστερα από εισρόφηση εμεσμάτων, λίγες ώρες μετά από εγκεφαλική αιμορραγία. Η γυναίκα αυτή είχε σοβαρή αρτηριακή υπέρταση που οφειλόταν σε αλδοστερονισμό εξαιτίας επινεφριδιακού αδενώματος και έντονη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

- I (α).....
(β).....
(γ).....
(δ).....
(ε).....

II

(5) Ένας άνδρας 60 ετών, με στηθάγχη και υπερπλασία του προστάτη, πέθανε από κάταγμα της βάσης του κρανίου, ύστερα από σύγκρουση του αυτοκινήτου που οδηγούσε με ένα φορτηγό, σε ένα στενό δρόμο.

I (α).....
(β).....
(γ).....

II

(6) Μια γυναίκα μεταφέρθηκε στο μαιευτήριο κατά τη διάρκεια του τοκετού, με σαφή σημεία πυελικής σύσπασης γύρω από την κεφαλή του εμβρύου και παράταση του τοκετού. Το νεογνό πέθανε 12 ώρες μετά τη γέννησή του, και η νεκροτομή τεκμηρίωσε την ύπαρξη εγκεφαλικής αιμορραγίας.

I (α).....
(β).....
(γ).....

II

(7) Μια γυναίκα 48 ετών με μεταστατικό καρκίνο της σπονδυλικής στήλης πέθανε από βρογχοπνευμονία. Η πρωτοπαθής εστία του καρκίνου, παρόλες τις εξετάσεις που έγιναν, παρέμεινε άγνωστη.

I (α).....
(β).....
(γ).....

II

(8) Ένας άνδρας 87 ετών με καρκίνο στομάχου που διαγνώστηκε κλινικά χωρίς να χειρουργηθεί, πέθανε από γενικευμένη καρκινωμάτωση.

I (α).....
(β).....
(γ).....

II

(9) Μια γυναίκα 38 ετών πέθανε από καρδιακή ανακοπή μετά από καισαρική τομή που έγινε κατά τη διάρκεια εργώδους τοκετού, λόγω υπέρτασης διδύμων.

I (α).....

(β).....
(γ).....

II

(10) Ένας διαβητικός άνδρας που ρύθμιζε το σάκχαρο του αίματος για αρκετά χρόνια με ινσουλίνη ανέπτυξε ισχαιμική καρδιοπάθεια και πέθανε από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Γενικά θεωρείται ότι υπάρχει κάποια σχέση ανάμεσα στο σακχαρώδη διαβήτη και την ισχαιμική καρδιοπάθεια, αλλά αυτό δεν είναι απαραίτητο να ισχύει σε ατομική βάση.

Ανάλογα με το αν ο γιατρός θεωρεί ότι η ισχαιμική καρδιοπάθεια σχετίζεται σε αυτή την περίπτωση με το σακχαρώδη διαβήτη ή όχι, τι δυνατότητες αναγραφής πιστοποιητικού θανάτου υπάρχουν;

I (α).....
(β).....
(γ).....

II

ή

I (α).....
(β).....
(γ).....

II

(11) Μια γυναίκα 65 ετών πέθανε από οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Στο ιστορικό της αναφερόταν χρόνια λήψη ασπιρίνης για συνεχείς πονοκεφάλους. Η νεκροτομή έδειξε νεκρωτική θηλίτιδα.

I (α).....
(β).....
(γ).....

II

1.2

Ποιά από τα ακόλουθα πιστοποιητικά θανάτου έχουν συμπληρωθεί σωστά και ποιά λάθος; Σχολιάστε.

(1) I (α) Γεροντική καχεξία
(β) Πνευμονία
(γ)

II.....

(2) I (α) Άγνωστη αιτία
(ζητήθηκε νεκροτομή)

(β)
(γ)
II.....

(3) I (α) Σακχαρώδης διαβήτης
(β) Έμφραγμα του μυοκαρδίου
(γ)
II.....

(4) I (α) Ηπατικό κώμα
(β) Κίρρωση του ήπατος
(γ) Πρωτοπαθής καρκίνος ήπατος
II.....

Δεύτερο θέμα: Δείκτες Νοσηρότητας/Θνησιμότητας

2.1

Το 2006 σημειώθηκαν στην Ελλάδα 112.042 γεννήσεις ζωντανών, 376 γεννήσεις νεκρών, 104.968 θάνατοι σε όλες τις ηλικίες απ' όλες τις αιτίες, 415 θάνατοι βρεφών, 279 θάνατοι νεογνών, 774 θάνατοι από λοιμώδη νοσήματα, 25.671 θάνατοι από κακοήθεις νεοπλασίες, 50.278 θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα, 3.389 θάνατοι από ατυχήματα και 2.541 θάνατοι σε άνδρες ηλικίας 50-59 ετών. Ο πληθυσμός της Ελλάδας την 30^η Ιουνίου 2006 ήταν 11.148.533.

A. Να υπολογιστούν οι δείκτες:

- α. Αναπαραγωγικότητας
- β. Όψιμης εμβρυϊκής θνησιμότητας
- γ. Γενικής θνησιμότητας
- δ. Βρεφικής θνησιμότητας
- ε. Νεογνικής θνησιμότητας και όψιμης βρεφικής θνησιμότητας
- στ. Ειδικής θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες, από καρδιαγγειακά νοσήματα, από λοιμώδη νοσήματα και από ατυχήματα
- ζ. Αναλογικής θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες, από καρδιαγγειακά νοσήματα, από λοιμώδη νοσήματα και από ατυχήματα
- η. Ειδικής θνησιμότητας ανδρών ηλικίας 50-59 ετών
- θ. Αναλογικής θνησιμότητας ανδρών ηλικίας 50-59 ετών

B. Η θνησιμότητα από ατυχήματα επηρεάζει το προσδόκιμο ζωής περισσότερο από την πολύ υψηλότερη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα ή από κακοήθεις νεοπλασίες. Πώς εξηγείτε αυτό το φαινόμενο;

2.2

Σε μια πόλη της Ευρώπης με πληθυσμό 50.000 κατοίκους σημειώθηκαν 1.025 θάνατοι κατά τη διάρκεια ενός χρόνου. Σε μια πόλη της Νότιας Αμερικής με πληθυσμό επίσης 50.000 κατοίκους σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια του ίδιου χρόνου 950 θάνατοι. Ποιά είναι η θνησιμότητα (από όλες τις αιτίες) στις δύο αυτές πόλεις και ποιό είναι το συμπέρασμα για το συγκριτικό επίπεδο υγείας στις δύο αυτές πόλεις;

Η κατανομή του πληθυσμού και των θανάτων κατά ηλικία σ' αυτές τις πόλεις δίνεται στον παρακάτω πίνακα. Να υπολογιστούν οι ειδικοί κατά ηλικία δείκτες θνησιμότητας στις δύο πόλεις. Ποιό είναι το συμπέρασμα για το επίπεδο της υγείας στις δύο πόλεις μετά την αξιολόγηση των ειδικών κατά ηλικία δεικτών θνησιμότητας; Σε τι οφείλεται η αντίθεση των δύο συμπερασμάτων;

Κατά ηλικία κατανομή του πληθυσμού και των θανάτων που σημειώθηκαν στη διάρκεια ενός έτους στις δύο πόλεις (Α και Β).

Ηλικία (σε έτη)	Πόλη Α			Πόλη Β		
	Πληθυσμός	Θάνατοι	Θνησιμότητα	Πληθυσμός	Θάνατοι	Θνησιμότητα
-19	15.000	75	30.000	300
20-39	15.000	150	10.000	150
40+	20.000	800	10.000	500
Σύνολο	50.000	1.025	20,5‰	50.000	950	19‰

2.3

Παρακάτω δίνονται ορισμένες αιτίες θανάτου που παρουσίασαν σημαντική αύξηση ή μείωση το 2006 σε σχέση με το 1938. Σχολιάστε τα αίτια της αύξησης ή μείωσης της ειδικής κατά αιτία θνησιμότητας.

Αιτία θανάτου	Θνησιμότητα σε 100.000 άτομα	
	1938	2006
Κοκκύτης	14,3	0,0
Τυφοειδής πυρετός	13,4	0,0
Ελονοσία	39,9	0,0
Εντερίτιδα και διάρροια	84,3	0,0
Φυματίωση του αναπνευστικού συστήματος	93,4	0,7
Πνευμονία	191,4	7,2
Κακοήθεις νεοπλασίες	54,3	230,3
Νόσοι των αγγείων του εγκεφάλου	65,8	153,1
Ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου	33,3	113,8

2^η Άσκηση

2. Προοπτικές έρευνες και έρευνες ασθενών-μαρτύρων (Επαγωγική Επιδημιολογία)

Πρώτο θέμα

Από 600 άνδρες ηλικίας πάνω από 60 ετών που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα οι 500 είναι καπνιστές. Από 300 υγιείς άνδρες της ίδιας ηλικίας που είναι κάτοικοι της ίδιας περιοχής, οι 100 είναι καπνιστές. Η ετήσια επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες ηλικίας πάνω από 60 ετών σ' αυτή την περιοχή είναι 128 περιπτώσεις σε πληθυσμό 100.000 ανδρών. Το 60% αυτού του πληθυσμού είναι καπνιστές και το 40% μη καπνιστές.

(1) Πόσο μεγαλύτερη είναι η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα στους καπνιστές σε σχέση με την επίπτωση αυτού του καρκίνου στους μη καπνιστές της ίδιας ηλικίας (60+), και του ίδιου φύλου (άνδρες) που κατοικούν στην ίδια περιοχή (σχετική συχνότητα).

(2) Ποιά είναι η ετήσια επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα σε 100.000 άνδρες ηλικίας πάνω από 60 ετών που κατοικούν σ' αυτή την περιοχή (α) στους καπνιστές και (β) στους μη καπνιστές.

Δεύτερο θέμα

Ένα πρόγραμμα εμβολιασμού για κάποια νόσο εφαρμόστηκε δοκιμαστικά σε πληθυσμό 10.000 παιδιών σχολικής ηλικίας. Από την 1η Οκτωβρίου μέχρι και την 31η Ιανουαρίου εμβολιάστηκαν 8.000 παιδιά με σταθερό ημερήσιο ρυθμό εμβολιασμού σ' όλη τη διάρκεια των 4 μηνών. Τα υπόλοιπα 2.000 παιδιά δεν εμβολιάστηκαν. Η προφυλακτική δράση του εμβολίου θεωρείται ότι αρχίζει σχεδόν αμέσως μετά τον εμβολιασμό. Από 1η Οκτωβρίου μέχρι και 31 Ιανουαρίου παρουσιάστηκαν 16 κρούσματα της νόσου ανάμεσα σ' αυτούς που εμβολιάστηκαν και 120 κρούσματα ανάμεσα σ' αυτούς που δεν εμβολιάστηκαν. Από την 1η Φεβρουαρίου μέχρι και την 30η Ιουνίου σημειώθηκαν 60 κρούσματα της νόσου ανάμεσα σ' αυτούς που εμβολιάστηκαν και 75 ανάμεσα σ' αυτούς που δεν εμβολιάστηκαν.

(1) Να υπολογιστεί η επίπτωση (συχνότητα) της νόσου στους χίλιους κατά μήνα (ή 1000 ανθρωπομήνες) σε αυτούς που εμβολιάστηκαν και σε αυτούς που δεν εμβολιάστηκαν: α) στο χρονικό διάστημα από την 1η Οκτωβρίου μέχρι και την 31η Ιανουαρίου, β) στο διάστημα από την 1η Φεβρουαρίου μέχρι και την 30ή Ιουνίου, και γ) στο χρονικό διάστημα από την 1η Οκτωβρίου μέχρι και την 30ή Ιουνίου.

(2) Πόσο μικρότερη είναι η επίπτωση (συχνότητα) της νόσου μεταξύ αυτών που εμβολιάστηκαν;

Τρίτο θέμα

Σε μία έρευνα συνελέγησαν δεδομένα από 150 περιπτώσεις νεοδιαγνωσμένου πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος (συγκεκριμένα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος) και 400 ασθενείς συγκρίσιμης ηλικίας και φύλου που νοσηλεύτηκαν στα ίδια νοσοκομεία με τις βασικές περιπτώσεις την αντίστοιχη χρονική περίοδο που δεν είχαν στο ιστορικό τους διάγνωση καρκίνου ή νόσου του ήπατος. Από τους καρκινοπαθείς, 26 είχαν αντισώματα μόνο κατά του ιού της ηπατίτιδας C (anti-HCV), 32 είχαν το επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας B (HBsAg), άλλοι 32 είχαν και τους δύο βιοδείκτες, ενώ 60 δεν είχαν οποιονδήποτε από αυτούς τους δύο. Οι αντίστοιχοι αριθμοί μεταξύ των 400 μη καρκινοπαθών ήταν 20, 34, 4 και 342.

(Τροποποιημένο από JAMA 1991; 265:1974-1976)

(1) Τι είδους επιδημιολογική μελέτη είναι αυτή;

(2) Ποιός είναι ο σχετικός κίνδυνος για ηπατοκυτταρικό καρκίνο: α) σε άτομα που έχουν μόνο αντισώματα anti-HCV σε σχέση με άτομα που δεν έχουν οποιονδήποτε από αυτούς τους βιοδείκτες; β) σε άτομα που έχουν μόνο το αντιγόνο HBsAg σε σχέση με άτομα που δεν έχουν οποιονδήποτε από αυτούς τους βιοδείκτες; και γ) σε άτομα που έχουν και τους δύο βιοδείκτες, σε σχέση με άτομα που δεν έχουν οποιονδήποτε από αυτούς;

(3) Ποιος είναι ο απόλυτος κίνδυνος για ηπατοκυτταρικό καρκίνο: α) σε άτομα που έχουν μόνο αντισώματα anti-HCV, β) σε άτομα που έχουν μόνο το αντιγόνο HBsAg και γ) σε άτομα που έχουν και τους δύο βιοδείκτες.

(4) Την εποχή διεξαγωγής της μελέτης, οι ερευνητές γνώριζαν ότι συχνά νοσηλευόμενοι ασθενείς ήταν δυνατό να μολυνθούν ενδονοσοκομειακά από HBV ή HCV. Τι πρόβλημα δημιουργεί το γεγονός αυτό στην ερμηνεία των ευρημάτων; Αν το πρόβλημα ίσχυε και οι μάρτυρες προέρχονταν από το γενικό πληθυσμό, η σχέση θα εμφανιζόταν μικρότερη ή μεγαλύτερη;

(5) Οι ερευνητές αποφάσισαν να χρησιμοποιήσουν και μία δεύτερη ομάδα ασθενών με διάγνωση μεταστατικό Ca ήπατος και διαπίστωσαν ότι στους ασθενείς αυτούς η συχνότητα των μελετώμενων βιοδεικτών δεν ήταν διαφορετική από την αντίστοιχη των μαρτύρων. Γιατί οι ερευνητές επέλεξαν αυτή τη δεύτερη ομάδα ασθενών; Τι αποδεικνύει το γεγονός ότι η συχνότητα των βιοδεικτών στους ασθενείς αυτούς δεν ήταν διαφορετική από την αντίστοιχη των μαρτύρων;

(6) Αν θεωρήσουμε ότι οι μάρτυρες αντανakλούν τη συχνότητα των βιοδεικτών στο γενικό πληθυσμό, α) τι ποσοστό των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκίνου οφείλεται στη χρόνια λοίμωξη με ηπατίτιδα C, β) τι ποσοστό οφείλεται στη χρόνια λοίμωξη με ηπατίτιδα B, γ) τι στη χρόνια λοίμωξη και με τους δύο ιούς και δ) τι σε χρόνια λοίμωξη με οποιονδήποτε από τους δύο ιούς;

(7) Θα μπορούσε η σχέση των ιών της ηπατίτιδας με τον πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος να μελετηθεί με άλλο ερευνητικό σχεδιασμό; Αναφέρατε πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

3^η Άσκηση

3. Κλινική Επιδημιολογία I

1. Η δεκαετής επιβίωση ασθενών με κάποια μορφή καρκίνου, όταν αντιμετωπίζονται με την κλασική θεραπευτική αγωγή είναι 50%. Η δεκαετής επιβίωση ασθενών με αντίστοιχη μορφή και στάδιο καρκίνου όταν αντιμετωπίζονται με μια νέα θεραπευτική αγωγή που θεωρείται καλύτερη είναι επίσης 50%. Με βάση αυτά τα δεδομένα μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο υπεροχής της νέας θεραπευτικής αγωγής;
2. Σε μια χειρουργική κλινική υψηλής στάθμης η πενταετής επιβίωση των καρκινοπαθών μιας ορισμένης εντόπισης είναι για την εντοπισμένη μορφή 80% και για τη μεταστατική μορφή 30%. Σε μια άλλη χειρουργική κλινική χαμηλότερης στάθμης τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 70% και 40%. Τα ποσοστά επιβίωσης βασίζονται σε μεγάλους αριθμούς ώστε τα πιθανά σφάλματα να είναι πολύ μικρά. Ποιές είναι οι δυνατές ερμηνείες της πλασματικά αντιφατικής απόδοσης των δύο κλινικών στις εντοπισμένες και τις μεταστατικές μορφές καρκίνου;
3. Συγκρίνεται η ισχύς δύο απλών τυχαιοποιημένων κλινικών ερευνών παρόμοιου ερευνητικού σχεδιασμού. Στην πρώτη έρευνα περιλαμβάνονται 500 ασθενείς που κατανέμονται εξίσου σε δύο ομάδες. Στη δεύτερη έρευνα περιλαμβάνονται 250 ασθενείς που επίσης κατανέμονται εξίσου σε δύο ομάδες. Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η δεύτερη έρευνα είναι «ισχυρότερη» από την πρώτη;
4. Ασθενείς με μια ορισμένη νόσο κατανέμονται τυχαία σε δύο ομάδες. Στους ασθενείς της πρώτης ομάδας πρόκειται να εφαρμοστεί μια νέα θεραπευτική αγωγή Α, ενώ στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας δεν πρόκειται να εφαρμοστεί καμιά θεραπευτική αγωγή. Τελικά, 30% των ασθενών της πρώτης ομάδας αρνήθηκαν τη θεραπευτική αγωγή ενώ 10% των ασθενών της δεύτερης ομάδας ζήτησαν και υποβλήθηκαν στη νέα αγωγή Α. Πώς νομίζετε ότι πρέπει να κατανεμηθούν σε ομάδες οι ασθενείς για την τελική ανάλυση των στοιχείων;
5. Θέλετε να συγκρίνετε τη σχετική θεραπευτική αποτελεσματικότητα ενός νέου αντισταφυλοκοκκικού αντιβιοτικού - την οποία εκτιμάτε ότι είναι 95% - με αυτή υπάρχοντος αντισταφυλοκοκκικού αντιβιοτικού. Πότε θα χρειαστείτε περισσότερα άτομα για την κλινική δοκιμή που θα κάνετε: όταν το υπάρχον αντισταφυλοκοκκικό αντιβιοτικό έχει σχετική αποτελεσματικότητα 90% ή όταν έχει σχετική αποτελεσματικότητα 80%; Θεωρείστε ότι όλοι οι άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το μέγεθος του δείγματος είναι σταθεροί.
6. Με την εφαρμογή ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος η πενταετής επιβίωση ασθενών που πάσχουν από μια κακοήγη νεοπλασία είναι 60%. Χωρίς θεραπεία, η πενταετής επιβίωση των ασθενών αυτών είναι 30%. Υπολογίστε τη σχετική αποτελεσματικότητας του νέου χημειοθεραπευτικού σχήματος.
7. Είναι επιστημονικά ή/και ηθικά σωστό να γίνεται περιοδική στατιστική αξιολόγηση των προκαταρκτικών ευρημάτων μιας συνεχιζόμενης κλινικής έρευνας;

8. Οργανώθηκε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη για τη σύγκριση σε ασθματικούς ασθενείς της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας νέου εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού παράγοντα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα υπάρχοντος αντίστοιχου βρογχοδιασταλτικού παράγοντα. Αρχικά, προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν όλοι οι ασθματικοί ασθενείς που προσέρχονται στα τακτικά πνευμονολογικά ιατρεία των νοσοκομείων μιας χώρας (910 ασθενείς). Μόνο 607 των ασθενών αυτών (τα 2/3) δέχτηκαν να συμμετάσχουν. Από αυτούς αποκλείστηκαν άλλα 99 άτομα επειδή δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής που είχαν τεθεί στο πρωτόκολλο της έρευνας. Ο τελικός πληθυσμός της μελέτης ήταν 508 ασθενείς, οι οποίοι κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες θεραπείας. Η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή θεωρήθηκε χαμηλή και στις δύο ομάδες.

α) Έχει επίδραση στην εγκυρότητα της έρευνας το γεγονός ότι μόνο 508 από τους 910 ασθενείς που είχαν προσκληθεί αρχικά συμμετείχαν τελικά στην έρευνα;

β) Έχει επίδραση στην εγκυρότητα της έρευνας το γεγονός ότι η συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή ήταν χαμηλή και στις δύο ομάδες;

9. Είναι δυνατό να αξιολογηθεί η σχετική αποτελεσματικότητα δύο θεραπευτικών μεθόδων με τη χρήση μη πειραματικής μεθοδολογίας (π.χ. με κλασικές μεθόδους της αναλυτικής επιδημιολογίας όπως οι αναδρομικού τύπου μελέτες;)

4^η Άσκηση

4. Κλινική Επιδημιολογία II

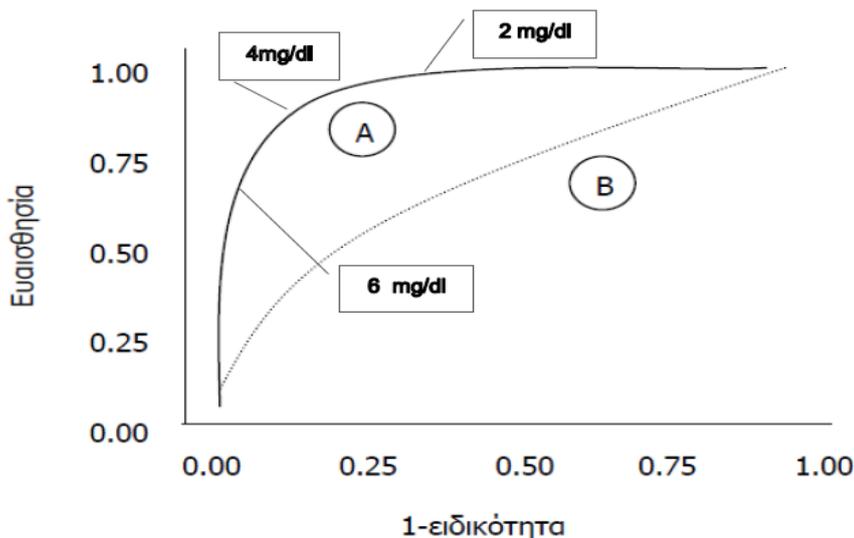
1. Ο πίνακας παρουσιάζει την κατανομή ατόμων ανάλογα με τα επίπεδα πρωτεΐνης που μετράται στο αίμα. Τα άτομα έχουν χαρακτηριστεί ως ασθενείς ή υγιείς με βάση τα αποτελέσματα πρότυπης εξέτασης που όμως είναι επώδυνη και δαπανηρή.

α) Υπολογίστε την ευαισθησία και την ειδικότητα της δοκιμασίας μέτρησης της πρωτεΐνης στο αίμα για τη διάγνωση της νόσου, αν θεωρούνται ως υγιή άτομα με τιμές ως και: i) 6 mg/dl, ii) 8 mg/dl και iii) 10 mg/dl.

Τιμή δοκιμασίας (επίπεδα πρωτεΐνης σε mg/dl)	Ασθενείς	Υγιείς
≤ 6	2	27
6.1 – 8	26	11
8.1 – 10	54	6
≥ 10.1	59	5
Σύνολο	141	49

β) Σχεδιάστε την καμπύλη ROC της δοκιμασίας αυτής. Ποιά τιμή της δοκιμασίας θα επιλέγατε για τη διάγνωση της νόσου; Σχολιάστε.

2. Συγκρίνετε τις καμπύλες ROC (Receiver Operating Characteristic curve) των διαγνωστικών δοκιμασιών A και B. Ποιά δοκιμασία έχει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία; Έστω ότι χρησιμοποιείτε τη δοκιμασία A για τη διάγνωση μίας νόσου. Η δοκιμασία αναφέρεται στη μέτρηση επιπέδων ενός βιοδείκτη στον ορό. Ποιά τιμή θα επιλέγατε ως όριο για να θέσετε τη διάγνωση της νόσου;



3. Έστω δύο δοκιμασίες A και B που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση ενδοκρινικού νοσήματος. Η δοκιμασία A μετρά τα επίπεδα της ορμόνης α στο αίμα και η δοκιμασία B τα επίπεδα της ορμόνης β στο αίμα. Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται τα ποσοστά των ορθώς θετικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων κάθε δοκιμασίας για διαφορετικές τιμές των επιπέδων των μετρούμενων ορμονών.

Δοκιμασία A		
Τιμή (mg/dl)	Ποσοστό ορθώς θετικών	Ποσοστό ψευδώς θετικών
10	0,57	0,01
8	0,85	0,20
6	0,94	0,60

Δοκιμασία B		
Τιμή (mg/dl)	Ποσοστό ορθώς θετικών	Ποσοστό ψευδώς θετικών
7	0,46	0,10
5	0,75	0,30
3	0,84	0,70

- α) Υπολογίστε τις αντίστοιχες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας
- β) Χαράξτε τις αντίστοιχες καμπύλες ROC
- γ) Ποιά δοκιμασία είναι καλύτερη για τη διάγνωση της νόσου;
- δ) Ποιά τιμή της ορμόνης στην δοκιμασία που είναι καλύτερη θα επιλέγατε ως όριο για το διαχωρισμό ασθενών από τους υγιείς; Υπολογίστε το πηλίκο πιθανοφάνειας της δοκιμασίας για την τιμή αυτή.

4. Αν η πιθανότητα μίας γυναίκας με έντονη επιγαστραλγία να έχει παγκρεατίτιδα είναι 20% και το πηλίκο πιθανοφάνειας της δοκιμασίας αμυλάσης ορού για τη νόσο είναι 10, ποιά η πιθανότητα της γυναίκας αυτής να έχει παγκρεατίτιδα αν η συγκεκριμένη δοκιμασία αποβεί θετική (αν δηλ. βρεθούν υψηλά επίπεδα αμυλάσης στον ορό);

5. Έστω ότι η πιθανότητα μίας γυναίκας 45 ετών να έχει καρκίνο του μαστού είναι 0.8%. Αν μία γυναίκα έχει καρκίνο του μαστού, η πιθανότητα να έχει θετική μαστογραφία είναι 90%. Αν μία γυναίκα δεν έχει καρκίνο του μαστού, η πιθανότητα να έχει θετική μαστογραφία είναι 2%. Ποιά είναι η πιθανότητα γυναίκας 45 ετών με θετική μαστογραφία να πάσχει πραγματικά από καρκίνο του μαστού;

5^η Άσκηση Υποχρεωτική Επιλογής α. Διατροφική Επιδημιολογία

Πρώτο θέμα

(1) Στον πίνακα που ακολουθεί αναγράφονται ενδεχόμενα σφάλματα στην εκτίμηση των διατροφικών προσλήψεων. Για κάθε μία από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους συλλογής ατομικών διατροφικών δεδομένων σημειώστε αν το αντίστοιχο σφάλμα είναι περισσότερο (++) ή λιγότερο (+) πιθανό.

Σφάλματα	Ερωτηματολόγια ανάκλησης 24ώρου	Τήρηση διατροφικού ημερολογίου (με ζύγιση)	Τήρηση διατροφικού ημερολογίου (χωρίς ζύγιση)	Ερωτηματολό για συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων
εκτίμησης της συχνότητας κατανάλωσης				
εκτίμησης της ποσότητας που καταναλώνεται				
μνημονικής ανάκλησης λόγω εποχικής διακύμανση στην κατανάλωση τροφίμων				
λόγω τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών στο πλαίσιο της έρευνας συνεντευκτική				

(2) Έστω ότι οργανώνετε μία προοπτική μελέτη για τη διερεύνηση της σχέσης της διατροφής με τον καρκίνο του μαστού. Ποιά μέθοδο εκτίμησης διατροφικών προσλήψεων θα επιλέγατε. Συζητήστε τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα κάθε μεθόδου.

Δεύτερο θέμα

Πραγματοποιήθηκε μία έρευνα ασθενών-μαρτύρων για τη διερεύνηση της σχέσης της διατροφικής πρόσληψης λιπιδίων με την περιφερική αρτηριοπάθεια. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι μέσες ημερήσιες τιμές κατανάλωσης θρεπτικών μακρο-συστατικών και αιθυλικής αλκοόλης για την ομάδα των ασθενών και την ομάδα των μαρτύρων. Έστω ότι οι δύο αυτές ομάδες δεν είχαν διαφορές ως προς μη διατροφικούς παράγοντες κινδύνου για την περιφερική αρτηριοπάθεια.

	Ασθενείς	Μάρτυρες
Πρωτεΐνες (g)	60	70
Υδατάνθρακες (g)	180	200
Ακόρεστα λιπίδια (g)	80	90
Κορεσμένα λιπίδια (g)	30	30
Αιθυλική αλκοόλη (g)	10	20

(1) Υπολογίστε τη μέση ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη ανά ομάδα.

(2) Υπολογίστε το ποσοστό της ενεργειακής πρόσληψης από κάθε μακρο-συστατικό.

- (3) Με βάση τα αδρά δεδομένα του πίνακα, τί πιθανολογείτε για το ρόλο των κορεσμένων λιπιδίων στην ανάπτυξη περιφερικής αρτηριοπάθειας;
- (4) Ποιος παράγοντας μπορεί να επιδρά και να καλύπτει μια πραγματική θετική συσχέτιση μεταξύ κορεσμένων λιπιδίων και περιφερικής αρτηριοπάθειας;

Τρίτο θέμα

Σε έρευνα ασθενών-μαρτύρων που έγινε στον Ελληνικό πληθυσμό, εξετάστηκε η συσχέτιση διατροφικής πρόσληψης φλαβονοειδών (ουσιών με αντιοξειδωτική δράση που βρίσκονται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης) με τη στεφανιαία νόσο (*Eur J Clin Nutr* 2004;58:1643-8). Σχολιάστε τα αποτελέσματα σχετικά με τις φλαβαν-3-όλες με βάση τα δεδομένα των ακόλουθων πινάκων.

Κατανομή 329 ασθενών με στεφανιαία νόσο και 570 μαρτύρων ανά πεμπτημόριο πρόσληψης φλαβονοειδών.

	Πεμπτημόριο					Τιμή P*
	1 (κατώτερο)	2	3	4	5 (ανώτερο)	
Φλαβανόνες						
Ασθενείς	56	62	76	66	69	0.09
Μάρτυρες	123	117	106	113	111	
Διάμεση τιμή πεμπτημόριου (mg/ημέρα)	24.7	47.9	78.3	89.0	111.2	
Φλαβαν-3-όλες						
Ασθενείς	57	72	69	59	72	0.76
Μάρτυρες	123	111	106	122	108	
Διάμεση τιμή πεμπτημόριου (mg/ημέρα)	12.0	21.4	30.1	38.1	50.4	
Φλαβονόλες						
Ασθενείς	50	65	84	63	67	0.11
Μάρτυρες	130	116	96	116	112	
Διάμεση τιμή πεμπτημόριου (mg/ημέρα)	10.1	13.9	17.6	21.0	25.0	
Φλαβόνες						
Ασθενείς	63	66	61	68	71	0.27
Μάρτυρες	116	120	114	111	109	
Διάμεση τιμή πεμπτημόριου (mg/ημέρα)	0.2	0.3	0.6	0.9	1.5	
Ανθοκυανιδίνες						
Ασθενείς	67	61	90	64	47	0.23
Μάρτυρες	113	119	148	85	105	
Διάμεση τιμή πεμπτημόριου (mg/ημέρα)	2.4	9.2	22.9	56.4	64.9	
Ισοφλαβόνες						
Ασθενείς	65	76	61	57	70	0.55
Μάρτυρες	117	117	105	116	115	
Διάμεση τιμή πεμπτημόριου (mg/ημέρα)	0.01	0.06	0.12	0.27	0.93	
Ολικά φλαβονοειδή						
Ασθενείς	54	66	67	84	58	0.32
Μάρτυρες	126	114	112	96	122	
Διάμεση τιμή πεμπτημόριου (mg/ημέρα)	69.4	110.1	148.4	185.0	235.8	

* Τιμή P γραμμικής τάσης προτυπωμένη κατά ηλικία και φύλο

Τιμές σχετικού κινδύνου (odds ratios)* στεφανιαίας νόσου για αύξηση στην πρόσληψη κύριων κατηγοριών φλαβονοειδών κατά μία σταθερή απόκλιση.

Κατηγορίες φλαβονοειδών	Σχετικός κίνδυνος (Odds Ratio)*	95% διάστημα αξιοπιστίας*	Τιμή P*
Φλαβανόνες (ανά 35.5 mg/ημέρα)	1.12	0.96-1.38	0.13
Φλαβαν-3-όλες (ανά 20.8 mg/ημέρα)	0.76	0.59-0.97	0.03
Φλαβονόλες (ανά 5.9 mg/ημέρα)	1.01	0.84-1.21	0.95
Φλαβόνες (ανά 0.6 mg/ ημέρα)	1.07	0.91-1.26	0.39
Ανθοκυανιδίνες (ανά 31.9 mg/ημέρα)	0.86	0.72-1.03	0.10
Ισοφλαβόνες (ανά 0.6 mg/ημέρα)	0.92	0.78-1.08	0.31
Ολικά φλαβονοειδή (ανά 68.3 mg/ημέρα)	0.94	0.77-1.14	0.52

* από μοντέλα πολλαπλής λογαριθμικής εξάρτησης με έλεγχο για τη συγχυτική επίδραση των ακόλουθων παραγόντων: ηλικία, φύλο, τόπος διαμονής, έτη εκπαίδευσης, δείκτης μάζας σώματος, σωματική άσκηση, καπνισματικές συνήθειες, παρουσία υπέρτασης, συνολική ενεργειακή πρόσληψη, πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων, πρόσληψη ακόρεστων λιπιδίων, κατανάλωση οινοπνευματωδών, κατανάλωση καφέ και ταυτότητα του συνεντευκτή.

Τέταρτο θέμα

Ποιό ερευνητικό σχεδιασμό θα επιλέγατε για τη διερεύνηση κάθε μιας από τις ακόλουθες υποθέσεις; Σχολιάστε τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των εναλλακτικών προσεγγίσεων.

- (α) Σχέση κατανάλωσης πρωτεϊνών με τον καρκίνο του μαστού στους άνδρες
- (β) Σχέση κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου
- (γ) Σχέση πρόσληψης συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος με τη στεφανιαία νόσο.

Πέμπτο θέμα

Στο πλαίσιο ερευνητικού προγράμματος που διεξάγεται σε δέκα Ευρωπαϊκές χώρες, στην Ελλάδα συμμετείχαν 28.572 εθελοντές, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 25-86 ετών, από όλες τις Ελληνικές περιφέρειες κατά τη χρονική περίοδο 1994-1999. Η μελέτη είχε στόχο τη διερεύνηση του ρόλου της διατροφής και του τρόπου διαβίωσης στην αιτιολογία κακόηθων νεοπλασιών και άλλων χρόνιων νοσημάτων. Η συλλογή των βασικών δεδομένων περιλάμβανε τη σωματομετρική εξέταση των εθελοντών, τη μέτρηση αρτηριακής πίεσης, την αιμοληψία, την καταγραφή επιλογών διαβίωσης (π.χ. καπνισματικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα), κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών (τόπος διαμονής, μορφωτικό επίπεδο, επάγγελμα κλπ) ιατρικού και οικογενειακού ιστορικού καθώς και τη συμπλήρωση, μέσω συνέντευξης, εκτενούς ημι-ποσοτικού διατροφικού ερωτηματολογίου. Το 1997 ξεκίνησε η διαχρονική παρακολούθηση της υγείας των εθελοντών κατά την οποία καταγράφονται τα

νοσήματα που εμφάνισαν καθώς και οι θάνατοι (και αιτίες θανάτου) που σημειώθηκαν.

Στην υπό μελέτη δημοσίευση, διερευνήθηκε η ενδεχόμενη συμβολή της Μεσογειακής διατροφής στη μακροζωία. Ο τελικός υπό μελέτη πληθυσμός αποτελείται από 22.043 συμμετέχοντες στο πρόγραμμα ΕΠΙΚ της Ελλάδας (άνδρες και γυναίκες) και προέκυψε μετά την εξαίρεση των εθελοντών που ανέφεραν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδη διαβήτη και καρκίνου κατά την εισαγωγή τους στην έρευνα. Η προσήλωση στη Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε μέσω κλίμακας 10 σημείων, αντικατοπτρίζοντας τα 9 χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διατροφής (εύρος τιμών 0-9, με αύξηση της βαθμολογίας να υποδηλώνει μεγαλύτερη προσήλωση). Για την εκτίμηση της υπό εξέταση σχέσης χρησιμοποιήθηκε η στατιστική μέθοδος της πολλαπλής εξάρτησης αναλογικού κινδύνου (proportional hazards regression), με ταυτόχρονη διόρθωση για την ενδεχόμενη επίδραση συγχυτικών παραγόντων.

Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι η μεγαλύτερη προσήλωση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μείωση στη γενική θνησιμότητα. Συγκεκριμένα, για αύξηση δύο μονάδων στη σχετική κλίμακα ο σχετικός κίνδυνος βρέθηκε ίσος με 0,75 (95% όρια αξιοπιστίας: 0,64 – 0,87). Αρνητική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ της προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή και τόσο της στεφανιαίας θνησιμότητας όσο και της θνησιμότητας από κακοήθειες νεοπλασίες. Για αύξηση δύο μονάδων στη σχετική κλίμακα, ο σχετικός κίνδυνος βρέθηκε ίσος με 0,67 (95% όρια αξιοπιστίας: 0,47 – 0,94) για θάνατο από στεφανιαία νόσο και ίσος με 0,76 (95% όρια αξιοπιστίας: 0,59 – 0,98) για θάνατο από καρκίνο.

(Τροποποιημένο από NEJM 2003; 348: 2599-2608)

(1) α) Ποια είναι η υπόθεση που διερευνάται στη δημοσίευση αυτή;
β) Ποιος είναι ο παράγοντας έκθεσης και ποιο είναι το «τελικό συμβάν» (endpoint) που επιθυμούν να συσχετίσουν οι ερευνητές;

(2) α) Τί είδους επιδημιολογική μελέτη είναι αυτή ;
β) Περιγράψτε τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που εξετάζεται.
γ) Πώς έγινε η καταγραφή της πληροφορίας για τον παράγοντα έκθεσης;
δ) Ποιά συνοπτική έκφραση της διατροφικής έκθεσης χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων; Ποιά τα πλεονεκτήματα της έκφρασης αυτής;

(3) Ποιοι παράγοντες, εκτός του βασικού υπό εξέταση παράγοντα έκθεσης, πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ανάλυση των στοιχείων και γιατί;

(4) Αναφέρεται ότι δεν ήταν δυνατή η καταγραφή της κατάστασης της υγείας 1823 ατόμων. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης;

(5) Ερμηνεύστε τα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων και σχολιάστε τη στατιστική τους σημαντικότητα.

5^η Άσκηση Υποχρεωτική Επιλογής β. Μοριακή Επιδημιολογία

Εισαγωγή

Η χρόνια Ηπατίτιδα C αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας με παγκόσμιο επιπολασμό 2%, ενώ συνδέεται και με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης ήπατος ή ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Οι νουκλεοτιδικές αλληλουχίες του γονιδιώματος του ιού της Ηπατίτιδας C (Hepatitis C virus, HCV) ταξινομούνται σε 6 κύριες ομάδες που χαρακτηρίζονται ως γονότυποι (1-6) (Simmonds *et al*, 1993, Simmonds *et al*, 1995, Simmonds *et al*, 2005). Οι γονότυποι ταξινομούνται περαιτέρω σε υποομάδες που ονομάζονται υπότυποι και απεικονίζονται με χαρακτήρες του λατινικού αλφάβητου (1a, 1b, 1c, κλπ) (Simmonds *et al*, 2005). Η διασπορά των γονότυπων HCV παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Για παράδειγμα οι 1b και 1a κυριαρχούν στην Ευρώπη, ο 1b και 1a στην Ιαπωνία και στις ΗΠΑ, αντίστοιχα, ενώ στην Αφρική έχουν βρεθεί πλήθος διαφορετικών γονότυπων.

Σε ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα C, η πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία διαφέρει σημαντικά ανάλογα με τον γονότυπο του HCV. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα ανταπόκρισης στη θεραπεία κυμαίνονται σε ποσοστά 40-50%, περίπου, για ασθενείς που έχουν μολυνθεί με γονότυπους 1, 4, ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι σημαντικά υψηλότερα (70-80%) σε ασθενείς με γονότυπους 2 και 3.

Περιγραφή

Δίνονται 12 αλληλουχίες του ιού της Ηπατίτιδας C μήκους 331 νουκλεοτιδίων που αντιστοιχούν σε τμήμα της περιοχής του γονιδιώματος που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη NS5B (θέσεις 679-1009 της περιοχής NS5B από την αλληλουχία αναφοράς H77¹). Οι αλληλουχίες έχουν ληφθεί κατόπιν απομόνωσης του ιικού RNA από πλάσμα, αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής του RNA σε cDNA (RT), πολλαπλασιασμού του στόχου με αντίδραση αλυσιδωτής πολυμεράσης (PCR) και στη συνέχεια ταυτοποίηση νουκλεοτιδικής αλληλουχίας. Οι 7 αλληλουχίες απομονώθηκαν από 5 πρόσφατα περιστατικά Ηπατίτιδας C (anti-HCV+) που ταυτοποιήθηκαν σε διάστημα 6 μηνών (από Μάιο μέχρι Οκτώβριο του 1993), σε μονάδα αιμοκάθαρσης Νοσοκομείου (Katsoulidou *et al*, 1999). Οι υπόλοιπες 2 αλληλουχίες απομονώθηκαν από παλιότερα περιστατικά χρόνιας Ηπατίτιδας C στην ίδια ομάδα αιμοκάθαρσης. Σε όλους τους παραπάνω ασθενείς βρέθηκαν ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA. Στους ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα C βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ενζύμων (τρανσαμινάσες).

Οι υπόλοιπες 5 αλληλουχίες απομονώθηκαν από διαφορετικούς ασθενείς με χρόνια Ηπατίτιδα C που παρακολουθούνται σε διαφορετικά Νοσοκομεία στην Ελλάδα. Όλοι οι ασθενείς είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα HCV-RNA και 2 από αυτούς είχαν και αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών.

¹ Η αλληλουχία αναφοράς είναι διαθέσιμη στη βάση δεδομένων νουκλεοτιδικών και πρωτεϊνικών αλληλουχιών National Center for Biotechnology Information, NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

6^η Άσκηση

6. Αναζήτηση βιοιατρικής βιβλιογραφίας μέσω της βάσης δεδομένων PubMed

Η βιβλιογραφική αναζήτηση θα πραγματοποιηθεί κατ' οίκον από τους φοιτητές και θα αφορά επιδημιολογικό θέμα. Θα παραδοθεί στη γραμματεία των φοιτητών.

Στο πρόγραμμα διαλέξεων περιλαμβάνεται διάλεξη προπαρασκευαστική για την άσκηση αυτή. Στο πλαίσιο της διάλεξης, οι φοιτητές θα ενημερωθούν για τον τρόπο αναζήτησης της βιοιατρικής βιβλιογραφίας μέσω της βάσης δεδομένων PubMed και θα μπορέσουν να απαντήσουν σε ερωτήματα όπως αυτά που παρατίθενται στη συνέχεια.

Θέμα πρώτο

Η αναζήτηση μέσω PubMed πραγματοποιείται: α) στο πλήρες κείμενο της δημοσίευσης, β) στην περίληψη, γ) στον τίτλο, την περίληψη και τους συγγραφείς, δ) στον τίτλο, την περίληψη, τους συγγραφείς, τις επικεφαλίδες Medical Subject Headings (MeSH) και επιπλέον χαρακτηριστικά της μελέτης, ή ε) αν δεν υπάρχει περίληψη, στο πλήρες κείμενο και τις επικεφαλίδες MeSH

Θέμα δεύτερο

1. Ποιά είναι η διαφορά στη μεθοδολογία της αναζήτησης όταν χρησιμοποιούμε τις λέξεις κλειδιά HCV prevention και "HCV prevention";
2. Πότε αναμένετε τα αποτελέσματα της αναζήτησης να είναι περισσότερα όταν χρησιμοποιήσουμε τις λέξεις κλειδιά με ή χωρίς το "AND";
3. Πώς μπορούμε να αναζητήσουμε συστηματικές ανασκοπήσεις μέσω PubMed;
4. Πώς μπορούμε να περιορίσουμε μια αναζήτηση που έχει πραγματοποιηθεί σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα δημοσίευσης;

Θέμα τρίτο

1. Πώς μπορούμε να αναζητήσουμε τις δημοσιεύσεις ενός συγκεκριμένου συγγραφέα (αναφέρετε δύο τρόπους);
2. Πώς μπορούμε να συνδυάσουμε αναζήτηση στα πεδία συγγραφέα και περιοδικού;
3. Μπορεί η αναζήτηση να γίνει με το λογικό τελεστή "AND" (π.χ. James J AND science);
4. Πώς μπορούμε να συνδυάσουμε αποτελέσματα αναζητήσεων PubMed;

Θέμα τέταρτο

1. Πώς μπορεί να γίνει βιβλιογραφική αναζήτηση στις ενότητες AIDS ή CANCER; Αναφέρετε 2 τρόπους
2. Πώς μπορούμε να πραγματοποιήσουμε αναζητήσεις μόνο σε κλινικές μελέτες ή μόνο σε συστηματικές ανασκοπήσεις;
3. Πώς μπορούμε να βρούμε τα άρθρα από μια αναζήτηση για τα οποία υπάρχει ελεύθερη πλήρης πρόσβαση;
4. Πώς μπορούμε να αλλάξουμε τον προβολή των αποτελεσμάτων ώστε να εμφανίζονται οι περιλήψεις των άρθρων;

Θέμα πέμπτο

1. Πώς μπορούμε να αποθηκεύσουμε τα αποτελέσματα της αναζήτησης και να δημιουργήσουμε ειδοποίηση email για όλα τα νέα άρθρα σχετικά με το θέμα μας;
2. Αναφέρετε δύο τρόπους αποθήκευσης των αποτελεσμάτων εκτός από την ειδοποίηση email

3. Πώς μπορούμε να αποθηκεύσουμε τα αποτελέσματα της αναζήτησης για εισαγωγή τους σε συστήματα αυτόματης διαχείρισης βιβλιογραφίας (EndNote);

Ερωτήσεις

1. Στοιχίση των υπό μελέτη αλληλουχιών DNA με τις αντίστοιχες αλληλουχίες αναφοράς γνωστού γονότυπου HCV.
2. Κατασκευή φυλογενετικού δένδρου με το πρόγραμμα PHYLIP.
3. Εκτίμηση γονότυπων HCV μέσω του φυλογενετικού δένδρου.
4. Τι παρατηρείτε;
5. Ποιος είναι ο υπότυπος των υπό μελέτη αλληλουχιών;
6. Περιγράψτε τις ομοιότητες και τις διαφορές στο τρόπο ομαδοποίησης των αλληλουχιών από την Ελλάδα. Τι παρατηρείτε; Υπάρχουν διαφορές στον τρόπο ομαδοποίησης των αλληλουχιών;
7. Τι συμπεράσματα προκύπτουν για το τρόπο διασποράς της επιδημίας της Ηπατίτιδας C;
8. Αναφέρετε τυχόν εξηγήσεις για τις παρατηρούμενες διαφορές στο τρόπο διασποράς.
9. Συζήτηση.

Βιβλιογραφία

Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol.* 1993;74:2391-9.

Simmonds P, Smith DB, McOmish F, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS, Holmes EC. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol.* 1994;75:1053-61.

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005;42(4):962-73.

Katsoulidou A, Paraskevis D, Kalapothaki V, Arvanitis D, Karayiannis P, Hadjiconstantiou V, Hatzakis A. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit. Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1188-94.