

TARTU ÜLIKOOL

Loodus- ja täppisteaduste valdkond

Matemaatika ja statistika instituut

Matemaatilise statistika õppekava

Hans Erik Atonen

**Insuldi epidemioloogia ja
riskitegurid TÜ Eesti
Geenivaramu kohordi näitel**

Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendaja Merli Mändul, *MSc*

Juhendaja Janika Kõrv, *MD, PhD*

Tartu 2019

Insuldi epidemioloogia ja riskitegurid TÜ Eesti Geenivaramu kohordi näitel

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on uurida elukestusanalüüsi meetoditega insuldi riskitegureid, kasutades analüüsiks Eesti Geenivaramu andmebaasi. Lisaks pakub huvi ka insuldi haigestumus ja levimus ning standardimise kaudu levimuse hindamine Eesti rahvastikus Geenivaramu andmebaasi alusel. Töös esmalt tutvustatakse elukestusanalüüsi, levimuse, haigestumuse ja standardimise olemust ning nende tähtsamaid aspekte, mida tuleb analüüsides jälgida. Seejärel kirjeldatakse analüüsis kasutatavat Eesti Geenivaramu andmestikku ning lõpuks esitatakse analüüsi tulemused.

Märksõnad: insult, epidemioloogia, standardimine, elukestusanalüüs, geenidonorid, levimus, haigestumus

CERCS teaduseriala: P160 statistika, operatsioonanalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika

Stroke epidemiology and risk factors based on Estonian Genome Center's cohort

The goal of this thesis is to study stroke risk factors using survival analysis on the Estonian Genome Center's database. In addition, stroke incidence and prevalence are of interest and to estimate the stroke prevalence of the Estonian population using standardizing based on Estonian Genome Center's database. The first part the thesis gives an overview of survival analysis, estimation of incidence and prevalence, standardizing and their most important aspects. Then an overview of the Estonian Genome Center database is given and finally the results of analysis are presented.

Keywords: stroke, epidemiology, standardization, survival analysis, gene donors, incidence, prevalence

CERCS research specialisation: P160 statistics, operation research, programming, actuarial mathematics

Sisukord

| | |
|---|-----------|
| Sissejuhatus | 4 |
| 1 Insult | 5 |
| 2 Elukestusanalüüs | 7 |
| 2.1 Definiitsioonid | 7 |
| 2.2 Tsenseerimine ja vasakult löigatus | 8 |
| 2.3 Kaplan-Meieri hinnang | 8 |
| 2.4 Võrdeliste riskide mudel | 9 |
| 2.5 Coxi võrdeliste riskide mudelid | 10 |
| 3 Standardimine | 11 |
| 4 Haigestumus ja levimus | 12 |
| 5 Andmete analüüs | 13 |
| 5.1 Kirjeldav statistika | 13 |
| 5.2 Insuldi epidemioloogia | 17 |
| 5.3 Standardimine | 19 |
| 5.4 Insuldi teket mõjutavad tegurid | 22 |
| 5.4.1 I63 teket mõjutavad tegurid | 22 |
| 5.4.2 I60 & I61 teket mõjutavad tegurid | 26 |
| Kokkuvõte | 28 |
| Kasutatud kirjandus | 31 |
| Lisad | 32 |
| Lisa 1 | 33 |
| Lisa 2 | 34 |

Sissejuhatus

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on uurida elukestusanalüüsi meetoditega insuldi riskitegureid, kasutades analüüsiks Eesti Geenivaramu andmebaasi. Lisaks soovitakse hinnata insuldi levimust ja haigestumust geenivaramu andmebaasis ning leida standardimise läbi insuldi levimus ka Eesti rahvastikule, võttes aluseks Geenivaramu andmebaasi.

Eesti Geenivaramu on Tartu Ülikooli koosseisus olev teadus- ja arendusasutus, mille põhiülesanded on edendada geeniuuringute arengut, koguda teavet Eesti rahvastiku tervise ja pärilikkuse informatsiooni kohta, rakendada geeniuuringute tulemused rahva tervise parandamiseks ja teha teadus- ning arendustegevust peamiselt genoomika alal [11]. Geenivaramuga oli 2017. aasta lõpuks liitunud üle 52000 eesti-maalase. Geenivaramu andmebaasi lingitakse teiste andmekogude ja riiklike registriga, et täiendada andmebaasi uute tervisega seotud andmetega [14].

Töö koosneb kahest suurest osast: teoreetilisest ja praktilisest. Teoreetilises osas algselt kirjeldatakse, mis on insult. Järgnevalt räägitakse elukestusanalüüsist ning selle olulisematest definitsioonidest ja mõistetest. Järgmiseks antakse ülevaade Kaplan-Meieri hinnangust ja Coxi võrdeliste riskide mudelist. Lõpuks kirjeldatakse standardimist ning haigestumuse ja levimuse arvutamist.

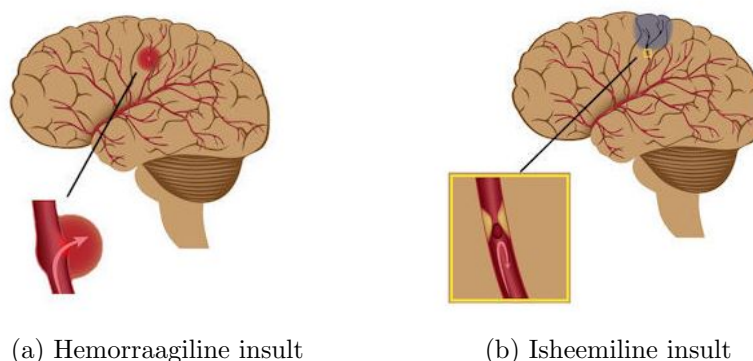
Praktilises osas leitakse esmalt insuldi haigestumus ja levimus Eesti Geenivaramu andmete põhjal. Seejärel standardiseeritakse andmeid ja leitakse Geenivaramu andmete põhjal levimus Eestis. Viimasena iseloomustatakse insuldi mittesaamise tõenäosust Kaplan-Meieri graafikutega ja esitatakse Coxi võrdeliste riskide mudeliga leitud tulemused.

Töö kirjutamiseks on kasutatud tarkvaraprogrammi Latex ning andmeid analüüsiti statistika tarkvaras R. Ka autori tehtud joonised valmisid statistika tarkvaras R.

Autor tänab bakalaureuse töö juhendajaid Merli Mändulit ja Janika Kõrva rohete märkuste, paranduste, nõuannete ja pühendatud aja eest.

1. Insult

Insulte on kahte liiki: isheemiline (80%) või hemorraagiline (20%). Isheemiliseks nimetatakse insulti, kui seda on põhjustanud ajuveresoone sulgumine, mille tagajärjel peaaegu ei jõua verevool ja hapnik. Hemorraagiliseks nimetatakse insulti, mis on ajus lõhkenud veresoone tagajärjel tekkinud ajuverejooks, vt joonis 1.1. Hemorraagilisi insulte eristatakse 2 alaliiki: ajusisene ehk intratserebraalne ja subarahnoidaalne hemorraagia ehk ämblikuvõrkkesta-alune verevalum. [6]



(a) Hemorraagiline insult

(b) Isheemiline insult

Joonis 1.1: Insuldi erinevad vormid [13]

Insuldi sümptomid sõltuvad kahjustuskolde asukohast ja ulatusest. Insuldi sümptomid võivad erineda olenevalt inimesest. Sagedane haigustunnus on ühe kehapoole (kaasa arvatud näo poole) halvatus ja tundlikkuse häire. Ka halvatus ulatus võib varieeruda: täielikust liikumatusest kuni keha nõrkuseni, mida on tunda ainult väsitavamate tegevustega. Parema kehapoole halvatusel võivad kaasneda kõnehäired. Haigel võib olla probleeme kõnes enda väljendamisega ja/või teiste kõne mõistmisega. Vasaku kehapoole halvatusel korral on võimalik, et keha keskjoonest vasakule poole jääva ruumi tajuvus on häiritud. Vasakukäelistel inimestel on sümptomid vastupidised ehk kõnehäire esineb vasakpoolse halvatusel korral ja ruumitunnetuse häire on parempoolse halvatusel korral. [9]

Insult võib tekitada ka järgmisi sümptomeid: neelamishäire, tasakaaluhäire, nägemishäire. Insuldi poolt põhjustatud nägemishäiret ei saa parandada prillide ega silmaoperatsiooniga, sest kahjustatud on aju sees asuv nägemisaistinguid vastuvõttev ala, mitte silm. [9]

Raskete insultide korral võib esineda uimasus või teadvusekaotus. Samuti võib insult põhjustada ka püsivat vaimsete võimete langemist (nt dementsust). Tõenäosus, et see juhtub, on eriti suur korduvate insultide korral. [9]

Insuldi alaliike saab eristada ainult kuvamisuuringutega: kompuutertomograafilise ja/või magnetresonantstomograafilise uuringu abil [4].

2. Elukestusanalüüs

Järgnev peatükk ja selle alapeatükid põhinevad K. Fischeri elukestusanalüüsi konseptil [5], kui ei ole öeldud või märgitud teisiti.

Elukestusanalüüs (ingl k *survival analysis*) on matemaatilise statistika valkond, mille analüüsi meetodid tegelevad andmetega, milles on määratud ajavahemiku pikkus teatud algmomentist kuni kindla sündmuse toimumiseni.

Kestusandmeteks nimetatakse valimeid, mille igal vaatlusel on teatud protsessi kestus ehk ajavahemiku pikkus. Huvi pakub ajavahemik, mis on määratud algmomentist kuni sündmuse toimumiseni. Kestusandmete analüüsis nimetatakse seda ajavahemikku elukestuseks, kuigi ajavahemik ei ole alati just elu kestus.

2.1 Definiitsioonid

Olgu T mittenegatiivne suurus, mis tähistab indiviidi elukestust. Olgu t suuruse T realisatsioon.

Üleelamisfunktsiooniks (ingl k *survival function*) nimetatakse tõenäosust, et huvipakkuv sündmus toimub pärast ajamomementi t ehk indiviidi elukestus on pikem kui t . Üleelamisfunktsiooni kohal t saab seega kirjutada kui

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) = 1 - \int_0^t f(u)du, \quad (2.1)$$

kus $F(t)$ on T jaotusfunktsioon ning $f(t)$ tema tihedusfunktsioon.

Riskifunktsiooniks (ingl k *hazard function*) nimetatakse tõenäosust, et sündmus toimub ajamomendil t tingimusel, et seda ei ole toimunud enne momenti t .

Riskifunktsiooni saab eraldi defineerida nii pideva kui diskreetse aja korral. Kui vaatluse all olev aeg on diskreetne, siis on riskifunktsioon kujul

$$h(t) = P(T = t | T \geq t). \quad (2.2)$$

Kui aeg on pidev, siis saab riskifunktsiooni kirjutada kui

$$h(t) = \lim_{\Delta \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta | T \geq t)}{\Delta}. \quad (2.3)$$

Üleelamisfunktsiooni ja riskifunktsiooni vahel kehtib seos

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \{\log S(t)\}. \quad (2.4)$$

2.2 Tsenseerimine ja vasakult lõigatus

Tsenseerituks nimetatakse vaatlust, kui huvipakkuv sündmus ei ole antud indiviidi korral vaadeldud. Tsenseerimist võib põhjustada informatsiooni puudumine (indiviid lahkub poole katse pealt) või sündmuse mitte toimumist (katse lõpuks pole indiviidil huvipakkuvat sündmust toimunud).

Olgu T_i ja C_i juhuslikud suurused, kus T_i on i -nda subjekti elukestus ($i = 1, \dots, n$) ja C_i on i -nda subjekti tsenseerimisaeg. Iga indiviidi jaoks vaadeldakse vaid ühte kahest: T_i või C_i . Olgu i -nda indiviidi vaatlusaeg $X_i = \min(T_i, C_i)$.

Kõige sagedamini on vaatlused paremalt tsenseeritud. Paremalt tsenseeritud on indiviid, kellel lõppeb uuritav ajavahemik enne, kui huvipakkuv sündmus on toimunud, st $C_i < T_i$. Olukordi, kus huvipakkuv sündmus toimub enne tsenseerimist, nimetatakse vasakult tsenseerituks ehk $T_i \leq C_i$. Kolmas tsenseerimistüüp on intervall-tsenseerimine, mis tähendab, et vaatlused on nii paremalt kui ka vasakult tsenseeritud. Teisisõnu ei ole intervall-tsenseerimise korral teada sündmuse toimumise täpset ajahetke, kuid on teada intervall, milles see toimus.

Indiviid, kelle sündmuse toimumise aeg jääb teatud uurimisaega, on võimeline uuringus osalema ja nende kohta on olemas informatsioon. Indiviid, kelle sündmuse aeg ei ole selles vahemikus, ei saa aga valimisse kuuluda ja tema kohta puudub informatsioon. Paneme tähele, et uuringusse jõuavad seega vaid sellised indiviidid, kes on uuringu alguses elus ning huvipakkuva sündmuse aeg jääb uurimisaja sisse. Viimasena mainitud olukorda nimetatakse vasakult lõigatuseks. [2] Näiteks tähendab Geenivaramu andmete analüüsimisel vasakult lõigatus seda, et Geenivaramuga said liituda vaid need inimesed, kes elasid nii vanaks, et doonoriks hakata. Seda tuleks andmeid analüüsidest samuti arvestada.

2.3 Kaplan-Meieri hinnang

Olgu meil vaatluse all valim, kus puudub tsenseeritus. Sellise valimi korral on üleelamisfunktsiooni $S(t)$ hinnanguks empiiriline üleelamisfunktsioon, mis on defineeritud kui

$$\hat{S}(t) = \frac{n(T \geq t)}{N}, \quad (2.5)$$

kus $n(T \geq t)$ tähistab inimeste arvu, kes elasid vähemalt momendini t ning N on inimeste arv valimis.

Tsenseeritud andmete korral kasutatakse üleelamisfunktsiooni hindamiseks Kaplan-Meieri hinnangut. Tähistagu ajamoment t_j sündmuse toimumist. Tähistagu r_j riskigrupi kuuluvate inimeste arvu ehk vaatluste arvu, kellel ei ole toimunud ei sündmust ega tsenseerimist. Vaatlused, kellel toimub sündmus või tsenseerimine ajahetkel t_j , kuuluvad ka selle ajahetke riskigrupi. Olgu d_j vaatluste arv, kellel toimus sündmus ajahetkel t_j . Kaplan-Meieri hinnang üleelamisfunktsioonile saadakse järgnevalt:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j=1, t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{r_j}\right). \quad (2.6)$$

2.4 Võrdeliste riskide mudel

Kõige enamlevinud regressioonmudel elukestusanalüüsis on võrdeliste riskide mudel, mida kasutatakse elukestuse ja kirjeldavate tunnuste vaheliste seoste tuvastamiseks.

Olgu meil i -ndale indiviidile ($i = 1, \dots, n$) vastav riskifunktsioon ajahetkel t tähistatud kui $h_i(t)$. Võrdeliste riskide mudeli eelduseks on, et riskide suhe on ajas konstantne ning võime kirjutada, et

$$h_i(t) = \psi_i h_0(t), \quad (2.7)$$

kus ψ_i on konstant, mida nimetatakse riskisuhteks. Riski $h_0(t)$ nimetatakse baasriskiks.

Olgu meil n uuritavat ja olgu $h_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, n$, i -nda uuritava riskifunktsioon. Olgu $\mathbf{X} = (\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_p)$ p argumenttunnuse maatriks, kus i -ndal indiviidil on argumenttunnuste realisatsiooniks $\mathbf{x}_i = (x_{1i}, \dots, x_{pi})$. Olgu $h_0(t)$ baasriskifunktsioon, mille korral $\mathbf{x}_k = \mathbf{0}$. Sellest avaldub i -ndale indiviidile vastav riskifunktsioon kujul

$$h_i(t) = h_0(t)\psi(\mathbf{x}_i), \quad (2.8)$$

kus $\psi(\mathbf{x}_i) = e^{\mathbf{x}_i\boldsymbol{\beta}}$ on funktsioon, kus \mathbf{x}_i on i -ndale subjektile vastavate argumenttunnuste vektor ja $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ on hinnatav parameetrite vektor.

Seega saame mudeli kirjutada kujul

$$h_i(t) = h_0(t)e^{\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}}. \quad (2.9)$$

Kui tegemist on parameetrilise võrdeliste riskide mudeliga, siis $h_0(t)$ on määratud jaotuse parameetriga. Poolparameetrilise mudeli korral jäetakse $h_0(t)$ määratama ning hinnatakse ainult parameetreid β_1, \dots, β_p .

2.5 Coxi võrdeliste riskide mudelid

Coxi võrdeliste riskide mudelid on poolparameetrilised mudelid, kus hinnatakse ainult argumenttunnuste parameetreid ning baasriskfunktsiooni ei hinnata.

Coxi võrdeliste riskide mudeli tõepärafunktsiooni tuletamiseks kehtigu võrdeliste riskide mudel:

$$h(t|\mathbf{X}) = h_0(t)\psi(\mathbf{X}) = h_0(t)e^{\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}}. \quad (2.10)$$

Olgu meil n indiviidi ning s toimunud sündmust, mis toimusid ajahetkedel $t_1 < t_2 < \dots < t_s$. Tähistagu t_j j -nda indiviidi sündmuse toimumise ajamomenti. Tähistagu $R(t_j)$ ajahetkel t_j sellist riskigruppi, kuhu kuuluvad kõik indiviidid, kelle jaoks sündmus ei olnud enne ajahetke t_j aset leidnud. Teisisõnu

$$R(t_j) = \{i : t_i \geq t_j\}. \quad (2.11)$$

Sel juhul defineeritakse osalise tõepära funktsioon Coxi mudeli jaoks kui

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^s \frac{h(t_j|\mathbf{x}_j)}{\sum_{l \in R(t_j)} h(t_j|\mathbf{x}_l)}. \quad (2.12)$$

Kasutades võrdeliste riskide mudelit, saame toodud funktsiooni viia kujule

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^s \frac{h_0(t_j)\psi(\mathbf{x}_j)}{\sum_{l \in R(t_j)} h_0(t_j)\psi(\mathbf{x}_l)} \quad (2.13)$$

$$= \prod_{j=1}^s \frac{\psi(\mathbf{x}_j)}{\sum_{l \in R(t_j)} \psi(\mathbf{x}_l)} \quad (2.14)$$

$$= \prod_{j=1}^s \frac{e^{\beta_1 x_{1j} + \dots + \beta_p x_{pj}}}{\sum_{l \in R(t_j)} e^{\beta_1 x_{1l} + \dots + \beta_p x_{pl}}}. \quad (2.15)$$

Siin \mathbf{x}_j on selle subjekti argumenttunnused, kelle sündmuse moment t_j on sündmuste järjekorras j -s. Parameetrite hinnangud saadakse toodud tõepärafunktsiooni maksimiseerimise teel. Analoogselt regressioonmudeliga võetakse ka siin esimest järku tuletised β_k -de suhtes, võrdsustatakse need nulliga ning lahendatakse. Parameetrite hinnangute dispersoone hinnatakse teist järku osatuletiste kaudu.

3. Standardimine

Järgnev peatükk põhineb Bernand Rosneri raamatul "*Fundamentals of Biostatistics*" [1].

Standardiseerimist kasutatakse segava teguri mõju eemaldamiseks kahe või mitme rahvastiku võrdlemisel.

Olgu meil vaatluse all mingi haiguse esinemine populatsioonis. Oletame, et uurin-
gupopulatsioonis olevad inimesed on kihistunud k grupiks mingi määratletud tun-
nuse järgi. Haiguse suhteline sagedus meie valimi i -ndas grupis arvutatakse valemiga

$$r_i = \frac{n_i}{N_i}, \quad (3.1)$$

kus n_i on haiguse esinemiste arv valimi i -ndas grupis ja N_i on kõigi inimeste arv valimi i -ndas grupis.

Standardiseeritud sagedus näitab, mitu korda esineb uuritav tunnus valitud vas-
tavas populatsiooni ehk baasis. Standardiseeritud sagedust arvutatakse valemiga

$$stand.r = \frac{\sum_i r_i \cdot baas_i}{baas}, \quad (3.2)$$

kus r_i on algse populatsiooni suhteline sagedus i -ndas grupis, $baas_i$ on vastavus-
se võetud populatsiooni arv grupis i ja $baas$ on vastavusse võetud populatsiooni
kogu arv.

4. Haigestumus ja levimus

Haigestumissageduse näitajad iseloomustavad populatsioonis inimesi, kes jäid haigeks või on haiged antud aja jooksul. Kõige tavalisemad näitajad on esmahaigestumus, esmahaigestumuskordaja ja levimus. [10]

Esmahaigestumus kirjeldab, kui suurel osal populatsioonist tekib haigus [10].

Esmahaigestumust arvutatakse järgnevalt:

$$\text{esmahaigestumus} = \frac{\text{uute haigusjuhtude arv määratud ajaperioodil}}{\text{populatsiooni arv sama perioodi alguses}}. \quad (4.1)$$

Esmahaigestumuskordaja kirjeldab uute juhtumite arvu riskiaja (ingl k *risk time*, *time at risk*) kohta. [7]

Esmahaigestumuskordajat arvutatakse järgnevalt:

$$\text{esmahaigestumuskordaja} = \frac{\text{uute haigusjuhtude arv määratud ajaperioodil}}{\text{haigestuda võivate inimeste poolt selle aja jooksul elatud aeg}}. \quad (4.2)$$

Levimuseks nimetatakse nii levimusmäära kui ka perioodlevimust, mis mõlemad kirjeldavad esmasjuhtude ja varasemate uuritavate haiguste esinemist vaadeldavas populatsioonis määratud ajahetkel. Levimusmääras võetakse ajahetkeks päev ja perioodlevimuses võetakse ajavahemik näiteks aasta. [10]

Levimust arvutatakse järgnevalt:

$$\text{levimus} = P(\text{juhuslikult valitud inimene populatsioonist on haige}) = \quad (4.3)$$

$$= \frac{\text{haiguste koguarv populatsioonis määratud ajahetkel}}{\text{populatsiooni arv samal määratud ajahetkel}}. \quad (4.4)$$

5. Andmete analüüs

5.1 Kirjeldav statistika

Tartu Ülikooli genoomika instituudi alla kuuluva Eesti Geenivaramu andmebaas koosneb rohkem kui 52000 geenidoonori andmetest. Eesti Geenivaramu andmebaasi lingitakse Eesti Haigekassa andmetega ja Tervise Arengu Instituudi surmapõhjuste registriga, mis on teinud võimalikuks töös kasutatavate andmete olemasolu. Käesoleva töö eesmärk on kirjeldada insuldi haigestumust ja levimust erinevate epidemioloogiliste näitajate abil, leida need näitajad Geenivaramu kohordile ning võrrelda seda Eesti kogu rahvastiku andmetega. Selles peatükis iseloomustatakse analüüsis kasutatavas andmestikus olevaid tunnuseid:

- vanus geenivaramuga ühinedes
- sugu
- süstoolne ja diastoolne vererõhk
- suitsetamine
- pikkus
- kaal
- haridus
- kõrgvererõhktõbi
- südamekahjustusega kõrgvererõhktõbi
- sekundaarne kõrgvererõhktõbi
- II tüüpi diabeet
- subarahnoidaalne hemorraagia (I60)
- peaaigusisene verevalum (I61)
- peajuinfarkt ehk isheemiline insult(I63)
- aeg insuldini pärast ühinemist.

Tunnused nagu suitsetamine, haridus, kaal ja pikkus on Geenivaramu liitumise seisuga, kuid diagnoosid ja vererõhuandmed on liitumise või viimase linkimise seisuga.

Kuna inimese pikkus ja kehakaal on tugevalt seotud, võeti kasutusele uus tunnus nimega kehamassiindeks (lühend: *KMI*). Kehamassiindeks võtab arvesse nii geenidoonori pikkuse kui ka kaalu. Kehamassiindeks arvutatakse järgmise valemiga:

$$Kehamassiindeks = \frac{Kaal (kg)}{(Pikkus (m))^2}.$$

Subarahnoidaalne hemorraagia (I60) ja intratserebraalne hemorraagia (I61) on hemorraagilised insuldid ning esineb neid suhteliselt vähe. Juhendaja soovitusel otsustas autor töös vaadata hemorraagilisi insulte koos ning võrrelda neid isheemiliste insultidega (I63).

Eesti Hüpertensiooni Ühing ja Eesti Kardioloogide Selts on defineerinud diastoolse ja süstoolse vererõhu vahemikud järgnevalt: < 120 on optimaalne süstoolne vererõhk, < 80 on optimaalne diastoolne vererõhk, 120–129 on normaalne süstoolne vererõhk, 80–84 on normaalne diastoolne vererõhk, 130–139 on kõrge-normaalne vererõhk, 85–89 on kõrge-normaalne vererõhk ja alates 140 ning 90 algab hüpertensioon vastavalt süstoolsele ja diastoolsele vererõhule [3].

Genivaramus olevaid inimesi iseloomustab tabel 5.1.

Tabel 5.1: Vanuse, süstoolse ja diastoolse vererõhu, kehamassiindeksi, suitsetamise, kõrgvererõhktõve ja diabeedi näitajad kogu andmestikus, isheemilise insuldiga (I63) inimeste hulgas ja hemorraagilise insuldiga (I60 & I61) inimeste hulgas

| Tunnus | Statistik | Kõik geenidoonorid | Insult I63 | Insult I60 või I61 |
|--|---------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| Vanus | Keskmine (sd) | 44,26 (17,47) | 66,49 (12,21) | 59,14 (14,58) |
| | Max | 103 | 103 | 93 |
| | Min | 17 | 19 | 19 |
| Süstoolne vererõhk | Keskmine (sd) | 126,25 (17,67) | 141,08 (19,12) | 139,17 (21,03) |
| | Max | 250 | 220 | 220 |
| | Min | 75 | 95 | 80 |
| Diastoolne vererõhk | Keskmine (sd) | 77,75 (10,83) | 83,26 (10,95) | 83,78 (11,56) |
| | Max | 150 | 140 | 130 |
| | Min | 40 | 45 | 50 |
| KMI | Keskmine (sd) | 26,32 (5, 35) | 28,78 (5,42) | 27,75 (5,60) |
| | Max | 59,63 | 55,53 | 55,88 |
| | Min | 14,48 | 16,23 | 16,23 |
| Mittesuitsetajad | Arv (%) | 29767 (57,7%) | 1056 (59,2%) | 166 (54,1%) |
| Varasemad suitsetajad | Arv (%) | 7073 (13,7%) | 393 (22,1%) | 65 (21,2%) |
| Praegused suitsetajad | Arv (%) | 14726 (28,6%) | 334 (18,7%) | 76 (24,7%) |
| Kõrgvererõhktõbi | Arv (%) | 7525 (14,58%) | 524 (29,34%) | 86 (28,01%) |
| Südamekahjustusega kõrgvererõhktõbi | Arv (%) | 5736 (11,11%) | 744 (41,66%) | 98 (31,92%) |
| Sekundaarne kõrgvererõhktõbi | Arv (%) | 277 (0,54%) | 22 (1,23%) | 10 (3,26%) |
| II tüüpi diabeet | Arv (%) | 2190 (4,24%) | 337 (18,87%) | 41 (13,36%) |

Geenidoonorite vanus jääb vahemikku 17 eluaastat ja 103 eluaastat ning nende

keskmise vanus on veidi üle 44 eluaasta.

Kehamassiindeksi järgi peetakse inimest alakaaluliseks, kui indeks on väiksem 18,5-st, normaalkaalus, kui indeks on vahemikus 18,5-st 24,9-ni. Ülekaaluliseks peetakse inimest, kelle kehamassindeks on vahemikus 25-st 29,9-ni, ja rasvunuks, kui indeks on suurem kui 30. [8] Geenidoonorite suurim kehamassiindeks on suurem kui 30, järelikult on geenidoonorite hulgas rasvunuid. Kõige väiksem kehamassiindeks jääb alla 18,5, see tähendab, et geenidoonorite hulgas on ka alakaalulisi. Keskmiselt jääb geenidoonorite kehamassiindeks ülekaaluliste vahemikku.

Suitsetamist iseloomustav tunnus on kodeeritud järgnevalt: geenidoonor ei ole kunagi suitsetanud, suitsetas varem või suitsetab praegu. Tabelist on näha, et üle poolte geenidoonoritest ei ole kunagi suitsetanud.

Tabelist 5.1 on näha, et kõigi geenidoonorite süstoolne vererõhk jääb keskmiselt vahemikku 120 – 129, mida peetakse normaalseks, ja diastoolne vererõhk jääb keskmiselt alla 80, mida eelnevalt toodud definitsiooni kohaselt peetakse optimaalseks vahemikuks. Geenidoonoritel, kellel on isheemiline insult (*I63*), on keskmiselt kõrge vererõhk, aga diastoolne vererõhk jääb neil keskmiselt normaalsesse vahemikku. Nendel geenidoonoritel, kellel on hemorraagiline insult (*I60* või *I61*), on vererõhk keskmiselt normaalsest kõrgem. Hemorraagilise insuldiga geenidoonorite diastoolne vererõhk jääb normaalsesse vahemikku. Kõigis gruppides on suur varieeruvus nii diastoolses kui ka süstoolses vererõhus. Süstoolne vererõhk varieerub grupiti: kõigi geenidoonorite grupis 75-st 250-ni, isheemilise insuldi grupis 95-st 220-ni ja hemorraagilise insuldi grupis 80-st 220-ni. Diastoolne vererõhk varieerub samuti grupiti: kõigi geenidoonorite grupis 40-st 150-ni, isheemilise insuldi grupis 45-st 140-ni ja hemorraagilise insuldi grupis 50-st 130-ni.

Tabelist 5.1 on näha, et ligi 15% geenidoonoritest on olnud kõrgvererõhktõbi. Lisaks ligi 11% protsendil geenidoonoritest on olnud südamekahjustusega kõrgvererõhktõbi. Sekundaarset kõrgvererõhktõbe on olnud vähem kui 1% geenidoonoritest. Teist tüüpi diabeeti on 2190 geenidoonoril, mis on umbes 4%.

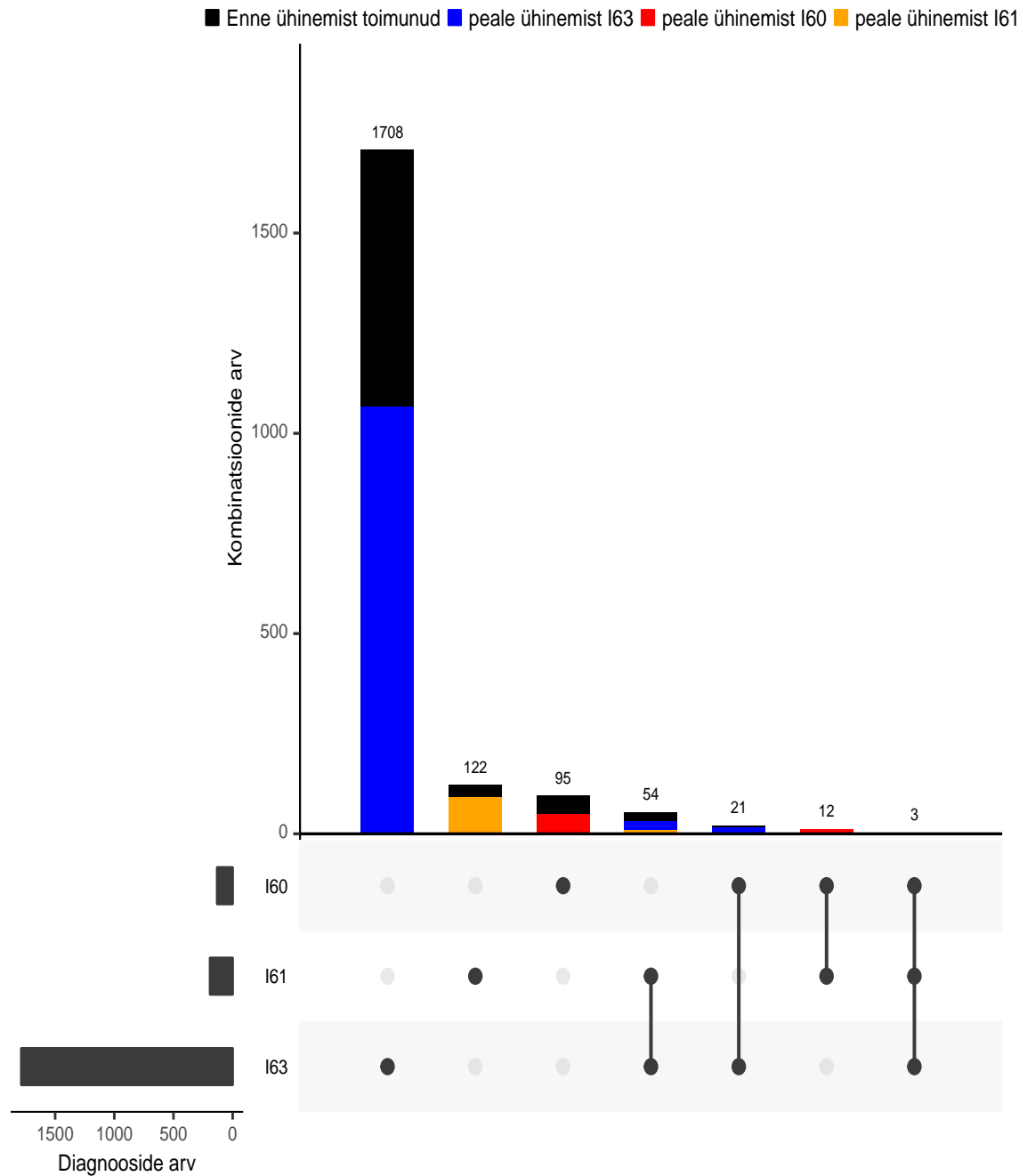
5.2 Insuldi epidemioloogia

Antud töös kasutatavates andmetes on insuldi põdevateks inimesteks defineeritud need, kellel on RHK-10 (Rahvusvaheline Haiguste Klassifikatsioon, 10. versioon) järgi diagnoositud isheemiline insult ehk ajuinfarkt (I63), subarahnoidaalne hemorraagia (I60) või intratserebraalne hemorraagia (I61). Tabelist 5.2 on näha, et andmestikus on 2015 geenidonorit, kellele on diagnoositud insult. Kõige sagedamini esinev insult on I63, mida esineb 1786 korda. Järgmisena esineb insuldi I61, mida on 191 geenidonoril olnud. Kõige vähem esinev insult on I60, mida esineb 131 korda. Kuna nii I60 kui ka I61 on hemorraagilised insuldid ning neid esineb suhteliselt vähe, siis soovitatakse neid tihti koos vaadelda. Leidub, et I60 või I61 esineb 307 korda, järelikult esineb mõnel inimesel nii I60 kui ka I61.

Tabel 5.2: Kogu insultide arv, isheemiliste insultide arv, hemorraagiliste insultide arv, subarahnoidaalsete insultide arv ja intratserebraalsete insultide arv andmestikus

| | Insulte | I63 | I60 & I61 | I61 | I60 |
|-----|---------|------|-----------|-----|-----|
| Arv | 2015 | 1786 | 307 | 191 | 131 |

Kõigist insultide juhtudest olid 1279 esmasjuhtumid, so isikud, kellel ei olnud Geenivaramuga liitudes insuldidiagnoosi, kuid kellel pärast liitumist on diagnoositud insult. Suurem osa insultide juhtudest on diagnoositud ühe alamtüübiga. Nagu eespool mainitud, on kõige sagedasem insuldi alamtüüp I63. Jooniselt 5.1 on näha, et ainult 90 inimesel on diagnoositud samaaegselt mitu insuldi alamtüüpi.



Joonis 5.1: Insultide arv geenivaramu andmestikus kombinatsioonide lõikes. Histogrammi all näidatakse, millist insulti või insultide kombinatsiooni on näidatud, ühtegi insulti ei ole histogrammis visualiseeritud mitu korda. Lisaks on all vasakul toodud välja, mitu korda kokku esineb ühte insuldi liiki.

Tabelist 5.3 on näha perioodlevimust, esmahaigestumust ja esmahaigestumuskordajat nii I63 kui I60 ja I61 puhul. Valitud ajavahemik esmahaigestumuse ja esmahaigestumusekordaja arvutamiseks oli 2002 kuni 2016. See konkreetne ajavahemik valiti seetõttu, et Geenivaramu alustas andmete kogumist 2002. aastal ja viimast korda

uuendati andmekogumit 2016. aastal. Tabelist 5.2 ja jooniselt 5.1 on näha, et I63-ga diagnoositakse rohkem juhtumeid kui I60 ja I61-ga, mistõttu on I63 perioodlevimus, esmahaigestumus ja esmahaigestumuskordaja tunduvalt suurem. Geenivaramu andmetest selgub, et hemorraagilise insuldi perioodlevimus on 0,6 % ning isheemilise levimus 3,5%. Esmahaigestumuskordaja ütleb, et 10000 inimaasta kohta võiks hemorraagilist insulti näha keskmiselt 4,5-l korral ning isheemilist insulti 25,7-l korral, mis on pea kuuekordne erinevus.

Tabel 5.3: Isheemiliste ja hemorraagiliste insultide levimus, esmahaigestumus ja esmahaigestumuskordaja geenivaramu andmestikus

| Tunnus | Statistik | I60 & I61 | I63 |
|------------------------|---------------------------------------|-----------|-------|
| Perioodlevimus | Protsent | 0,60 | 3,46 |
| Esmahaigestumus | Protsent | 0,38 | 2,17 |
| Esmahaigestumuskordaja | Esinemiste arv 10 000 inimaasta kohta | 4,50 | 25,69 |

5.3 Standardimine

Töö käigus pakkus huvi ka, milline võiks välja näha insultide jagunemine Eesti rahvastikus. Segavate faktorite nagu vanuse ja soo mõju vähendamiseks vaadati mehi ja naisi eraldi. Lisaks jagati mehed ja naised väikeste intervallidega (5 a) vanuserühmadesse, et vähendada vanuse mõju standardimisele. Eesti Rahvastiku andmed, mis olid jagatud vanuse põhjal viieaastastesse vanuserühmadesse, saadi Eesti Statistika (ES) kodulehelt 2016. aasta seisuga [12].

Standardimiseks võeti algselt Geenivaramu andmed ja jagati inimesed samadesse vanuserühmadesse nagu ES andmed. Pärast seda leiti isheemilise ja hemorraagilise insuldi haigete arv igas intervallis ja arvutati välja Geenivaramu andmetes insuldi vanuseline ja sooline jaotus. Arvutusi isheemilise insuldi levimuse leidmiseks on näha Lisast 1 ja hemorraagilise insuldi levimuse arvutamist on näha Lisast 2.

Isheemilise insuldi jagunemist Eesti rahvastikus on näha tabelist 5.4.

Tabel 5.4: Isheemilise insuldi jagunemine Eesti rahvastikus vanusegrupiti ja sugude lõikes

| Vanus | Mehed | | | Naised | | |
|-------|--------------|---------|-------------------------|--------------|---------|-------------------------|
| | Populatsioon | Sagedus | Pakutud diagnooside arv | Populatsioon | Sagedus | Pakutud diagnooside arv |
| 20-24 | 38215 | 0,12 | 43,98 | 36274 | 0,03 | 20,84 |
| 25-29 | 51769 | 0,24 | 125,27 | 47371 | 0,10 | 80,59 |
| 30-34 | 48625 | 0,33 | 158,91 | 45658 | 0,26 | 30,01 |
| 35-39 | 46048 | 0,61 | 281,54 | 43888 | 0,49 | 214,09 |
| 40-44 | 46188 | 1,74 | 803,85 | 44874 | 0,68 | 303,30 |
| 45-49 | 42355 | 2,76 | 1169,22 | 43499 | 1,13 | 490,13 |
| 50-54 | 41991 | 2,82 | 1182,42 | 45243 | 2,16 | 975,75 |
| 55-59 | 40928 | 6,26 | 2559,88 | 47800 | 3,31 | 1583,01 |
| 60-64 | 36463 | 10,53 | 3838,21 | 47047 | 5,04 | 2371,07 |
| 65-69 | 29973 | 12,14 | 3637,36 | 43836 | 8,85 | 3877,44 |
| 70-74 | 20131 | 16,87 | 3396,79 | 34117 | 12,31 | 4198,68 |
| 75-79 | 17867 | 20,23 | 3614,71 | 37307 | 15,31 | 5709,86 |
| 80-84 | 10232 | 20,49 | 2096,72 | 26198 | 20,90 | 5474,88 |
| >85 | 6586 | 0,87 | 57,12 | 24078 | 2,60 | 625,97 |
| Kokku | 477371 | | 22965,99 | 567190 | | 26003,02 |

Tabelist 5.4 on näha, et ligi 22966 mehel võiks olla insult, mis tähendab, et Geenivaramu andmete põhjal võiks isheemilise insuldi levimus Eestis olla 100 mehe kohta $\frac{22966}{477371} \cdot 100 = 4,81$. Naistel on pakutud diagnooside arv suurem kui meestel, aga levimus 100 naise kohta on $\frac{26003}{567190} \cdot 100 = 4,58$.

Hemorraagilise insuldi jagunemist Eesti rahvastikus on näha tabelist 5.5.

Tabel 5.5: Hemorraagilise insuldi jagunemine Eesti rahvastikus vanusegrupiti ja sugu lõikes

| Vanus | Mehed | | | Naised | | |
|-------|--------------|---------|-------------------------|--------------|---------|-------------------------|
| | Populatsioon | Sagedus | Pakutud diagnooside arv | Populatsioon | Sagedus | Pakutud diagnooside arv |
| 20-24 | 38215 | 0,23 | 87,95 | 36274 | 0,06 | 20,85 |
| 25-29 | 51769 | 0,00 | 0,00 | 47371 | 0,17 | 80,65 |
| 30-34 | 48625 | 0,07 | 31,78 | 45658 | 0,07 | 30,01 |
| 35-39 | 46048 | 0,68 | 312,83 | 43888 | 0,06 | 26,76 |
| 40-44 | 46188 | 0,44 | 200,96 | 44874 | 0,42 | 187,76 |
| 45-49 | 42355 | 0,90 | 379,99 | 43499 | 0,38 | 163,38 |
| 50-54 | 41991 | 0,79 | 333,50 | 45243 | 0,41 | 186,54 |
| 55-59 | 40928 | 1,40 | 572,21 | 47800 | 1,08 | 516,20 |
| 60-64 | 36463 | 1,34 | 487,91 | 47047 | 0,71 | 332,78 |
| 65-69 | 29973 | 1,98 | 592,13 | 43836 | 1,43 | 626,89 |
| 70-74 | 20131 | 1,86 | 374,65 | 34117 | 1,61 | 549,57 |
| 75-79 | 17867 | 1,93 | 344,26 | 37307 | 1,45 | 540,12 |
| 80-84 | 10232 | 2,46 | 251,61 | 26198 | 1,55 | 407,22 |
| >85 | 6586 | 0,09 | 5,71 | 24078 | 0,18 | 43,67 |
| Kokku | 477371 | | 3975,49 | 567190 | | 8157,83 |

On näha, et ligi 3976 mehel võiks olla insult, mis tähendab, et Geenivaramu andmete põhjal võiks hemorraagilise insuldi levimus Eestis olla 100 mehe kohta $\frac{3976}{477371} \cdot 100 = 0,83$. Naistel on pakutud diagnooside arv suurem kui meestel, aga levimus 100 naise kohta on $\frac{8158}{567190} \cdot 100 = 1,44$.

5.4 Insuldi teket mõjutavad tegurid

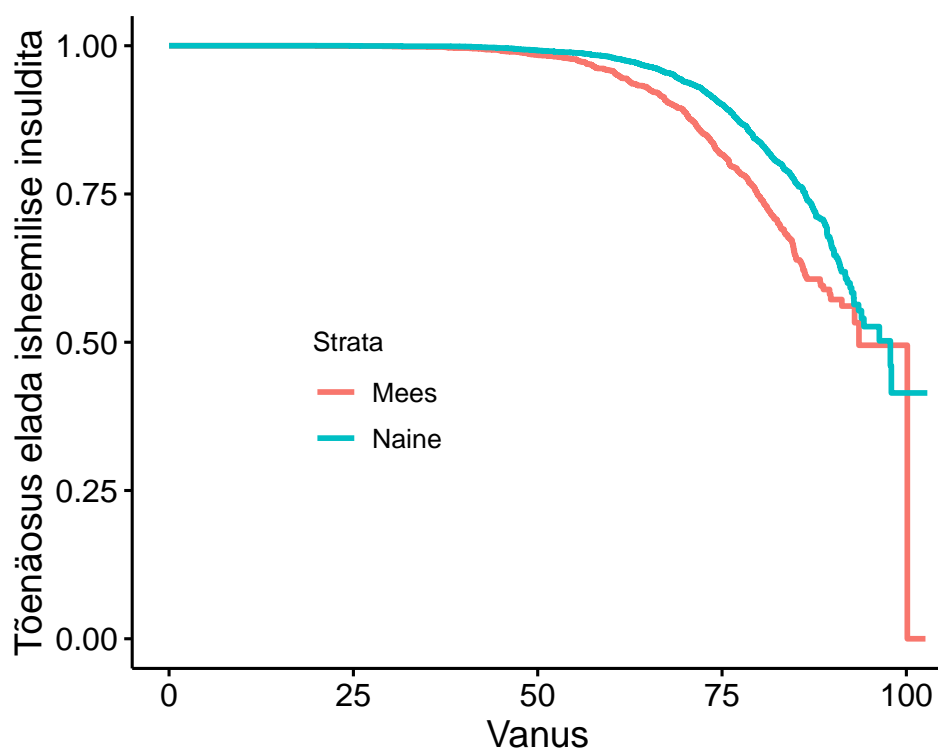
Geenidoonori insuldi tekke määramisel kasutatakse tema vanust liitumisel ning jälgimisaja lõpus. Jälgimisaja lõpuks on inimene kas saanud insuldi või tsenseeritud 2017. aasta seisuga. Insultide uurimiseks on vaadeldud isheemilised insuldid ja hemorraagilised insuldid eraldi.

Analüüsi edasises kasutuses on II tüüpi diabeet nimetatud diabeediks.

5.4.1 I63 teket mõjutavad tegurid

Jooniselt 5.2 on näha sugude lõikes Kaplan-Meieri hinnangud I63 diagnoosi vabalt elamisele ehk üleelamisfunktsioonile.

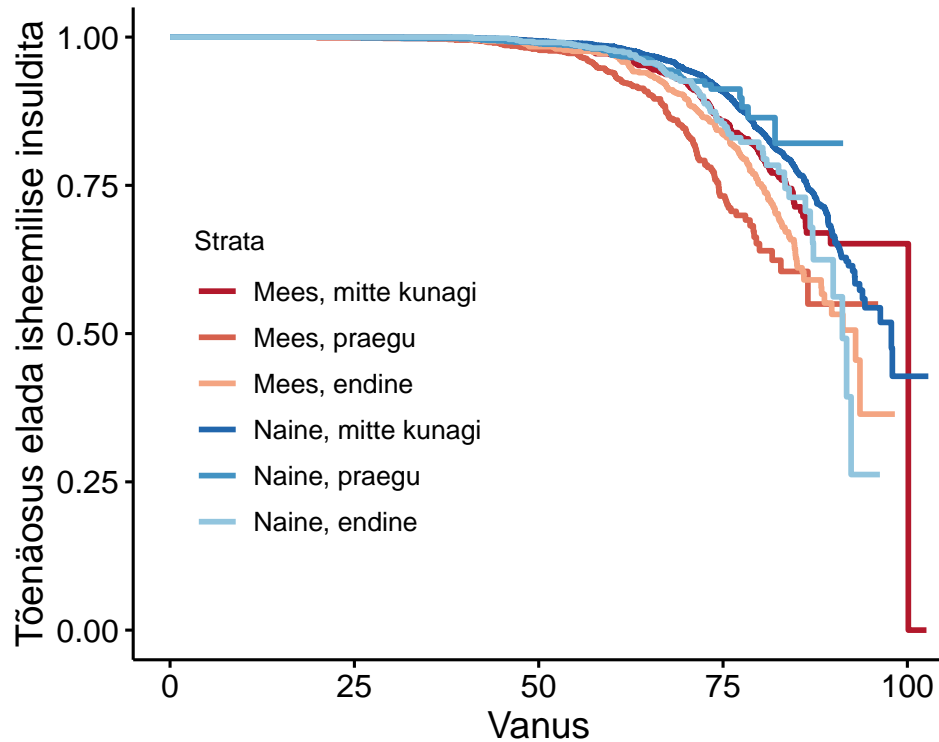
On näha, et naiste I63 diagnoosi saamise tõenäosus on väiksem (st nende tõenäosus elada insuldivabalt on suurem) kui meestel ning naistel tekib insult enamasti hiljem.



Joonis 5.2: Eesti Geenivaramu doonorite isheemilise insuldita elamise tõenäosus sugude lõikes (Kaplan-Meieri kõver)

Järgmisena vaatame nii suitsetamise kui ka soo mõju I63 diagnoosi saamisele. Jooniselt 5.3 on näha, et kõige hiljem tekib isheemiline insult meestel ja naistel, kes

ei ole kunagi suitsetanud. Leidus, et kuni 85. eluaastani on meestel, kes on suitsetajad, suurem tõenäosus saada isheemiline insult kui meestel, kes hetkel enam ei suitseta, aga on oma elus enne suitsetanud. Naistel, kes on endised suitsetajad, on kõige suurem tõenäosus saada isheemiline insult.



Joonis 5.3: Eesti Geenivaramu doonorite isheemilise insuldita elamise tõenäosus sugude ja suitsetamise lõikes (Kaplan-Meieri kõver)

Isheemilise insuldi riskitegurite uurimiseks sobitati andmetele Coxi võrdeliste riskide mudel. Mudelisse lisati algselt kõik andmestikus olevad tunnused, mis ei olnud seotud vanuse, surma ega insuldiga. Kõikidest tunnustest osutusid olulisteks sugu, süstoolne ning diastoolne vererõhk, haridus, suitsetamine, diabeet, kõrgvererõhutõbi ja südamekahjustusega kõrgvererõhutõbi.

Tabel 5.6: Riskitegurite mõju isheemilisele insuldile vasakult tõkestatust arvestavas mudelis. Statistiliselt oluliste seoste p-väärtused on toodud rasvases kirjas

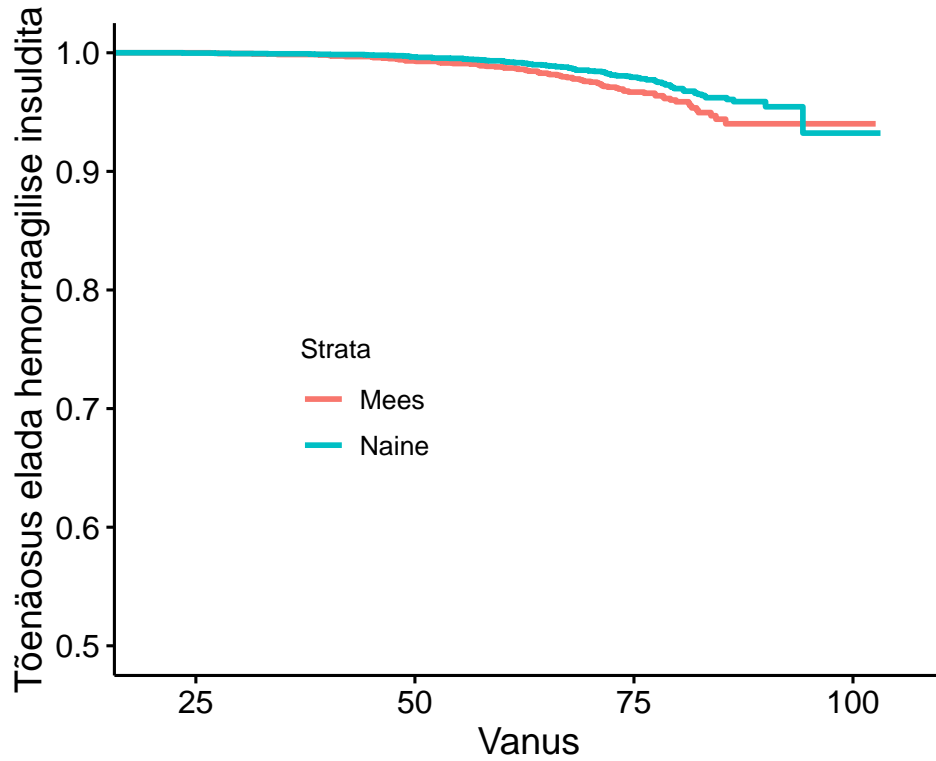
| | $\hat{\psi} = e^{\hat{\beta}}$ | 95% usaldusintervall | p-väärtus |
|--|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| naine | 0,686 | (0,599; 0,785) | 4,89 · 10 ⁻⁸ |
| süstoolne vererõhk | 1,008 | (1,004; 1,012) | 1,5 · 10 ⁻⁴ |
| diastoolne vererõhk | 1,008 | (1,001; 1,016) | 2,47 · 10 ⁻² |
| praegune suitsetaja | 1,622 | (1,362; 1,931) | 5,94 · 10 ⁻⁸ |
| endine suitsetaja | 1,241 | (1,052; 1,463) | 1,03 · 10 ⁻² |
| alla keskhariduse | 1,231 | (1,035; 1,465) | 1,88 · 10 ⁻² |
| keskeriharidus | 0,911 | (0,761; 1,090) | 0,31 |
| rakenduslik kõrgharidus | 1,141 | (0,719; 1,809) | 0,57 |
| kõrgharidus | 0,862 | (0,701; 1,059) | 0,16 |
| teaduskraad | 0,639 | (0,315; 1,299) | 0,22 |
| kõrgvererõhutõbi | 1,222 | (1,054; 1,417) | 8,05 · 10 ⁻³ |
| südamekahjustusega kõrgvererõhutõbi | 1,454 | (1,258; 1,681) | 4,08 · 10 ⁻⁷ |
| diabeet | 1,843 | (1,581; 2,146) | 5,46 · 10 ⁻¹⁵ |

Tabelis 5.6 on analüüsi tulemused. Baastasemeteks on soo puhul mees, hariduse puhul keskharidust omav inimene, suitsetamise puhul mittesuitsetaja ning diabeedi, kõrgvererõhutõve ja hüpertooniatõve puhul on baasiks terved inimesed. Naisel on risk saada isheemiline insult 1,458 korda väiksem kui mehel. Süstoolse ja diastoolse vererõhu korral on ühe mmHg võrra kõrgema vererõhuga inimesel 1,008 korda suurem risk saada isheemiline insult kui inimesel, kellel on temast ühe mmHg võrra madalam vererõhk, eeldades, et kõik muud näitajad on samad. Mittesuitsetajaga

võrreldes on risk saada insult praegusel suitsetajal 1,622 korda suurem, endisel suitsetajal on risk saada insult 1,241 korda suurem. Võrreldes keskharidust omava inimesega on alla keskhariduse omaval inimesel risk saada isheemiline insult 1,231 korda suurem. Keskeriharidusega, rakendusliku kõrgharidusega, kõrgharidusega või teaduskraaadiga inimest ei saa baasist eristada. Kõrgvererõhutõvega, südamekahjustusega kõrgvererõhutõvega või diabeediga inimesel on risk saada isheemiline insult suurem vastavalt 1,222, 1,454 ja 1,843 korda, võrreldes nendega, kellel ei ole neid meditsiinilisi diagnoose. Kokkuvõttes on kõige väiksem risk saada isheemiline insult naisel, kellel on madalam süstoolne ning diastoolne vererõhk, kes pole elus kunagi suitsetanud ega saanud meditsiinilist diagnoosi kõrgvererõhutõvele, südamekahjustusega kõrgvererõhutõvele või diabeedile. Kõigele sellele lisaks vähendab vähemalt keskhariduse omamine riski saada isheemiline insult.

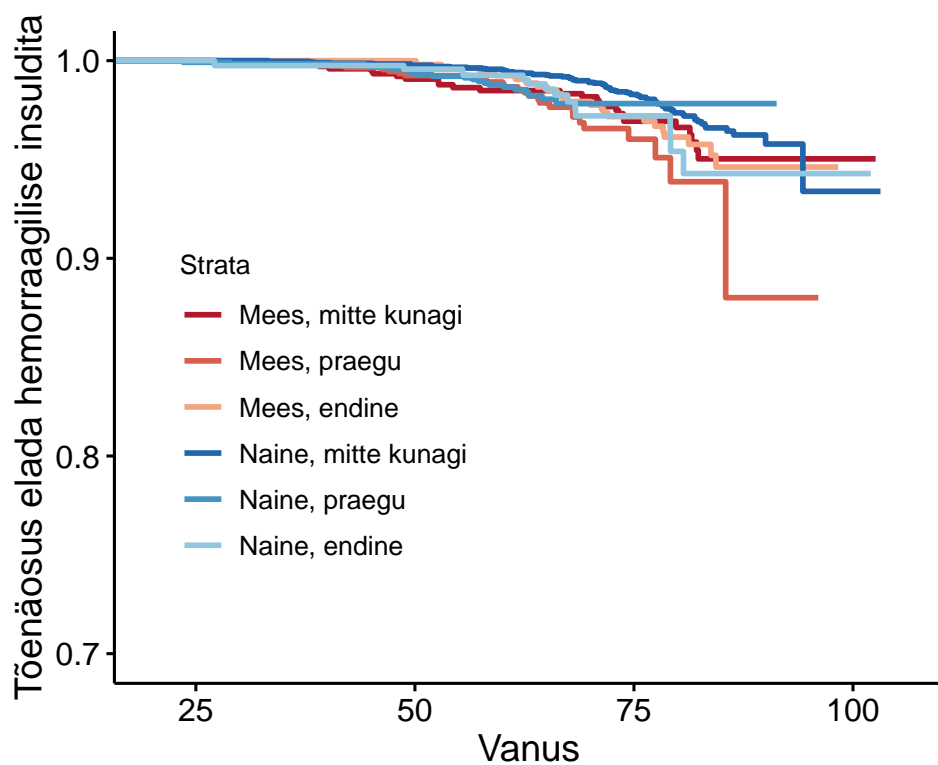
5.4.2 I60 & I61 teket mõjutavad tegurid

Jooniselt 5.2 on näha sugude lõikes Kaplan-Meieri hinnangud I60 & I61 diagnoosi saamisele. On näha, et naistel ja meestel on sarnane tõenäosus saada hemorraagiline insult.



Joonis 5.4: Eesti Geenivaramu doonorite hemorraagilise insuldita elamise tõenäosus sugude lõikes (Kaplan-Meieri kõver)

Järgmisena vaatame nii suitsetamise kui ka soo mõju I60 & I61 diagnoosi saamisele. Jooniselt 5.3 on näha, et suurt erinevust tõenäosuses ei ole märgata meeste ja naiste vahel, kes ei ole varem kunagi suitsetanud või on endised suitsetajad. Kõige suurem tõenäosus saada hemorraagiline insult on meestel, kes hetkel suitsetavad.



Joonis 5.5: Eesti Geenivaramu doonorite hemorraagilise insuldita elamise tõenäosus sugude ja suitsetamise lõikes (Kaplan-Meieri kõver)

Hemorraagilise insuldi riskitegurite uurimiseks sobitati andmetele Coxi võrdeliste riskide mudel. Mudelisse lisati algselt kõik andmestikus olevad tunnused, mis ei olnud seotud vanuse, surma ega insuldiga. Kõikidest tunnustest osutusid olulisteks süstoolne ning diastoolne vererõhk, kehamassiindeks, suitsetamine, diabeet ja sekundaarne hüpertensioon.

Tabel 5.7: Riskitegurite mõju hemorraagilisele insuldile vasakult tõkestatust arvestavas mudelis. Statistiliselt oluliste seoste p-väärtused on toodud rasvases kirjas

| | $\hat{\psi} = e^{\hat{\beta}}$ | 95% usaldusintervall | p-väärtus |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| süstoolne vererõhk | 1,013 | (1,002; 1,023) | 1,58 · 10 ⁻² |
| diastoolne vererõhk | 1,018 | (1,000; 1,036) | 4,87 · 10 ⁻² |
| praegune suitsetaja | 1,700 | (1,174; 2,461) | 4,95 · 10 ⁻³ |
| varasem suitsetaja | 1,391 | (0,948; 2,038) | 9,09 · 10 ⁻² |
| alakaaluline | 2,243 | (0,808; 6,222) | 0,121 |
| ülekaaluline | 0,809 | (0,563; 1,161) | 0,250 |
| rasvunud | 0,609 | (0,405; 0,915) | 1,68 · 10 ⁻² |
| sekundaarne hüpertensioon | 4,602 | (2,017; 10,500) | 2,86 · 10 ⁻⁴ |
| diabeet | 1,808 | (1,178; 2,773) | 6,70 · 10 ⁻³ |

Tabelis 5.7 on analüüsi tulemused. Baastasemeteks on suitsetamise puhul mittedsuitsetaja, kehamassiindeksi puhul normaalkaalus olev inimene, diabeedi ja sekundaarse hüpertensiooni puhul on baasiks terved inimesed. Süstoolse ja diastoolse vererõhu korral on ühe mmHg võrra vererõhu kasvades inimesel vastavalt 1,013 ja 1,018 korda suurem risk saada hemorraagiline insult. Võrreldes mittedsuitsetajaga on praegusel suitsetajal 1,700 korda suurem risk saada hemorraagiline insult, varasemat suitsetajat ei saa baasist eristada. Kehamassiindeksi järgi on rasvunud inimesel risk saada hemorraagiline insult 1,642 korda väiksem kui normaalkaalus inimesel. Ala- ja ülekaalus inimest ei saa baasist eristada. Sekundaarse hüpertensiooiga ja diabeediga inimesel on risk saada hemorraagiline insult vastavalt 4,602 ja 1,808 korda suurem. Kokkuvõttes on kõige väiksem risk saada hemorraagiline insult mittedsuitsetaval inimesel, kellel on madal süstoolne ja diastoolne vererõhk ning kes pole saanud diagnoosi sekundaarsele hüpertensioonile või diabeedile.

Kokkuvõte

Bakalaureuse töö eesmärk oli uurida elukestusanalüüsi meetoditega insuldi riskitegureid, kasutades analüüsiks Eesti Geenivaramu andmebaasi. Lisaks pakkus huvi ka insuldi haigestumus ja levimus ning standardimise kaudu levimuse hindamine Eesti rahvastikus.

Töö teoreetilises osas kirjeldati insulti ja anti ülevaade elukestusanalüüsi definitsioonidest ning mõistetest, Kaplan-Meieri hinnangust, Coxi võrdeliste riskide mudelist, standardimisest ning levimuse ja haigestumuse arvutamisest. Töö praktilises osas kirjeldati algselt Eesti Geenivaramu andmeid ning seejärel koostati isheemilise ja hemorraagilise insuldi riskitegurite leidmiseks mudelid ja esitati tulemused. Lisaks on arvatud insuldi levimust ja haigestumust iseloomustavad näitajad ja standardimise teel leitud hinnang insuldi levimusele Eesti rahvastikus.

Isheemilist insulti uurides jäid Coxi võrdeliste riskide mudelis oluliseks sugu, süstoolne ja diastoolne vererõhk, haridus, suitsetamine, diabeet, kõrgvererõhutõbi ja südamekahjustusega kõrgvererõhutõbi. Naisel on risk saada isheemiline insult 1,458 korda väiksem kui mehel. Süstoolse ja diastoolse vererõhu korral suureneb ühe mm-Hg võrra vererõhu kasvades risk isheemiline insult saada 1,008 korda. Mittesuitsetajaga võrreldes on risk saada insult praegusel suitsetajal 1,622 korda suurem, endisel suitsetajal on risk saada insult 1,241 korda suurem. Võrreldes keskharidust omava inimesega, on alla keskhariduse omaval inimesel risk saada isheemiline insult 1,231 korda suurem. Keskeriharidusega, rakendusliku kõrgharidusega, kõrgharidusega või teaduskraaadiga inimest ei saa baasist eristada. Kõrgvererõhutõvega, südamekahjustusega kõrgvererõhutõvega või diabeediga inimesel on risk saada isheemiline insult suurem vastavalt 1,222, 1,454 ja 1,843 korda, võrreldes nendega, kellel ei ole neid meditsiinilisi diagnoose. Kokkuvõttes on kõige väiksem risk saada isheemiline insult naisel, kellel on madalam süstoolne ning diastoolne vererõhk, kes pole elus kunagi suitsetanud ega saanud meditsiinilist diagnoosi kõrgvererõhutõvele, südamekahjustusega kõrgvererõhutõvele või diabeedile. Kõigele sellele lisaks vähendab vähemalt keskhariduse omamine riski saada isheemiline insult.

Hemorraagilist insulti uurides jäid Coxi võrdeliste riskide mudelis oluliseks süstoolne ja diastoolne vererõhk, kehamassiindeks, haridus, suitsetamine, diabeet ja sekun-

daarne hüpertensioon. Süstoolse ja diastoolse vererõhu korral on ühe mmHg võrra vererõhu kasvades inimesel vastavalt 1,013 ja 1,018 korda suurem risk saada hemorraagiline insult. Võrreldes mittesuitsetajaga on praegusel suitsetajal 1,700 korda suurem risk saada hemorraagiline insult, varasemat suitsetajat ei saa baasist eristada. Kehamassiindeksi järgi on rasvunud inimesel risk saada hemorraagiline insult 1,642 korda väiksem kui normaalkaalus inimesel. Ala- ja ülekaalus inimest ei saa baasist eristada. Sekundaarse hüpertensiooiga ja diabeediga inimesel on risk saada hemorraagiline insult vastavalt 4,602 ja 1,808 korda suurem, kui neid võrrelda vasta-va diagnoosita inimesega. Kokkuvõttes on kõige väiksem risk saada hemorraagiline insult mittesuitsetaval inimesel, kellel on madal süstoolne ja diastoolne vererõhk ning kes pole saanud diagnoosi sekundaarsele hüpertensioonile või diabeedile.

Selles töös olnud inimesed olid uuringus olnud lühikest aega ning ainult 2015 inimest olid diagnoositud isheemilise või hemorraagilise insuldiga. Kuna insultide toimumiste arv ehk sündmuste arv on väike, siis tuleks analüüsi tulevikus korrata. Lisaks tuleks saada rohkem andmeid riskitegurite kohta, et saaks täpsemaid järeldusi teha. Lisaks võiks tulevikus analüüsi kaasata ka geenidoonorite genotüübiandmeid.

Kasutatud kirjandus

- [1] Bernard Rosner. *Fundamentals of Biostatistics*. 4. väljaanne. Wasworth Publishing Company, 1995, l. 11–16. ISBN: 0-534-20940-8.
- [2] John P. Klein ja Melvin L. Moeschberger. *SURVIVAL ANALYSIS Techniques for Censored and Truncated Data*. 2003. URL: http://sistemas.fciencias.unam.mx/~ediaz/Cursos/Estadistica3/Libros/Oa9X.pdf?fbclid=IwAR1194nTb7Zkb5PqdfilVMFRU_cCbQz_aRgaQt7KiEMY91rJxhRsNZbnaQY. Vaadatud (06.05.2019).
- [3] Eesti Hüpertensiooni Ühing ja Eesti Kardioloogide Selts. *Eesti Hüpertensiooni Ühingu ja Eesti Kardioloogide Seltsi arteriaalse hüpertensiooni juhised*. 2004. URL: <https://www.ehy.ee/wp-content/uploads/2018/07/vererohk2004-Juhised.pdf>. Vaadatud (06.05.2019).
- [4] L. Puusepa nim Neuroloogide ja Neurokirurgide selts. *Insuldi Eesti ravijuhend*. 2004. URL: http://www.insult.ee/wp-content/uploads/2012/10/3a.Insuldi_ravijuhend.pdf. Vaadatud (05.05.2019).
- [5] Krista Fischer. *Elukestusanalüüs. Loengukonspekt*. Tartu Ülikooli, Tervishoiu instituut, 2007, l. 11–16.
- [6] Maarika Nurm. *Insuldi taastusravi*. OÜ Dipri, 2017, l. 11–16. ISBN: 978-9949-88-107-9.
- [7] Märt Möls. *Biostatistika 1. loeng "Haiguste esinemissageduse mõõtmine ja standardimine"*. 2018. URL: <http://www-1.ms.ut.ee/mart/biostat2018/Loeng1.pdf>. Vaadatud (05.05.2019).
- [8] Johanna T Dwyer et al. *Dietary Treatment of Obesity*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278991/table/diet-treatment-obesity-table4clas/>. Vaadatud (06.05.2019).
- [9] Tartu Ülikooli Kliinikum.
- [10] *Lesson 3: Measures of Risk*. URL: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>. Vaadatud (05.05.2019).

- [11] *Põhikiri. Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu.* URL: <https://www.geenivaramu.ee/et/pohikiri>. Vaadatud (05.05.2019).
- [12] Eesti Statistika. *Eesti Statistika andmebaas.* URL: http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis.asp. Vaadatud (06.05.2019).
- [13] AS Põhja-Eesti Taastusravikeskus. *Insult.* URL: <http://taastusravi.ee/patsiendi-kool/insult/>. Vaadatud (06.05.2019).
- [14] *Tartu Ülikooli Eesti geenivaramust.* URL: <https://www.geenivaramu.ee/et/geenivaramust>. Vaadatud (05.05.2019).

Lisad

Lisa 1

Tabel 5.8: Geenivaramu andmete põhjal isheemilise insuldi sageduse leidmine vanusegrupiti ja sugude lõikes

| Vanus | Mehed | | | Naised | | |
|-------|--------------|-----------------|---------|--------------|-----------------|---------|
| | Populatsioon | Diagnooside arv | Sagedus | Populatsioon | Diagnooside arv | Sagedus |
| 20-24 | 2607 | 3 | 0,87 | 3481 | 1 | 0,03 |
| 25-29 | 1653 | 4 | 0,12 | 2939 | 3 | 0,10 |
| 30-34 | 1530 | 5 | 0,24 | 3043 | 8 | 0,26 |
| 35-39 | 1472 | 9 | 0,33 | 3280 | 16 | 0,49 |
| 40-44 | 1379 | 24 | 0,61 | 3107 | 21 | 0,68 |
| 45-49 | 1449 | 40 | 1,74 | 3195 | 36 | 1,13 |
| 50-54 | 1385 | 39 | 2,76 | 3154 | 68 | 2,16 |
| 55-59 | 1359 | 85 | 6,26 | 2779 | 92 | 3,31 |
| 60-64 | 1121 | 118 | 10,53 | 2262 | 114 | 5,04 |
| 65-69 | 1063 | 129 | 12,14 | 1888 | 167 | 8,85 |
| 70-74 | 806 | 136 | 16,87 | 1553 | 191 | 12,30 |
| 75-79 | 519 | 105 | 20,23 | 968 | 148 | 15,29 |
| 80-84 | 244 | 50 | 20,49 | 579 | 121 | 20,90 |
| >85 | 1153 | 10 | 0,87 | 1654 | 43 | 2,60 |

Lisa 2

Tabel 5.9: Geenivaramu andmete põhjal hemorraagilise insuldi sageduse leidmine vanusegrupiti ja sugude lõikes

| Vanus | Mehed | | | Naised | | |
|-------|--------------|-----------------|---------|--------------|-----------------|---------|
| | Populatsioon | Diagnooside arv | Sagedus | Populatsioon | Diagnooside arv | Sagedus |
| 20-24 | 2607 | 6 | 0,23 | 3481 | 1 | 0,06 |
| 25-29 | 1653 | 0 | 0,00 | 2939 | 3 | 0,17 |
| 30-34 | 1530 | 1 | 0,07 | 3043 | 8 | 0,07 |
| 35-39 | 1472 | 10 | 0,68 | 3280 | 16 | 0,06 |
| 40-44 | 1379 | 6 | 0,44 | 3107 | 21 | 0,42 |
| 45-49 | 1449 | 13 | 0,90 | 3195 | 36 | 0,37 |
| 50-54 | 1385 | 11 | 0,79 | 3154 | 68 | 0,41 |
| 55-59 | 1359 | 19 | 1,40 | 2779 | 92 | 1,08 |
| 60-64 | 1121 | 15 | 1,34 | 2262 | 114 | 0,71 |
| 65-69 | 1063 | 21 | 1,98 | 1888 | 167 | 1,43 |
| 70-74 | 806 | 15 | 1,86 | 1553 | 191 | 1,61 |
| 75-79 | 519 | 10 | 1,93 | 968 | 148 | 1,45 |
| 80-84 | 244 | 6 | 2,46 | 579 | 121 | 1,55 |
| >85 | 1153 | 10 | 0,09 | 1654 | 43 | 0,18 |

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Hans Erik Atonen,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Insuldi epidemioloogia ja riskitegurid TÜ Eesti Geenivaramu kohordi näitel“, mille juhendajad on Merli Mändul ja Janika Kõrv, 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 kaudu Creative Commons'i litsentsiga 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.

Hans Erik Atonen

08.05.2019