

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND  
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT

**Retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide  
kandlustestid pereloome eas noortele - tänased võimalused ja seisukohad maailmas**

Bakalaureusetöö

12 EAP

Eliise Lall

Juhendajad

prof Maris Laan, PhD

Bio- ja Siirdemeditsiini Instituut, Meditsiinivaldkond

kaasprof. Kristiina Rull, MD, PhD

Kliinilise Meditsiini Instituut ja Bio- ja Siirdemeditsiini Instituut, Meditsiinivaldkond

kaasprof. Mare Ainsaar, PhD

Ühiskonnateaduste Instituut, Sotsiaalvaldkond

TARTU 2021

## INFOLEHT

### **“Retessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestid pereloome eas noortele- tänased võimalused ja seisukohad maailmas”**

Kandlustest on sõeluuring, mille käigus on võimalik tuvastada, kas pealtnäha terve inimene on haigusseoselise geenivariandi kandja. Haigusseoseline geenivariant võib kombinatsioonis teiselt vanemalt päritud geenivariandiga põhjustada rasket pärilikku harvikaigust, mis põhjustab tulevase lapse elukvaliteedi halvenemist. Antud bakalaureusetöö esimeseks eesmärgiks on anda kirjanduse ülevaade retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestide põhimõtetest ning kaardistada praegu olemasolevad ja rakendatavad kandlustestide programmid maailmas. Teine eesmärk on koostada sotsioloogiline uuring ning selle põhjal selgitada välja, kuidas suhtuvad Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavad pereloome eas noored kandlustestidesse ja millised on nende arvamused.

Märksõnad: kandlustest, kandja, autosomaal retsessiivne haigus, X- liiteline haigus  
CERCS kood: B220 Geneetika, tsütogeneetika; B790 Kliiniline geneetika

### **“Preconception carrier screening in individuals of reproductive age- today’s opportunities and opinions in the world”**

Preconception carrier screening is a screening test to determine if a healthy person is a carrier of a mutated allele. Mutated allele, in combination with other mutated allele inherited from other parent, can cause severe hereditary disease, which causes deterioration in future child’s quality of life. The aim of this bachelor’s thesis is to provide a review of the principles of preconception carrier screening and to map currently existing and implemented programs in the world. The second aim is to conduct a sociological survey to find out what attitudes and opinions do people of reproductive age in University of Tartu have towards preconception carrier screening.

Keywords: preconception carrier screening, carrier, autosomal recessive disease, X- linked disease

CERCS code: B220 Genetics, cytogenetics; B790 Clinical genetics

## SISUKORD

SISUKORD	3
KASUTATUD LÜHENDID	5
SISSEJUHATUS	7
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	8
1.1. Kandlustestid	8
1.1.1. Kandlustestide ajalugu	8
1.1.2. Testi läbiviimine	9
1.1.3. Kes on kandja?	10
1.1.4. Testitulemused	10
1.1.5. Kandlustest sõeluuringuna	12
1.2. Autosomaalsed retsessiivsed haigused	12
1.2.1. Näited AR haigustest	13
1.3. X-liitelised haigused	17
1.3.1. Näited X-liitelistest haigustest	18
1.4. Kandja edasised võimalused	20
1.5. Kandlustestid Eestis	21
1.6. Näiteid riiklikest programmidest	22
1.6.1. Iisrael	22
1.6.2. Saudi Araabia	24
1.6.3. Küpros	25
1.7. Kommertspaneele pakkuvad firmad maailmas	26
1.7.1. Austraalia pilootprojekt Mackenzie's mission	27
1.7.2. Dor Yeshorim programm	28
1.8. Sotsiaalsed ja eetilised aspektid	29
1.9. Ekspertide arvamus	32
1.10. Üldise elanikkonna arvamus ja eelistused testi pakkumisel	33
2. EKSPERIMENTAALOSA	36
2.1. Töö eesmärgid	36
2.2. Materjal ja meetodika	36
2.2.1. Uuringu disain	36
2.2.2. Uuringusse kutsutute valim	37

2.2.3. Küsitluse ankeet	38
2.2.4. Andmeanalüüs	39
2.3. Tulemused	40
2.3.1. Uuringusse kaasatute vastamismäär	40
2.3.2. Uuringus osalenute sotsiodemograafiline üldprofiil	41
2.3.3. Pereloom e as noorte varasemad kokkupuuted raskete pärilike haiguste ning kandlustestidega	44
2.3.4. Pereloom e as noorte hoiakud kandlustestide suhtes	46
2.3.5. Kandlustestide läbiviimise ja tulemustest teavitamisega seotud aspektid	52
2.4. Arutelu	56
2.4.1. Küsimustikule vastamine	57
2.4.2. Uuringu tugevused ja kitsaskohad	58
2.4.3. Olemasolevad ja rakendatavad kandlustestide programmid maailmas	58
2.4.4. Tulevikuvaated ja kandlustestide perspektiiv Eestis	59
KOKKUVÕTE	60
SUMMARY	61
KASUTATUD KIRJANDUS	63
KASUTATUD VEEBIAADRESSID	73
LISAD	76
Lisa 1. Kandlustesti pakkuvad firmad	76
Lisa 2. Küsimustiku infoleht	85
Lisa 3. Küsimustik	86
Lisa 4. Kutse uuringusse	98
LIHTLITSENTS	99

## KASUTATUD LÜHENDID

**ACMG-** Ameerika Ühendriikide meditsiinigeneetika ja genoomika kolledž (ingl *American College of Medical Genetics*)

**ACOG-** Ameerika Ühendriikide sünnitusarstide ja günekoloogide kolledž (ingl *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

**AR-** autosomaalne retsessiivne haigus (ingl *autosomal recessive disorder*)

**BT-** beeta talasseemia (ingl *beta thalassemia*)

**BRC<sub>A2</sub>**- rinnavähi geen 2 (ingl *breast cancer 2*)

**CBAVD-** kaasasündinud bilateraalne *vas deferens-i* puudumine (ingl *congenital bilateral absence of vas deferens*)

**CF-** tsüstiline fibroos (ingl *cystic fibrosis*)

**CFTR-** tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeen (ingl *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

**DMD-** duchenne lihasedüstroofia (ingl *duchenne muscular dystrophy*)

**DMD-** düstrofiini geen (ingl *dystrophin gene*)

**DTC-** otse tarbijale suunatud (ingl *direct to consumer*)

**FDA-** Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiameti (ingl *The United States Food and Drug Administration*)

**FMRI-** fragiilse X vaimse mahajäämuse geen (ingl *fragile X mental retardation*)

**FXS-** fragiilse X sündroom (ingl *fragile X syndrome*)

**F8-** hüübimisfaktor VIII geen (ingl *coagulation factor VIII*)

**F9-** hüübimisfaktor IX geenil (ingl *coagulation factor IX*).

**HBB-** hemoglobiini subühik beeta geen (ingl *hemoglobin subunit beta*)

**HbA-** hemoglobiin A (ingl *hemoglobin A*)

**HbS-** hemoglobiin S (ingl *hemoglobin S*)

**HEMA-** hemofiilia A (ingl *hemophilia A*)

**HEMB-** hemofiilia B (ingl *hemophilia B*)

**HEXA-** heksoosaminidaas A geen (ingl *hexosaminidase A*)

**ISCED-** rahvusvaheline ühtne hariduse liigitus (ingl *International Standard Classification of Education*)

**IVF-** kehaväline viljastamine (ingl *in vitro fertilization*)

**NGS-** järgmise põlvkonna sekveneerimine (ingl *next generation sequencing*)

**OECD-** majanduskoostöö ja Arengu Organisatsioon (ingl *Organization for Economic Co-operation and Development*)

**PGT-M-** implantatsioonieelne geneetiline testimine monogeensete haiguste suhtes (ingl *preimplantation genetic testing for monogenic disorders*)

**SA-** sirprakuline aneemia (ingl *sickle cell anemia*)

**SMA-** spinaalne lihaskatroofia (ingl *spinal muscular atrophy*)

**SMN-** motoneuroni ellujäämisgeen (ingl *motor neuron survival gene*)

**SNV-** ühenukleotiidne geneetiline variant (ingl *single nucleotide variant*)

**TSD-** tay sachs haigus (ingl *tay-sachs disease*)

**XL-** X-liiteline haigus (ingl *X-linked disease*)

## SISSEJUHATUS

Tihti ei ole inimesed teadlikud, et nad on mõne raske päriliku harvikaigust põhjustada võiva geenivariandi kandjad, kuna peres ei ole teadaolevalt neid haiguseid esinenud (Nijmeijer *et al.*, 2019). Paraku saadakse sellest sageli teada alles peale haige lapse sünni ning selliste haiguste jaoks kahjuks ravi tänapäeval veel puudub või on ääretult kallis. Retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestide abil saab tuvastada, kas pealtnäha terve inimene on ühe või mitme haigusseoselise geenivariandi kandja (McGowan *et al.*, 2013). Kui mõlemal vanemal on sama haigusseoseline geenivariant, on autosomaalse retsessiivse pärandumise puhul 25% tõenäosus haige lapse sünniks (Gulani ja Weiler, 2020). X-liitelise pärandumise korral, kui ema on X-kromsoomil asuva haigusseoselise geenivariandi kandja, on 25% tõenäosus saada haige poeg. (X-linked recessive inheritance, i.a).

Kandlustesti eesmärk on informeerida paare, võimaldades neil teha autonoomseid ja teadlikke reproduktiivseid valikuid, sealhulgas soovi korral ennetada raske päriliku haigusega lapse sünni (Zlotogora, 2019). Kui selgub, et inimene on haigusseoselise geenivariandi kandja ja tal on suurenenud risk haige lapse sünniks, on edasisi võimalusi mitmeid, näiteks loomulikult rasestumine ja sellele järgnev sünnieelne diagnostika (Sünnieelne diagnostika, i.a) või kehaväline viljastamine implantatsioonieelse geneetilise diagnostika või doonor sperma- või munarakkudega (Wang & Sauer, 2006).

Antud bakalaureusetöö kirjanduse ülevaates kirjeldatakse retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestide ja nende põhimõtteid. Antakse ülevaade kandlustestide ajaloost ja praegu olemasolevatest ja rakendatavatest kandlustestidest maailmas. Töö üldeesmärgiks on koostada sotsioloogiline uuring ning selle põhjal selgitada välja Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavate pereloomu eas noorte suhtumine ning arvamused kandlustestidesse. Uuring viiakse läbi kasutades kvantitatiivset uurimismeetodit, kus andmeid kogutakse struktureeritud küsimustikega, ollakse huvitatud põhjuslikest seostest ning lõpptulemusena soovitakse saada üldistavad andmed (Õunapuu, 2014).

Käesolev bakalaureusetöö on tehtud Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudis inimese geneetika uurimisgrupis.

## 1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 1.1. Kandlustestid

Kandlustestiks nimetatakse haruldaste pärilike haiguste geenivariantide kandluse sõeluuringut (ingl *preconception carrier screening*). Sõeluuring on uuring, mis on mõeldud tervetele, ilma kaebuste ja sümptomiteta inimestele haiguse varaseks avastamiseks (Sõeluuring, i.a). Sõeluuringu läbiviimist nimetatakse ka skriinimiseks. Kandlustest on sõeluuring, mille abil on võimalik tuvastada, kas terve inimene on ühe või mitme haigusseoselise geenivariandi kandja (McGowan *et al.*, 2013). Tihti ei ole inimesed teadlikud, et nad on mõne raske päriliku harvikaigust põhjustada võiva geenivariandi kandjad. Harvikaigus on raske haruldane haigus, mille esinemissagedus on väiksem kui 5 : 10000 inimese kohta (Harvikaiguste arengukava, 2014). Enamasti saadakse sellest teada alles peale haige lapse sünni. Raskete pärilike harvikaiguste jaoks on ravi sageli väga kallis või tänapäeval veel puudub. Kandlustesti eesmärk on informeerida paare, võimaldades neil teha autonoomseid ja teadlikke reproduktiivseid valikuid, sealhulgas soovi korral ennetada raske päriliku haigusega lapse sünni (Zlotogora, 2019). Üks viise on välja selgitada haigusseoseliste geenivariantide kandlus, et seda pere planeerimisel arvestada ning vajaduse korral kasutada tänapäeva meditsiinis kättesaadavaid nii sünnieelse diagnostika kui ka mõnedel juhtudel embrüoselektiooni võimalusi. Tänapäeval pakutakse kandlustestide paneele paljuski erafirmade poolt, kus testisoovijal tuleb selle eest ise maksta (Henneman *et al.*, 2016). Samuti pakutakse populatsioonipõhist testimist ja lisaks sellele on olemas ka riiklikud programmid.

#### 1.1.1. Kandlustestide ajalugu

Esimesi kandlusteste tutvustati 1970. aastatel, eesmärgiga võimaldada inimestel teada saada nende võimalustest oma tulevastele lastele haigusseoseline geenivariant edasi kanda (Kraft *et al.*, 2019). Tollal oli võimalik testida ainult hemoglobiнопaatiid (beeta talasseemia ning sirprakuline aneemia) ja Tay-Sachs-i haigust, kuna nende haiguste puhul on kandja verenäitajad erinevad terve inimese näitajatest (Delatycki *et al.*, 2019). Algselt olid kandlustestid suunatud etnilistele rühmadele, kelle seas on teatud haiguste esinemissagedus kõrgem või inimestele, kellel on peres varasemalt harvikaigusi esinenud (Bajaj ja Gross 2014). Näiteks esineb beeta-talasseemiat rohkem Vahemere ümbruses elavate rahvaste seas (De Sanctis *et al.*, 2017) ning sirprakulist aneemiat afroameeriklaste seas (Solovieff *et al.*, 2012). 1971. aastal loodi Ameerika Ühendriikides kandlustestide programm ennetamaks Tay-Sachsi haigust aškenazi juutide seas (Zlotogora *et al.*, 2015).

Peale 1989. aastat, kui identifitseeriti geen, mis on seotud tsüstilise fibroosi (CF) tekkega, muutus CF-i kandlustesti paneel kättesaadavaks ning 1990. aastate lõpuks jõuti ühisele konsensusele, et CF-i kandlustesti tuleks pakkuda kõigile soovijatele (Ionnau *et al.*, 2014). Ameerika Ühendriikide sünnitusarstide ja günekoloogide kolledž (ingl *American College of Obstetricians and Gynecologists- ACOG*) ja Ameerika Ühendriikide meditsiinigeneetika ja genoomika kolledž (ingl *American College of Medical Genetics- ACMG*) soovitasid, et CF-i skriinimist tuleb pakkuda kõigile aškenazi juutidele ning Kaukaasia päritolu inimestele, samuti tuleb CF skriinimine muuta kättesaadavaks kõigile inimestele olenemata nende päritolust. 2001. aastal sai USA-s CF-ist esimene haigus, mida soovitati rutiinseks skriinimiseks. (Lazarin *et al.*, 2013)

Uued tehnoloogiad, nagu järgmise põlvkonna sekveneerimine (ingl *Next Generation Sequencing- NGS*), võimaldavad kandlustesti paneelidesse kaasata aina rohkem haiguseid ning neid kõiki hõlpsasti üheaegselt testida (Kraft *et al.*, 2019). Kui varasemalt oli võimalik testida levinumaid mutatsioone, siis NGS-i abil saab tuvastada ka väga haruldasi mutatsioone (Delatycki *et al.*, 2019). Tänu sellele on olemas paneele, kus on võimalik skriinida sadu erinevaid haiguseid, seda palju kiiremini ning odavamalt hinnaga (van der Hout *et al.*, 2016). Sellist skriinimist nimetatakse laiendatud/universaalseks kandlustestiks (ingl *expanded carrier screening*), see võimaldab testi teha kõigil inimestel, sõltumata nende päritolust ning see on laialdaselt kättesaadav (Henneman *et al.*, 2016). Inimesed on muutunud kandlustestide suhtes teadlikumaks ning viimase kümne aasta jooksul on testide pakkumine ning nende tegemine pereloomes olevate inimeste hulgas pidevas tõusutrendis.

### **1.1.2. Testi läbiviimine**

Idealis viiakse kandlustest läbi enne rasestumist, kuna see annab laiemad valikuvõimalused (raseduse vältimine või rasestumine tänapäevaste reproduktiivtehnoloogia võimaluste abil). Kuigi kandlustesti on võimalik teha ka raseduse ajal, on valikuvariante vähem ning otsus raseduse jätkamise või katkestamise osas tuleb langetada lühikese aja jooksul. (Kraft *et al.*, 2019).

Tavaliselt on geneetikalabori kodulehel kõigile kättesaadav info kandlustesti kohta või on tehtud brošüürid, mida jagatakse tervishoiuteenuse pakkujatele patsientide informeerimiseks.

Kui patsiendid soovivad rohkem ning detailsemat infot kandlustesti kohta, suunatakse nad kliinilise geneetiku konsultatsioonile. (Delatycki *et al.*, 2019) Kandlustesti saab teha nii individuaalselt kui paarina. Partnerit, kellel on suurema tõenäosusega haigusseoseline geenialleel, testitakse tavaliselt esimesena. Kui selgub, et esimesena testitud osapool on kandja, tuleb testida ka tema partnerit ja vajadusel suunata paar geneetilisele nõustamisele nende tulevaste valikute osas. (Rink *et al.*, 2017) Juhul, kui esimesena testitud inimene ei ole kandja, pole vajalik ka tema partnerit testida.

Kandlustest teostatakse pärilikkuse materjali ehk DNA analüüsil, mis on saadud kas vere- või süljeproovist (McGowan *et al.*, 2013). Tervishoiuteenuse pakkuja võtab vajaminevad analüüsid ning saadab need otse laborisse, kus eraldatakse DNA ja seejärel detekteeritakse, kas ja millistes geenides esineb mutatsioone. Teine võimalus on teha test ilma meedikuhahenduseta, selleks tuleb endale koju tellida testi tegemise komplekt, ise analüüs võtta ja see saata geneetika laborisse uuringule. (Delatycki *et al.*, 2019)

### **1.1.3. Kes on kandja?**

Kandja on inimene, kellel on olemas haigusseoseline geenivariant ehk mutantne alleel, kuid sümptomid ei avaldu või avalduvad väga vähesel määral (Carrier, i.a). Kandja võib alleeli edasi kanda oma lapsele, kellel võivad sümptomid avalduda kombinatsioonis teiselt vanemalt päritud geenivariandiga (Zlotogora, 2018). Kui paar on sama mutatsiooni kandja ja neil on suurenenud risk raske päriliku haigusega lapse sünniks, kutsutakse neid “kandja-paariks”. Kui inimene on mõne mutantse alleeli kandja, on ka tema perel kõrgem risk olla sama alleeli kandja, seetõttu on oluline, et kandja informeeriks pereliikmeid nende kõrgenenud riskist ning võimalusel suunaks neid kandlustesti tegema. (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017)

### **1.1.4. Testitulemused**

Kandlustesti tegemisel on testitulemus positiivne või negatiivne, mõnikord võib tulemus olla ka valepositiivne või valenegatiivne (vt tabel 1). Positiivse tulemuse korral on inimesel mutatsioon teatud geenis, mida testitakse. Negatiivse tulemuse puhul ei tuvastata mutatsiooni testitavas geenis. Iga geneetilise testiga kaasneb väike võimalus, et testitulemus on ebatäpne. Valepositiivne tähendab, et testi tulemus oli positiivne, kuid tegelikult inimesel mutantset

geenialleeli ei ole. Valenegatiivse tulemuse puhul on inimesel mutante geenialleel olemas, kuid test oli negatiivne. (What do the results of genetic tests mean, 2020)

Tabel. 1 Kandlustesti tulemused

<b>Testitulemus</b>	<b>Patsiendil on mutantne geenialleel</b>	<b>Patsiendil ei ole mutantset geenialleeli</b>
<b>Positiivne</b>	Korrektne tulemus	Valepositiivne
<b>Negatiivne</b>	Valenegatiivne	Korrektne tulemus

Testitulemuste puhul on võimalik, et tulemusi arutatakse mõlema osapoollega individuaalselt (mõlemad osapooled saavad oma kandluse kohta teada) või paaripõhiselt, ehk et tulemusi arutatakse paariga ainult juhul, kui nad on mõlemad kandjad ja neil on suurem risk saada haige laps (Henneman *et al.*, 2016). Holtkamp *et al.*, viisid 2016. aastal Hollandi juudi kogukonnas läbi uuringu, millest selgus, et 46% eelistaksid teada saada paaripõhiseid tulemusi ning 39% sooviks enda kohta rohkem teada saada ja tahaks individuaalseid tulemusi.

Lazarin *et al.*, 2013. aasta uuringus skriiniti kokku 23453 naist ja haigusi, mida testiti, oli kandlustesti paneelis kokku 108 ning ~24% naistest kandis üht mutantset alleeli ja ~5,2% testitute oli kahe või enama haiguse kandja. Populatsioonigeneetikud on juba pikka aega teadnud, et iga inimene kannab keskmiselt 4–5 retsessiivset letaalset alleeli (Scott *et al.*, 2010). Arvatakse, et üldpopulatsioonis on ühel kuni kahel paaril sajast (1–2 : 100) suur risk saada raske päriliku retsessiivse haigusega laps (Henneman *et al.*, 2016).

Kraft *et al.*, 2018. aasta uuringus loeti kandlustesti tulemus negatiivseks, kui patsiendi genoom sekveneeriti ning selle tulemus näitas, et indiviidil on vähem kui 25% tõenäosus saada laps, kellel on raske pärilik haigus. Sinna hulka kuulusid indiviidid või paarid, kus mõlemad osapooled olid testitud, kuid ei olnud sama autosomaalse retsessiivse (AR) mutantse geenialleeli kandjad või testiti ainult naist. Samuti loeti tulemus negatiivseks, kui kummalgi paarilisel ei tuvastatud autosomaalset dominantset sekundaarleidu ja naispartner ei olnud ühegi X- liitelise (XL) haiguse kandja. Positiivne tulemus tähendas, et mõlemad partnerid olid sama AR haiguse kandjad, kummalgi partneritest esines sekundaarne patogeenne juhuleid autosomaalse dominantse avaldumisega geenis või naispartner oli XL haigusseoselise geenivariandikandja. (Kraft *et al.*, 2018)

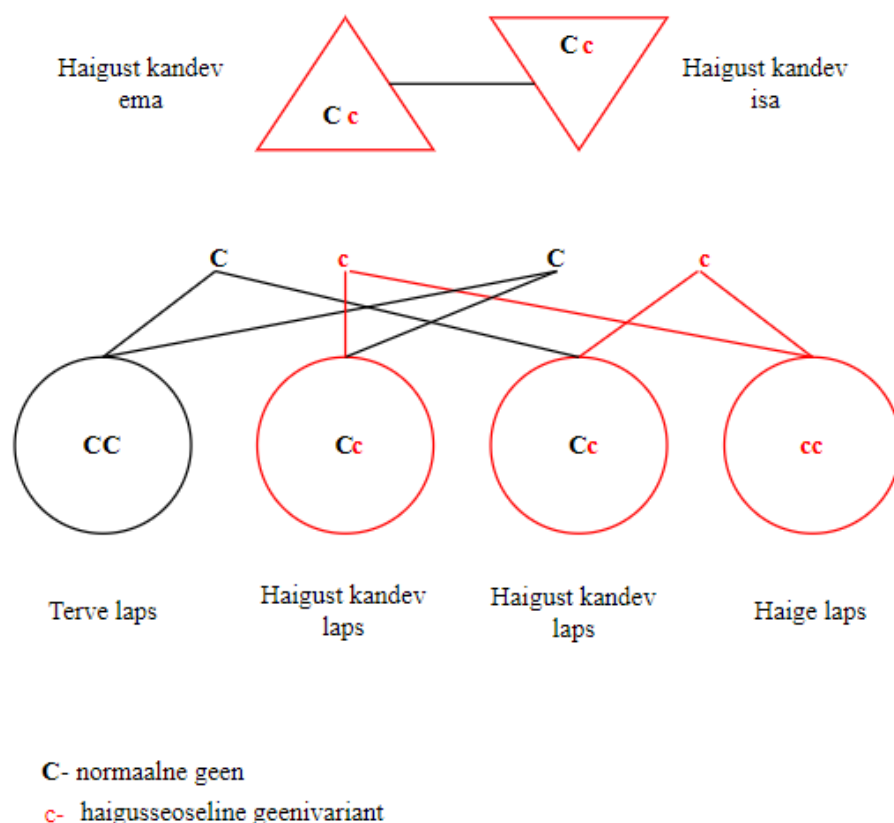
### **1.1.5. Kandlustest sõeluuringuna**

Geneetiline sõeluuring on tervishoiuteenus, mida pakutakse spetsiifiliste populatsioonide asümptomaatilistele inimestele, tänu millele on võimalik tuvastada pärilik haigus varases staadiumis või anda riskihinnang haiguse edasikandumise kohta tulevastele järglastele. Geneetilise skriinimise peamisteks eesmärkideks on haiguste ennetamine või selle varajane ravi ning pereplaneerimine. (Andermann ja Blancquaert, 2010) Kandlustest on üks osa geneetilistest sõeluuringutest ja selle abil on võimalik tuvastada, kas terve inimene on ühe või mitme haigusseoselise geenivariandi kandja (McGowan *et al.*, 2013). Kandlustesti peamisteks eesmärkideks on teavitada vanemaid võimalusest saada raske päriliku haigusega laps ning informeerida tulevasi vanemaid teadlikest reproduktiiv valikutest (Zlotogora 2019).

### **1.2. Autosomaalsed retsessiivsed haigused**

EURODIS-i andmetel on 3,5 %–5,9 % kogu populatsioonist mõjutatud harvikaiguste poolt (What is a rare disease, 2020) ning suurema osa nendest moodustavad AR haigused. Enamik nendest haigustest ei mõjuta ainult indiviidi enda tervist ja elukvaliteeti, vaid ka tema pere oma (Lew *et al.*, 2012). Pered, kus juba kasvab haige laps, peavad tihti toime tulema vaimse ja finantsilise stressiga ning seetõttu välditakse olukorda, kus perre sünniks teine laps sama haigusega (Goudie *et al.*, 2014)

Inimesel on ühest geenist kaks koopiat, millest üks on pärit isalt ja teine emalt. Geenides võivad toimuda väikesed muudatused, mis geeni normaalset tööd ei mõjuta. Selliseid muudatusi kutsutakse ühenukleotiidseteks geneetilisteks variantideks (ingl *single nucleotide variant*- SNV) (What are single nucleotide polymorphisms, 2020). Muutuseid, mis mõjutavad geeni tööd ning võivad viia haiguse tekkeni, nimetatakse haigusseoselisteks geenivariantideks ja ajalooliselt ka mutatsioonideks. Selleks, et autosomaalne retsessiivne haigus indiviidil avalduks, peavad geeni mõlemad koopiad olema mutantsed. Kui mõlemad vanemad on haigusseoselise geenivariandi kandjad, on 25% tõenäosus, et laps on terve, 25% tõenäosus, et laps on haige ja 50% tõenäosus, et laps on samuti kandja (vt joonis 1). (Gulani ja Weiler, 2020)



Joonis 1. Autosomaalne retsessiivne pärilikkus

### 1.2.1. Näited AR haigustest

#### Tsüstiline fibroos

Tsüstiline fibroos (ingl *cystic fibrosis*, CF) on multisüsteemne AR haigus, mille põhjustavad mutatsioonid CF-i transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*), mille tulemusel muutub düsfunktsionaalseks CTRF valk. (Al Sinani *et al.*, 2018). Kloriidioonide transport on häiritud ja tekib viskoosne sekreet, mis põhjustab kopsudes hingamisteede ummistust ning bakterite hulga suurenemist, tekivad põletikud ja hingamispuudulikkus (About Cystic Fibrosis, i.a). Lisaks sellele esineb CF-i patsientidel pankrease eksokriinne puudulikkus ja suurenenud kloriidioonide hulk higis (Moor *et al.*, 2013). Meestel, kellel on CF, on kaasasündinud bilateraalne *vas deferens-i* puudumine (ingl *congenital bilateral absence of vas deferens*, CBAVD), mis võib puberteedijärgselt põhjustada obstruktiivset azoospermiat. *CFTR* geeni haigusseoseliste geenivariantide testimine on aastakümneid kuulunud obstruktiivse azoospermiaga viljatute meeste kliinilise käsitluse juhendisse just seetõttu, et ennetada haiguse edasikandmist lapsele

juhul, kui paar otsustab teha kunstlikku viljastamist enda sperma- ja munarakkudega. (*Bieniek et al., 2021*)

CF on kõige sagedamini geneetiliselt päritav haigus valge rassi seas (1 : 2500 elussünni kohta) (*Davies et al., 2007*). Eestis on CF-i keskmine esinemissagedus 1 : 7500 elussünni kohta (*Moor et al., 2013*). 1950. aastal oli CF-i keskmine elulemus paar kuud, tänapäeval on see 40 eluaastat või rohkemgi (*Naehrig et al., 2017*). Hetkel ei eksisteeri ravimit, mis võimaldaks inimese täiesti terveks ravida, kuid on erinevaid ravivõimalusi sümptomite leevendamiseks ja raskemate komplikatsioonide ärahoidmiseks. Näiteks kasutatakse antibiootikume hingamisteede infektsioonide raviks ja puhastatakse rutiinselt hingamisteid viskoosset sekreedist. On olemas erinevad ravimeid, mis aitavad viskoosset sekreeti vedeldada, muutes selle välja köhimise lihtsamaks ning samuti on oluline infektsioonide vältimiseks ennast vaksineerida. (About Cystic Fibrosis, i.a)

### **Spinaalne lihasatroofia**

Spinaalne lihasatroofia (ingl *Spinal muscular atrophy*, SMA) on AR haigus, mis mõjutab seljaaju eessarve motoorseid neuroneid. Selle tagajärjel toimub seljaaju närvirakkude järkjärguline kahjustumine ning sellest tulenevalt üha süvenev skeletilihaste atroofia, samuti on sümptomiteks piiratud liikumisvõime, hingamispuudulikkus, söömis- ja neelamisprobleemid. SMA fenotüüp sõltub motoneuroni ellujäämisgeenidest (ingl survival moto neuron, *SMN*), mis asuvad SMA regioonis ning eksisteerivad telomeerse (*SMN1*) ja tsentromeerse (*SMN2*) vormina. (Kolb ja Kissel, 2015)

Umbes 95% SMA juhtudest on põhjustatud 7. eksoni homosügtoose deletsiooni või mutatsiooni tõttu *SMN1* geenis (*Al Dakhoul, 2017*). Nii *SMN1* kui *SMN2* on võimelised tootma SMN valku, kuid *SMN1* deletsiooni korral ei suuda *SMN2* seda täielikult kompenseerida, kuna suuremal osal *SMN2* transkriptidel puudub 7. ekson ja tulemuseks on kärbitud, vähem stabiilne SMN valk (*Kashima et al., 2007*; *Lefebvre et al., 1995*). Haiguse avaldumise aeg ning tüüp (tüüp 1–4) on korrelatsioonis *SMN2* geeni koopiaarvuga- kui neid on kolm või rohkem, siis avaldub haigus hiljem ning palju kergemal kujul (*Feldkotter et al., 2002*). SMA esinemissagedus on 1:10000 elussünni kohta (*Al Dakhoul, 2017*). See tähendab, et Eestis sünnib iga aasta 1–2 last, kellel on SMA diagnoos. Olenevalt SMA tüübist sõltub haiguse avaldumise aeg ning elulemus, tüüp 1 SMA on kõige raskem, see avaldub esimese

kuue elukuu jooksul ning selle korral on elulemus kuni 2 eluaastat. Teised vormid (2–4) on leebemad, avalduvad hiljem ning elulemus on palju kõrgem. (Spinal Muscular Atrophy, i.a)

On olemas geeniteraapial põhinevad ravimid, näiteks nagu Zolgensma, kus asendatakse defektne või puuduolev SMN1 geen uuega (Mendell *et al.*, 2017) ja Nusinersen (Finkel *et al.*, 2017), mille puhul kasutatakse antisense oligonukleotiidide SMN2 geeni splaissimiseks, see aitab rohkem toota SMN valku, mis on vajalik motoneuronite normaalseks tööks. Tegu on võrdlemisi uute ravimitega ning paraku on need enamikele inimestele kättesaamatud oma meeletult kalli hinna tõttu. (Spinal Muscular Atrophy, i.a)

### **Tay-Sachsi haigus**

Tay-Sachsi haigus (ingl *Tay-Sachs disease*, TSD) on AR haigus, mis on põhjustatud mutatsiooni tõttu heksoosaminidaas A geenis (ingl hexosaminidase A, *HEXA*), mis kodeerib ensüümi  $\beta$ -heksoosaminidaas A. Selle ensüümi defitsiidi tõttu tekib gangliosiidide akumulatsioon ning neid pole võimalik enam närvirakkude lüsoosoomides lagundada. (Solovyeva *et al.*, 2018)

TSD-d esineb kolme erinevat vormi- imikueas avalduv, noores eas avalduv ning hilisemas elus/ täiskasvanu eas avalduv (Lew *et al.*, 2015; Tay Sachs Disease, 2017). Kõige sagedasem on imikueas avalduv TSD, üldjuhul avaldub haigus 3–6 elukuu jooksul ning esmasteks sümptomiteks on kerge lihasnõrkus ja tõmblused, akustiline ülitundlikkus, hiljem tekivad kõne- ja vaimsed häired, järkjärguline nägemise kadu, taandareng varasemalt omandatud oskuste osas (nt istumine ja roomamine), kuulmise kadu, krambid ning neelamisraskused (Jarnes Utz *et al.*, 2017; Tay Sachs Disease, 2017). Enamik selliseid TSD patsiente ei ela kauem kui 4 eluaastat ning tihti on suremise põhjuseks kopsupõletikust tingitud komplikatsioonid (Solovyeva *et al.*, 2018). TSD on sagedamini esinev ažkenasi juutide seas (esinemissagedus 1 : 3500) (Rozenberg ja da Veiga Pereira, 2001), kuid teistes populatsioonides on selle haiguse esinemissagedus 1 : 320000 elussünnikohta (Lew *et al.*, 2015). Hetkel põhineb TSD ravi ainult sümptomite leevendamisel- kõne- ja füsioteraapia, rohud krambihoogude vastu, nasogastraalsond toitmiseks ning antibiootikumid infektsioonide vastu. Saavutamaks terapeutilist efekti TSD ravis, on vaja puuduoleva ensüümi, HexA, olemasolu kesknärvi süsteemis, praegu arendatakse geeniteraapia meetodeid, kasutades

viraalseid vektoreid cDNA transpordiks, mis kodeeriks  $\alpha$  ja  $\beta$  HexA subühiku geene (Solovyeva *et al.*, 2018).

### **Beeta talasseemia**

Beeta talasseemia (ingl *Beta thalassaemia*, BT) on AR verehaigus, mis on põhjustatud mutatsiooni tõttu 11. kromosoomil asuvas hemoglobiini subühiku beeta geenis (ingl hemoglobin subunit beta, *HBB*) mille tõttu väheneb (beeta+) või puudub täielikult (beeta0)  $\beta$ -globiini ahela süntees. Tavaline hemoglobiin (HbA) on tetrameer ning koosneb kahest  $\alpha$ -globiini ja kahest  $\beta$ -globiini ahelast, BT puhul jäävad  $\alpha$  ahelad ilma paariliseta, seonduvad  $\gamma$ -globiini või  $\delta$ -globiini ahelatega või hoopis kuhjuvad ning sadenevad välja luuüdi erütrotsüütides, selle tulemusena tekivad ebanormaalsed globiini molekulid ja tekib aneemia. (Galanello ja Origa, 2010)

Peamiselt esineb BT kahe vormina- keskmine ja raske ning olenevalt vormist sõltub haiguse avaldumise aeg ning sümptomite tõsidus. Keskmise vormi puhul avaldub BT üldiselt hilisemas elus ning patsient vajab vähem või ei vaja üldse vereülekandeid. Rasket vormi teatakse ka kui Cooley aneemia, see avaldub 6–24 elukuu jooksul, puudub erütropoes, tekivad kasvuhäired ja arengupeatus, nahk ning silmavalged muutuvad kollakaks võib tekkida ka põrna ja maksa suurenemine. Kuna raske talasseemia vormi puhul tehakse patsientidele tihti vereülekandeid, hakkab regulaarse transfusiooni tõttu raud elundites kuhjuma ja võib tekkida sekundaarne hemokromatoos. Paraku lõpeb raske vorm tihti hemokromatoosist tingitud südameprobleemide tõttu surmaga enne 30-ndat eluaastat. (Muncie ja Campbell, 2009)

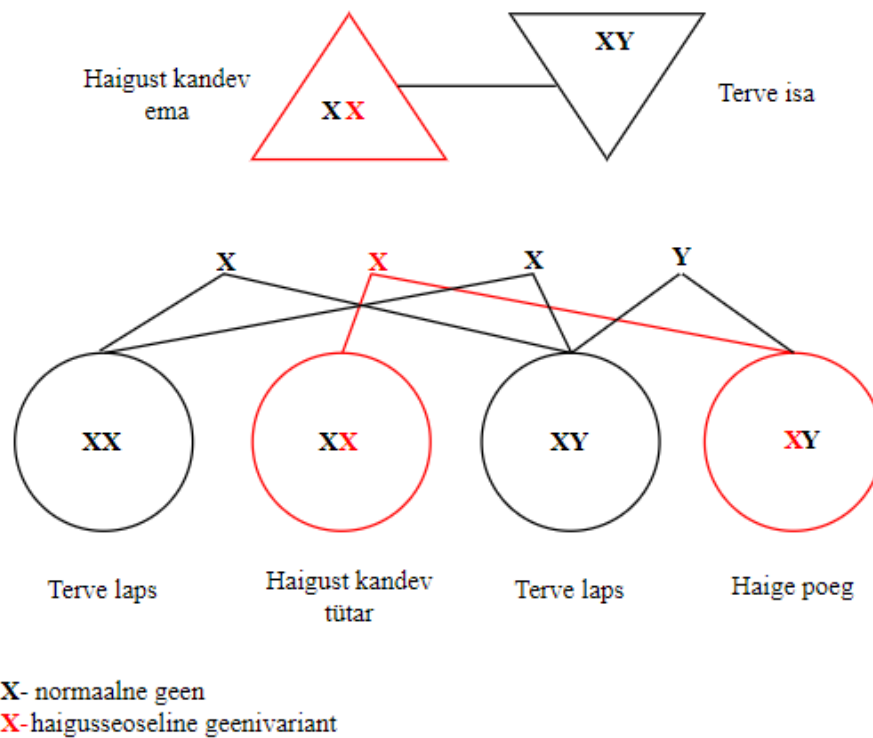
Haiguse esinemissagedus maailmas on ligikaudu 1 : 100000 elussünni kohta (Galanello ja Origa, 2010). Praegune peamine ravi on punaliblede vereülekanDED ja sellest tingituna liigse raua eemaldamine kehast ravimitega. Ühe ravivõimalusena saab kasutada allogeenset vereloome tüvirakkude transplantatsiooni, kuid probleemi valmistab graft-versus host haigus ning teised toksilised kõrvalmõjud mis raviga kaasnevad. Seda tehakse ainult noortele patsientidele, kellel on identse koesobivuse antigeeniga õde või vend doonor. (Fibach ja Rachmilewitz, 2017)

## **Sirprakuline aneemia**

Sirprakuline aneemia (ingl *sickle cell anemia*, SA) on AR haigus, kus on toimunud homosügootne mutatsioon beeta globiini geenis (*HBB*). HbA on tetrameer ning koosneb kahest  $\alpha$ -globiinist ja kahest  $\beta$ -globiinist, SA puhul asendab hemoglobiin S (HbS) mõlemad  $\beta$ -globiiniid, madalatel hapniku kontsentratsioonidel HbS polümeriseerub ning põhjustab erütrotsüütide muutumist sirbi-kujuliseks (Kjellander *et al.*, 2015). Sirbikujulised erütrotsüüdid on kleepuvad, jäigad ning tihti ummistavad väiksemaid veresooni, tuues kaasa hulga erinevaid probleeme, samuti on need hapramad ning keha peab tootma vereliblesid rohkem kui tavaliselt. SA avaldub enamasti esimese eluaasta jooksul, sageli umbes 6. elukuu ajal ja progresseerub järgnevate kuude ning aastatega (Quinn, 2013). Haigust iseloomustab hemolüüs, krooniline aneemia, ägedad valuepisoodid, vastuvõtlikkus infektsioonidele, verevarustuse häired, käte ja jalgade paistetus ning trombide teke, lõpuks kaasneb haigusega progresseeruv organite halvenemine (Kjellander *et al.*, 2015). SA esinemissagedus on populatsiooniti varieeruv, kuid keskmiselt on see 1–5 : 10000 inimese kohta (ORPHA:232). SA patsientide keskmine elulemus on 42–47 eluaastat. SA ravina saab kasutada tüviraku- või luuüdi siirdamist, kuid nende protseduuride kõrge riski tõttu viiakse neid läbi väga harva. Selleks, et patsiendi elukvaliteeti tõsta on olemas mitmeid ravimeid, mis leevendavad valu ja aitavad vältida haigusega seotud tüsistusi- antibiootikumid, vereülekanne, hemodialüüs. (Sickle cell disease, 2019).

### **1.3. X-liitelised haigused**

Meestel on ainult üks X-kromosoom ning selle saavad nad oma emalt. XL pärilikkus esineb siis, kui ema on X-kromosoomil asuva haigusseoselise geenivariandi kandja. Sellisel juhul on perel 25% tõenäosus saada haige poeg, 25% tõenäosus saada kandjast tütar ning 50% tõenäosus saada terve laps (vt joonis 2). Kui perre sünnib tütar, siis haigus ei avaldu. Kui mees on kandja ja saab lapse terve naisega, on kõik pojad terved, kuid kõik tütreid kandjad. (X- linked recessive inheritance, i.a)



Joonis 2. X-liiteline pärilikkus.

### 1.3.1. Näited X-liitelistest haigustest

#### Fragiilse X sündroom

Fragiilse X-i sündroom (ingl *Fragile X syndrome*, FXS) on XL dominantne haigus ning kõige sagedasem päriliku intellektuaalse puude vorm. Haigus tekib, kui fragiilse X vaimse mahajäämuse geenis (ingl *fragile X mental retardation*, *FMRI*) toimub trinukleotiidse CGG järjestuste suurenemine üle normi piiri, mistõttu muutub *FMRI* inaktiivseks. (Lozano *et al.*, 2016) Üldjuhul on tervel inimesel ligikaudu 6–40 CGG järjestust, kuid täismutatsiooni korral ulatub see korduste arv üle 200 (Puusepp *et al.*, 2008). Täismutatsioon toob kaasa *FMRI* geeni metülatsiooni, mille tulemuseks on FMR valgu transkriptsiooni pärssimine ning valgu taseme langus ajus. FXS-iga kaasneb piklik nägu, eemalehoidvad kõrvad, paindlikud sõrmed, silmapaistev lõualuu, vaimse arengu mahajäämus, hüperaktiivsus ning meestel makroorhidism ehk suuremunandilisus (Lozano *et al.*, 2016). FXS-i esinemissagedus varieerub maailmas suuresti, kuid meeste hulgas on see umbes 1 : 7000 ja naiste hulgas 1 : 11000 ning naistel avalduvad sümptomid kergemalt kui meestel (Hunter *et al.*, 2014). Uuringu kohaselt on keskmine aeg FXS-i diagnoos panemiseks poisslastele 35–37. elukuu

jooksul ning tütarlastele umbes 42. elukuu jooksul (Bailey *et al.*, 2009). Enamuste FXS-i patsientide keskmine eluiga on üldiselt nagu tavainimestel ning elatakse aktiivset elu, kuid esineb ka patsiente, kelle tervis on kehvem ja neil on kaasuvaid tervisemuresid. Tehakse kliinilisi katseid erinevate ravimitega, kuid hetkel pole ükski veel heakskiidetud. Seega kasutatakse sümptomite, näiteks vaimse arengu mahajäämuse ja hüperaktiivsuse, leevendamiseks kõne- ja füsioterapeutide ning psühholoogide abi. (Protic *et al.*, 2019)

### **Hemofilia A ja B**

Hemofilia A ja B (ingl *Hemophilia A, B*- HEMA, HEMB) on XL retsessiivsed vere hüübimissüsteemi haigused. HEMA on põhjustatud mutatsioonide tõttu hüübimisfaktor VIII geenil (ingl coagulation factor VIII, *F8*) ja HEMB mutatsioonide tõttu hüübimisfaktor IX geenil (ingl coagulation factor IX, *F9*). Mutatsioonide tõttu on puudu hüübimisfaktor VIII-st (HEMA) või hüübimisfaktor IX-st (HEMB) (Franchini ja Manucci, 2012). Haigus esineb erinevate vormidena, olenevalt hüübimisfaktori tasemest veres- kerge vormi puhul on patsiendil 5–50%, keskmise vormi puhul 1–5% ja raske vormi puhul vähem kui 1% normaalsest hüübimisfaktori kogusest (Hemophilia, 2020). Raske vormi puhul esineb verevalumite teket, verd uriinis või väljaheites, iseeneslike verejooksu teket, palju sinikaid, paistetust ning valu liigestes. HEMA esinemissagedus meeste seas on 1 : 5000 (Franchini ja Manucci, 2012). HEMB esineb harvemini ning selle esinemissagedus meeste seas on 1 : 25000 (Hemophilia B, 2018). Üldjuhul diagnoositakse haigus esimese eluaasta jooksul- raske vormi puhul esimestel elukuudel, kuid kerge vormi puhul võib patsient diagnoosi saada alles täiskasvanueas. Tüsistuste ennetamiseks on võimalik teha intravenoosseid VIII või IX hüübimisfaktori kontsentraadi süste, mis aitavad asendada defektset hüübimisfaktorit. (Hemophilia, 2020)

On juba tehtud mõningaid edukaid katsetusi geeniteraapiaga, kasutades adeno-assotsieerunud viirusvektoreid, mille abil viiakse hüübimisfaktori geen patsiendi maksarakkudesse, et seal toota hüübimisfaktorit (Rangarajan *et al.*, 2017). 1960. aastal elas HEMA-t põdev patsient keskmiselt 23 aastaseks, kuid tänapäeval on elulemus peaaegu normaalne (Street *et al.*, 2008).

### **Duchenne lihasdüstroofia**

Duchenne lihasdüstroofia (ingl *Duchenne muscular dystrophy*, DMD) on XL retsessiivne haigus ja kõige sagedamini esinev lihasdüstroofia vorm, mis on põhjustatud mutatsioonide

tõttu düstrofiini geenis (ingl dystrophin, *DMD*) (Duan *et al.*, 2021). *DMD* geen on teadaolevalt inimese genomis kõige suurem geen ning kodeerib valku nimega düstrofiin (Nowak ja Davies, 2004). Düstrofiin asub skeleti- ja südamelihaskoe tsütoplasmaatilisel plasmamembraanil ja ühendab tsütoskeletti ekstratsellulaarse maatriksiga, see aitab ära hoida membraanikahjustusi lihaskokkutõmbel. *DMD* puhul on düstrofiin puudub ning kui toimub lihaskontraktsioon, tekivad membraani väikesed rebendid,  $Ca^{2+}$  ioonid liiguvad lihaskoe sisse ning kõrge  $Ca^{2+}$  tase aktiveerib proteaasid, mis lõhustavad olulisi valke ning lõpuks hävitavad lihaskoe. (Lovering *et al.*, 2005).

Haiguse esinemissagedus meeste seas on 1 : 3500 (Nowak ja Davies, 2004). Enamasti pannakse haiguse diagnoos lastele vanuses 2–4 eluaastat, kui ilmnevad esimesed sümptomid – hiline motoorne areng, varvastel kõndimine säärelihaste lühenemise tõttu, Goweri sümptom (käte abil maast tõusmine või käte abil kõndimine). Teisteks sümptomiteks on progresseeruv lihasnõrkus, kõndimisvõime kadu teismeeas ja kardiomiopaatia. *DMD* elulemus on 20–40 eluaastat ja peamine surma põhjus on südame- või hingamispuudulikkus. (Duan *et al.*, 2021)

Sümptomite leevendamiseks ja haiguse süvenemise aeglustamiseks kasutatakse füsio- ja kõneteraapiat, ortopeedilist ravi, neuro- ja pulmonoloogide abi ning erinevaid ravimeid (Duan *et al.*, 2021). Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiameti (ingl *The United States Food and Drug Administration* - FDA) poolt on heakskiidu saanud neli süstitavat geeniteraapial põhinevat ravimit ja üks tabletkujul ravim - eteplirsen (firma Exondys 51, 51. eksoni skipping), golodirsen (firma Vyondys 53, 53. eksoni skipping), viltolarsen (firma Viltepso, 53. eksoni skipping), casimersen (firma Amondys 45, 45. eksoni skipping) ja emflaza, mis on glükokortikoidravim (What are the new drugs for Duchenne muscular dystrophy, 2021). Need ravimid on väga kallid ning sobivad haigusvormi puhul, kus on konkreetne pikem deletsioon *DMD* geenis.

#### **1.4. Kandja edasised võimalused**

Kui selgub, et last saada soovival paaril on kõrge risk raske päriliku haigusega lapse sünniks, on edasisi võimalusi lapse saamiseks mitmeid. Üheks variandiks on loomulikult teel rasedustamine ning sellele järgnev sünnieelne diagnostika (amniotsenteesi või koorionbiopsia abil saadud loote materjali testimine), mille käigus on võimalik tuvastada, kas loode võib olla haigusseoselise geenivariandi kandja või mitte. Kui selgub, et loode on haige, on Eesti

seadusandluse järgi meditsiinilistel näidustustel lubatud raseduse katkestamine 21. rasedusnädala lõpuni. (Sünnieelne diagnostika, i.a)

Teiseks võimaluseks on kehaväline viljastamine (ingl *in vitro fertilization*- IVF). IVF-i puhul on tegemist laboritingimustes munaraku viljastamisega seemnerakkudega. IVF-i tegemisel on võimalik kasutada terve doonori sperma- või munarakke. Kui paar otsustab teha IVF-i enda seemne- ja munarakkudega, on võimalus kasutada implantatsioonieelset geneetilist diagnostikat (ingl *preimplantation genetic testing for monogenic disorders*- PGT-M), mille eesmärk on tuvastada embrüol haigusseoselise geenivariandi olemasolu või puudumist. Kui laboritingimustes on munarakkude viljastamine toimunud, kontrollitakse embrüoid ning ainult terved embrüod siirdatakse emakasse. (Wang ja Sauer, 2006)

Lisaks eelpool mainitud võimalustele, võivad mõned inimesed pidada 25% tõenäosust saada haige laps liiga kõrgeks ja seega otsustatakse bioloogilisi lapsi üldse mitte saada. Inimesed, kes mingil põhjusel bioloogilisi lapsi ei saa või ei taha, on võimalus ka lapsendada. (De Wert *et al.*, 2021)

Mõnes kultuuris, kus kandlustesti fookus on suunatud partneri valimisele, on partneri vahetamine haige lapse sünni ennetamiseks üks võimalus (Plantinga *et al.*, 2016). Osad inimesed aktsepteerivad fakti, et on võimalus saada haige laps ning valmistavad end selleks ette.

### **1.5. Kandlustestid Eestis**

Infot Eestis pakutavate kandlustestide kohta leiti kasutades Google-i otsingumootorit. Teadaolevalt vahendab praegu Eestis kandlustesti programme 3 asutust- Elite erakliinik ja Asper Biogene Tartus ning Loote ultraheliskriining Tallinnas (vt tabel 2). Paneelide suurused on varieeruvad ning sellest sõltuvalt erinevad ka hinnad.

Tabel 2. Kandlustestid Eestis

Teenuse-pakkuja	Testifirma	Paneel	Haigus; geen	Hind (ühele inimesele)	Koduleht
Elite kliinik	Igenomix	CGT Bank	34; 34	575 eurot	<a href="http://www.elit">http://www.elit</a>
		CGT Plus	352; 306	650 eurot	<a href="http://ekliinik.ee/elite">ekliinik.ee/elite</a>
		CGT Exome	>1600; 1577	1000 eurot	<a href="http://viljastamine/genetiilise-sobi-vuse-test/">viljastamine/genetiilise-sobi-vuse-test/</a>
Loote ultraheli-skriining	Natera	Horizon 274	275; 274	1100 eurot	<a href="https://www.ultaraheli.ee/et/hinnakiri?product_id=129">https://www.ultaraheli.ee/et/hinnakiri?product_id=129</a>
Asper Biogene	Illumina	TrueSight One	550 geeni	859 eurot	<a href="https://www.asperbio.com/asper-reprogenetics/carrier-testing">https://www.asperbio.com/asper-reprogenetics/carrier-testing</a>

## 1.6. Näiteid riiklikest programmidest

### 1.6.1. Iisrael

1980. aastal lõi Iisraeli terviseministeerium riikliku programmi tuvastamiseks ning ennetamiseks sünnidefekte (ingl *National Program for the Detection and Prevention of Birth Defects*) ning see hõlmas sünnieelset ja vastsündinu skriinimist ning ka geneetilist testimist kõrge riskiga rahvastele. Esimeste kandlustestidena rakendati biokeemilist TSD testimist ning hemoglobiini elektroforeesi talasseemiate tuvastamiseks, kusjuure mõlema haiguse esinemissagedus on tänu sellele kõvasti langenud (Singer ja Sagi-Dain, 2020). Iisraeli CF-i kandlustesti paneel hõlmab endas ainult 22 mutatsiooni tuvastamist *CFTR* geenis. Tänu sellele on CF-i esinemissagedus

rohkem kui poole võrra vähenenud- 1990. aastal oli Iisraelis haiguse esinemissagedus 100 000 elaniku kohta 14,5 ning 2011. aastal 6. (Zlotogora *et al.*, 2015; Zlotogora ja Israeli, 2009).

Iisraelis on tänapäevalgi väga populaarsed sugulusabielud, näiteks Põhja Iisraeli araabide seas on sugulusabielusid 24,4%. Majanduskoostöö ja Arengu Organisatsiooni (OECD) riikidest on Iisraelis kõige suurem sündimuskordaja naise kohta (3,04) (OECD kodulehekülg, 2019) ning Iisraeli siseselt on näiteks ultraortodokssete juutide sündimuskordaja 6,9. Kõrgete sündimuskordajate ning sugulusabielude tõttu levivad spetsiifilised autosomaalsed retsessiivsed geneetilised haigused teatud kogukondades laialdasemalt. (Singer ja Sagi-Dain, 2020)

Alates 2013. aastast on Iisraelis esimesena maailmas kasutusel riiklik kandlustestide programm, mis on riigi poolt täielikult hüvitatav. Kandlustesti paneeli on kaasatud haigused, mille kandjasagedus on 1 : 60 või kõrgem ja/või haiguse esinemissagedus on kõrgem kui 1 : 15000 elussünni kohta. (Zlotogora *et al.*, 2015) Programm on unikaalne, pakkudes tasuta CF-i, FXS-i ja SMA testi kogu populatsioonile ning samuti kohandatakse testitavaid haiguseid vastavalt usule, rahvusele ja päritolule (Zlotogora, 2014). Testi on võimalik teostada 13 riigihaigla geneetikalaboris ning neljas tervishoiuasutuses (Singer ja Sagi-Dain, 2020). Tegemist on individuaalse kandlustestiga, kus iga testitud inimene saab oma tulemustest teada. Esmalt testitakse naispartnerit (FXS-i tõttu) ning meespartnerit testitakse juhul, kui naine osutub kandjaks. (Zlotogora *et al.*, 2015)

Paarid, kes on sama harvikaiguse kandjad või kus naine on FXS-i kandja, suunatakse geneetilisele nõustamisele ja neil on võimalus teha sünnieelseid või loote diagnostilisi uuringuid, mis on rahastatud Iisraeli terviseministeeriumi poolt. Iisraeli seadus lubab rasedust katkestada olenemata gestatsiooniajast, kui lootel esineb raske letaalne geneetiline haigus või väärareng. Kergemate haiguste korral on lubatud raseduse katkestamine kuni 22+6 nädalal, kuid peale seda on võimalik rasedus katkestada ainult määratud komisjoni loaga, kes hindab loote seisundi tõsidust. (Singer ja Sagi-Dain, 2020)

2013. aasta lõpus oli Iisraelis 8 134 500 elanikku, kellest 6 104 500 olid juudid (75,1%), 1 420 300 moslemitest araablased (17,5%), 160 900 kristlastest araablased (2%) ja 134 00

druusid (1,6%). Riikliku programmi esimese aasta jooksul (01.02.2013–31.01.2014) testiti rohkem kui 62 000 indiviidi kogu Iisraeli populatsioonist ning arvatati kandjasagedused- CF 1:45; SMA 1:57; FXS 1:149. (Zlotogora *et al.*, 2015)

Nelja aasta jooksul (2014–2017) tehti Iisraelis kokku 246 908 SMA kandlustesti. Kokku oli 4650 (1,9%) inimest, kes osutusid SMA kandjaks, mis teeb haiguse esinemissageduseks 1:53. Iisraelis sünnib aastas keskmiselt 177 000 last, mis tähendab, et nelja aasta jooksul oleks pidanud SMA diagnoosi saama umbes 63 last. 266 paari, kus mõlemad osapooled oli SMA kandjad, soovisid läbida invasiivse sünnieelse diagnostika, mille käigus tuvastati 33 (12,4%) SMA diagnoosiga loodet ning rasedus katkestati. See, et ainult 12,4% oli haigeid looteid (AR pärilikkuse korral on 25% tõenäosus saada haige laps), annab aimu sellest, et osad kandja-paarid rasestusid PGT-M abil. Kokku sündis 2014–2017. aastal 27 SMA diagnoosiga last ehk 42,9% eeldatust ning 25/27 haiget last sündis perekonda, kus vanemad otsustasid kandlustesti mitte teha. (Singer ja Sagi-Dain, 2020)

Riikliku kandlustesti programmi edendamiseks on välja pakutud mõningaid soovitusi. Näiteks tuleks skriinida geenivariante, mis põhjustavad teatud populatsioonides raskeid pärilikke haiguseid, arvesse võtmata nende esinemissagedust (praegu kaasatakse ainult haigusi, mille esinemissagedus on 1 : 15000 või kandjasagedus 1 : 60). Iisraeli meditsiinigeneetikute ühing (ingl *the Assosiation of Israeli Medical Geneticists*) on soovitanud kaasata haigused, kus AR haiguse kandjasagedus on 1 : 100 või kõrgem. Selleks, et vähendada ärevust inimestes, võiks individuaalsete tulemuste asemel kasutusel olla paari-põhine testimine, kus tulemustest teavitatakse ainult siis, kui paaril on kõrgenenud risk haige lapse sünniks. Kuna kandlustestid on Iisraelis kasutusel juba aastakümneid ning seni on kõik inimesed saanud individuaalsed tulemused, oleks raske seda muudatust sisse viia. Selle asemel oleks oluline selgitada paari-põhise testimise eeliseid ning seda võimaldada soovijatele. Kuna Iisraelis teavitatakse konstantselt uutest geenivariantidest, mis põhjustavad raskeid pärilikke haigusi, tuleks kandlustesti paneeli uuendada vähemalt kord aastas. (Zlotogora, 2019)

### **1.6.2. Saudi Araabia**

Saudi Araabias esineb hemoglobiнопaatiad palju, lisaks sellele esinevad teatavad kultuuri omapärad- sugulusabielud, suured pered ning saadakse kõrges eas lapsi, mis võib kaasa aidata SA ja BT laialdasele levikule. Selleks, et vähendada tervishoiuasutuste ja verekeskuste

koormust, loodi 2004. aastal riiklik abielueelne kandlustesti programm *Healthy Marriage program*. (Memish ja Saeedi, 2011)

Abielueelse testimise peavad läbima kõik paarid enne abielu ning testimise järgselt, negatiivse tulemuse korral, saavad nad sertifikaadi, mis võimaldab neil abielluda. Positiivse tulemuse korral suunatakse paar edasi geneetilisele nõustamisele ning neile selgitakse kõiki võimalike riske, millega nad peavad arvestama, kui soovivad tulevikus siiski koos lapsi saada. Testi on võimalik teha 131 tervishoiuasutuses ning see on kõigile tasuta. (Gosadi, 2019)

Programmi esimese aasta jooksul oli näha, et nõustamisest ei olnud palju kasu, kuna 89,6% paaridest, kes olid kandjad, otsustasid siiski abielluda (Alhamdan *et al.*, 2007). Aastatel 2004–2009 otsustas 73% kandja-paaridest abielluda, kuid 27% paaridest seda ei teinud. Kokkuvõttes on abielueelsete kandlustestide ja nõustamise tulemusena märkimisväärselt vähenenud riskiabiellude arv ja järgnevate kümnendite jooksul võib see kaasa aidata rasketest pärilikest haigustest tingitud tervishoiukoormuse vähenemisele. (Memish ja Saeedi, 2011)

### **1.6.3. Küpros**

Küprosel on BT kandja umbes üks inimene kaheksast ning see on üks kõrgemaid maailmas. 1973. aastal loodi Küprosel esimene BT kandlustest ning see oli väga edukas- 1974. aastal oli BTS-i haigestunud laste arv 51 ja 1979. aastal oli ainult haigestunud 8 last. Kui 1980. aastate alguses muudeti testimine kohustuslikuks, langes haiguse esinemissagedus veelgi. 2002–2007 aastal ei sündinud Küprosel ühtegi BT haiget last. (Cousens *et al.*, 2010)

Alates 2011. aastast on lisaks hemoglobiнопaatiate testimisele kasutusel ka *Friedreich ataxia* kandlusprogramm ning need on mõlemad valitsuse poolt rahastatud (Delatycki *et al.*, 2020). Kui kreeka küproslased soovivad abielluda on neile hemoglobiнопaatiate kandlustesti tegemine kohustuslik ning saadakse vastav sertifikaat, mis tõestab testi tegemist (Cousens *et al.*, 2010). Kui selgub, et lootel on raske pärilik haigus on võimalik teha PGT-M, mis on osaliselt valitsuse poolt rahastatud. (Delatycki *et al.*, 2020)

## 1.7. Kommertspaneele pakuvad firmad maailmas

Sarnaselt Chokoshvili *et al.*, 2018 uuringule, kasutati antud bakalaureusetöös kandlustesti pakkujate leidmiseks Google-i otsingumootorit ja märksõnu: “(carrier OR preconception OR reproductive) AND (screening OR test OR testing) AND (buy OR purchase OR order)”. Teiseks tugineti varasemalt loetud artiklitele ning uuringutele ja vaadati, kas need firmad veel tegelevad ja pakuvad kandlusteste. Otsing tuvastas ka firmasid/kliinikuid, kes vahendasid mõne teise pakkuja testpaneeli ning neid ei kaasatud. Samuti ei kaasatud testi pakkujaid, kelle kodulehed puudus informatsioon testitavate haiguste või geenide kohta. Paljud firmad pakuvad eraldi ühe haiguse skriinimist, ka neid ei kaasatud. Kokku tuvastati 26 firmat, kelle kodulehel oli info kandlustestide kohta (vt tabel 3; lisa 1). Paneelide hulk ja suurus varieerub suuresti. Firmad on erinevates riikides, kuid ülekaalukalt kõige rohkem kandlustesti pakkujaid paikneb USA-s.

Kommertspaneele on võimalik tellida kas meediku vahendusel või otse tarbijale (ingl *direct to consumer*, DTC). Meediku vahendusel tellimine tähendab seda, et on tervishoiutöötaja määrab sobiva testi, tellib selle laborist, võtab patsiendilt vajalikud analüüsid ning selgitab kandlustesti tulemusi. DTC teenuse tellimine tähendab seda, et inimene saab ise interneti teel koju testimiseks mõeldud komplekti tellida ning selleks pole vaja arsti saatekirja või heakskiitu. (What is direct-to-consumer genetic testing, 2020)

Negatiivseks pooleks DTC testimise puhul on see, tarbijatel puuduvad tulemuste interpreteerimisel piisavad teadmised ning professionaalne tugi (Rowe ja Wright, 2020).

Tabel 3. Kokkuvõte kommertspaneele pakkuvatest firmadest

Riik	Firma	DTC	Meediku vahendusel	Geenid (min;max)	Haigused (min;max)
7	26	4	22	(3;1577)	(3; >1600 )

### 1.7.1. Austraalia pilootprojekt Mackenzie's mission

Aastal 2016 loodi Austraalia Genoomika Terviseliit (ingl *The Australian Genomics Health Alliance*), eesmärgiga tõestada genoomika integreerimise olulisust tervishoiuteenustega. Koostööd tehakse 80 asutusega, kuhu hulka kuuluvad Austraalia haiglad, teadusasutused, ülikoolid ning ka mõned rahvusvahelised partnerid. Üks projektidest, mida Austraalia Genoomika Terviseliit haldab on *Mackenzie's mission*. (Stark *et al.*, 2019)

*Mackenzie's mission* sai alguse Austraalias, kui pealtnäha täiesti terve laps sai 10 nädala vanuselt SMA diagnoosi, uudis tuli ootamatult, kuna kumbki vanem polnud teadlik oma kandjastaatusest ning perekonnas polnud ka teadaolevalt harvikaigusi esinenud. Paraku suri Mackenzie Casella 2017. aastal vaid 7 kuu ja 11 päeva vanuselt. Vanemad algatasid kampaania, mille eesmärk on muuta kandlustestid tavapäraseks, kättesaadavaks kõigile tulevastele lapsevanematele ja tõsta kandlustestide tegemise osas teadlikkust. (MacKenzie's Mission, i.a)

*Mackenzie's mission* pilootprojekti pikaajaline eesmärk on teha selgeks, kuidas tuleks kandlusteste pakkuda riikliku programmina ning võimaldada kõikidele Austraalia elanikele kandlusteste tasuta. Enne, kui on võimalik seda riikliku programmina teha, tuleb uurida inimeste arvamust testimise suhtes, psühholoogilisi aspekte ja eetilisi kaalutlusi. Samuti peab selgeks tegema, millist väljaõpet vajaksid meditsiinitöötajad, et nad oleksid kompetentsed testi pakkuma ning ka hiljem tulemusi arutama ja geneetilist nõustamist läbi viima. (MacKenzie's Mission kodulehekülg, 2019)

2018. aastal eraldas Austraalia Föderaalvalitsuse Meditsiiniuuringute Tuleviku Fond (ingl *Australian Federal Government Medical Research Future Fund*) 20 miljonit dollarit *Mackenzie's missioni* jaoks, tänu millele saab viia ellu pilootprojekti, mille käigus testitakse 10 tuhat paari, kes soovivad saada lapsi või kelle rasedus on väga varases staadiumis (MacKenzie's Mission, i.a). Kutse programmis osalemiseks saavad paarid kas perearstilt, ämmaemandalt, naistearstilt, geneetikult või viljatuskliinikust, omaalgatuslikult ei ole võimalik sellest projektist osa võtta (Mackenzie's Mission kodulehekülg, 2019).

Komiteesse, kes tegelesid testpaneeli koostamise ja geenide valimisega, kuulusid kliinilised geneetikud, geneetilised nõustajad, geneetiline patoloog, teadlased, naistearst, eetik ning Mackenzie ema (Kirk *et al.*, 2020). Testpaneeli koostamisel lähtuti mitmest kriteeriumist- haigus pidi olema lapseas avalduv, mõjutama või piirama patsiendi elukvaliteeti, samuti pidi geeni skriinimine olema tehniliselt võimalik ning geen pidi teadaolevalt olema geneetilise seisundi põhjustajaks. Geenid, mida kaasata, identifitseeriti OMIM andmebaasi ja teiste kandlustesti pakkujate paneelide kaudu. Esialgu võeti hindamisele 2397 geeni, mis on seotud AR ja XL haigusseisunditega ning kliiniliste geneetikute analüüs jagas geenid nelja kategooriasse: roheline- kaasata (991 geeni); punane- välja jätta (564 geeni); sinine- tuleb kontrollida geen-fenotüüp suhet (480 geeni); oranž- konsulteerida tuleb geeni valimise komiteega (355 geeni). 480 “sinisest” geenist 155 kaasati ning 325 jäeti välja geen-fenotüüp suhte ebapiisavate tõendite tõttu, 355 “oranžist” geenist 154 kaasati ja 201 otsustati välja jätta. Heterosügootsed rinnavähigeenid (ingl *breast cancer 2, BRCA2*) variandid on seotud mitmesuguste vähkide, eelkõige kõrge rinna- ja munasarjavähi riskiga ning kuna Mackenzie's mission keskendub eelkõige teadlikute reproduktiivotsuste langetamisele, otsustati see geen paneelist välja jätta. Lõpptulemusena kaasati *Mackenzie's mission* paneeli 1300 geeni, mis on seotud 750 haigusega. (Kirk *et al.*, 2020)

Suuremate kategooriate järgi on paneel jaotatud seitsmeteistkümneks: vaimupuudega sündroomid, vaimupuudeta sündroomid, mitokondriaalsed seisundid, lüsoosomide säilitamise häired, metaboolsed haigused, endokriinsed haigused, neuroloogilised haigused, nahahaigused, respiratoorsed haigused, immunoloogilised haigused, gastrointestinaalsed haigused, hematoloogilised haigused, kardiovaskulaarsed haigused, neeruhaigused, neuromuskulaarsed haigused, luuhaigused ning sidekoehaigused. Paaridele, kellel on suurem risk raske päriliku haigusega lapse sünniks, pakutakse nõustamist ning informeeritakse neid edasiste reproduktiiv võimaluste kohta. (MacKenzie's Mission kodulehekül, 2019)

### **1.7.2. Dor Yeshorim programm**

Ultraortodokssete juutide kogukonnas on noorte sundabielu tavaline, kuid tulenevalt usulistest reeglitest ei ole isegi raske päriliku haigusega loote puhul lubatud raseduse katkestamine ega diagnostilised invasiivsed uuringud (Singer ja Sagi-Dain, 2020). Raseduse katkestamine tuleb kõne alla juhul, kui raseduse jätkamine ohustab ema elu (Zlotogora, 2014). Rabi Josef Ekstein kaotas oma neli last, kellel oli TSD ja soovis, et keegi teine ei peaks midagi sellist läbi elama

ning tänu sellele loodi 1983. aastal abielueelne kandlustesti programm “Dor Yeshorim”, mis on spetsiaalselt välja töötatud ja suunatud ultraortodokssetele juutidele (Ekstein ja Katzenstein, 2001). Testitakse ravimatuid retsessiivseid haiguseid, mis põhjustavad elukvaliteedi halvenemist ning surma ja on levinud juudi elanikkonna seas. Testpaneeli täiendatakse koostöös ACMG, Iisraeli tervise- ja sotsiaalministeeriumi ja Dor Yeshorimi meditsiinilise nõuandekomisjoniga (Dor Yeshorim kodulehekül, i.a).

Programmis osalemine on anonüümne, peale vereanalüüsi andmist saab iga inimene endale unikaalse ID numbriga, mida hiljem potentsiaalsed partnerid kasutavad geneetilise sobivuse kontrollimiseks (Singer ja Sagi-Dain, 2020). Programm on paari-põhine ehk tulemusi jagatakse paarile kui tervikule, kumbki osapool individuaalseid tulemusi teada ei saa (Zlotogora, 2019). Kui kumbki partner pole kandja või on üks nendest kandjast, on nad geneetiliselt sobivad ning paarile antakse nn “roheline tuli” pere loomiseks. Sellisel juhul ei saa kumbki osapool teada, kas tal leiti haigusseoseline geenivariant või mitte. Programmi koostamisel otsustati, et kandjale oleks see teadmine suur emotsionaalne koorem ning võib kaasa tuua häbimärgistamist, mistõttu otsustati kandjastaatus rangelt konfidentsiaalseks jätta. Kui aga leitakse, et mõlemad partnerid on sama haiguse kandjad, teavitatakse neid nende mittesobivusest, tehakse kontrolltestid ning pakutakse paarile geneetilist nõustamist edasiste valikute osas. (Ekstein ja Katzenstein, 2001)

Täieliku anonüümsuse tõttu on programmi saatnud suur edu (Zlotogora, 2014). Testi maksumus USAs on 225–500 dollarit (Dor Yeshorim kodulehekül, i.a). Aastatel 1983–2000 testiti programmi raames 120 019 inimest, kellest 59 700 helistas geneetilise sobivuse kontrollimiseks ning nendest 295 said teada geneetilisest mittesobivusest (Ekstein ja Katzenstein, 2001).

### **1.8. Sotsiaalsed ja eetilised aspektid**

Selleks, et kandlustestid muutuksid laialdaseemalt kasutatavaks, peab mõistma, milline on selle tehnoloogia mõju patsientidele, arstidele, tervishoiusüsteemile ning ka ühiskonnale. Olenemata kandlustestide eelistest, võivad sellega kaasned ka potentsiaalsed kahjulikud tagajärjed ning väljakutsed. (Kraft *et al.*, 2019)

Kuni 1980. aastani peeti kandlustesti tegemise peamiseks eesmärgiks raskete pärilike haigustega laste sünni ennetamist, kuid selline seisukoht tõi kaasa palju kriitikat (De Wert *et al.*, 2021). Puuetega inimeste õiguste eest seisjate sõnul annab see edasi arusaama, et raske päriliku geneetilise haigusega inimene on vähem väärtuslikum, kui terve inimene (Kraft *et al.*, 2019). Sellise arusaama vältimiseks ei ole tänapäeval rõhk haige lapse sünni ennetamisel, vaid kandlustesti peamine eesmärk on informeerida paare, võimaldades neil teha autonoomseid ja teadlikke reproduktiivseid valikuid, sealhulgas soovi korral ennetada raske päriliku haigusega lapse sündi (Zlotogora, 2019). Eriti oluline on autonoomia ja see, et inimesed mõistaksid kandlustesti eesmärki ja oma valikuid täielikult ning langetaksid endale kõige sobivama otsuse, tundmata end kellegi teise poolt (näiteks arsti või pereliikme) mõjutatuna (Kraft *et al.*, 2019).

Ajaloolise näitena võib tuua 1970-ndate USA, kus SA kandlustesti programmi eelselt ei informeeritud inimesi piisavalt testi olemusest ja sellega seonduvast geneetikast. Arvati, et SA kandja (heterosügoot) võrdub haige inimesega (homosügoot). Infopuudus ja valearusaamad viisid selleni, et kandjaid diskrimineeriti ja häbimärgistati tööandjate, kindlustusfirmade ja valitsusasutuste poolt. (American Academy of Pediatrics, 2001; De Wert, 2021) See oli ka peamine põhjus, miks Dor Yeshorim programm otsustati teha täielikult anonüümseks (Ekstein ja Katzenstein, 2001). Tänu laialdaselt kättesaadavale infole ja teaduse arengule, ei toimu enam tänapäeval taolist diskrimineerimist.

Moraalne küsitavus tekib, kui IVFi ja PGT-M käigus tuvastatakse haige embrüo, mida sellisel juhul ei siirata naise emakasse või kui sünnieelse testimise käigus leitakse, et lootel on raske pärilik haigus ning otsustatakse aborti teha. On seinast-seina seisukohti, et embrüosse või lootesse peaks suhtuma kui inimesse ja neil on õigus kaitsele, teisalt tuuakse välja, et embrüod ja looted on alles koed ja rakud ning neil puudub moraalne staatus. Nende kahe seisukoha vahele jääb enamiku arvamus, et lootel ja embrüol on moraalne staatus, kuid see on suhteliselt madal ja selle võib üles kaaluda moraalselt olulisem põhjus, näiteks vanema soov vältida raske geneetilise haiguse edasikandmist oma lapsele. (De Wert *et al.*, 2012)

Inimeste hulgas, kes aktsepteerivad, et raseduse arenedes suureneb embrüo ja loote moraalne staatus, peetakse embrüo selektsiooni sobivamaks valikuks, kui abort ning eelistatakse varasemat aborti hilisemale (Knoppers *et al.*, 2006).

Inimestele, kelle kandlustesti tulemus on negatiivne, on oluline selgitada testimise erinevaid aspekte. Negatiivse tulemuse saanud inimesed, on kindlad, et nemad pole haigusseoselise geenivariandi kandjad, kuid see võib olla ekslik turvatunne. Alati on väike risk, et testimise tundlikkus pole täielik ja seetõttu võib tulemus olla vale. Sellistel paaridel võib ootamatult sündida raske päriliku haigusega laps, kuna kandlustest ei tuvastanud vanemate kandlust. Tervishoiutöötajad peavad seega käsitlema potentsiaalset väärarusaama, et kandlustest tagab täiesti terve lapse. (Henneman *et al.*, 2016)

Üks murekohtadest puudutab kandlustesti tegemise vabatahtlikust, eriti noorte seas, kes võivad end tunda ühiskonna või eakaaslaste poolt mõjutatuna. Suurbritannia Inimesegeneetika Komisjon (ingl Human Genetics Commission) on soovitanud, et noortele kandlustesti pakkumine on aktsepteeritav ainult rangetes tingimustes, mis kaitseksid nende autonoomseid õiguseid (Human Genetics Commission, 2011). Noortele kandlustesti pakkumise korral tuleb arvestada ka sellega, et ka vanemaid tuleb harida kandlustesti kohta ja positiivseks küljeks on see, et see viib kogu elanikkonna suurema teadlikkuseni (Kraft *et al.*, 2019).

Inimestele valmistab oma kandlusest rääkimine raskuseid, kuid teatud tingimustes on neil moraalne kohustus jagada isiklikku geneetilist infot, näiteks juhul, kui see aitab vältida võimalikku kahju. Tervishoiutöötaja, kes nõustab potentsiaalset kandlustesti tegijat, peab selgesõnaliselt rääkima testitulemuste jagamise olulisusest oma pereloo ees pereliikmetega. Haigusseoselise geenivariandi kandja pereliikmetel on kõrgenenud risk olla samuti kandja ja sellisel juhul oleks oluline, et ka nemad kaaluksid kandlustesti tegemist. (Human Genetics Commission, 2011)

Kui kandlustesti hakatakse rutiinselt ja laialdaselt pakkuma, siis võivad inimesed tunda survestatust ning testist keeldumine ei tundu enam olevat vabatahtlik (Kraft *et al.*, 2019). Holtkamp *et al.*, 2016 aastal läbiviidud uuringus nõustus 26% vastajatest väitega “Kandlustesti pakkumine võib tekitada inimestes tunde, et nad on selleks kohustatud.”. Samas teised uuringud ei ole näidanud, et nii suur protsent inimesi tunneks survet- Plantinga *et al.*, 2016 aasta uuringus nõustus 10% osalenutest väitega “Arvan, et minul ja mu partneril (tulevaste) lapsevanematena on vastutus teha kandlustesti.”. Oluline on, et kandlustesti

peamine eesmärk, võimaldada inimestel teha teadlike ja autonoomseid reproduktiivseid valikuid, ei muutuks ja kandlustest on, oleks ja jääks alati vabatahtlikuks.

### **1.9. Ekspertide arvamus**

Selleks, et kandlustestide tegemist saadaks edu, on vaja, et potentsiaalsed testi pakkujad suhtuksid sellesse positiivselt. Üldiselt suhtuvad tervishoiutöötajad kandlustestidesse heakskiitvalt, kuid potentsiaalseteks murekohtadeks ja takistusteks peetakse järgmisi aspekte- testimise psühholoogiline mõju, vähesed teadmised ja juhised testi tegemise, tulemuste interpreteerimise ja geneetilise nõustamise osas (De Wert *et al.*, 2021). Poppelaars *et al.*, 2004 uuringus nõustus 89% uuringus osalenud perearstidest täielikult väitega, et paare tuleb kindlasti informeerida võimalusest teha CF-i kandlustesti ja sellejärgselt saavad nad ise otsustada, kas soovivad seda teha või mitte. Samas ei paku paljud perearstid oma patsientidele kandlustesti, kuna neil puuduvad laialdased geneetilised teadmised ja seetõttu ei ole nad enesekindlad seda pakkuma (Briggs *et al.*, 2018).

Kandlustesti suure eeliseana sünnieelse testimise ees peetakse seda, et on rohkem reproduktiivseid valikuid ning aega nende valikute langetamiseks (Poppelaars *et al.*, 2004). Kuid mitmed arstid tõid välja, et erinevad inimesed võivad selleks valmis olla erinevatel eluetappidel- kes rasedust planeerides, kes raseduse ajal (McClaren *et al.*, 2008). Briggs *et al.*, 2018 uuringus tõi üle poolte arstide välja, et kandlustesti tuleks pakkuda alles siis, kui kõikide testpaneelis olevate haiguste kliiniline tähtsus on selgeks tehtud. Samas leidis 26% arstidest, et see ei mängi olulist rolli ja testi tuleks sellest olenemata pakkuda. (Briggs *et al.*, 2018).

Selleks, et vähendada võimalikke negatiivseid psühholoogilisi tagajärgi on vajalik väga põhjalik testile eelnev ja järgnev geneetiline nõustamine, mis nõuab omakorda tervishoiutöötajatelt vastavat haridust või erinevate koolituse läbimist (Briggs *et al.*, 2018). Mitmes uuringus on tervishoiutöötajad välja toonud, et kandlustestide pakkumine ja sellejärgne geneetiline nõustamine oleks tavatöö kõrval liiga aeganõudev (McClaren *et al.*, 2008; Poppelaars *et al.*, 2004). Tervishoiutöötajad peavad suureks takistuseks kandlustesti hinda ja hüvitiste puudumist (Henneman *et al.*, 2016; Nijmeijer *et al.*, 2019). Samuti puuduvad paljudes riikides selged suunised ja riiklikud eeskirjad kandlustesti läbiviimiseks ning tihti pakutakse teste pilootprojektidena, mistõttu saavad väga vähesed tervishoiutöötajad

pakkuda kandlustesti tegemise võimalust oma patsientidele (Darcy *et al.*, 2011). USAs on ACMG/ACOG poolt mitmeid suuniseid kandlustestide läbiviimiseks erinevate haiguste kohta ning neid uuendatakse pidevalt. Näiteks ACOG koostas 2001. aastal CF-i kandlustesti suunised, kuid ka kümme aastat hiljem pole suur hulk arste sellest teadlikud. (Henneman *et al.*, 2016)

Olenevalt kandlustesti tulemusest (negatiivne; positiivne) teavitatakse patsienti erineval viisil: personaalne konsultatsioon (32,2% ; 44,3%), telefonikõnega arsti poolt (23% ; 29,6%), õe poolt (28,8% ; 9,6%), geneetilise nõustaja poolt (15,4% ; 25,4%) või saadetakse e-mail (14,4% ; 2,7%). Positiivsete tulemuste teavitamisel patsientidele kasutati oluliselt rohkem geneetilise nõustaja abi. Seni tehtud uuringute põhjal võib väita, et üldiselt on tervishoiutöötajate suhtumine kandlustestidesse positiivne, kuid on kitsaskohti, mis vajavad laialdasemat arutelu ja täpsemaid suuniseid (Briggs *et al.*, 2018).

#### **1.10. Üldise elanikkonna arvamus ja eelistused testi pakkumisel**

Üldisel elanikkonnal on tihti vähesed geneetilised teadmised kandlustestide kohta, mistõttu tekivad väärarusaamad, näiteks arvatakse, et kandlustesti pole vaja teha, kui peres ei esine raskeid pärilikke haiguseid (Conjin *et al.*, 2020; Nijmeijer *et al.*, 2019). Näiteks selgus Conjin *et al.*, 2020 uuringust, et 77,3% osalenutest polnud varem kunagi kuulnud kandlustestidest. Uuringus, mis viidi läbi 521 naise seas, ei omanud kandlustestide kohta varasemaid teadmisi 49,4% osalenutest (Pereira *et al.*, 2019).

Samas populatsioonides, kus AR haiguste esinemissagedus on kõrge (nt aškenazi juudid), ollakse teadlikumad AR haigustest ning nende kandluse testimisest (Holtkamp *et al.*, 2016). McClaren *et al.*, 2008 aastal läbiviidud uuringus selgus, et inimesed on kandlustestist huvitatud, kuid nad ei oskaks ilma varasemate teadmisteta seda ise oma arstilt küsida. Lisaks sellele, et ollakse positiivselt meelestatud täiskasvanute testimise osas, suhtutakse hästi ka noorte testimisse keskkoolides (Gason *et al.*, 2005). Inimesed, kellel on kokkupuude raskete pärilike haiguste või kandlustestide tegemisega, rõhutavad hästi mõistetava informatsiooni kättesaadavuse olulisust. Seda saab saavutada kasutades infovoldikuid, tehes näost-näku konsultatsioone või luues informeerivaid videosid. Viimane annab võimaluse inimestel (ka piiratud kirjaoskusega inimestel) ette kujutada raskeid, päriselulisi olukordi, mis kaasnevad

raskete pärilike haigustega ning samuti anda ülevaate kandlustesti kontseptsioonist. (Ferguson, 2012)

Plantinga *et al.*, 2016 uuringus osalenud töid välja, et info kättesaadavus internetis on väga oluline ja infovoldikud peaksid olema kättesaadavad kohtades, mida rasedust planeeriv/rase inimene külastab- perearstikeskus, haigla ja ämmaemand. Enamik inimesi eelistaksid potentsiaalse testi pakkujana näha oma perearsti (Nijmeijer *et al.*, 2019; Plantinga *et al.*, 2016). On ka inimesi, kes ei oma ühtegi eelistust testi pakkuja osas (19% uuringus osalenutest) ja üpris vähesed (3%) sooviksid teha testi ilma meediku vahenduseta. (Plantinga *et al.*, 2016)

Näiteks Hollandis on inimesed üldiselt näidanud kandlustesti tegemise osas positiivset meelestatust- rohkem, kui pooled uuringus osalejad olid testi tegemisest huvitatud ning  $\frac{1}{3}$  kavatses testi kindlasti teha, kui selleks võimalus avaneks (Plantinga *et al.*, 2016). Kõige suuremat huvi testimise vastu on näidanud reproduktiivses eas inimesed, kellel veel lapsi pole (Henneman *et al.*, 2016). Eelistatakse kandlustesti pakkumist enne rasedust, sest see annab rohkem mõtlemisaega erinevate valikute osas või hetkel, mil inimene seda ise eelistab teha (Ioannou *et al.*, 2014; Nijmeijer *et al.*, 2019).

Conijn *et al.*, 2020 uuringus vaadeldi, kuidas erinevad informeerivat videot vaadanud ja informeerivat teksti lugenud inimeste arvamused kandlustestide kohta, näitena kasutati AR haigust mukopolüsahharidoos tüüp III. Inimesed, kes vaatasid videot, olid kandlustesti tegemise osas positiivsemalt meelestatud, kui tekstilugejad. Lisaks selgus, et videot vaadanud inimesed omasid paremaid teadmisi, kui neile esitati geneetikat puudutavaid küsimusi ja samuti näitasid nad suuremat huvi ise testi tegemise vastu. (Conijn *et al.*, 2020)

Hollandis, Groningeni Ülikooli meditsiinikeskuse geneetika osakonnas (ingl The Genetics Department of the University Medical Centre Groningen) korraldatud pilootprojekti käigus selgus, et üldpopulatsiooni peamised põhjused kandlustesti tegemiseks olid- “Tahan oma last säästa kannatustest, mis kaasnevad raske päriliku haigusega.” ja “Arvan, et minul ja partneril (tulevaste) lapsevanematena on vastutus testi teha.”. Kandlustesti mittetegemise kaks kõige populaarsemat argumenti olid- “Testitulemused ei mõjuta minu ja partneri lapse saamise

plaani.” ja “Ma ei näe ühtegi põhjust, miks mitte testipakkumist aktsepteerida.” (Schuurmans *et al.*, 2020)

Sama selgus ka teistes uuringutes, et peamine, kõige enam mainitud põhjus kandlustesti tegemiseks on see, et vanemad soovivad oma last säästa kannatustest, mis kaasnevad raske päriliku haigusega (Conjin *et al.*, 2020, Nijmeijer *et al.*, 2019; Plantiga *et al.*, 2016). Kandlustesti mittetegemise peamiseks põhjuseks toodi välja argumendid “Minu peres ei esine raskeid pärilikke haiguseid.” (Conjin *et al.*, 2020; Nijmeijer *et al.*, 2019) ja “Ma ei soovi teada saada meie kõrgenenud riskist saada raske päriliku haigusega laps.” (Plantiga *et al.*, 2016).

Kandlustesti üheks barjääriks peetakse kandlustesti hinda ning sellega seotud hüvitiste puudumist (Nijmeijer *et al.*, 2019). Enamik (tulevasi) vanemaid eelistaksid, et kandlustest oleks kindlustuse poolt kaetud (Pereira *et al.*, 2019; Plantiga *et al.*, 2016). Uuringus osalenud inimestest, kes oleksid ise valmis rahaliselt testi tegemisse panustama, rohkem kui pooled maksaksid kandlustesti eest 50-100 dollarit (Pereira *et al.*, 2019). Plantiga *et al.*, 2016 uuringus varieerus summa, mida inimesed oleksid nõus maksma, 5–5000 eurot, kuid keskmiselt oli see summa 75 eurot.

Seniste uuringute põhjal võib väita, et reproduktiivses eas olevad inimesed on kandlustesti osas väga positiivselt meelestatud (Nijmeijer *et al.*, 2019). Kandlustesti tegemine annab vanematele meelerahu, teades, et nad tegid kõik endast oleneva oma lapse heaks (Pereira *et al.*, 2019). Kandlustestidest osavõtt sõltub suuresti riigist ning rahvast, näiteks kõige rohkem tehakse teste Lähis-Ida ja Vahemere äärses riikides, kus BT skriinimine on kohustuslik (Delatycki *et al.*, 2020).

## **2. EKSPERIMENTAALOSA**

### **2.1. Töö eesmärgid**

Antud bakalaureusetöö eesmärkideks on:

- 1) Anda kirjandusülevaade retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestide põhimõtetest ning kaardistada praegu olemasolevad ja rakendatavad kandlustestide programmid maailmas.
- 2) Koostada sotsioloogiline uuring ning selle põhjal selgitada välja Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavate pereloomes eas noorte suhtumine ning arvamused kandlustestidesse.

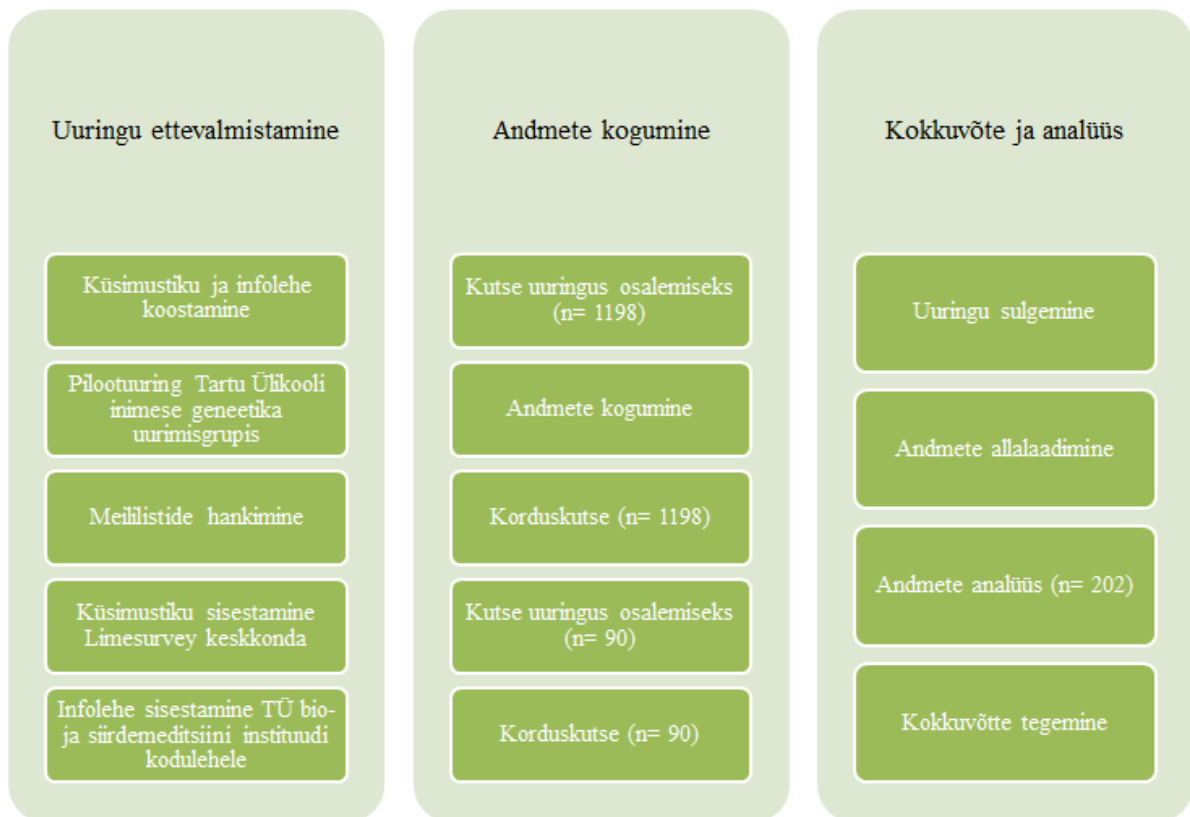
Töö eesmärkide saavutamiseks püstitati kolm uurimisküsimust:

- 1) Millised on kõrgharidust omandavate pereloomes eas noorte varasemad kokkupuuted raskete pärilike haigustega ning haigusseoseliste geenivariantide kandlustestidega?
- 2) Millised on kõrgharidust omandavate pereloomes eas noorte arvamused ja suhtumine kandlustestidesse?
- 3) Mida peavad uuringus osalejad kandlustesti pakkumise, teostamise ja tulemuste analüüsimise erinevate aspektide puhul oluliseks?

### **2.2. Materjal ja metoodika**

#### **2.2.1. Uuringu disain**

Uuringu läbiviimiseks koostati koostöös juhendajatega infoleht ning küsimustik (vt lisa 2 ja lisa 3). 2020. aasta novembris viidi läbi pilootuuring Tartu Ülikooli inimese geneetika uurimisgrupis, eesmärgiga küsimustiku kvaliteeti hinnata. Saadud tagasiside põhjal viidi sisse mõningad muudatused ja parandused küsimustikus. Novembri jooksul kogus autor kuue eriala meililistid ning peale seda sisestati küsimustik Limesurvey keskkonda ja infoleht TÜ bio- ja siirdemeditsiini kodulehele. Esimene kutse (vt lisa 4) saadeti välja 08.12.20 seejärel koguti andmeid ning korduskutse saadeti 11.01.21. Aine “Loote ja vastsündinu füsioloogia ning käitumine, rinnaga toitmine” raames saadeti kutse uuringusse 11.02.21 ja anti uuringuga liitujatel nädal aega küsimustiku täitmiseks. Uuring suleti vastamiseks 18.02.21. Kokku vastas küsimustikule 202 üliõpilast ning nende vastuste põhjal teostati andmeanalüüs. (vt joonis 3)



Joonis 3. Uuringu disaini kirjeldus.

### 2.2.2. Uuringusse kutsutute valim

Lõputöö raames viidi läbi sotsioloogiline uuring “Eesti noorte arvamus haruldaste pärilike haiguste kandlustestidest“. Esimeses etapis kaasati uuringusse Tartu Ülikooli kuue erineva eriala põhi- või magistriõppe tudengid, kes esindasid kolme valdkonda- meditsiiniteadus, loodus- ja täppisteadus ning sotsiaalteadus. Nendeks erialadeks olid arstiteadus (530 üliõpilast), bioloogia ja elustiku kaitse (143 üliõpilast), geenitehnoloogia (119 üliõpilast), ajakirjandus ja kommunikatsioon (162 üliõpilast), arvutitehnika (111 üliõpilast) ning riigiteadused (133 üliõpilast). Kõikidest eelmainitud erialadest kutsuti meili teel uuringusse 1-3. kursuse tudengid, keda oli kokku 1198 (Tartu Ülikooli üliõpilaste arv seisuga 01.03.2021). Uuringu valimi koostamisel eeldati, et kolme eriala (arstiteadus, bioloogia ja elustiku kaitse ning geenitehnoloogia) tudengid on kandlustestide kohta mingil määral kuulnud või koolis õppinud ning teised kolm eriala (ajakirjandus ja kommunikatsioon, arvutitehnika ja riigiteadused) ei oma suuri varasemaid teadmisi. Lisaks kaasati aine lektori, Kristiina Rulli, kaudu täiendavalt uuringusse õppeaines “Loote ja vastsündinu füsioloogia

ning käitumine, rinnaga toitmine (ARLA.01.034)” kevadsemestril 20/21 osalenud tudengid, nende eeldatava huvi tõttu sünnieelse meditsiini vastu. Kokku osales õppeaines 90 1–4. kursuse meditsiinieriala (69 üliõpilast), farmaatsia (13 üliõpilast) ja hambaarstiteaduse (8 üliõpilast) tudengit. Seega kokkuvõttes saadeti uuringus osalemise kutse kokku 1288 üliõpilasele.

Kutse veebipõhises uuringus osalemiseks saadeti tudengitele e-posti aadresside kogumite ehk listide teel, mis võimaldas kiiresti ja lihtsamalt edastada infot kõigile tudengitele. Listide saamiseks pöördus autor iga õppekava juhiabi või kommunikatsioonijuhi poole. Meditsiiniteaduste tudengite meililistid on vabalt kättesaadavad Mv üliõpilaskogu kodulehel. Ainsad, kelle poole ei olnud võimalik pöörduda meili listi kaudu, olid arvutitehnika tudengid, kuid MAT-INF tudengiselts oli nõus jagama küsimustikku organisatsioonisiselt ning facebooki leheküljel

### **2.2.3. Küsitluse ankeet**

Autor kasutas uuringu läbiviimiseks kvantitatiivset uurimismeetodit. Kvantitatiivse uurimismeetodi puhul kogutakse andmeid struktureeritud küsimustikega, ollakse huvitatud põhjuslikest seostest ning lõpptulemusena soovitakse saada üldistavad andmed (Õunapuu, 2014). Antud uurimisviisi kasutades saame uurida, kuidas suhtuvad kandlustestidesse Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavad pereloome eas noored.

Veebipõhise uuringu jaoks koostati 26 küsimusest koosnev küsimustik (vt lisa 3), millele vastamise eeldatav aeg oli ligikaudu 15-20 minutit. Lisaks tehti infoleht (vt lisa 2), mis sisaldas infot retsessiivsete ja X- liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestide ning harvikaiguste kohta ja millega paluti enne küsimustiku täitmist tutvuda. Infoleht oli kättesaadav Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi biomeditsiini osakonna inimese geneetika uurimisrühma kodulehe kaudu. Küsimustiku koostamiseks ja vastuste kogumiseks kasutati veebipõhiste küsimustike koostamise keskkonda Limesurvey.

Küsimustikus kasutati valikvastuseid ning Likert-tüüpi skaalat, kus vastaja sai märkida oma arvamuse- “ei nõustu üldse; pigem ei nõustu; nii ja naa; pigem nõustun; nõustun täiesti; ei oska öelda”. Likerti skaala on kõige levinum ning usaldusväärsem skaala, mõõtmaks inimeste hoiakuid millegi suhtes (Joshi *et al.*, 2015).

Uuringus osalemine ja andmete töötlemine toimus anonüümselt ning vastuseid ei ole võimalik isikustada.

Esimesest uurimisküsimusest lähtuvalt, et teada saada tudengite varasemaid kokkupuuteid raskete pärilike haiguste ning nende kandlustestidega, esitati uuringus viis küsimust (küsimused 1–5). Lähtuvalt teisest uurimisküsimusest, selgitamaks välja kõrgharidust omandavate pereloom e as noorte suhtumine ja arvamused kandlustestidesse, koostati viis küsimust (küsimused 6–10), kus esitati erinevaid väiteid ning vastajatel paluti märkida, mil määral ollakse antud väidetega nõus. Väidetele vastamiseks kasutati Likerti tüüpi skaalat. Viimasest uurimisküsimusest lähtuvalt esitati kaks küsimust, mille eesmärk oli uurida vastajate eelistusi testi pakkumise osas. Küsimustele 11–13 ja 15–17 paluti vastajatel märkida kõik võimalikud valikuvariandid, mistõttu valis mõni inimene ühe ja teine inimene kõik variandid.

Selleks, et küsimusi paremini mõista ja nendele vastata, paluti uuringus osalejatel esialgu tutvuda infolehega. Üle poolte vastanutest, 141 tudengit (69,8%) luges infolehte enne küsimustiku täitmist, kuid 61 (30,2%) tudengit seda ei teinud.

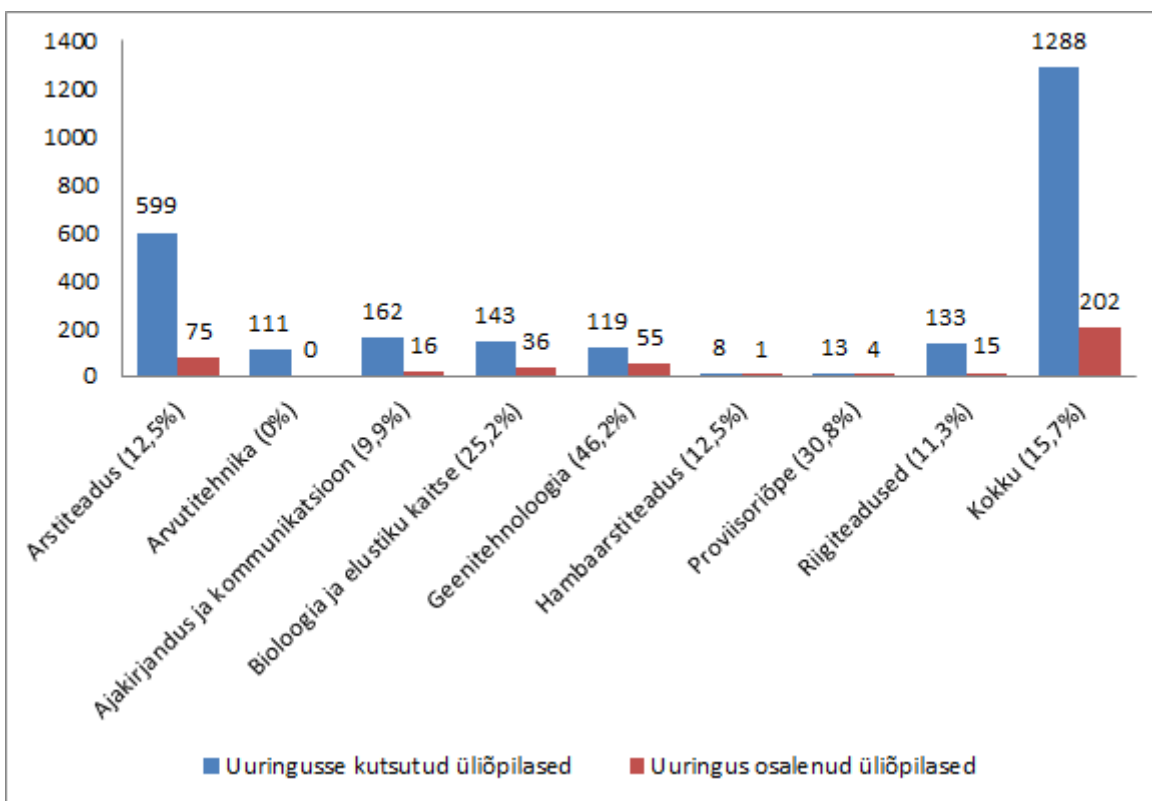
#### **2.2.4. Andmeanalüüs**

Andmeanalüüs teostati MS Excel tarkvaraprogrammis. Küsitluses osalenute haridustase kategoriseeriti rahvusvahelise ühtse hariduse liigituse ISCED (ingl International Standard Classification of Education) alusel (ISCED, 2020). Kuna uuring viidi läbi kõrgharidust omandavate inimeste seas, jäeti valikuvariantides välja järgmised haridustasemed ISCED 0 (alusharidus/koolieelne haridus), ISCED 1 (põhiharidus põhikooli 1.-6. klass) ja ISCED 2 (põhiharidus põhikooli 7.-9. klass) ja kutseharidus põhihariduse baasil. Ülejäänud haridustasemed kategoriseeriti järgnevalt- keskharidus (ISCED 3), kutsekeskharidus (ISCED 4), kutseharidus keskhariduse baasil (ISCED 5), bakalaureus või sellega võrdsustatud haridus (ISCED 6), magister või sellega võrdsustatud haridus (sh 5 ja enam aastat akadeemilist haridust) (ISCED 7) ning doktor või sellega võrdsustatud haridus (ISCED 8).

## 2.3. Tulemused

### 2.3.1. Uuringusse kaasatute vastamismäär

Uuringus osalemisega nõustus 202 uuringusse kutsutud 1288 üliõpilasest ning vastamismäär oli 15,7% (vt joonis 4).



Joonis 4. Uuringusse kutsutud üliõpilased vs. uuringus osalenud üliõpilased. Sulgudes on välja toodud vastamismäär iga eriala kohta eraldi.

Võrreldes uuringusse kutsutud ja uuringus osalenud üliõpilaste arvu, oli kõige suurem vastamismäär geenitehnoloogia tudengite (46,2%), proviisoriõppe tudengite (30,8%), bioloogia ja elustiku kaitse tudengite (25,2%) seas (vt joonis 3.). Vastamismäär oli sama hambaarsti- ja arstiteaduse üliõpilaste seas (12,5%) ning riigiteaduse üliõpilaste seas oli see 11,3%, ajakirjanduse ja kommunikatsiooni tudengite hulgas 9,9%. Kõige kõrgemate vastamismääradega erialade (geenitehnoloogia, proviisoriõpe, bioloogia ja elustiku kaitse) puhul võib eeldada, et nemad on kandlustestide kohta kuulnud või koolis õppinud, mistõttu huvitas küsimustikule vastamine neid rohkem. Kõige madalama vastamismääraga erialad olid riigiteadused ning ajakirjandus ja kommunikatsioon ning nendel erialadel ilmselt pole

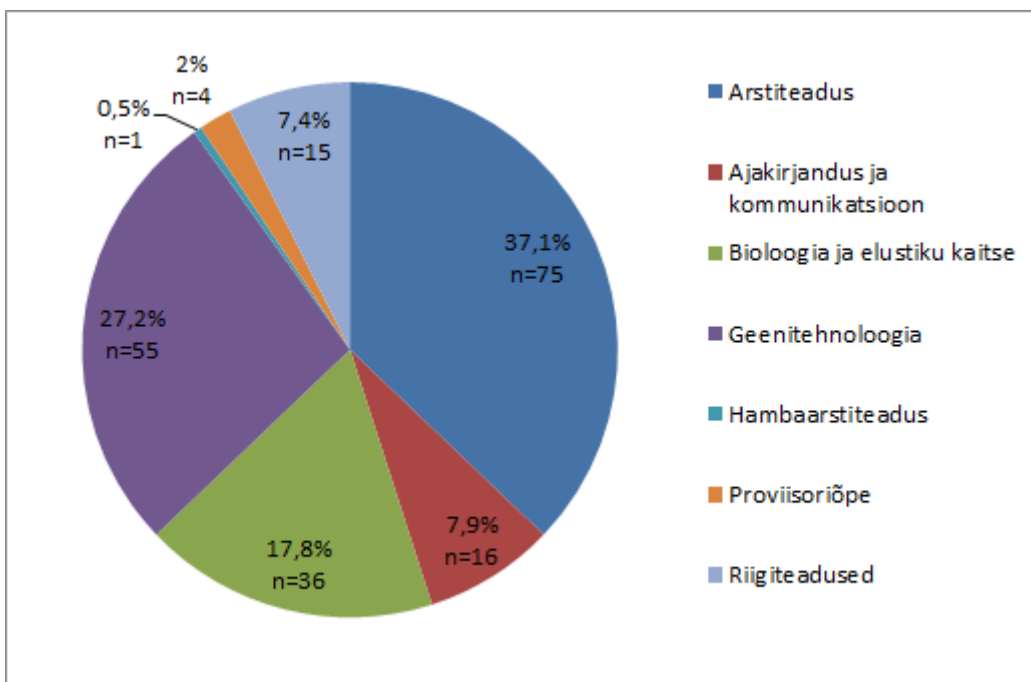
üliõpilased kandlustestide kohta koolis õppinud või varasemalt kuulnud, seetõttu ei olnud neil suuremat huvi küsimustikule vastata.

### **2.3.2. Uuringus osalenute sotsiodemograafiline üldprofiil**

Vastajatest 165 olid naised (81,7%) ja 37 mehed (18,3%) (vt tabel 4). Osalejate vanus jäi vahemikku 18–47 eluaastat ja mediaanvanus oli 21 eluaastat. Kõige suurem osa vastanutest, 127 inimest omas keskharidust (67,8%), 43 inimest olid omandanud bakalaureusekraadi (21,3%) ning 18 vastajat omas magistrikraadi (8,9%). Üle poolte vastanutest, 102 inimest, märkisid enda perekonnaseisuks “vallaline” (50,5%). 18 inimest valis ka vastusevariandi “muu”, kellest 14 inimest kirjeldas oma perekonnaseisu kui “suhtes” (6,9%) ja 4 inimest kui “kihlatud” (6,9%). Enamikel tudengitel (93,7%) veel lapsi pole ja vastajaid, kes ise või kelle partner küsimustiku täitmise ajal oli lapseootel, oli kolm (1,5%).

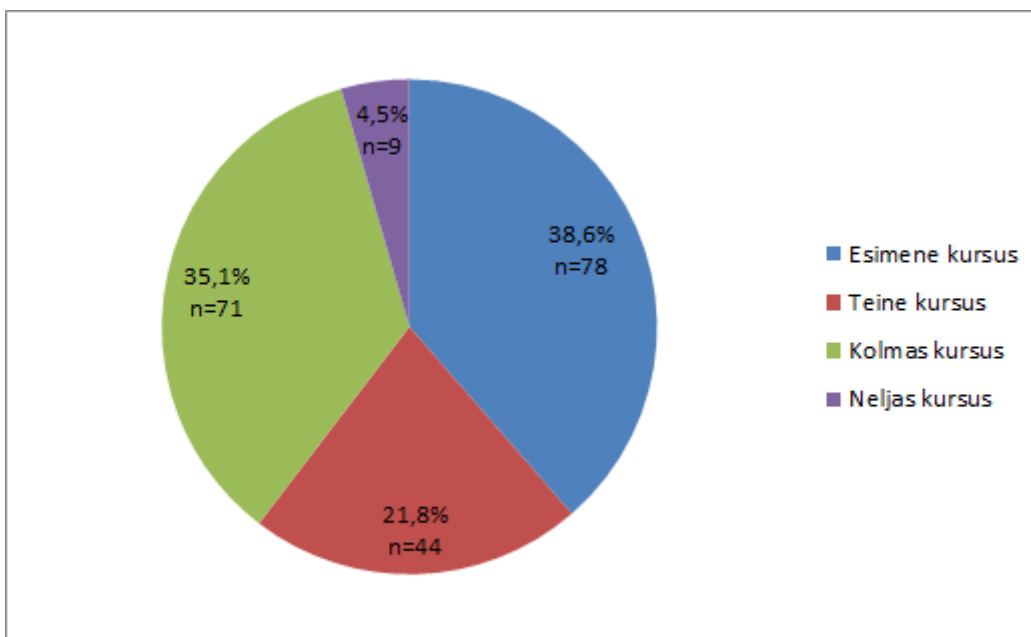
**Tabel 4. Vastajate sotsiodemograafilised parameetrid**

<b>Omadus</b>	n=202 (100%)
<b>Sugu</b>	
Naine	165 (81,7%)
Mees	37 (18,3%)
<b>Vanus (aastates)</b>	
Noorim	18
Vanim	47
Keskmine vanus	22,2
<b>Haridustase</b>	
Keskharidus	127 (67,8%)
Kutseharidus	1 (0,5%)
Kutseharidus keskhariduse baasil	1 (0,5%)
Bakalaureus	43 (21,3%)
Magistrikraad	18 (8,9%)
PhD	2 (1%)
<b>Perekonnaseis</b>	
Vallaline	102 (50,5%)
Vaba kooselu	63 (31,2%)
Abielus	19 (9,4%)
<b>Muu:</b>	
Suhtes	14 (6,9%)
Kihlatud	4 (2%)
<b>Lapsed</b>	
Ei ole	189 (93,6%)
Üks laps	4 (2%)
Kaks last	8 (4%)
Kolm ja enam last	1 (0,5%)
<b>Teie olete/ teie partner on hetkel rase</b>	
Ei	199 (98,5%)
Jah	3 (1,5%)



Joonis 5. Uuringus osalejate erialade jaotus

Kokku osales uuringus 202 tudengit- 75 arstiteaduse tudengit (37,1%), 55 geenitehnoloogia tudengit (27,2%), 36 bioloogia ja elustiku kaitse tudengit (17,8%), 16 ajakirjanduse ja kommunikatsiooni tudengit (7,9%), 15 riigiteaduse tudengit (7,4%), 4 proviisoriõppe tudengit (2%) ja 1 hambaarstiteaduse tudeng (0,5%) (vt joonis 5). Kõige väiksema osa vastanutest moodustasid proviisoriõppe ja hambaarstiteaduse tudengeid, kuna nemad kaasati alles uuringu teises etapis aine “Loote ja vastsündinu füsioloogia ning käitumine, rinnaga toitmine” raames ning nende kahe eriala tudengeid ongi vähe.



Joonis 6. Uuringus osalejate kursuste jaotus

Kõige rohkem võttis uuringust osa esimese kursuse üliõpilasi (38,6%), seejärel kolmanda kursuse üliõpilasi (35,1%) ning veidi vähem osales teise kursuse üliõpilasi (21,8%) (vt joonis 6). Neljanda kursuse üliõpilaste osakaal oli kõige väiksem, kuna neid kaasati ainult uuringu teises etapis aine “Loote ja vastsündinu füsioloogia ning käitumine, rinnaga toitmine” raames ning selles aines osales 28 neljanda kursuse üliõpilast.

### 2.3.3. Pereloome eas noorte varasemad kokkupuuted raskete pärilike haiguste ning kandlustestidega

Uurides varasemate kokkupuudete kohta raskete pärilike haigustega, selgus, et 35 tudengit (17,3%) omasid varasemat kokkupuudet, seevastu suurem osa, 142 tudengit (70,3%) ei ole raskete pärilike haigustega oma elu jooksul kokku puutunud ning 25 tudengit (12,4%) valis variandi “ei oska öelda”. 186 osalejat kinnitas, et on varasemalt kuulnud pärilike haiguste riski testimise võimalusest ja enim oldi teavet saadud kooli, interneti või meedia kaudu. Samuti oldi vastavat infot saadud pereliikmelt, meedikult või mõnest muust allikast (3 tudengit), nagu näiteks raamatust, kliiniliselt geneetikult või töökohalt. Ainult 15 tudengit ei olnud varasemalt kuulnud pärilike haiguste riski testimise võimalustest ning ühel juhul ei osatud küsimusele vastata.

Tudengite suhtumist perspektiivi, et Eestis oleks võimalik kõigil rasedust planeerivatel paaridel teha kandlustesti, uuriti selle vajalikkuse kui ka eetilise kontekstis. Uuringus

osalejad olid selle võimaluse osas pigem positiivselt meelestatud- 98 tudengi arvates on see väga vajalik (48,5%), 78 arvates pigem vajalik (38,6%), 19 osalejat olid neutraalsel seisukohal (9,4%) ja 6 üliõpilast leidis, et see on pigem ebavajalik (3%). Arvamused kandlustesti eetilise suhtes olid küllaltki sarnased- 93 tudengit leidis, et see on väga eetiline (46%), 70 tudengit arvas “pigem eetiline” (34,7%), 35 tudengit oli neutraalsel seisukohal (17,3%) ning 3 tudengi arvates on see pigem ebaeetiline (1,5%). Vajalikkuse ja eetilise kohta ei arvanud ükski tudeng “väga ebavajalik” või “väga ebaeetiline”.

### 2.3.4. Pereloom e as noorte hoiakud kandlustestide suhtes

Uuringus osalejatele esitati erinevaid väited eesmärgiga selgitada välja kõrgharidust omandavate pereloom e as noorte suhtumine ja arvamused kandlustestidesse (vt tabel 5–10). Tulemused arvutati sõltumatult iga vastusevariandi kohta, mistõttu protsente kokku liites tuleb summa suurem kui 100%. Ehk et kui 187 inimest arvab, et testi tuleks pakkuda last planeerivatele paaridele, tehti tehe  $(187/202)*100= 92,6\%$ . Samamoodi, kui vastusevariandi “muu” valis 7 inimest, siis tehti tehe  $(7/202)*100= 3,5\%$ .

Tabel 5. Väited kandlustesti kasu ja kättesaadavuse kohta

	Kandlustesti abil saab ära hoida raskete pärilike haigustega laste sündi	Kandlustesti tulemused aitaksid mul langetada edasisi otsuseid laste saamise koha pealt	Kandlustesti abil saab vältida võimalikke kulutusi haige lapse raviks ja hoolduseks	Võimalus teha kandlustesti peab olema kättesaadav kõigile, kes soovivad saada lapsi	Kandlustest peab olema kohustuslik kõigile, kes soovivad saada lapsi
Nõustun täiesti	73 (36,1%)	100 (49,5%)	99 (49%)	133 (65,8%)	6 (3%)
Pigem nõustun	82 (40,6%)	65 (32,2%)	71 (35,1%)	49 (24,3%)	15 (7,4%)
Nii ja naa	36 (17,8%)	23 (11,4%)	16 (7,9%)	16 (7,9%)	42 (20,8%)
Pigem ei nõustu	8 (4%)	9 (4,5%)	10 (5%)	2 (1%)	79 (39,1%)
Ei nõustu üldse	1 (0,5%)	3 (1,5%)	2 (1%)	2 (1%)	60 (29,7%)
Ei oska öelda	2 (1%)	2 (1%)	4 (2%)	0 (0%)	0 (0%)

Väitega, et kandlustesti abil saab ära hoida pärilike haigustega laste sündi, on täiesti nõus 36,1%, pigem nõustuvad 40,6% ja ainult 0,5% vastanutest arvab vastupidist. Ligi pooled üliõpilased (49,5%) arvavad, et kandlustesti tulemus oleks abiks langetamiseks edasisi otsuseid laste saamise koha pealt, samuti on tudengitest 49% nõus, et tehes kandlustesti on võimalik vältida kulutusi haige lapse raviks ja hoolduseks. 65,8% vastanutest leiab, et võimalus teha kandlustesti peab olema kättesaadav kõigile, kes soovivad saada lapsi, kuid samas suurem osa uuringus osalejatest arvab, et kandlustest ei tohiks olla kohustuslik. (vt tabel 5)

Tabel 6. Testi tegemine hindamaks riski päriliku haigusega lapse saamiseks

	Kasutaksin seda võimalust kindlasti	Ei peaks seda vajalikuks	Peaksin nõu lähedastega	Otsiksin enne otsuse tegemist täiendavat nõu	Sooviksin enne otsuse tegemist meditsiinilist nõustamist
Nõustun täiesti	117 (57,9%)	3 (1,5%)	41 (20,3%)	43 (21,3%)	73 (36,1%)
Pigem nõustun	62 (30,7%)	10 (5,0%)	72 (35,6%)	76 (37,6%)	84 (41,6%)
Nii ja naa	12 (5,9%)	18 (8,9%)	28 (13,9%)	30 (14,9%)	20 (9,9%)
Pigem ei nõustu	8 (4,0%)	62 (30,7%)	37 (18,3%)	33 (16,3%)	14 (6,9%)
Ei nõustu üldse	0 (0%)	108 (53,5%)	19 (9,4%)	14 (6,9%)	7 (3,5%)
Ei oska öelda	3 (1,5%)	1 (0,5%)	5 (2,5%)	6 (3%)	4 (2,0%)

Üle poolte vastanutest (57,9%) kasutaks kindlasti võimalust teha kandlustesti, mitte üksi tudeng ei valinud varianti “Ei nõustu üldse” ning väitega “Ei peaks seda vajalikuks.” ei ole üldse nõus 53,5% tudengitest- see annab aimu üliõpilaste huvist kandlustesti tegemise osas. Suur osa vastanutest sooviks sellise otsuse eel pidada nõu oma lähedastega. Täiendavat nõu sooviks 58,95% vastanutest ja 77% tudengitest tahaks kindlasti või pigem tahaks meditsiinilist nõustamist. Selgus, et enamik tudengid sooviksid enne otsuse langetamist olla võimalikult teadlikud ning informeeritud. (vt tabel 6)

Tabel 7. Kandlustesti tegemisega seotud hirmud

	Kardan, et kandlustesti tulemus võib häirida minu edasist meelerahu	Kardan, et kui jätan kandlustesti tegemata ja lapsel esineb mõni raske pärilik haigus, siis kahetsen seda väga
Nõustun täiesti	23 (11,4%)	88 (43,6%)
Pigem nõustun	49 (24,3%)	68 (33,7%)
Nii ja naa	54 (26,7%)	20 (9,9%)
Pigem ei nõustu	49 (24,3%)	10 (5,0%)
Ei nõustu üldse	24 (11,9%)	9 (4,5%)
Ei oska öelda	3 (1,5%)	7 (3,5%)

See, kas kandlustesti tulemus edaspidist meelerahu häiriks, sõltub suuresti inimesest. Näiteks 24,3% tudengitest arvab, et pigem häiriks ja sama palju tudengeid arvab, et pigem ei häiriks nende meelerahu, 26,7% vastas “Nii ja naa”. Vastanutest 43,6% on kindlad, et nad kahetseksid kandlustesti tegemata jätmist, kui lapsel esineks raske pärilik haigus. (vt tabel 7)

Tabel 8. Kandlustesti tulemuste mõju eraelule

	Kardan, et teised saavad sellest teada	Kardan, et minusse hakatakse teisiti suhtuma	Mul oleks pere- liikmetele raske teatada nende suurenenud riskist olla päriliku haiguse kandja	Arvestan kandlustesti tulemust pere- planeerimisel	Arvan, et minu ja partneri suhe kannataks	Soovin, et minu (tulevane) partner teeks kandlustesti	Otsustaksin (rohkem) lapsi mitte saada
Nõustun täiesti	1 (0,5%)	2 (1,0%)	7 (3,5%)	102 (50,5%)	5 (2,5%)	65 (32,2%)	22 (10,9%)
Pigem nõustun	12 (5,9%)	17 (8,4%)	42 (20,8%)	75 (37,1%)	31 (15,3%)	84 (41,6%)	30 (14,9%)
Nii ja naa	24 (11,9%)	28 (13,9%)	42 (20,8%)	19 (9,4%)	45 (22,3%)	30 (14,9%)	54 (26,7%)
Pigem ei nõustu	72 (35,6%)	58 (28,7%)	50 (24,8%)	3 (1,5%)	56 (27,7%)	10 (5,0%)	31 (15,3%)
Ei nõustu üldse	90 (44,6%)	94 (46,5%)	56 (27,7%)	1 (0,5%)	33 (16,3%)	3 (1,5%)	21 (10,4%)
Ei oska öelda	3 (1,5%)	3 (1,5%)	5 (2,5%)	2 (1,0%)	32 (15,8%)	10 (5,0%)	44 (21,8%)

Vastanutest 44,6% ei heidutu sellest, kui teised saaksid nende kandjastaatusest teada ning 46,5% ei usu, et seetõttu hakataks nendesse teisiti suhtuma. Tudengitest 27,7% arvab, et neil ei oleks raske pereliikmetele teatada nende suurenenud riskist olla päriliku haiguse kandja. Olles ise päriliku haiguse riski kandja, arvestaksid pooled uuringus osalejatest (50,5%) kindlasti kandlustesti tulemusi pereplaneerimisel ning ainult üks inimene ei teeks seda. Osa tudengitest (15,8%) ei oska kommenteerida, kas sellise olukorra tõttu kannataks suhe partneriga, kuid 27,7% arvab, et suhe pigem ei kannataks. Rohkem kui pooled vastajatest on täiesti nõus või pigem nõus, et sellises olukorras sooviksid nad, et partner teeks kandlustesti. Väitele “Otsustaksin (rohkem) lapsi mitte saada.” vastas “Nii ja naa” 26,7%, kuid 21,8% tudengitest vastasid “Ei oska öelda”. Võib järeldada, et sellist hüpoteetilist olukorda on raske ette kujutada ja ennustada, kuidas keegi sellises olukorras päriselt käituks. (vt tabel 8)

Tabel 9. Hoiakud seoses kõrgeenenud riskiga saada päriliku haigusega laps

	Tunnen ärevust	Rasedust planeerides pean nõu meditsiini-eksperidega	Võtan riski päriliku haigusega lapse sünniks, loodan, et meil läheb hästi	Kaalun kunstliku viljastamise võimalusi	Kasutan võimalust raseduse ajal teha loote geneetilisi uuringuid
Nõustun täiesti	86 (42,6%)	153 (75,7%)	5 (2,5%)	48 (23,8%)	143 (70,8%)
Pigem nõustun	85 (42,1%)	42 (20,8%)	35 (17,3%)	79 (39,1%)	42 (20,8%)
Nii ja naa	18 (8,9%)	3 (1,5%)	45 (22,3%)	23 (11,4%)	8 (4,0%)
Pigem ei nõustu	8 (4,0%)	1 (0,5%)	57 (28,2%)	17 (8,4%)	1 (0,5%)
Ei nõustu üldse	5 (2,5%)	1 (0,5%)	31 (15,3%)	12 (5,9%)	1 (0,5%)
Ei oska öelda	0 (0%)	2 (1,0%)	29 (14,4%)	23 (11,4%)	7 (3,5%)

Olukorras, kus mõlemad partnerid on päriliku haiguse riski kandjad, tunneksid pea kõik vastajad ärevust, ainult 2,5% tudengitest arvab, et nemad ei tunneks üldse ärevust. Vastanutest 75,7% peaks rasedust planeerides nõu meditsiini-eksperidega ja 70,8% kasutaks võimalust raseduse ajal teha loote geneetilisi uuringuid. Väitega “Kaalun kunstliku viljastamise võimalusi.” nõustub täiesti 23,8% ja pigem nõustub 39,1% tudengitest. Vastajaid, kes võtaksid kindlasti riski päriliku haigusega lapse sünniks, lootes, et neil läheb kõik hästi, oli ainult 2,5% ning 28,2% vastas sellele väitele “Pigem ei nõustu”. (vt tabel 9)

Tabel 10. Päriliku haiguse diagnoos lootel raseduse ajal

	Kaalun täiendavat meditsiinilist nõustamist	Kaalun raseduse katkestamist	Ei soovi raseduse katkestamist isegi, kui sündival lapsel on raske pärilik haigus
Nõustun täiesti	158 (78,2%)	78 (38,6%)	5 (2,5%)
Pigem nõustun	40 (19,8%)	61 (30,2%)	5 (2,5%)
Nii ja naa	2 (1,0%)	30 (14,9%)	23 (11,4%)
Pigem ei nõustu	0 (0%)	8 (4,0%)	68 (33,7%)
Ei nõustu üldse	0 (0%)	4 (2,0%)	70 (34,7%)
Ei oska öelda	2 (1,0%)	21 (10,4%)	31 (15,3%)

Tulemustest selgus, et 78,2% tudengitest kaaluks sellises olukorras meditsiinilist nõustamist. Kui juhtub, et raseduse ajal diagnoositakse lootel pärilik haigus, kaaluks 38,6% kindlasti raseduse katkestamist. Sellist olukorda on raske ette kujutada ning tegelikkuses võib siis mõttelaad hoopis teine olla. Ilmselt sellest tingituna vastas 10,4% inimestest ka “ei oska öelda”, kuna ei teata, kuidas sellises olukorras toime tulla. Tudengitest tudengit 34,7% ei nõustu üldse väitega “Ei soovi raseduse katkestamist isegi, kui sündival lapsel on raske pärilik haigus.”. (vt tabel 10)

### 2.3.5. Kandlustestide läbiviimise ja tulemustest teavitamisega seotud aspektid

Uuringus osalejatest enamik (92,6%) eelistas kandlustesti pakkumist last planeerivatele noortele. Raseduse ajal lootele kandlustesti tegemise võimalust pidas sobivaks 76,2% vastanutest ja ligi pooled tudengitest (49,5%) arvasid, et test peaks olema kättesaadav kõigile lapsesaamise ees olevatele inimestele, sõltumata partneri olemasolust ning sellest, millal lapsi kavatsetakse saada. Vähemus (20,8%) arvas, et kandlustesti võiks pakkuda paaridele enne kihlumist/abielu ja 0,5% kõigist vastanutest leidis, et sellist testi poleks üldse vaja.

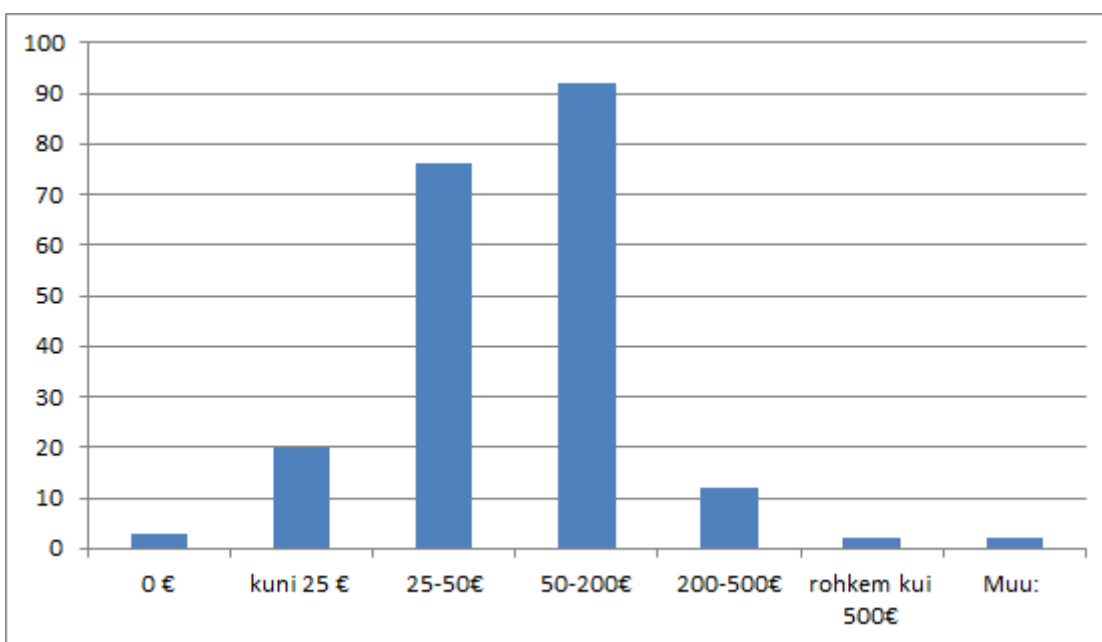
Vastusevariandi "muu" valis 3,5% ning täpsustuseks toodi välja: "Kui üks partner on kandja aga teise kohta ei tea," "Mittetraditsioonilistele peredele," "Peaks olema kättesaadav kõigile, kuid inimene peaks ise maksma," "Riigi poolt neile, kel on peres esinenud rasked geneetilised haigused. Kui meditsiiniliselt ja geneetiliselt pole test põhjendatud, siis peaks olema test enda kulul või vähemalt maksma pool," "Testi soovivale inimesele," "Test võiks olla kättesaadav nendele, kes last planeerivad, kuid kindlasti ei tohiks see muutuda pereloomise propaganda tööriistaks, mida kõigile noortele peale surutaks, viidates riigi ootusele, et inimesed lapsi saaks," "Paaridele, kelle suguvõsas on teada juba päriliku haiguse kandlus."

Kandlustest võiks olla kättesaadav meeste- või naistearsti (86,6% vastanutest), meditsiinigeneetiku (78,7%), perearsti/tervisekeskuse (72,8%) ja ämmaemanda (55%) vahendusel. 26,7% vastanutest teeks testi ilma meediku vahenduseta, tellides kandlustesti otse testi pakkuvalt firmalt. Vaid mõned tudengid (1%) valisid vastusevariandi "Muu" ja täpsustasid "Ei oska öelda." ja "Ei näe vahet, juhul kui on tagatud andmete anonüümsus (va tegelev arst) ja toetav ning teaduspõhine testitegija/ tulemuste selgitaja."

Suurim osa vastanutest (74,3%) peab kõige olulisemaks kandlustesti tegemise põhjuseks seda, et soovitakse oma last säästa kannatustest, mis kaasnevad raske päriliku haigusega. Kandlustesti tegemise muud olulised põhjused olid- soovimatus saada raske päriliku haigusega laps (37,6% vastanutest), perekonnas teadaolevad pärilikud haigused ja võimalus olla ise haigusseoselise geenivariandi kandja (29,2%), kartus päriliku haigusega lapse saamise ja kasvatamise ees (21,8%). Samas on ka neid, kes valiks kandlustesti tegemise, et olla teadlik ja end võimaliku haige lapse sünniks ette valmistada (10,9%) ja oli ka neid, kes tahaks enda kohta lihtsalt rohkem teada saada (17,3%). Vaid 1% vastanutest teeks testi partneri soovil ja

0,5% kellegi teise soovitusel. Ainult 1% vastajaid leidis, et neil ei ole ühtegi põhjust kandlustesti tegemiseks. Lisaks valis 0,5% vastusevariandi “Muu” ning täpsustas: “Tean, et olen kandja.”.

Uuriti, kui palju oleksid inimesed nõus kandlustesti eest maksuma (vt joonis 7). Selgus, et 1,5% vastanutest teeks kandlustesti ainult juhul, kui see oleks tasuta. Seevastu 9,9% tudengitest oleksid nõus maksuma testi eest kuni 25 eurot, 37,6% kuni 50 eurot, suurem osa vastanutest (45,5%) oleks valmis tasuma kuni 200 eurot. Üle 200 euro maksev test oli enamikele vastuvõetamatu, ainult 5,9% vastanutest oleks nõus tasuma kuni 500€ ja 1% üle 500€. Vastusevariandi “muu” valis 1% ning selgituseks toodi välja: “Kuna suguvõsas pole teadaolevalt raskeid pärilikke haigusi, oleksin huvi pärast nõus maksuma, aga pigem kuni 100€. Kui usaksin end eos kuuluvat riskigruppi, oleksin ilmselt nõus rohkem maksuma (või toetama partneri testi).” ja “Kuni 100€.”



Joonis 7. Testi maksumus

Kõigist vastanutest 35,6% arvas, et neil pole ühtegi põhjust kandlustestist loobumiseks. Ent kandlustest ei pruugi olla atraktiivne, kui peres ei ole teada pärilike haiguste eelsoodumust (41,6%) või osutub kandlustesti hind liiga kõrgeks (40,6%). Leidub ka tudengeid, kes kardavad teada saada oma tulevaste laste haigusriskidest (12,4%), järgiksid pigem partneri soovi testi mitte teha (4,5%), ei sooviks enda kohta rohkem teada saada (2%) või leiavad, et

pärilikud haigused ei olegi nii tõsised (1,5%). Osalejatest 3,5% arvab, et nad ei teeks nende tulemustega midagi ja saaksid ka raske päriliku haigusega lapse kasvatamisega hakkama. 1% vastanute jaoks ei ühti kandlustesti tegemine nende tõekspidamisega. Vastusevariandi "muu" valis 4% vastanutest ning selgitati järgnevalt: "Ei soovi lapsi, seega pole ohtu kellelegi pärilikku haigust edasi anda.", "Isegi kui inimene kannab geeni, ei tähenda see, et järeltulijad kindlalt antud geeni ka saavad. Seetõttu leian, et kandlustest ei ole alati vajalik ning võib teatud inimestel põhjendamatu ärevust ning hirmu tekitada.", "Minu peres küll raskeid pärilikke haigusi ei esine, kuid vastan eeldusega, et nt tulevasel partneril (pere) võib/ei või mõni haigus esineda perekonnas.", "Ilmselt on teadmatus lihtsam viis, sest tulemuste saamisel pean langetama järgnevaid otsuseid, mis võivad olla väga rasked. Selles mõttes on võib olla parem mitte teada.", "Kardan suhte muutumist partneriga.", "Kandlustestil välja tulevad riskid ei ole 100% tõenäolised ning seetõttu võivad tulemused mõjutada edasist elu (ärevus, hirm) nii, et lapse saamine osutub üldse psühholoogiliselt võimatuks ületuseks.", "Kui sünnib selline laps, siis sünnib. Tuleb hakkama saada. Lisaks ei ole kõik kuld, mida meditsiinis sulle ette ennustatakse, selle kohta on lugusid küll. Ma ei pea kartma ja last mitte saama, kuna kardan kellegi tõenäosus testi.", "Pole võimalust partneriga loomulikult teel lapsi saada, seega pigem lapsendaks nii või naa".

Enne kandlustesti tegemise osas otsustamist soovib partneriga nõu pidada 82,2%, meditsiinigeneetikuga 71,8%, oma perearstiga 48%, mõne teise erialaarstiga 39,1%, vanematega 38,1%, sõpradega 11,4% ja muu pereliikmega 10,9% vastanutest. Kuid 7,9% tudengitest soovib otsustada iseseisvalt, arvestamata teiste arvamustega. Valikuvariante "Läbi veebi teiste inimestega" ja "Muu" ei valinud ükski vastaja. Tulemustest järeldub, et inimesed peavad oluliseks sellise suure otsuse eel pidada nõu pereringis ning usaldatakse ka meedikute professionaalset teavet.

Kandlustesti tulemused soovib enda teada jätta 24,5% vastanutest ja 17,8% eelistaks, et andmed läheksid otse digitaalsesse haiguslukku. Oma partneriga soovib testi tulemusi jagada 26,6%, perearstiga 20%, muude pereliikmetega 9,8% ja sõpradega 1,5% vastanutest. 0,6% valis variandi "muu" ning täpsustuseks kirjutati: "Ilmselgelt ka koht, kust kandlustest on tellitud, et oleks keegi, kes selgitaks testi tulemusi ja võimalusel teeks ka väikese nõustamise. Edasi on juba oma asi, kellele infot jagada.", "Minu naistearst/ämmaemand (näiteks raseduse planeerimise hetkel).", "Eriala arst/ meditsiini geneetik/naistearst".

Uuringu lõpus uuriti ka osalejate suhtumist väitesse “Lapsevanemaks saamine/olemine on minu jaoks oluline.”. 110 tudengit on sellega täiesti nõus (54,5%), 43 inimest on pigem nõus (21,3%), 18 tudengit vastas “nii ja naa” (8,9%), 15 tudengit pigem ei nõustunud väitega (7,4%), 8 tudengit ei nõustunud üldse (4%) ja 8 tudengit valisid “ei oska öelda” (4%).

## 2.4. Arutelu

Töö eesmärkideks oli kirjeldada retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestide põhimõtteid ning kaardistada praegu olemasolevad ja rakendatavad kandlustestide programmid maailmas. Teiseks eesmärgiks oli koostada sotsioloogiline uuring ning selle põhjal selgitada välja Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavate pereloome eas noorte suhtumine ning arvamused kandlustestidesse. Töö eesmärkide saavutamiseks püstitati kolm uurimisküsimust.

**Esimesest uurimisküsimusest** “Millised on kõrgharidust omandavate pereloome eas noorte varasemad kokkupuuted raskete pärilike haigustega ning haigusseoseliste geenivariantide kandlustestidega?” selgus, et ainult 17,3% tudengitest on varasemalt pere või sõprusringkonna kaudu kokku puutunud raskete pärilike haigustega ning enamik, 70,3%, kokkupuudet ei oma.

Conjin et al., 2020 uuringust selgus, et ainult 22,7% osalenutest on varem kuulnud kandlustestidest ning Pereira et al., 2019 uuringus omas 47,9% inimestest varasemaid teadmisi kandlustesti kohta. Enim oldi infot saadud sünnitusarst-günekoloogilt, meediast ja viljatusarstidelt (Pereira *et al.*, 2019). Käesoleva bakalaureusetöö raames läbiviidud uuringus oli kandlustestidest kuulnud 186 inimest ehk 92% ning enim oldi sellest kuulnud koolist, internetist või meediast. Taoline lahknevus teadmistes ja infoallikates võib olla tingitud valimite erinevusest- eelmainitud uuringutesse kaasati üldine elanikkond, kuhu hulka kuulusid inimesed erineva haridustaseme ning religiooniga, kuid selles uuringus moodustasid enamiku arstiteaduse, geenitehnoloogia, bioloogia ja elustiku kaitse tudengid, kes omavad varasemaid teadmisi tänu loengus või praktikumides õpitule. Pereira et al., 2019 kaasas uuringusse rasedaid, tulevikus rasedust planeerivaid inimesi ning patsiente, kes plaanivad või juba saavad viljatusravi- mistõttu oldi enim infot saadud arstidelt.

**Teiseks uurimisküsimuseks** oli “Millised on kõrgharidust omandavate pereloome eas noorte arvamused ja suhtumine kandlustestidesse?”. Käesolevas bakalaureusetöös selgus, et tudengid on kandlustestide osas väga positiivselt meelestatud. Vastajate meelest on kandlustesti puhul tegemist vajaliku geneetilise testiga, mis vastab ka ühiskondlikele eetikanormidele. Rohkem kui pooled tudengid (57,9%) kasutaksid kindlasti võimalust teha kandlustesti ja olles ise päriliku haiguse riski kandja, arvestaks 50,5% tudengitest kindlasti kandlustesti tulemusi pereplaneerimisel.

**Kolmandast uurimisiküsimusest** “Mida peavad uuringus osalejad kandlustesti pakkumise, teostamise ja tulemuste analüüsimise erinevate aspektide puhul oluliseks?” tuli välja, et tudengid peavad oluliseks, et kandlustest oleks kättesaadav kõigile lapsesaamise eas olevatele inimestele ja seda olenemata partneri olemasolust või ajast, millal kavatsetakse lapsi saada. Enamik tudengitest sooviks kandlustesti teha meeste- või naistearsti (86,6%), meditsiingeneetiku (78,7%) või perearsti (72,8%) kaudu.

Suurim osa vastanutest (74,3%) pidas kõige olulisemaks kandlustesti tegemise põhjuseks seda, et soovitakse oma last säästa kannatustest, mis kaasnevad raske päriliku haigusega. See on korrelatsioonis varasemate uuringutega, kus peamiseks kandlustesti tegemise põhjuseks toodi välja sama argument (Schuurmans *et al.*, 2020; Conjin *et al.*, 2020).

Tartu Ülikooli tudengitest 41,6% tõi kandlustesti mittetegemise peamiseks põhjuseks, et peres ei ole teada raskete pärilike haiguste eelsoodumust. Varasemad uuringud on samuti näidanud, et peamine põhjus, kandlustesti mittetegemiseks on see, et peres ei esine raskeid pärilikke haiguseid (Conjin *et al.*, 2020; Nijmeijer *et al.*, 2019). See annab aimu sellest, et tuleb teha laialdasemat teavitustööd kandlustestide ning raskete pärilike haiguste ja nende pärandumise kohta.

Ligi pooled uuringus osalejatest (45,5%) oleksid valmis kandlustesti eest maksma kuni 200 eurot. Ka varasematest uuringutest selgus, et inimesed panustaksid 500–100 dollarit (Pereira *et al.*, 2019) või keskmiselt 75 eurot kandlustesti tegemiseks (Palantiga *et al.*, 2016).

#### **2.4.1. Küsimustikule vastamine**

Uuringus osalemisega nõustus 202 uuringusse kutsutud 1288 üliõpilasest ning vastamismäär oli 15,7%. Üpris väike vastamismäär võib olla tingitud sellest, et kõiki tudengeid (näiteks arvutitehnikuid või riigiteadlasi) antud teema ei kõneta, kuna pole seotud nende erialaga. Näiteks võib üheks põhjuseks olla ka see, et küsimustik oli pikk ning nõudis süvenemist ja tudengitel oli raske leida oma tegemiste kõrvalt aega vastamiseks.

Paraku ei laekunud arvutitehnika tudengitelt mitte ühtegi vastust, üks võimalustest on, et küsimustik ei jõudnud MAT-INF tudengiseltsi siseseselt üliõpilasteni ning seda ei kajastatud ka nende facebooki leheküljel.

Kuna vastajatest enamiku moodustasid erialad, kes omavad varasemaid teadmisi geneetikast ja isegi kandlustestidest, on tulemused kindlasti mingil määral mõjutatud vastajate profiilist.

#### **2.4.2. Uuringu tugevused ja kitsaskohad**

Uuringu tugevuseks oli küsimustiku anonüümsus, mis tagab inimestele kindlustunde oma arvamusi vabalt ning ausalt jagada. Teadaolevalt on tegu esimese taolise sotsioloogilise uuringuga Eestis, mis uurib inimeste arvamust seoses haigusseoseliste geenivariantidega.

Kitsaskohtadena võib välja tuua, et veebipõhises uuringus, mis viidi läbi Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavate noorte hulgas, paluti tudengitel ette kujutada hüpoteetilist olukorda ja selle põhjal avaldada oma arvamust. Seetõttu võivad tulemused reaalses elus hoopis erineda. Samuti viidi uuring läbi ainult inimeste seas, kes omandavad kõrgharidust Tartu Ülikoolis, mistõttu ei pruugi tulemused peegeldada kogu Eesti elanikkonna arvamust.

Teiseks, ei olnud võimalik kontrollida, kas osalejad tutvusid enne küsimustiku täitmist infolehega, et vastata küsimustele võimalikult informeerituna. Infolehega tutvumise olulisus toodi välja küsimustikku selgitavas tekstis ning samuti esimese küsimusena uuriti, kas infolehega on tutvunud ja lisati küsimuse juurde infolehe link, et soovi korral sellega veel tutvuda. Uuringus ei võrreldud, kuidas erinevad infolehte lugenud ja mittelugenud tudengite vastused, kuid võib eeldada, et infolehega tutvunud tudengid olid mingil määral teadlikumad.

#### **2.4.3. Olemasolevad ja rakendatavad kandlustestide programmid maailmas**

Lõputöö esimese eesmärgi täitmiseks uuriti olemasolevat kirjandust ning kasutades Google-i otsingumootorit tuvastati 26 erafirmat, kes pakuvad kandlustestide tegemise võimalust. Firmad asuvad seitsmes erinevas riigis, kuid kõige enam on neid USA-s. Ainult 4 firmat pakub DTC võimalust ning ülejäänud 22 toimuvad meediku vahendusel. Erinevad firmad pakkusid erinevate suurustega testpaneele, kus varieerus nii testitavate geenide (3–1577 geeni) kui haiguste hulk (3–>1600 haigust).

#### **2.4.4. Tulevikuvaated ja kandlustestide perspektiiv Eestis**

Kokkuvõtvalt kinnitab käesolev bakalaureusetöö, et Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavad noored suhtuvad kandlustestiesse äärmiselt positiivselt.

Kuna antud töös viidi uuring läbi ainult Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavate noorte seas ja seetõttu oli ka uuringus osalenute valim üpris väike, siis tulevikus võiks sellise uuringu viia läbi noorte seas laialdasemalt. Lisaks Tartu Ülikoolile kaasata teised Eesti ülikoolid, rakenduskõrgkoolid, kutsehariduskeskused ja gümnaasiumid. Samuti võiks kaasata haridustee pooleli jättnud noored ja töötavad noored. Taoline laiahaardeline uuring annaks parema ülevaate kogu Eesti pereloomes noorte suhtumise ning arvamuste kohta kandlustestidesse. Kuna Tartu Ülikoolis õppivate tudengite suhtumine kandlustestidesse oli äärmiselt positiivne, siis näeb töö autor potentsiaali, et tulevikus, kui kandlustestid on veelgi laialdasemalt kättesaadavad ja odavama hinnaga, otsustab üha rohkem noori teha kandlustesti ja läbi selle langetatakse teadlikumaid reproduktiivseid valikuid.

Bakalaureusetöö raames läbiviidud uuringut võib pidada pilootprojektiks, mille põhjal planeerida rahvastikupõhist uuringut Eestis. Rahvastikupõhine uuring annaks võimaluse teha otsuseid ning soovitusi riikliku strateegia kujundamiseks.

## KOKKUVÕTE

Bakalaureusetöö eesmärk oli kaardistada olemasolevad ja rakendatavad kandlustestide programmid maailmas ning seejärel viia läbi sotsioloogiline arvamusuuring. Püstitatud eesmärgid said täidetud ning uurimisküsimused leidsid vastused.

Kirjanduse ülevaates tutvustati retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestide põhimõtteid, ajalugu, võimalusi ning kirjeldati, milliseid programme praegu maailmas rakendatakse. Selle töö tulemusena leiti, et teadaolevalt eksisteerib hetkel maailmas 26 erafirmat, kes pakuvad kandlustestide tegemise võimalust. Ainult 4 nendest pakub *DTC* võimalust ja ülejäänud 22 toimuvad meediku vahendusel. Geenide arv erinevates paneelides varieerub suuresti (3–1577 geeni).

Seejärel koostati sotsioloogiline uuring Tartu Ülikoolis kõrgharidust omandavate pereloome eas noorte seas, selgitamaks välja nende suhtumine ja arvamused kandlustestidesse. Autor kasutas uuringu läbiviimiseks kvantitatiivset uurimismeetodit, andmete kogumine toimus läbi veebipõhise küsimustiku. Valimisse kuulusid Tartu Ülikooli kaheksa erineva eriala tudengid.

Sotsioloogilises arvamusuuringus selgus, et olenemata üliõpilaste väheste kokkupuudetega raskete pärilike haigustega, suhtuvad nad kandlustestidesse äärmiselt positiivselt ning võimaluse korral teeksid seda isegi. Tudengite meelest on kandlustesti näol tegemist äärmiselt vajaliku geneetilise testiga, mis vastab ka ühiskondlikele eetikanormidele.

Antud töö annab hea ülevaate Tartu Ülikoolis õppivate pereloome eas noorte arvamustest kandlustestide kohta. Eestis pole varasemalt sellist sotsioloogilist uuringut tehtud ning käesolevat tööd võiks käsitleda kui pilootprojekti, mille põhjal tulevikus plaanida rahvastikupõhist uuringut Eestis.

**Preconception carrier screening in individuals of reproductive age- today's  
opportunities and opinions in the world**

Eliise Lall

**SUMMARY**

The aim of this bachelor's thesis was to map existing and implemented preconception carrier screening programs in the world and to conduct a sociological survey to find out what attitudes and opinions do people of reproductive age in University of Tartu have towards preconception carrier screening. The goals were achieved and the research questions were answered.

The review of literature introduced the principles, history and possibilities of preconception carrier screening and described which programs are currently implemented in the world. As a result of this work, it was found that there are currently 26 commercial companies in the world that offer the possibility to perform preconception carrier screening. Only 4 of them offer a *DTC* option and other 22 are mediated by a healthcare professional. The number of genes in different panels varies greatly (3–1577 genes).

Then, a sociological survey was conducted among people of reproductive age in University of Tartu to find out their attitudes and opinions towards preconception carrier screening. The author used a quantitative research method to conduct the survey, data collection was done through an internet based questionnaire. The study sample included students of University of Tartu from eight different programmes.

Despite the fact that students have low exposure to severe hereditary diseases, they are extremely positive about preconception carrier screening and would like to undergo the test as well. According to the students, preconception carrier screening is a necessary genetic test that also meets social ethical norms.

This bachelor's thesis gives a good overview of what attitudes and opinions do people of reproductive age at University of Tartu have towards preconception carrier screening. No such

sociological survey has been conducted in Estonia before. The present bachelor's thesis could be considered as a pilot project to help conduct a population-based survey in Estonia.

### **Tänuõnad**

Soovin tänada oma juhendajaid, Maris Laan, Kristiina Rull ja Mare Ainsaar, heade nõuannete ja põhjaliku tagasiside eest lõputöö kirjutamisel. Suur tänu Tartu Ülikooli tudengitele, kes osalesid uuringus ja andsid panuse minu bakalaureusetöö valmimisse. Samuti soovin tänada perekonda ja lähedasi mõistva suhtumise ja moraalse toe eest.

## **KASUTATUD KIRJANDUS**

Al Dakhoul, S. (2017). Very severe spinal muscular atrophy (Type 0). *Avicenna J Med.* 2017 Jan-Mar; 7(1): 32–33. Doi: 10.4103/2231-0770.197512

Alhamdan, N. A., Almazrou, Y. Y., Alswaidi, F. M., Choudhry, A. J. (2007). Premarital screening for thalassemia and sickle cell disease in Saudi Arabia. *Genet Med*, 9: 372-377. Doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318065a9e8>

Al Sinani, S., Al-Mulaabed, S., Al Naamani, K., Sultan, R. Cystic Fibrosis Liver Disease: Know More. (2018). *Oman Med J* [2019], Vol. 34, No. 6: 482-489. Doi: 10.5001/omj.2019.90

American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics. (2001). Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatr* Vol. 107 No. 6. Doi: <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.1451>.

Andermann, A., Blancquaert, I. (2010). Genetic screening- a primer for primary care. *Can Fam Physician*; 56:333-9

Bailey, D. B., Raspa, M., Bishop, E., Holiday, D. (2009). No change in the Age of Diagnosis for Fragile X syndrome: Findings From a National Parent Survey. *Pediatr*, 124 (2) 527-533. Doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2992>

Bajaj, K., Gross, S. J. (2014). Carrier Screening: Past, Present, and Future. *J Clin Med.* 3(3): 1033–1042. Doi: 10.3390/jcm3031033

Bieniek, J. M., Lapin, C. D., Jarvi, K. A. (2021). Genetics of CFTR and male infertility. *Transl Androl Urol*; 10(3):1391-1400. Doi: <http://dx.doi.org/10.21037/tau.2020.04.05>

Briggs, A., Nouri, P. K., Galloway, M., O’Leary, K., Pereira, N., Lindheim, S. R. (2018). Expanded carrier screening: a current survey of physician utilization and attitudes. *J Assist Reprod Genet* 35:1631–1640. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1272-8>

Conijn, T., Nijmeijer, S. C. M., Lakeman, P., Henneman, L., Wijburg, F. A., Haverman, L. (2020). Preconception expanded carrier screening: Impact of information presented by text or video on genetic knowledge and attitudes. *J Genet Couns.*30:457–469. Doi: 10.1002/jgc4.1332

Cousens, N. E., Gaff, C. L., Metcalfe, S. A. Delatycki, M. B. (2010). Carrier screening for Beta-thalassaemia: a review of international practice. *Eur J Human Genet*; 18, 1077–1083. Doi:10.1038/ejhg.2010.90

Davies, J. C., Alton, E. W. F. W., Bush, A. Cystic fibrosis. (2007). *BMJ* 2007;335:1255-9. Doi:10.1136/bmj.39391.713229.AD

Darcy, D., Tian, L., Taylor, J., Schrijver, I. (2011). Cystic fibrosis carrier screening in obstetric clinical practice: knowledge, practices, and barriers, a decade after publication of screening guidelines. *Genet Test Mol Biomarkers*;15(7-8):517-23. Doi: 10.1089/gtmb.2010.0228

Delatycki, M.B., Alkuraya, F., Archibald, A..., Zlotogora, J. (2020). International perspectives on the implementation of reproductive carrier screening. *Prenatal Diagnosis*. ;40:301–310. Doi: 10.1002/pd.5611

Delatycki, M. B., Laing, N. G., Moore, S. J., Emery, J., Archibald, A. D., Massie, J., Kirk, E. P. (2019). Preconception and antenatal carrier screening for genetic conditions: The critical role of general practitioners. *Aust J Gen Pract*. Volume 48, Issue 3, March 2019. Doi: 10.31128/AJGP-10-18-4725

De Wert, G. M. W. R. M., Dondorp, W. J., Knoppers, B.M. (2012). Preconception care and genetic risk: ethical issues. *J Community Genet*. 3:221–228. Doi: 10.1007/s12687-011-0074-9

De Wert, G., van der Hout, S., Goddijn, M., Vassena, R., Frith, L., Vermeulen, N., Eichenlaub-Ritter, U. (2021). The ethics of preconception expanded carrier screening in patients seeking assisted reproduction. *Human Reprod Open*, Vol.00, No.0, pp. 1–15. Doi: 10.1093/hropen/hoaa063

De Sancits, V., Kattamis, C., Canatan, D., Soliman, A. T., Elsedfy, H., Karimi, M., Daar, S., Wali, Y., Yassin, M., Soliman, N., Sobti, P., Al Jaouni, S. A., El Kholy, M. E., Fiscina, B., Angastiniotis. (2017).  $\beta$ -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 9(1): e2017018. Doi: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2017.018>

Duan, D., Goemans, N., Taked, S., Mercuri, E., Aartsma-Rus, A. (2021). Duchenne muscular dystrophy. *at Rev Dis Primers* 7, 13. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00248-3>

Galanello, R., Origa, R. (2010). Betha-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 5, 11. Doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>

Gason, A. A., Metcalfe, S. A., Delatycki, M. B., Petrou, V., Sheffield, E., Bankier, A., Aitken, M. (2005). Tay Sachs disease carrier screening inschools: educational alternatives and cheekbrush sampling. *Genet Med*; 7:626–632. Doi: 10.1097/01.gim.0000187162.28070.a7

Gosadi, I. M. (2019). National screening programs in Saudi Arabia: Overview, outcomes, and effectiveness. *J Infect and Public Health* 12 608–614. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.06.001>

Ekstein, J., Katzenstein, H. (2001). The Dor Yeshorim Story: Community-Based Carrier Screening for Tay-Sachs Disease. *Adv Genet* 2001;44:297–310. Doi: 10.1016/s0065-2660(01)44087-9

Feldkotter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T. F., Wirth, B. (2002). Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 70: 358-368, 2002. Doi: 10.1086/338627

Ferguson, L. A. (2012). Implementing a Video Education Program to Improve Health Literacy. *J Nurse Pract.* vol 8, issue 8, E17-E22. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2012.07.025>

Fibach, E., Rachmilewitz, E. A. (2017). Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia - an update. *F1000Research*, 6, 2156. Doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12688.1>

Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., ... Tulinius, M. (2017). *N Engl J Med* 2017; 377:1723-1732. Doi: 10.1056/NEJMoa1702752

Franchini, M., Manucci, P. M. (2012). Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* , 7:24. Doi: 10.1186/1750-1172-7-24.

Galanello, R., Origa, R. (2010). Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 5:11 Doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-11>

Goudie, A., Narcisse, M. R., Hall, D. E., Kuo, D. Z. (2014). Financial and Psychological Stressors Associated with Caring for Children with Disability. *Fam Syst Health*. 2014 September ; 32(3): 280–290. Doi:10.1037/fsh0000027.

Henneman, L., Borry, P., Chokoshvili, D., Cornel, M. C., El, C. G., Forzano, F., Hall, A., Howard, H. C., Janssens, S., Kayserili, H., Lakeman, P., Lucassen, A., Mercalfe, S. A., Vidmar, L., Wert, G., Dondorp, W. J., Peterlin, B. (2016). Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Human Genet*; 24, e1–e12. Doi:10.1038/ejhg.2015.271

Holtkamp, K. C., van Maarle, M. C., Schouten, M. J., Dondorp, W. J., Lakeman, P., Henneman, L. (2016). Do people from the Jewish community prefer ancestry based or pan-ethnic expanded carrier screening? *Eur J Hum Genet*. 24:171–177. Doi: doi: 10.1038/ejhg.2015.97.

Hunter, J., Rivero-Arias, O., Angelov, A., Kim, E., Fotheringham, L., Leal, J. (2014). Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*;164A(7):1648-58. Doi: 10.1002/ajmg.a.36511.

Ioannou, L., McClaren, B. J., Massie, J., Lewis, S. Metcalfe, S. A., Forrest, L., Delatycki, M. B. (2014). Population-based carrier screening for cystic fibrosis: a systematic review of 23 years of research. *Genet Med*. 16(3):207-16. Doi: 10.1038/gim.2013.125.

Jarnes Utz, J. R., Kim, S., King, K., Ziegler, R., Schema, L., Redtreer, E. S., Whitley, C. B. (2017). Infantile gangliosidosis: Mapping a timeline of clinical changes. *Mol Gen Metab*. 121 170–179. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.011>

Joshi, A., Kale, S., Chandel, S., Pal, D. K. (2015). Likert scale: Explored and explained. *BJAST*, 7(4): 396-403; No.157. Doi: 10.9734/BJAST/2015/14975

Kashima, T., Rao, N., David, C. J., Manley, J. L. (2007). hnRNP A1 functions with specificity in repression of SMN2 exon 7 splicing. *Hum. Molec. Genet*. 16: 3149-3159. Doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm276>

Kirk, E. P., Ong, R., Boggs, K., ... Delatycki, M. B. (2020). Gene selection for the Australian Reproductive Genetic Carrier Screening Project (“Mackenzie’s Mission”). *Eur J Human Geneti* 29:79–87. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0685-x>

Kjellander, C., Sennström, M., Stiller, V., Ågren, A. (2015). Sicklecellanemi ger skiftande symtombild och hög morbiditet. *Läkartidningen*.;112:DCPM.

Knoppers, B. M., Bordet, S., Isasi, R. M. (2006). Preimplantation genetic diagnosis: an overview of socio-ethical and legal considerations. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 7:201–221. Doi: 10.1146/annurev.genom.7.080505.115753

Kolb, S. J., Kissel, J. T. (2015). Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 33(4): 831–846. Doi: 0.1016/j.ncl.2015.07.004.

Kraft, S. A., Duenas, D., Wilfond, B. S., Goddard, K. A. B. (2019). The evolving landscape of expanded carrier screening: challenges and opportunities. *Genet Med* 21, 790–797. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0273-4>

Kraft, S. A., Schneider, J. L., Leo, M. C., Kauffman, T. L., Davis, J. V., Porter, K. M., McMullen, C. K., Wilfond, B. S., Goddard, K. A. B. (2018). Patient actions and reactions after receiving negative test results from expanded carrier screening. *Clin Genet.* 93(5): 962–971. Doi:10.1111/cge.13206

Lazarin, G. A., Haque, I. S., Nazareth, S., Iori, K., Patterson, A. S., Jacobson, J. L., Marshall, J. R., Seltzer, W. K., Patrizio, P., Evans, E. A., Srinivasan, B. S. (2013). An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet Med:* 15(3):178–186. Doi:10.1038/gim.2012.114

Lefebvre, S., Burglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P., Zeviani, M., Le Paslier, D., Frezal, J., Cohen, D., Weissenbach, J., Munnich, A., Melki, J. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, Vol. 80, 155-165. Doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)

Lew, R. M., Burnett, L., Proos, A. L., Delatycki, M. B. (2015). Tay-Sachs disease: current perspectives from Australia. *The Application of Clinical Genetics.* 8 19–25. om Australia. *Appl. Clin. Genet.* 8, 19–25. Doi: 10.2147/TACG.S49628

Lew, R. M., Proos, A. L., Brunett, L., Delatycki, M., Bankier, A., Fietz, M. J. (2012). Tay Sachs disease in Australia: reduced disease incidence despite stable carrier frequency in Australian Jews. *Med J Aust;* 197 (11): 652-654. Doi: 10.5694/mja12.11010

Lozano, R., Azarang, A., Wilaisakditipakorn, T., Hagerman, R. J. (2016). Fragile X syndrome: A review of clinical management. *Intractable & Rare Diseases Research.* 5(3):145-157. Doi: 10.5582/irdr.2016.01048

Lovering, R. M., Porter, M. C., Bloch, R. J. (2005). The Muscular Dystrophies: From Genes to Therapies. *Phys Ther;* 85(12): 1372–1388.

McClaren, B. J., Delatycki, M. B., Collins, V., Metcalfe, S. A., Aitken, M. (2008). "It is not in my world": an exploration of attitudes and influences associated with cystic fibrosis carrier

screening. *Eur J Hum Genet*; 16: 435–444. Doi: 10.1038/sj.ejhg.5201965

McGowan, M. L., Cho, D., Sharp, R. R. (2013). The changing landscape of carrier screening: expanding technology and options? *Health Matrix Clevel. Spring*; 23(1): 15–33.

Memish, Z. A., Saeedi, M. Y. (2011). Six-year outcome of the national premarital screening and genetic counseling program for sickle cell disease and b-thalassemia in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 31(3): 229-235. Doi: 10.4103/0256-4947.81527

Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., ..., Kaspar, B. K. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*; 377:1713-1722. Doi: 10.1056/NEJMoa1706198

Moor, R., Julge, K., Kivivare, M., Puks, K., Putnik, U., Kahre, T., Vasar, M. Tsüstiline fibroos- Eesti patsientide kliinilised andmed 2011. aastal. (2013). *Eesti Arst* 2013; 92(4):186–194.

Muncie, H. L., Campbell, J. S. (2009). Alpha and Beta Thalassemia. *Am Fam Physician*. Aug 15;80(4):339-344.

Naehrig, S., Chao, C-M., Naerlich, L. (2017). Cystic Fibrosis diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. *Dtsch Arztebl Int*; 114: 564–7. Doi: 10.3238/arztebl.2017.0564

Nijmeijer, S. C. M., Conijn, T., Lakeman, P., Henneman, L., Wijburg, F. A., Haverman, L. (2019). Attitudes of the general population towards preconception expanded carrier screening for autosomal recessive disorders including inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab*. Doi: 10.1016/j.ymgme.2018.12.004

Nowak, K. J., Davies, K. E. (2004). Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO reports* 5, 872–876. Doi: 10.1038/sj.embor.7400221

Pereira, N., Wood, M., Luong, E., Briggs, A., Galloway, M., Maxwell, R. A., Lindheim, S.R. Expanded genetic carrier screening in clinical practice: a current survey of patient impressions and attitudes. *J Assist Reprod Gen.* 36:709–716. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01414-z>

Plantinga, M., Birnie, E., Abbott, K. M., Sinke, R. J., Lucassen, A. M., Schuurmans, J., Kaplan, S., Verkerk, M. A., Ranchor, A. V., van Langen, I. M. (2016). Population-based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur J Human Gen.* 24, 1417–1423. Doi: 10.1038/ejhg.2016.43

Poppelaars, F. A. M., Adér, H. J., Cornel, M. C., Henneman, L., Hermens, R. P. M. G., van der Wal, G., ten Kate, L. P. (2004). Attitudes of Potential Providers Towards Preconceptional Cystic Fibrosis Carrier Screening. *J Genet Counsl.* Vol. 13, No. 1. Doi: <https://doi.org/10.1023/B:JOGC.0000013193.80539.d1>

Protic, D., Salcedo-Arellano, M. J., Dy, J. D., Potter, L. A., Hagerman, R. J. (2019). New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome. *Current Pediatr Reviews*, Vol. 15, No. 4. Doi: 10.2174/1573396315666190625110748

Puusepp, H., Rein, R., Žordania, R., Kurvinen, E., Jakovlev, Ü., Õunap, K. 2008. Fragiilse X-i sündroom Eestis: patsientide ja premutatsiooni kandjate kliinilised ja sotsiaalsed probleemid. *Eesti Arst*; 87(7–8):500–509.

Quinn, C. T. (2013). Sickle Cell Disease in Childhood: From Newborn Screening Through Transition to Adult Medical Care. *Pediatr Clin North Am.* 60(6): 1363–1381. Doi: 10.1016/j.pcl.2013.09.006.

Rangarajan, S., Walsh, L., Lester, W., Perry, D., Madan, B., Laffan, M., Yu, H., Vettermann, C., Pierce, G. F., Wong, W. Y., Pasi, K. J. (2017). AV-5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*; 377:2519-2530. Doi: 10.1056/NEJMoal708483

Rink, B., Romero, S., Biggio Jr, J. R., Saller Jr, D. N., Giardine, R. (2017). Carrier screening for genetic conditions. Committee Opinion No. 691. *ACOG. Obstet Gynecol*; 129:e41-55.

Rozenberg, R., da Veiga Pereira, L. (2001). The frequency of Tay-Sachs disease causing mutations in the Brazilian Jewish population justifies a carrier screening program. *Sao Paulo Med. J.* vol.119 no.4. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802001000400007>

Rowe, C. A., Wright, C. F. (2020). Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service. *J Community Genet.* 11:21–38. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12687-019-00443-6>

Schuurmans, J., Birnie, E., Ranchor, A. V., Abbott, K. M., Fenwick, A., Lucassen, A., Berger, M. Y., Verkerk, M., van Langen, I. M., Plantinga, M. (2020). GP-provided couple-based expanded preconception carrier screening in the Dutch general population: who accepts the test-offer and why? *Eur J Human Gen.* 28:182–192. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0516-0>

Scott, S. A., Edelmann, L., Liu, L., Luo, M., Desnick, R. J., Kornreich, R. (2010). Experience with Carrier Screening and Prenatal Diagnosis for Sixteen Ashkenazi Jewish Genetic Diseases. *Hum Mutat.* 31(11): 1240–1250. Doi: [10.1002/humu.21327](https://doi.org/10.1002/humu.21327)

Singer, A., Sagi-Dain, L. (2020). Impact of a national genetic carrier-screening program for reproductive purposes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99:802-808. Doi: [10.1111/aogs.13858](https://doi.org/10.1111/aogs.13858).

Solovieff, N., Hartley, S. W., Baldwin, C. T., Klings, E. S., Gladwin, M. T., Taylor VI, J. G., Kato, G. J., Farrer, L. A., Steinberg, M. H., Sebastiani, P. (2011). Ancestry of African Americans with Sickle Cell Disease. *Blood Cells Mol Dis.* 47(1): 41–45. Doi:[10.1016/j.bcmd.2011.04.002](https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2011.04.002).

Solovyeva, V. V., Shaimardanova, A. A., Chulpanova, D. S., Kitaeva, K. V., Chakrabarti, L., Rizvanov, A. A. (2018). New Approaches to Tay-Sachs Disease Therapy. *Front. Physiol.* 9:1663. Doi: [10.3389/fphys.2018.01663](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01663).

Stark, Z., Boughtwood, T., Phillips, P., Christodoulou, J., Hansen, D. P., Braithwaite, J., Newson, A. J., Gaff, C. L., Sinclair, A. H., North, K. N. Australian Genomics: A Federated Model for Integrating Genomics into Healthcare. *Am J Hum Genet*; 105(1):7-14. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.06.003>

Street, A. M., Ljung, R., Lavery, S. A. (2008). Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia*, 14 (Suppl. 3), 181–187. Doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01721.x.

Zlotogora, J., Grotto, I., Kaliner, E., Gamzu, R. (2015). The Israeli national population program of genetic carrier screening for reproductive purposes. *Genet Med*, volume 18, number 2. Doi:10.1038/gim.2015.55

Zlotogora, J., Israeli, A. (2009). A Comprehensive Screening Program for Cystic Fibrosis. *IMAJ*, vol 11.

Zlotogora, J. (2014). Genetics and genomic medicine in Israel. *Mol Genet Genomic Med*. Doi: 10.1002/mgg3.73

Zlotogora, J. (2019). The Israeli national population program of genetic carrier screening for reproductive purposes. How should it be continued? *Isrl J of Health Policy Res*. volume 8, No: 73. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13584-019-0345-1>

van der Hout, S., Holtkamp, K. CA., Henneman, L., de Wert, G., Dondorp, W. J. (2017). Advantages of expanded universal carrier screening: what is at stake? *Eur J Human Genet*; 25, 17–21. Doi:10.1038/ejhg.2016.125

Wang, J., Sauer, M. V. (2006). In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Ther Clin Risk Manag*; 2(4) 355–364. Doi: 10.2147/tcrm.2006.2.4.355

Õunapuu, L. (2014). Kvalitatiivne ja kvantitatiivne uurimisviis sotsiaalteadustes. Tartu Ülikool.

## KASUTATUD VEEBIAADRESSID

About Cystic Fibrosis. (i.a). Kasutatud 19.10.2020,

<https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>

Carrier. (i.a). Kasutatud 13.09.2020, <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Carrier>

Dor Yeshorim kodulehekül. (i.a). Kasutatud 18.04.2021, <https://doryeshorim.org/>

Gulani, A., Weiler, T. (2020). Genetics, Autosomal recessive. StatPearls Publishing.

Kasutatud 19.10.2020, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536227/>

Harvikhaiguste arengukava. (2014). Kasutatud 13.09.2020,

[https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Tervishoi\\_ususteam/harvikhaiguste\\_arengukava\\_ee.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Tervishoi_ususteam/harvikhaiguste_arengukava_ee.pdf)

Hemophilia B. (2018). Kasutatud 26.05.2021,

<https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/>

Hemophilia. (2020). Kasutatud

03.04.2021, <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/index.html>

Human Genetics Commission. (2011). Increasing options, informing choice: a report on preconception genetic testing and screening. Kasutatud 20.04.2021,

[https://tegalsi.hypotheses.org/files/2011/04/2011.HGC\\_-\\_Increasing-options-informing-choice-final1.pdf](https://tegalsi.hypotheses.org/files/2011/04/2011.HGC_-_Increasing-options-informing-choice-final1.pdf)

International Standard Classification of Education. (2020). Kasutatud 07.03.2021,

[https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=International\\_Standard\\_Classification\\_of\\_Education\\_\(ISCED\)#Implementation\\_of\\_ISCED\\_2011\\_28levels\\_of\\_education\\_29](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=International_Standard_Classification_of_Education_(ISCED)#Implementation_of_ISCED_2011_28levels_of_education_29)

MacKenzie's Mission kodulehekülg. (2019). Kasutatud 18.04.2021,

<https://www.mackenziesmission.org.au/>

MacKenzie's Mission. (i.a). Kasutatud 18.04.2021,

<https://www.australiangenomics.org.au/our-research/disease-flagships/mackenzies-mission/>

OECD kodulehekülg. (2019). Kasutatud 20.04.2021,

<https://www.oecd-ilibrary.org/sites/b11cb6e7-en/index.html?itemId=/content/component/b11cb6e7-en>

Sickle cell disease. (2019). Kasutatud 29.03.21,

<https://www.nhs.uk/conditions/sickle-cell-disease/treatment/>

Spinal Muscular Atrophy. (i.a). Kasutatud 29.03.21,

<https://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/s/spinal-muscular-atrophy-sma>

Sõeluuring. (i.a). Kasutatud 13.09.2020, <https://soeluuring.ee/>

Sünnieelne diagnostika. (i.a). Kasutatud 29.03.2021,

<https://www.kliinikum.ee/geneetikakeskus/suennieelne-diagnostika>

Tartu Ülikooli üliõpilaste arv seisuga 01.03.2021. (2021). Kasutatud 13.03.2021,

<https://www.ut.ee/oppijate-arv/>

Tay Sachs Disease. (i.a). Kasutatud 30.03.2021,

<https://rarediseases.org/rare-diseases/tay-sachs-disease/>

The American College of Obstetricians and Gynecologists. Carrier screening for genetic conditions. (2017). Committee opinion number 691. Kasutatud 29.03.2021,

<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/03/carrier-screening-for-genetic-conditions>

What are the new drugs for Duchenne muscular dystrophy. (2021). Kasutatud 24.04.2021,  
<https://www.drugs.com/medical-answers/new-drugs-duchenne-muscular-dystrophy-3172658/>

What are single nucleotide polymorphisms? (2020). Kasutatud 11.01.2021,  
<https://medlineplus.gov/genetics/understanding/genomicresearch/snp/>

What do the results of genetic tests mean? (2020). Kasutatud 20.04.2021,  
<https://medlineplus.gov/genetics/understanding/testing/interpretingresults/>

What is a rare disease? (2020). Kasutatud 12.09.20,  
<https://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>

What is direct-to-consumer genetic testing? (2020). Kasutatud 20.04.2021,  
<https://medlineplus.gov/genetics/understanding/dtcgeneticstesting/directtoconsumer/>

X- linked recessive inheritance. (i.a). Kasutatud 19.10.2020,  
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/x-linked-recessive-inheritance>

## LISAD

### Lisa 1. Kandlustesti pakkuvad firmad

Tabel 11. Kandlustesti pakkuvad firmad

<b>Firma</b>	<b>Riik</b>	<b>Paneelide hulk ja suurus</b>	<b>Testi tellimise viis</b>	<b>Koduleht</b>
Australian Clinical Labs	Austraalia	1) Gene Access (3 haigust) 2) Comprehensive (>100 haigust) 3) Ashkenazi Jewish (8 haigust)	Meediku vahendusel	<a href="https://antenatal.clinicallabs.com.au/doctor/carrier-screening">https://antenatal.clinicallabs.com.au/doctor/carrier-screening</a>
BGI Genomics	Hiina	1) Mini (10 haigust) 2) Targeted (129 haigust) 3) Comprehensive (626 haigust)	Meediku vahendusel	<a href="https://www.bgi.com/global/molecular-genetics/vista-reproductive-health/vista-carrier-screening/">https://www.bgi.com/global/molecular-genetics/vista-reproductive-health/vista-carrier-screening/</a>
Baylor Genetics	USA	1) Basic (8 haigust; 7 geeni) 2) ACMG and ACOG (16 haigust; 15 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://baylorgenetics.com/geneaware/">https://baylorgenetics.com/geneaware/</a>

		3) Ashkenazi jewish (40 haigust; 39 geeni) 4) Complete (161 haigust; 158 geeni)		
Centogene	Saksamaa	1) Advantage (330 haigust; 331 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://www.centogene.com/diagnostics/centoscreen-carrier-screening.html">https://www.centogene.com/diagnostics/centoscreen-carrier-screening.html</a>
Circle DNA	Hiina	1) Family planning (163 haigust)	DTC	<a href="https://circledna.com/family-planning">https://circledna.com/family-planning</a>
CTCG Genetics	USA	1) Common (18 geeni) 2) Extended (47 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://ctgt.net/carrier-screening-tests">https://ctgt.net/carrier-screening-tests</a>
Eugene Labs	Austraalia	1) Carrier screening (301 haigust; 301 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://eugenelabs.com/carrier/diseases/">https://eugenelabs.com/carrier/diseases/</a>
Fulgent Genetics	USA	1) ACOG/ACMG (6 haigust; 6 geeni) 2) Ashkenazi Jewish (43	Meediku vahendusel	<a href="https://www.fulgentgenetics.com/products/carrierscreening/panels.html">https://www.fulgentgenetics.com/products/carrierscreening/panels.html</a>

		<p>haigust; 43 geeni)</p> <p>3) Focus (10 haigust; 30 geeni)</p> <p>4) Expanded (&gt; 400 haigust; 401 geeni)</p> <p>5) Expanded + Opt (&gt; 400 haigust; 410 geeni)</p>		
Gene by gene	USA	1) Comprehensive (253 haigust)	Meediku vahendusel	<a href="https://genebygene.com/carrier-screening/#get-started">https://genebygene.com/carrier-screening/#get-started</a>
Genpath Diagnostics	USA	<p>1) SMA, FXS and CF (3 haigust; 3 geeni)</p> <p>2) Ashkenazi jewish (AJ) (18–47 haigust)</p> <p>3) Inherigen (180 haigust)</p> <p>4) Inherigen plus (183 haigust)</p>	Meediku vahendusel	<a href="https://www.genpathdiagnostics.com/patients/womens-health/carrier-screening">https://www.genpathdiagnostics.com/patients/womens-health/carrier-screening</a>
Igenomix	Hispaania	1) CGT Basic (8 haigust; 8	Meediku	<a href="https://cgt.igenomix.com/">https://cgt.igenomix.com/</a>

		geeni) 2) CGT Essential (20 haigust; 19 geeni) 3) CGT Plus (352 haigust; 306 geeni) 4) CGT Exome (>1600 haigust; 1577 geeni)	vahendusel	
Integrated Genetics	USA	1) Core (3 haigust; 3 geeni) 2) Society-Guided (13 haigust; 13 geeni) 3) Ashkenazi jewish (40 haigust) 4) Comprehensive (110 haigust; 114 geeni) 5) 500 PLUS (>500 haigust; >500 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://www.integratedgenetics.com/patients/pre-pregnancy">https://www.integratedgenetics.com/patients/pre-pregnancy</a>
Invitae	USA	1) Core- (3 haigust; 3 geeni) 2) Broad- (47 geeni) 3) Comprehensive- (302	DTC USA-s, mujal meediku vahendusel	<a href="https://www.invitae.com/en/individuals/reproductive-genetic-testing/carrier-screening">https://www.invitae.com/en/individuals/reproductive-genetic-testing/carrier-screening</a>

		geeni)		<a href="#">eening/</a>
Medical Genetics Center	Saksamaa	1) Carrier Screening (617 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://www.mgz-muenchen.com/test-catalog/product-detail/p/carrier-screening-couple">https://www.mgz-muenchen.com/test-catalog/product-detail/p/carrier-screening-couple</a>
Myriad Genetics	USA	1) Fundamental- (3 haigust; 3 geeni) 2) Fundamental plus- (14 haigust; 14 geeni) 3) Universal panel- (176 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://myriadwomenshealth.com/patient-foresight/">https://myriadwomenshealth.com/patient-foresight/</a>
Natera	USA	1) Horizon 4 (4 haigust) 2) Horizon 14 (14 haigust) 3) Horizon 27 (27 haigust) 4) Horizon 106 (106 haigust) 5) Horizon 274 (274 haigust) 6) Horizon Basic (4 haigust)	Meediku vahendusel	<a href="https://www.natera.com/womens-health/horizon-advanced-carrier-screening/">https://www.natera.com/womens-health/horizon-advanced-carrier-screening/</a>

NIPD genetics	Küpros	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Focus (6 haigust; 7 geeni)</li> <li>2) Guideline based (19 haigust; 21 geeni)</li> <li>3) Comprehensive (229 haigust; 231 geeni)</li> </ul>	Meediku vahendusel	<a href="https://nipd.com/products/reproductive/adventia-patients/">https://nipd.com/products/reproductive/adventia-patients/</a>
NxGen	USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Essential (3 haigust; 3 geeni)</li> <li>2) Universal (22 haigust)</li> <li>3) Super (113 haigust)</li> <li>4) Hematological (4 haigust)</li> <li>5) Ashkenazi Jewish (19 haigust)</li> </ul>	Meediku vahendusel	<a href="https://nxgenmdx.com/genetic-screening/panels-and-screens/">https://nxgenmdx.com/genetic-screening/panels-and-screens/</a>
Otogenetics Corporation	USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Basic (6 haigust; 5 geeni)</li> <li>2) ACOG/ACMG (14 haigust; 15 geeni)</li> <li>3) Ashkenazi Jewish (39 haigust; 38 geeni)</li> <li>4) Pan Ethnic (167 geeni)</li> </ul>	Meediku vahendusel	<a href="https://www.otogenetics.com/products/clinical-genetic-testing/carrier-screening/">https://www.otogenetics.com/products/clinical-genetic-testing/carrier-screening/</a>
Paternity	UK	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) PCS (&gt;700 haigust; &gt;300</li> </ul>	DTC	<a href="https://www.paternityforlif">https://www.paternityforlif</a>

for Life		geeni)		<a href="https://www.life.co.uk/services/clinical-tests/preconception-carrier-screening/">e.co.uk/services/clinical-tests/preconception-carrier-screening/</a>
Progenity	USA	1) Exon trio (3 haigust; 3 geeni) 2) Exon select (13 geeni ) 3) Exon standard (24 geeni) 4) Exon (150 geeni) 5) Exon global ( >280 geeni) 6) Ashkenazi Jewish 35 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://www.progenity.com/products/preparent#basics">https://www.progenity.com/products/preparent#basics</a>
Quest Diagnostics	USA	1) ECS (22 haigust; 24 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://testdirectory.questdiagnostics.com/test/test-detail/94372/qherit-expanded-carrier-screen?cc=MASTER">https://testdirectory.questdiagnostics.com/test/test-detail/94372/qherit-expanded-carrier-screen?cc=MASTER</a>
Sema 4	USA	1) ECS (> 280 haigust; 283 geeni) 2) Comprehensive Jewish	Meediku vahendusel	<a href="https://sema4.com/products/expandedcarrierscreen/">https://sema4.com/products/expandedcarrierscreen/</a>

		<p>(100 geeni)</p> <p>3) Ashkenazi Jewish (64 geeni)</p> <p>4) Sephardi-Mizrahi Jewish (54 geeni)</p> <p>5) East Asian (95 geeni)</p> <p>6) High frequency pan-ethnic (11 geeni)</p> <p>7) Standard pan-ethnic panel (4 geeni)</p>		
Sonic Genetics	Austraalia	1) CS- (3 haigust; 3 geeni)	Meediku vahendusel	<a href="https://www.sonicgenetics.com.au/our-tests/all-tests/reproductive-carrier-screening-panel-cf-sma-and-fragile-x/">https://www.sonicgenetics.com.au/our-tests/all-tests/reproductive-carrier-screening-panel-cf-sma-and-fragile-x/</a>
The Center for Reproductive &	UK	Carrier Match- (>600 haigust)	Meediku vahendusel	<a href="https://crgh.co.uk/carriermatch-testing-genetic-disorders/">https://crgh.co.uk/carriermatch-testing-genetic-disorders/</a>

Genetic Health				
23andMe	USA	Health + Ancestry (45 haigust)	DTC	<a href="https://www.23andme.com/dna-reports-list/">https://www.23andme.com/dna-reports-list/</a>

## Lisa 2. Küsimustiku infoleht

### Uuring „Eesti noorte arvamus haruldaste pärilike haiguste kandlustestidest“

Mina olen Eliise Lall, Tartu Ülikooli (TÜ) geenitehnoloogia bakalaureuseõppe tudeng. Kirjutan oma lõputööd teemal “Retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestid pereloome eas noortele - praegused võimalused ja seisukohad maailmas”. **Uurimistöö eesmärk** on välja selgitada Eesti noorte suhtumine haruldaste pärilike haiguste testimisse.

**Raske pärilik harvikaigus** on pärilikul teel ülekantav haigus, mis esineb harvem kui üks juhtum 2000 inimese kohta. Enamikele neist haigustest puudub spetsiifiline ravi või on see väga kallis ja seetõttu tavameditsiinis kättesaamatu.

**Kandlustestiks** nimetatakse haruldasi pärilikke haigusi põhjustavate geenivariantide kandluse sõeluuringut (ingl *genetic screening test for carrier status*). Sõeluuringu raames tuvastatakse, kas terve inimene on ühe või mitme haigusseoselise geenivariandi kandja.

Küsimustik koosneb 26 küsimusest ja selle täitmine võtab aega ligikaudu 15 minutit. Küsimused puudutavad kandlustesti teostamise põhjendatust ja eetilisust teie arvates. Teie osalus on oluline, et saada teada Eesti noorte, kui tulevase lastevanemate, arvamus raskete pärilike haiguste ennetamise uudsetesse võimalustesse. Andmeid kogutakse anonüümselt. Küsimuste korral võtta ühendust: Eliise Lall, geenitehnoloogia bakalaureuseõppe tudeng, Tartu Ülikool (TÜ), [eliiselall@gmail.com](mailto:eliiselall@gmail.com).

Rohkem infot pärilikest haigustest ja nende testimisest saab lugeda siin: <https://www.biomeditsiin.ut.ee/et/uuring-eesti-noorte-arvamus-haruldaste-parilike-haiguste-kandlustestidest>.

#### Juhendajad

professor Maris Laan, Bio- ja Siirdemeditsiini Instituut (BSMI), TÜ

dotsent Kristiina Rull, naistearst, SA TÜK Naistekliinik ja vanemteadur, BSMI, TÜ

Dr. Mare Ainsaar, vanemteadur, Ühiskonnateaduste instituut, TÜ

### **Lisa 3. Küsimustik**

#### **1. Kas olete infolehega tutvunud?**

- **Jah**
- **Ei**

#### **2. Kas Teil on varasemaid kokkupuuteid raskete pärilike haigustega (peres või sõprusringkonnas)?**

- **Jah**
- **Ei**
- **Ei oska öelda**

#### **3. Kas olete eelnevalt kuulnud pärilike haiguste riski testimise võimalusest?**

- **Jah**
  1. **Jah, pere liikmelt/sõbralt**
  2. **Jah, meedikult**
  3. **Jah, meediast**
  4. **Jah, internetist**
  5. **Jah, koolist**
  6. **Jah, aga ei mäleta**
  7. **Jah, muu..**
- **Ei ole kuulnud**
- **Ei oska öelda**

#### **4. Oletame, et paaridele, kes plaanivad rasedust, võimaldataks Eesti riigi poolt teha vabatahtlik test hindamiseks riski saada raske päriliku haigusega laps. Kuidas suhtute sellesse võimalusse? Palun märkige oma arvamusi.**

**Ma leian, et see...**

On väga ebavajalik, pigem ebavajalik, neutraalne, pigem vajalik, väga vajalik

#### **5. Oletame, et paaridele, kes plaanivad rasedust, võimaldataks Eesti riigi poolt teha vabatahtlik test hindamiseks riski saada raske päriliku haigusega laps. Kuidas suhtute sellesse võimalusse? Palun märkige oma arvamusi.**

## Ma leian, et see...

On väga ebaeetiline, pigem ebaeetiline, neutraalne, pigem eetiline, väga eetiline

**6. Mil määral olete nõus järgnevate väidetega? Iga väite kohta valida üks kast, mis esindab teie arvamust kõige paremini.**

Kandlus- testi abil saab ära hoida raskete pärilike haigustega laste sündi	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kandlus- testi tulemused aitaksid mul langetada edasisi otsuseid laste saamise koha pealt	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kandlus- testiabil saab vältida võimalikke kulusi	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>

haige lapse raviks ja hoolduseks						
Võimalus teha kandlustesti peab olema kättesaadav kõigile, kes soovivad saada lapsi	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kandlustest peab olema kohustuslik kõigile, kes soovivad saada lapsi	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>

**7. Oletame, et teil on võimalus testida ennast riski suhtes saada päriliku haigusega laps. Mil määral olete nõus järgnevate väidetega? Iga väite kohta valida üks kast, mis esindab teie arvamust kõige paremini.**

Kasutaksin seda võimalust kindlasti	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Ei peaks	<b>Ei nõustu</b>	<b>Pigem ei</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem</b>	<b>Nõustun</b>	<b>Ei oska</b>

seda vajalikuks	<b>üldse</b>	<b>nõustu</b>		<b>nõustun</b>	<b>täiesti</b>	<b>öelda</b>
Peaksin nõu lähe dastega	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Otsiksin enne otsuse tegemist täiendavat nõustamist	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Sooviksin enne otsuse tegemist meditsiinilist nõustamist	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kardan, et kandlus-testi tulemus võib häirida minu edasist meelerahu	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kardan, et kui jätan kandlus-	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>

testi tegemata ja lapsel esineb mõni raske pärilik haigus, siis kahetsen seda väga						
---	--	--	--	--	--	--

**8. Oletame, et olete päriliku haiguse riski kandja. Mil määral olete nõus järgnevate väidetega? Iga väite kohta valida üks kast, mis esindab teie arvamust kõige paremini.**

Kardan, et teised saavad sellest teada	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kardan, et minusse hakatakse teisiti suhtuma	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Mul oleks pere-liikmetele raske teatada nende	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>

riskist olla päriliku haiguse kandja						
Arvestan kandlustesti tulemust pereplaneerimisel	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Arvan, et minu ja partneri suhe kannataks	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Soovin, et minu (tulevane) partner teeks kandlustesti	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Otsustaksin (rohkem) lapsi mitte saada	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>

9. Oletame, et te mõlemad partneriga olete päriliku haiguse riski kandjad ja teil on kõrgem risk saada haige laps. Kuidas see teid mõjutaks? Iga väite kohta valida üks kast, mis esindab teie arvamust kõige paremini.

Tunnen ärevust	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Rasedust planeerides pean nõu meditsiini-ekspertidega	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Võtan riski päriliku haigusega lapse sünniks, loodan et meil läheb hästi	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kaalun kunstliku viljastamise võimalusi	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kasutan võimalust raseduse ajal teha loote geneetilisi	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>

uuringuid						
-----------	--	--	--	--	--	--

**10. Oletame, et raseduse ajal diagnoositakse lootel pärilik haigus. Mil määral olete nõus järgnevate väidetega? Iga väite kohta valida üks kast, mis esindab teie arvamust kõige paremini.**

Kaalun täiendavat meditsiinilist nõustamist	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Kaalun raseduse katkestamist	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>
Ei soovi raseduse katkestamist, isegi kui sündival lapsel on raske pärilik haigus	<b>Ei nõustu üldse</b>	<b>Pigem ei nõustu</b>	<b>Nii ja naa</b>	<b>Pigem nõustun</b>	<b>Nõustun täiesti</b>	<b>Ei oska öelda</b>

**11. Kellele tuleks teie arvates kandlustesti võimaldada? Märkige kõik sobivad variandid.**

- Lootele raseduse ajal
- Last planeerivatele inimestele
- Paaridele enne kihlumist/abielu

- Kõigile lapsesaamise eas olevatele inimestele, sõltumata partneri olemasolust ning sellest, millal lapsi kavatsetakse saada
- Arvan, et sellist testi ei ole üldse vaja
- Muu... (palun täpsustada)

**12. Kus peaks saama kandlustesti teostada? Märkige kõik sobivad variandid.**

- Perearsti juures/ tervisekeskuses
- Naiste- või meestearsti juures
- Ämmaemanda juures
- Meditsiinigeneetiku juures
- Kandlustesti tellimine otse testi pakkuvalt firmalt, ilma meediku vahendusega
- Muu... (palun täpsustada)

**13. Mis oleks teie jaoks kõige olulisem(ad) põhjus(ed) kandlustesti tegemiseks? Valige maksimum 2 põhjust.**

1. Minu peres esineb raskeid pärilike haiguseid ja arvan, et võin olla päriliku haiguse kandja
2. Kardan saada last, kellel on raske pärilik haigus
3. Ma ei taha saada raske päriliku haigusega last
4. Soovin oma last säästa kannatustest, mis kaasnevad raske päriliku haigusega
5. Tahan end ette valmistada võimaliku haige lapse sünniks
6. Soovin enda kohta rohkem teada
7. Partner soovib testi teha
8. Mulle soovitati testi teha
9. Ei ole ühtegi põhjust testi tegemiseks
10. Muu... (palun täpsustada)

**14. Kui palju oleksite nõus maksma kandlustesti eest?**

- 0 €
- Kuni 25 €
- 25-50 €
- 50-200 €
- 200-500 €

- Rohkem kui 500 €

**15. Mis oleks teie jaoks kõige olulisem(ad) põhjus(ed) kandlustesti mittetegemiseks?**

**Valige maksimum 2 põhjust.**

1. Minu peres ei esine raskeid pärilikke haiguseid
2. Ma ei teeks nende tulemustega midagi, saan ka raske päriliku haigusega lapse kasvatamisega hakkama
3. Kandlustesti tegemine ei ühti minu tõekspidamistega
4. Kardan teada saada oma tulevaste laste haigusriskidest
5. Minu partner ei soovi testi teha
6. Ma ei soovi enda kohta rohkem teada
7. Ma arvan, et need pärilikud haigused ei ole nii tõsised
8. Testi võimalik kõrge hind
9. Ei ole ühtegi põhjust testi mittetegemiseks
10. Muu... (palun täpsustada)

**16. Kellega sooviksite nõu pidada enne, kui otsustate testimise vajalikkuse üle? Märkige kõik sobivad variandid.**

1. Oma perearstiga
2. Meditsiinigeneetikuga
3. Mõne teise erialaarstiga
4. Partneriga
5. Vanematega
6. Muu pereliikmega
7. Sõpradega
8. Läbi veebi teiste inimestega
9. Ei soovi konsulteerida, see on minu isiklik otsus
10. Muu... (palun täpsustada)

**17. Kes peaksid teada saama teie kandlustesti tulemustest? Märkige kõik sobivad variandid.**

1. Ainult mina ise
2. Minu perearst

3. Partner
4. Pereliige
5. Sõbrad
6. Andmed lähevad otse minu digitaalsesse haiguslukku
7. Muu.. (palun täpsustada)

### **18. Vanus**

Lahter, kuhu ise kirjutada

### **19. Sugu**

- Mees
- Naine

### **20. Haridustase**

- Keskkharidus
- Kutsekeskkharidus
- Kutseharidus keskkhariduse baasil
- Bakalaureus või sellega võrdsustatud haridus
- Magister või sellega võrdsustatud haridus (sh 5 ja enam aastat akadeemilist haridust)
- Doktor või sellega võrdsustatud haridus

### **21. Mis eriala te õpite?**

- Arstiteadus
- Ajakirjandus ja kommunikatsioon
- Arvutitehnika
- Bioloogia ja elustiku kaitse
- Geenitehnoloogia
- Hambaarstiteadus
- Proviisor
- Riigiteadused

### **22. Mitmendal kursusel te õpite?**

- Esimesel
- Teisel

- Kolmandal
- Neljandal

**23. Milline on teie perekonnaseis?**

- Vallaline
- Vaba kooselu
- Abielus
- Muu... (palun täpsustada)

**24. Kas teil on lapsi?**

- Ei ole
- Üks laps
- Kaks last
- Kolm ja enam last

**25. Kas teie või teie partner on küsimustiku täitmise ajal lapseootel?**

- Ei
- Jah

**26. Kuidas hindate lapsevanemaks saamise/olemise olulisust?**

Lapsevanemaks saamine/olemine on minu jaoks oluline	Ei nõustu üldse	Pigem ei nõustu	Nii ja naa	Pigem nõustun	Nõustun täiesti	Ei oska öelda

#### **Lisa 4. Kutse uuringusse**

Hea tudeng!

Mina olen Eliise Lall, geenitehnoloogia 3. kursuse tudeng. Viin oma bakalaureusetöö raames läbi uuringu **“Eesti noorte arvamus haruldaste pärilike haiguste kandlustestidest“**.

Palun Sind vastama 26 küsimusele, mis puudutavad kandlustesti teostamise põhjendatust ja eetilisust Sinu arvates. Sinu osalus uuringus on oluline, et teada saada Eesti noorte, kui tulevaste lastevanemate, arvamust raskete pärilike haiguste ennetamise uudsetesse võimalustesse. Küsimustiku täitmine on anonüümne ning võtab aega ligikaudu 15 minutit.

Küsimustiku ja infolehe leiad siit: <https://survey.ut.ee/index.php/445917?lang=et>

Oleksin äärmiselt tänulik, kui leiaksid oma päevast 15 minutit ning aitaksid sellega kaasa minu lõputöö valmimisele!

Ette tänades

Eliise Lall

TÜ geenitehnoloogia bakalaureuseõppe tudeng

## LIHTLITSENTS

Mina, Eliise Lall,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose “Retsessiivsete ja X-liiteliste pärilike haiguste haigusseoseliste geenivariantide kandlustestid pereloomes noortele - praegused võimalused ja seisukohad maailmas”, mille juhendajad on inimese geneetika professor Maris Laan (TÜ meditsiinivaldkond), sünnitusabi, günekoloogia ja geneetika kaasprofessor Kristiina Rull (TÜ meditsiinivaldkond) ja sotsiaalpoliitika kaasprofessor Mare Ainsaar (TÜ sotsiaalteaduste valdkond), reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace Creative Commons lihtlitsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Eliise Lall

31.05.2021