

**Tartu Ülikool**  
**Tervishoiu instituut**

**Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmete täiendamine  
rekontakteerumise teel: kui tulemuslik see on?**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Helene Alavere**

**Juhendajad:**

**Katrin Lang, MD, PhD,**

**Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi epidemioloogia dotsent**

**Andres Metspalu, akadeemik, MD, PhD,**

**Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu direktor, Tartu Ülikooli Molekulaar- ja  
Rakubioloogia instituudi biotehnoloogia õppetooli juhataja, biotehnoloogia  
professor**

**Tartu 2011**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaitsmiskomisjon otsustas 13. mail 2011.a lubada väitekiri terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Sigrid Vorobjov, MSc,  
Tervise Arengu Instituut, Eesti Uimastiseire Keskuse teadur

Kaitsmine: 7. juunil 2011.a

Magistriõpinguid ja magistritöö valmimist toetas Norra Finantsmehhanismi grant EE0016 Tartu Ülikooli tervishoiu instituudile projekti „Epidemioloogia õpe ja terviseinfo analüüs“ teostamiseks.



# SISUKORD

LÜHIKOKKUVÕTE .....	3
1. SISSEJUHATUS .....	4
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	5
2.1. Mõisted .....	5
2.2. Biopangad .....	6
2.2.1. Taust .....	6
2.2.2. Biopangad maailmas .....	7
2.2.3. Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu .....	7
2.2.4. Ülevaade Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmekogumise protsessist .....	8
2.2.5. Andmete kasutamine .....	9
2.3. Andmekogude andmete täiendamine .....	10
2.3.1. Anonüümsete andmete kogumine .....	10
2.3.2. Isikustatud andmete kogumine ja täiendamine küsitluse teel .....	10
2.3.3. Andmete täiendamine teistest andmebaasidest .....	13
2.3.4. Rekontakteerumine uuringus osalejatega .....	14
3. EESMÄRGID .....	15
4. MATERJAL JA METOODIKA .....	16
4.1. Valimi moodustamine .....	16
4.2. Uuringu läbiviimine .....	18
4.3. Uuringus kasutatavad tunnused .....	19
4.3.1. Geenidoonorite tunnused .....	19
4.3.2. Perearstide tunnused .....	19
4.4. Andmeanalüüs .....	19
4.5. Uurimistöö eetilised aspektid .....	20
5. TULEMUSED .....	21
5.1. Tunnuste jaotus valimis .....	21
5.2. Vastanute arv ja vastamismäär geenidoonorite ja perearstide tunnuste järgi .....	22
6. ARUTELU .....	26
6.1. Vastamismäära seos perearstide tunnustega .....	26
6.2. Vastamismäära seos geenidoonorite tunnustega .....	27
6.3. Uuringu meetoodika võrdlus teiste küsitlusuuringutega .....	28
7. JÄRELDUSED JA ETTEPANEKUD .....	29
8. KASUTATUD KIRJANDUS .....	31
Summary .....	35
Tänuavaldus .....	37
Curriculum vitae .....	38
Lisad .....	39
Lisa 1. Kiri perearstidele .....	39
Lisa 2. Kaaskiri .....	40
Lisa 3. Geenidoonoriks saamise nõusoleku vorm .....	42

## LÜHIKOKKUVÕTE

Rahvastikku hõlmavate tervise andmekogude loomine on ressursimahukas protsess. Sõltuvalt andmete iseloomust tulenevad nõudmised, mida tuleb nende kogumise käigus järgida. Peamised põhimõtted mõeldakse läbi ja kehtestatakse enne reaalse andmekogumise alustamist. Biopangad omavad rida iseärasusi võrreldes andmekogudega, kus töödeldakse ainult faktiandmeid. Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu (TÜ EGV) on loonud andmekogu, mis sisaldab lisaks fenotüübi- ja isikuandmetele ka bioloogilist materjali. See asjaolu seab omad nõudmised andmete kogumisele, säilitamisele, kasutamisele ja täiendamisele. Lisaks kogutavate andmete täpsusele on tarvis tagada korrektsete, geenidoonori anonüümsust tagavate meetmete rakendamine seoste loomisel isiku- ja terviseandmete ning biopangas säilitatava bioloogilise materjali ja uurimistööde käigus järjest lisanduvate geenandmete vahele. Kõik need tegevused mõjutavad omakorda otseselt andmekogu kvaliteeti ja andmete väärtust teaduse seisukohast.

Käesolev uurimistöö kestis 2008. aasta maist kuni 2010. aasta jaanuarini. Uuringu käigus pöörduiti TÜ EGV geenidoonorite poole nende perearsti kaudu eesmärgiga täiendada varem kogutud andmeid. Valimi üldkogum oli 10 314 vabatahtlikku üle kogu Eesti, kes olid hakanud geenidoonoriks ajavahemikul 2002–2004. Nende hulgast moodustati kõikide maakondade kaupa 1090 isikust koosnev valim, kus olid esindatud mehed ja naised võrdselt. Uuringu käigus selgus, et perearstide ja geenidoonorite töö- ja elukorralduses olid toimunud muudatused (nimistu vahetus, perearsti vahetus, surm jne), mis mõjutasid geenidoonorite ja arstide uuringus osalemist. Lõplikuks valimiks kujunes 822 geenidoonorit ja 145 perearsti.

Magistritöö eesmärk on hinnata geenidoonoritega rekontakteerumise tulemuslikkust ja vastamise seost geenidoonorite ja perearstide taustatunnustega. Uuringu tulemusena selgus, et perearstide koostöövalmidus oli suur. 89,9% perearstidest vastas kirjalikule pöördumisele, milles paluti tagasisidet uuritavate staatuse kohta. Geenidoonorite vastamismäär oli 57,2%. Oodatust väiksema geenidoonorite vastamismäära põhjuseks võivad olla perearstide puhul suur töökoormus ja ajanappus ning geenidoonorite puhul „väsimine“ uuringutest, keerukaks osutunud uuringu kavand jm.

Uuringu praktiline väärtus seisneb selles, et hinnati varem kogutud andmete täiendamist ja uute andmete kogumist geenidoonoritega ühenduse võtmisel nende perearsti kaudu. Edaspidi on võimalik saadud kogemusi kasutada järgmiste uuringute ja projektide kavandamisel.

## 1. SISSEJUHATUS

Magistritöö teema on valitud lähtuvalt vajadusest lähitulevikus alustada Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramusse (TÜ EGV) kogutud geenidoonorite andmete korrapärasest täiendamist – nii varem andmete kogumise käigus fikseeritud fenotüübiandmete muutumise jälgimist ajas (näiteks geenidoonorite taasküsitlemine kindla perioodiga) kui ka uute täiendavate andmete kogumist.

TÜ EGV andmebaasi loomisel on püütud ette näha just teadlaste vajadusi. Teadustöökasutatavate andmete täpsus ehk algallikale vastavus on tähtis nende põhjal läbiviidavate teadusuuringute tulemuste valiidsuse ehk usaldusväärsuse tagamise seisukohast. Terviseandmeid on võimalik täiendada ja kontrollida linkimisega ehk päringute tegemisega teistesse andmebaasidesse. Keskkonnategurite ja tervisekäitumise andmete muutuste jälgimiseks on aga tarvis rekontakteeruda geenidoonoritega ehk pöörduda nende poole tagasi. Rekontakteerumiseks võib geenidoonoritega ühendust võtta otse või perearsti vahendusel.

Kuni 2010. aasta lõpuni toimus TÜ EGV-s põhiliselt andmete kogumine. 2011. aastast kandub pööras teadusuuringute läbiviimisele. On tõenäoline, et uute uuringute läbiviimiseks on tarvis koguda lisaandmeid geenidoonoritelt. Näiteks on TÜ EGV andmete alusel juba praegu käimas uuring, milles kasutatakse geenidoonoritelt rekontakteerumise teel saadud täiendavaid terviseandmeid. Selle teadusprojekti käigus läbi viidud rekontakteerumise meetodeid ja tulemusi käsitletaksegi käesolevas magistritöös. Tegemist on esimese taolise protseduuriga TÜ EGV-s. Tegevuste kavandamine, elluviimine, tulemuste registreerimine, hindamine ja analüüsimine võimaldab saada ülevaate andmete täiendamise tulemuslikkuse kohta ning teha ettepanekuid tegevuste muutmiseks ja täiustamiseks järgmistes projektides.

Seadusliku aluse geenidoonori tuvastamiseks ja temaga ühenduse võtmiseks annab ja tingimused kehtestab Inimgeeniuringute seadus (1).

## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1. Mõisted

**Andmebaas** – käesolevas töös mõistetakse kui andmete struktureeritud kogu, mis võimaldab andmete vastuvõtmist, salvestamist ja nõude korral andmist paljudele sõltumatutele kasutajatele.

**Andmekogu** – käesolevas töös kasutatakse paralleelselt terminiga andmebaas.

**Andmete täpsus ehk valiidsus** – andmete vastavus algallikas sisalduvale informatsioonile (2, 3).

**Biopank** – käesolevas töös kasutatakse bioloogilise materjali ja selle juurde kuuluva informatsiooni hoidla tähenduses.

**Geen** – kromosoomi kindlas lookuses paiknev pärivustegur, mis määrab otse või kaudselt (tihti koostoimes teiste geenidega) ühe või mitme tunnuse arengu (4).

**Geenidonor** – inimene, kes annab Inimgeeniuringute seaduse alusel oma koeproovi ja kelle kohta koostatakse terviseseisundi kirjeldus ning sugupuu (1).

**Geenivaramu** – koeproovide, DNA kirjelduste, terviseseisundi kirjelduste, sugupuude, geenandmete ja geenidonorisiku tuvastamist võimaldavate andmete kogu, mille loob ja mida peab vastutav töötleja (1).

**Genoom** – ühes liigiomases kromosoomikomplektis sisalduv geneetiline materjal (4).

**Fenotüüp** – indiviidi füsioloogiliste, morfoloogiliste, keemiliste, käitumuslike, arenguliste ja ehituslike tunnuste vaadeldav kogum (4).

**Kodeerimine** – koeproovi, DNA kirjelduse, terviseseisundi kirjelduse ja sugupuu juures isiku tuvastamist võimaldavate andmete asendamine kordumatu tunnuskoodiga (1).

**Koeproof** – inimeselt geeniuringuteks võetud rakud, rakkudevaheline aine ja kehavedelikud (1).

**Linkimine** – päringute tegemine teistesse andmebaasidesse ja erinevates andmebaasides olevate andmete sidumine. Linkimisel on asendamatuks ühenduslülilik isikukood (5, 6).

**Rahvastikupõhine biopank** – biopank, mis sisaldab informatsiooni kogu riigi rahvastiku kohta läbilõikeliselt hõlmates erinevaid vanuse-, soo-, haiguse- jm rühmi, mis rahvastikus esinevad. Andmed on kogutud selleks, et varustada bioloogilise materjaliga teadusuuringuid. Lisaks bioloogilisele materjalile on olemas andmed sugupuu, tervise ja elustiili kohta ning neid andmeid on võimalik pidevalt täiendada (7).

**Register** – kõikne, tuvastatav andmekogu, mida kaasajastatakse regulaarselt (8).

**Rekontakteerumine** – käesolevas töös kasutatakse järgmises tähenduses: ühenduse võtmine andmete algallikaga varem kogutud andmete täpsustamiseks või täiendamiseks.

**Ristkasutus** – vastavalt kuni 01.01.2008 kehtinud Andmekogude seaduse § 2 lg 7-le on andmete ristkasutus andmete ülekandmine ühest andmekogust teise või mitmes andmekogus sisalduvate andmete ühine infotehnoloogiline töötlemine (9).

**Tagsikodeerimine** – koeproovile, DNA kirjeldusele, terviseseisundi kirjeldusele ja sugupuule antud kordumatu tunnuskoodi abil geenidoonori isiku tuvastamine või geenidoonori isikust lähtuvalt tema koeproovi, DNA kirjelduse või terviseseisundi kirjelduse tuvastamine (1).

**Uuringu valiidsus** näitab, missugusel määral mõõdab uuring seda, mida ta on määratud mõõtma (10).

## 2.2. Biopangad

### 2.2.1. Taust

Bioloogilised materjalid ja nende juurde kuuluvad andmed on olulised algallikad, mille teaduslik uurimine võimaldab biotehnoloogia ja meditsiini arengut ning loodusteaduste vallas tehtavat uurimus-arendustegevust. Molekulaarbioloogia valdkonnas viimastel aastakümnetel tehtud edusammud muudavad biomaterjalide kasutamise järjest laialdasemaks ja tulemuslikumaks.

1990. aastate alguses käivitati inimese genoomi kaardistamise projekt (*Human Genome Project*) (11), et teha kindlaks inimese genoomi nukleotiidijärjestus. Esimese inimese DNA järjestuse määramine võttis teadlastel aega 13 aastat. 2001. aastaks oli 90% inimese genoomist „läbi loetud” ja järgnes uus teadusprojekt, et välja selgitada eri inimeste genoomivarieeruvus (*International HapMap Project*) (12). Selle käigus taheti tuvastada geenivariatsioone, mis mõjutavad inimeste tervist, haigusi ning reageerimist ravimitele ja keskkonnateguritele. Alguse sai ajajärk, mil oli võimalik üle minna harvaesinevate monogeensete haiguste (näiteks tsüstiline fibroos, hemofiilia, fenüülketonuuria jt) uurimiselt polügeensete ehk tavaliste haiguste (näiteks diabeet, hüpertensioon, skisofreenia, vähk, ärevushäired jt) uurimisele. Inimese haigestumine tavalistesse haigustesse toimub pärilike ja keskkonnategurite koostoimel. Nende haiguste selgitamiseks ei piisa üksikute geenide uurimisest, vaid arvesse tuleb võtta ka ümbritseva keskkonna ja elustiili mõju inimese tervisele. Selliste uuringute läbiviimiseks on sobilikud mahukad andmebaasid, kus lisaks koeproovidele ja terviseandmetele on olemas andmed isiku tervisekäitumise ja olustiku kohta (13).

### 2.2.2. Biopangad maailmas

Biopankades hoitakse bioloogilisi materjale ja nendega seotud teavet. Biopangandusel on maailmas pikk traditsioon. Vanemad andmebaasid piirdusid enamasti mõne konkreetse haigusgrupiga ja neid kasutati juhtkontrolluuringute läbiviimiseks. Aastal 2000 levis uute biopankade loomise laine, sest oli ette näha, et lähiajal kaardistatakse inimese genoom, genoomivariatsioonid muutuvad geneetiliste assotsiatsiooniuuringute põhivahendiks, genotüpiseerimise tehnoloogia areneb ja bioinformaatika vahendid täiustuvad. Loodi *deCODE Genetics* Islandil, TÜ EGV, *UK Biobank* Suurbritannias, *Generation Scotland* Šotimaal, *CARTa GENE* Kanadas jt biopangad. Nende tekkimise taganttõukajaks oli suur vajadus mahukate, põhjalikult kirjeldatud, seaduslikult ja eetilisel hästi reguleeritud rahvastiku- ehk populatsioonipõhiste biopankade järele.

Algati mitmed üleeuroopalised ja -maailmsed projektid, näiteks *Public Population Project in Genomics (P3G)*, *Promoting Harmonisation of Epidemiological Biobanks in Europe (PHOEBE)*, *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI)*, mille eesmärk on biopankade harmoniseerimine, kvaliteedijuhtimine ja kataloogimine.

Biopangandus on teadus, mis areneb kiires tempos käsikäes biopankade arengu ja levikuga. Ülemaailmse biopanganduse kiire arengu tingimustes muutub järjest olulisemaks infovahetus, andmete ühtlustamine ja kvaliteedi tagamine. Hiljuti avaldatud Majanduskoostöö- ja Arengu Organisatsiooni (ingl. *Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD*) riikide biopanganduse juhised võtavad kokku senised kogemused ning pakuvad juhtnööre uutele alustajatele (14). Euroopas on rohkem kui 250 biopanka (haigus- ja populatsioonipõhised) enam kui 20 riigis. Nendes on kokku üle 16 miljoni proovi, mida saab kasutada baasuuringuteks ja ravimiarenduseks (15). Enamasti on biopankades hoiustatud DNA ja vereplasma või seerum, ent uued biopankad koguvad lisaks valgeid vererakke, RNA-d ja uriini. Biopangad on teadusuuringute infrastruktuuri oluline osa ja jäävad selleks tõenäoliselt veel vähemalt järgnevas 20–30 aastaks. Biopankade longituudne ülesehitus eeldab, et neid ajakohastatakse ja täiendatakse pidevalt. Vajadus hästi kirjeldatud terviseteabe ja õigesti kogutud bioloogiliste proovide järele jääb alati püsima sõltumata sellest, millises suunas areneb tulevikus tehnoloogia või milline hüpotees püstitatakse.

### 2.2.3. Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu

T a u s t. TÜ EGV on loonud longituudse rahvastikupõhise biopanga, mis sisaldab geenidoonorite isiku- ja terviseandmeid ning bioloogilist materjali (DNA, vereplasma, valged

vererakud). Prospektiivne lähenemine võimaldab jälgida muutusi, mis toimuvad moodustatud kohordis järgnevate aastate jooksul. Kogutud andmeid saab kasutada teadustöökõks vähemalt järgmise 20–25 aasta jooksul. Kaugem eesmärk on rakendada geeniuuringute tulemused riiklikku tervishoiusüsteemi, et parandada rahva tervist (16).

**E G V l o o m i n e.** TÜ EGV loomise idee sündis 1999. aastal. TÜ EGV tegevust reguleeriva Inimgeeniuuringute seaduse võttis Riigikogu vastu 2000. aastal (1). Järgmisel aastal asutas Vabariigi Valitsus Sihtasutuse Eesti Geenivaramu (SA EGV), samal aastal asutati AS E-Geen, et tagada geenivaramu projekti rahastamine. Rahalised vahendid laekusid põhiliselt erainvestoritelt. 2002. aasta sügisel alustati andmekogumist kolmes maakonnas, kuid üsna kiiresti laienes see üle Eesti. Andmekogumine kulges kasvavas tempos kuni 2004. aastani. SA EGV ja E-Geeni vahelised lepingud lõpetati 2004. aasta detsembris ja tekkinud rahaliste raskuste tõttu andmekogumine peatati.

2007. aasta alguses võttis Vabariigi Valitsus vastu Inimgeeniuuringute seaduse muutmise seaduse, mis muutis Geenivaramu pidamise regulatsiooni ja andis vastutava töötleja õigused seadusega üle Tartu Ülikoolile. See tagas Geenivaramu hoidmisele ja pidamisele riigipoolse toetuse ning andmekogumine taaskäivitati 2007. aasta veebruaris.

**P r a e g u n e s e i s.** Andmete kogumine laiapõhjalisel meetodil lõpetati 2010. aasta lõpus. Praeguseks on TÜ EGV andmebaasis üle 51 600 eestimaalase ehk ligikaudu 5% Eesti täiskasvanud rahvastiku andmed, mis sisaldavad lisaks bioloogilisele materjalile vastuseid sugupuu-, elustiili- ja terviseandmete küsimustikule ning objektiivseid mõõtmistulemusi nagu pikkus, kaal, vererõhk, pulsisagedus, vöö- ja puusaümberrõõt. Sellise suurusega biopank kuulub rahvusvahelise tähtsusega biopankade hulka, muutes TÜ EGV atraktiivseks partneriks rahvusvahelistele koostööprojektidele. Kogutud informatsioon võimaldab läbi viia suuremahulisi populatsioonipõhiseid geen–fenotüüp, geen–keskkonnategur, geen–elustiil ja geen–geen seoste uuringuid. Põhjalik küsimustik lubab uurida seoseid ka ilma gene kaasamata, näiteks elustiili ja harjumuste põhjal.

#### 2.2.4. Ülevaade Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu andmekogumise protsessist

Geenidonoriks võivad saada kõik eestimaalased alates 18. eluaastast vabatahtlikkuse alusel. Kõik geenidonorid täidavad ja allkirjastavad informeeritud nõusolekuvormi (17). Andmekogujad on riiklikusse tervishoiutöötajate registrisse kantud meditsiinitöötajad, kes on läbinud spetsiaalse koolituse ja sõlminud lepingu TÜ EGV-ga. Kokku on koolituse läbinud 600 meedikut, kellest 428 on perearstid, ülejäänud aga eriarstid ja meditsiiniõed. Andmekogumise protsess koosneb tervise- ja sugupuuandmete kogumisest ning koeproovi

võtmisest. Küsimustik koosneb 16 moodulist ning sisaldab üle kolmesaja küsimuse ja tuhande andmevälja. Selle täitmine toimub tarkvaraprogrammi poolt juhitud intervjuerimise meetodil. See tähendab, et spetsiaalselt TÜ EGV andmekogumise jaoks välja töötatud andmekoguja programm kuvab kindlas järjekorras geenidoonorile esitatavad küsimused, mida andmekoguja täidab koostöös geenidoonoriga.



Joonis 1. TÜ EGV küsimustiku struktuur.

Esitatavad küsimused ei ole kõikide inimeste puhul identsed, vaid sõltuvad tema soost, vanusest, põetud haigustest jt fenotüübi parameetritest. Kui täitmata jäävad kohustuslikud väljad, siis annab sellest märku punane tähis selle mooduli ees, kus kohustuslik küsimus on vastamata. Selline meetod aitab tagada küsimustiku täitmise täpsust ja täielikkust. Täidetud küsimustikud saadetakse TÜ EGV-sse krüpteeritud dokumendina elektrooniliselt. Koeproovid ja nõusolekuvormid transporditakse kulleriga.

### 2.2.5. Andmete kasutamine

Käesoleval ajal teeb TÜ EGV koostööd rohkem kui 100 teadusasutusega üle maailma. TÜ EGV osaleb peamiselt assotsiatsioonuringutes, mille abil uuritakse geneetiliste variantide

mõju haigusriskidele, füsioloogilistele näitajatele ja käitumisele. Selliste analüüside teostamise TÜ EGV-s teevad võimalikuks 9000 doonorile koostatud ülegenoomsed geenikaardid. Nendelt saadud informatsiooni kasutades viidi läbi uuring, et määrata kindlaks eestlaste positsioon Euroopa geneetilise struktuuri kaardil. Nimetatud uuring näitas, et eestlased on geneetiliselt kõige lähedasemad lätlaste, leedulaste ja loode-venelastega, kuid suhteliselt lähedased ka teistele Euroopa rahvastega (18). Enamiku seoste leidmise ehk assotsiatsiooniuringute teostamiseks on tarvis teha koostööd Euroopa jt biopankadega, et saavutada vajalikku uuringu võimsust geenivariantide ja tervisliku seisundi vaheliste seoste avastamiseks.

Nagu juba eespool mainitud, on vaja pidevalt hoolitseda andmete kvaliteedi eest. Selleks on oluline nende täiendamine ja täpsustamine kasutades mitmesuguseid meetodeid: linkimine teiste andmebaasidega, varem kogutud geenidoonoritega ühenduse võtmine andmete täiendamiseks, geenidoonorite taasküsitamine andmete ajakohastamiseks.

## 2.3. Andmekogude andmete täiendamine

### 2.3.1. Anonüümsete andmete kogumine

Andmete kogumisel kasutatavad reeglid sõltuvad muu hulgas sellest, kas neid andmeid on kavas edaspidi täiendada ja osalejatele tagasisidet anda või mitte. Kui andmeid kogutakse n-ö ühekordselt, siis pole oluline, et säiliks võimalus andmeid tagasi kodeerida, ehk muuta nad taas isikustatud andmeteks. Sellises andmebaasis säilitatakse anonüümseid andmeid, s.t puudub seos doonoriga. Osaleja isikut pole sellisel juhul võimalik tuvastada ja seega pole kogutud andmete täiendamine tulevikus võimalik. Isikute anonüümsus ja privaatsus on sellisel juhul hästi kaitstud, kuid andmekogu väärtus on väiksem ning andmete kasutusvõimalused teadustöös piiratud (19, 20).

### 2.3.2. Isikustatud andmete kogumine ja täiendamine küsitluse teel

Isikustatud andmete kogumine ja täiendamine nõuab lisaks andmekogumise kavandi hoolikale ettevalmistamisele isikuandmete kaitse ja eetikareeglite järgimist. Kahjuks on seaduslikud regulatsioonid mõnedes riikides, sealhulgas ka Eestis olnud liigseks takistuseks olulise terviseinformatsiooni kogumisele ja isikuandmete kasutamisele epidemioloogiliste uuringute jaoks (5, 21, 22).

Andmete kogumist ja täiendamist teostatakse paljudel juhtudel küsitluste teel: postitatud ankeetküsitlus, internetiküsitlus, silmast-silma intervjuu, telefoniintervjuu (23). Igal meetodil

on oma eelised ja puudused. Ankeetküsitlus on odav, aga aeganõudev ning vastamismäär on madal, internetiintervjuu on odav, kuid vastamise määr on madal, silmast-silma intervjuu võimaldab kasutada mahukamaid küsimustikke, kuid on ressursimahukas, telefoniintervjuu on odav ja kiire, aga küsimustiku maht on piiratud. Küsitluste kavandamisel, läbiviimisel ja tulemuste hindamisel on oluline arvestada mitmete asjaoludega, mis mõjutavad uuringute tulemuslikkust ja valiidsust. Allpool käsitletakse neid lähemalt. Eraldi vaadeldakse meedikute ja rahvastikupõhiseid küsitlusi.

Meditsiinitöötajad on kõrgelt kvalifitseeritud spetsialistid ning nende töögraafikud on pingelised. Seetõttu on neil raske leida aega tegevusteks, mis pole otseselt seotud tööülesannetega. Arstide küsitlustel on madal vastamismäär üheks oluliseks valupunktiks (24). Parema kulutõhususe tõttu kasutatakse sageli postiküsitlust, eriti kui küsitleda soovitakse suurt ja geograafiliselt hajutatud populatsiooni. See on mugavam meetod kui telefoni- või silmast-silma intervjuu, kuid vastamise määr postitatud või elektrooniliselt saadetud küsimustikele on madalam (25). Asch ja kaasautorid tegid ülevaate 178-st 1991. aastal meditsiiniajakirjades avaldatud käsikirjast, mis käsitlesid vastamismäära postiküsitlusele ning leidsid, et vastamise määr oli 60%, sealjuures vastas 54% arstidest ja 68% mitte-arstidest (26). Vastamise määr postitatud küsimustikele arstide hulgas oli aastatel 1986–1995 üsna madal, kuid stabiilne (keskmiselt 61%) (27). Hilisemad küsitluste tulemused näitavad arstide vastamise määra pidevat langust. Aastatel 1994–2002 läbi viidud pediaatrite küsitlusuuringute tulemuste kokkuvõttest selgus, et vastamise määr vähenes hilisemates uuringutes tunduvalt võrreldes varasemate uuringutega ning eriti järsk vastamismäära langus toimus alates 1998. aastast (28). 2009. aastal ilmunud ülevaateartiklis analüüsiti 350 tervishoiutöötajate posti- ja elektroonilisi küsitlusi käsitlevat uuringut, mis viidi läbi aastatel 1996–2005. Arstide vastamise määr oli nendes uuringutes 57,5%, mis oli tunduvalt madalam kui varasemal 10-aastaselt perioodil (29). 2009. aastal viidi Norras läbi postiküsitlus, millesse kaasati juhuvalimina 1400 perearsti. Uuringu meetodika nägi ette kolme meeldetuletust posti teel ja ühte meeldetuletust telefoni teel. Kokku vastas pärast nelja meeldetuletust 59,1% perearstidest. Uuringu läbiviijad hindasid tulemust küllalt heaks (30).

Rahvastikupõhiste küsitlusuuringute vastamismäär on samuti viimastel aastakümnetel olnud langustendentsiga (31), seda isegi Põhjamaades, kus tavapäraselt on inimeste osalemine terviseuuringutes olnud väga aktiivne (32, 33). 1998. aastal Soomes läbi viidud üleriigilises terviseuuringus oli vastamismäär vaid 40% (naistel 47,7%, meestel 32,1%). Soomes oli selline märkimisväärne osalemisaktiivsuse langus 1990-ndate aastate lõpus seotud muu hulgas uute isikuandmete töötlemist reguleerivate õigusaktidega. Kui senini piisas terviseuuringu andmete linkimiseks meditsiiniregistriga ametivõimude loast, siis 1999.

aastal vastu võetud uue Isikuandmete seaduse järgi pidid kõik uuritavad allkirjastama kirjaliku nõusoleku (32), kui uuringu kavand nägi ette kogutud andmete täiendamist registritest.

Eestis on läbi viidud Terviseuuringud 1996. ja 2006. aastal (34, 35). Esimese Terviseuuringu lõplik valimi suurus oli 6019, teise uuringu puhul 11 023 Eesti alalist elanikku vanuses 15–79 aastat. Vastamismäär langes 10 aastaga enam kui 20% võrra. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringut tehakse igal paaris aastal alates aastast 1990 (36). Tervisekäitumisuuringu algvalimi suuruseks oli 5000 isikut Eesti rahvastikust vanuses 16–64 aastat. Aastatel 2004–2010 on vastamise määr püsinud stabiilsena. Selle küsitluse meetodika näeb ette meeldetuletava kirja ja teistkordset küsimustiku saatmist nendele isikutele, kes ei vasta kindlaksmääratud ajalimiidi sees. 2010. aasta uuringus oli kohandatud vastamismäär<sup>1</sup> esimesele küsimustiku saatmisele 34,9%, meeldetuletus lisas 22,7% ning teine küsimustiku postitus veel 25,1% (37). Vastamismäär oli nendes uuringutes kõrgem naistel, vanemaealistel ja maaelanikel. Mitte-eestlaste vastamismäär oli madalam kui eestlastel.

**Tabel 1.** Eestis läbi viidud terviseuuringute vastamismäärad

Uuring	Küsitluse läbiviimise meetod	Läbiviimise aasta	Kohandatud vastamismäär %
Eesti Terviseuuring	Silmast silma intervjuu	1996 2006	84,3 60,2
Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring	Postiküsitlus	2004 2006 2008 2010	63,4 59,2 62,2 62,3

Groves, Singer ja Corning on loonud teooria (*Leverage-salience theory*), mis selgitab vastajate uuringus osalemise poolt või vastu otsustamise põhjusi (38). Uuritavad võtavad arvesse mitmeid uuringu parameetreid, nagu uuringu teema, kestus, suhtumine uuringu sponsorisse jne. Uuringu parameetrid pole ühesuguse kaaluga ning nende mõju otsuse tegemisele varieerub sõltuvalt sellest, millist tähendust ta vastaja jaoks omab ja kuidas see on esitatud uuringu kirjelduses (38). USA sõjaväepersonali hulgas läbi viidud ulatuslik kohortuuring näitas, et esinevad selged erinevused nende isikute vahel, kes vastasid või teatasid oma mitteosalemisest hiljemalt kahe kuu jooksul ja nende vahel, kes viivitasid vastamisega üle kahe kuu (39). Kiiresti vastasid vanemad ja kõrgema haridustasemega uuritavad.

<sup>1</sup> Kohandatud vastamismäära arvutamisel on arvestatud ainult nendega, kes teadaolevalt said vastata, s.o olid elus ja elasid rahvastikuregistrist saadud aadressil.

Uuringute tulemused näitavad, et mittevastajate grupp ei ole homogeenne (32, 40). 1991–1992. aastal Hollandis läbi viidud uuringus käsitleti kolme mittevastanute rühma: keeldujad, isikud, kes olid raskelt haiged või surnud enne intervjuerimist ja isikud, kes olid vahetanud elukohta või keda ei õnnestunud leida (40). Keeldujad olid suurema tõenäosusega vanemad isikud, elukohta vahetasid sagedamini nooremad. Haiguse või surma tõttu mittevastanute hulgas oli rohkem mehi ja eakamaid inimesi. Uuringu läbiviijad soovivad juhtudel, kui mittevastanute arv on suur, liigitada nad eri rühmadesse. Mittevastanute iseloomustus pole uuringute tulemustes püsiv. See võib olla tingitud metodoloogilistest erinevustest, rahvastiku iseärasustest jt teguritest.

Erinevates uuringutes saadud vastamismäärade omavaheline võrdlemine on keeruline, sest neid mõjutavad mitmed tegurid: uuringupopulatsioon, -teema, -meetod jmt (32, 41). Siiski on kasulik arvesse võtta varasematest uuringutest saadud kogemusi (32). Vastamismäära tõstmise võimalusi on põhjalikult uuritud, sest suur mittevastanute osakaal võib mõjutada epidemioloogiliste uuringute valiidsust (31). Cochrane'i Koostöö poolt 2009. aastal koostatud ülevaates avaldati 513 uuringu analüüsi tulemused. Nendes töodes oli kirjeldatud üle saja meetme, mida on kasutatud vastamismäära suurendamiseks nii postitatud kui ka elektrooniliste küsimustike kasutamisel (42). Vähemalt kaks korda tõstis vastamise šanssi rahaline ergutusvahend, kirja saatmine tähitult, huvi äratava teabe lisamine ümbrikule ja põnevam küsitluse teema. Oluliselt suurendas vastamise šanssi eelteavitamine, postitusjärgne kontakteerumine, teistkordne küsimustiku saatmine, lühem küsimustik, vastamise kohustuse mainimine, ülikooli sponsorlus, vastamisest sõltumatu rahaline ergutusvahend, teatamine, et teised on vastanud, pildi lisamine kirjale. Vastamine vähenes, kui küsiti tundlikke küsimusi või kui elektronkirja pealkirjas kasutati sõna *uuring*.

Järjest enam kasutatakse bioloogilise materjali kogumiseks postiküsitlusena läbiviidavaid terviseuuringuid, milles uuritavatel palutakse saata neilt endilt võetud proov, kasutades spetsiaalset testikomplekti. Selline andmete kogumise viis võimaldab oluliselt kokku hoida kulusid, kuid vastamismäär on suhteliselt madal (43).

### 2.3.3. Andmete täiendamine teistest andmebaasidest

Meditasiinistatistika koostamiseks ja teadustöö tegemiseks vajalike andmete saamiseks on oluline osa registritel, Eestis näiteks Vähiregister, Surma Põhjuste Register, Meditsiiniline Sünniregister, Tuberkuloosiandmekogu (44). Tänapäevased registrid on elektroonilised ja see võimaldab nende linkimist tingimusel, et registre kirjetes esineb sama objekt ja see on sama identifikaatori abil tuvastatav (8). Linkimine on sisuliselt riskasutus ehk ühest registrist

andmete kandmine teise registrisse või mitmes andmekogus sisalduvate andmete ühine infotehnoloogiline töötlemine (9). Registrid ei ole enamasti kavandatud teadustöö tarbeks, mistõttu tuleb teada andmete valiidsust (5).

Eestis on registrite täiendamine olnud isikandmete kaitset reguleeriva seadustiku ja ametnike tõlgenduste tõttu keeruline (45), kuid pärast uue Isikuandmete kaitse seaduse redaktsiooni jõustumist 2008. aastal on olukord Eestis selles vallas siiski paranenud. Registreid vajavad statistikud, teadlased ja ametnikud. Registrite vastastikune täiendamine on vajalik selleks, et nendes leiduva informatsiooni põhjal tehtav teadustöö ja analüüs oleks võimalikult täpne ja pädev. Linkimine meditsiiniliste registritega on üks võimalus TÜ EGV andmebaasi täiendamiseks ja täpsustamiseks.

#### 2.3.4. Rekontakteerumine uuringus osalejatega

Osalejatega uuesti ühenduse võtmine võib osutuda vajalikuks, kui tahetakse andmeid täiendada, koguda lisateavet uue, esmase küsitlemise järgselt püstitatud hüpoteesi kontrollimiseks (46) või kui tahetakse osalejatele anda tagasisidet uuringutulemuste kohta. TÜ EGV näitel võib väita, et inimeste huvi nende enda kohta käivate uuringutulemuste teadasaamise vastu on suur. Siiani pole ükski geenidoonor väljendanud soovi mitte teada enda kohta geeniuuringute tulemusena saadud andmeid pärilike omaduste ja pärilikkusriskide kohta. Andmete täiendamise teistest andmebaasidest on keelanud kaks geenidoonorit. Andmete tagasikodeerimist võimaldava „võtme“ on palunud hävitada 19 geenidoonorit. Nende andmed on muudetud anonüümseks, s.t nende isikut ei ole enam võimalik tuvastada. Uuringud maailmas on näidanud, et vaid 1–5% inimestest kahetsevad oma osalust epidemioloogilistes uuringutes samas kui enamus on rahul oma otsusega uuringus osaleda (46–49).

### 3. EESMÄRGID

Magistritöö eesmärk on geenidoonoritega rekontakteerumise tulemuslikkuse hindamine.

Alaesmärgid:

1. hinnata perearstide vastamismäära;
2. leida seoseid geenidoonoritega rekontakteerumise tulemuslikkuse ning perearstide ja geenidoonorite taustatunnuste vahel;
3. analüüsida tegureid, mis mõjutavad geenidoonorite vastamist lähtudes uuringu läbiviimise metoodikast.

## 4. MATERJAL JA METOODIKA

Uuring viidi läbi 2008. aasta maist kuni 2010. aasta jaanuarini. Geenidoonoritega rekontakteerumine oli üks osa TÜ EGV, Eesti Biokeskuse, Tartu Ülikooli Psühholoogia Instituudi ja Tartu Ülikooli Molekulaar- ja Rakubioloogia Instituudi ühistööna aastatel 2008–2013 toimuvast uuringust *Geneetilise varieeruvuse mõju hindamine inimese isiksusele ja kronotüübile. Geenivaramu doonorite tagasikodeerimine lisaküsimustike täitmiseks*. Käesolevas töös kasutati küsitlusele vastamise määra kui parameetrit varem kogutud kohordi taasküsitlemise tulemuslikkuse hindamiseks. Küsitletavatega rekontakteerumise eesmärk oli varem kogutud andmete täiendamine. Geenidoonoritel paluti iseseisvalt täita kaks küsimustikku: Müncheneri Kronotüübi Küsimustik (*Munich Chronotype Questionnaire – MCTQ*) ja isiksuse küsimustik NEO-PI-R (*NEO Personality Inventory – Revised*). Isiksuse küsimustik oli kahes eksemplaris, millest ühe pidi täitma geenidoonor ja teise keegi teine, kes geenidoonorit hästi tunneb ja kelle valis geenidoonor ise oma pereliikmete või sõprade hulgast.

Geenidoonorite poole pöörduiti nende perearsti kaudu. Seetõttu oli võimalik mõjutada peamiselt perearste, kes olid vahelüliks uuringu läbiviija (TÜ EGV) ja küsimustiku täitja ehk vastaja (geenidoonor) vahel.

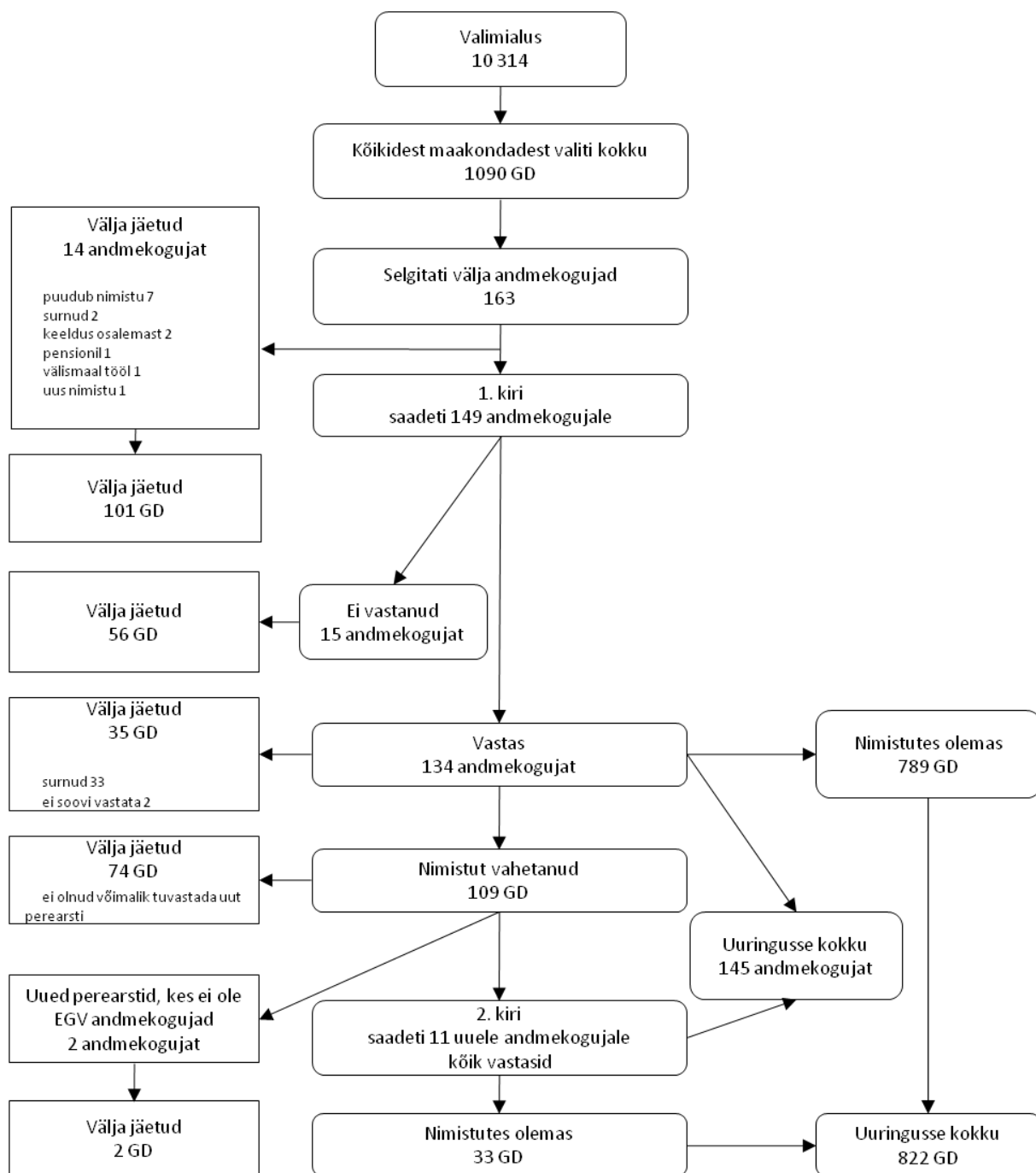
### 4.1. Valimi moodustamine

Uuringu üldkogum oli 10 314 vabatahtlikku üle kogu Eesti, kes olid hakanud geenidoonoriks aastatel 2002–2004. Nende hulgast moodustati maakondade kaupa klastervalim, milles oli kokku 1090 isikut: 40 meest ja 40 naist kolmeteistkümnest maakonnast ning 25 meest ja 25 naist Hiiu- ja Läänemaalt kokku. Iga maakonna geenidoonoritest moodustati juhuvalim kasutades arvutil juhuslike arvude genereerimise meetodit. Valimi moodustamise käiku illustreerib otsustuspuu joonisel 1, lk 17.

Järgnevalt selgitati välja valimisse kaasatute perearstid-andmekogujad, kes olid nad geenidoonoriks võtnud. Kokku oli arste 163, kellest neliteist jäid uuringust välja, kuna nende kaudu ei olnud võimalik geenidoonoritega ühendust saada (seitsmel puudus oma nimistu, kaks olid surnud, veel kaks ei olnud koostööst huvitatud, võrdselt üks perearst oli pensionile jäänud, välismaale tööle siirdunud ja nimistut vahetanud). Neljateistkümne arsti nimekirjades oli kokku 101 geenidoonorit, keda ei saanud uuringusse kaasata.

149 andmekogujale saadeti 27. juunil 2008 kiri (lisa 1), milles olid nende geenidoonorite andmed (kokku 989 geenidoonorit), kes sattusid valikusse. Perearstidel paluti nimekirjad üle vaadata ja välja selgitada geenidoonorid, keda nende nimistus enam ei olnud ning võimalusel

lisada ka põhjus, miks patsient lahkus nimistust ning kes on tema uus perearst. Vastused laekusid ilma meeldetuletuseta 112 perearstilt (75,2%), kelle nimekirjades oli kokku 858 geenidoonorit. Pärast meeldetuletust telefoni teel vastasid veel 22 perearsti, kellel oli kokku 75 geenidoonorit. Seega vastas 134 perearsti 149-st ehk 89,9%. Ka pärast teist meeldetuletust ei vastanud viisteist perearsti ehk 10,1%. Nende nimekirjades oli kokku 56 geenidoonorit, kes jäeti uuringust välja. Vastanud perearstide nimistus oli kokku 789 geenidoonorit, kellega oli võimalik ühendust saada nende perearsti-andmekoguja kaudu.



Joonis 1. Valimi moodustamine aastatel 2002–2004 kogutud geenidoonoritest (GD).

134 vastanud perearsti 933-st geenidoonorist 109 olid vahetanud perearsti (11,7%). Uue perearsti valik oli kuuel juhul seotud perearsti töökoha vahetusega Eesti-siseselt ja neljal juhul perearsti siirdumisega tööle välismaale, kaks perearsti olid lapsehoolduspuhkusel ning üks perearst oli surnud. 74 geenidoonori uut perearsti ei õnnestunud välja selgitada ja nad jäid seetõttu uuringust välja. Ülejäänud 35 geenidoonori uued perearstid tuvastati. Kokku oli uusi perearste kolmteist. Nendest üheteistkümnele, kes olid TÜ EGV andmekogujad, saadeti 24. septembril 2008 kiri, mis oli analoogne varem 149-le perearstile saadetud kirjale (lisa 1). Tagasiside saadi 33 geenidoonori kohta, kes olid nende perearstide nimistutes olemas ja keda oli võimalik uuringusse kaasata. Kaks perearsti ei olnud TÜ EGV andmekogujad ning nende nimistus olnud kaks geenidoonorit jäid uuringust välja. Kokku kaasati uuringusse 145 perearsti ja 822 geenidoonorit.

## 4.2. Uuringu läbiviimine

Kõikidele uuringus osalevatele geenidoonoritele valmistati ette komplekteeritud materjaliümbrikud, milles oli selgitav kiri geenidoonorile ehk kaaskiri, küsimustikud, täitmisjuhend, nõusolekuvorm, makstud vastustähisega ümbrik küsimustike tagasisaatmiseks (lisa 2). Geenidoonorite motiveerimiseks koostatud kaaskirjades selgitati uuringu olemust ning paluti küsimustikud ära täita ja saata TÜ EGV-sse. Kaaskirja oli allkirjastanud TÜ EGV direktor. Igas materjalikomplektis oli geenidoonorile mõeldud TÜ EGV logoga helkur ja tänukiri. Küsimustikud olid ainult eestikeelsed, sest perioodil 2002–2004 kogutud geenidoonoritest oli vene rahvusest isikuid vaid 5,9% ja kõik mitte-eestlased kokku moodustasid 8,3% geenidoonoritest.

Ümbrikud saadeti kulleriga 3. novembril 2008 perearstidele, kes pidid jagama uuritavatele materjalid, selgitama uuringu eesmärki ja sisu ning andma tegevusjuhiseid. Küsimustiku täitsid inimesed kodus ja saatsid posti teel TÜ EGV-sse. Küsimustike laekumist oli võimalik mõjutada ainult perearstide kaudu. Arstidega võeti pärast küsimustike saatmist ühendust kahel korral e-kirja teel: esimene kord kaks kuud pärast küsimustike saatmist perearstidele ja teine kord kuu aega hiljem. Enne e-kirja saatmist tehti kokkuvõtte saabunud küsimustikest. E-kiri palvega seni üle andmata küsimustikud geenidoonoritele edastada saadeti vaid nendele perearstidele, kelle nimekirjas oli geenidoonoreid, kes polnud küsimustikke ära saatnud.

### 4.3. Uuringus kasutatavad tunnused

#### 4.3.1. Geenidoonorite tunnused

Geenidoonorite sotsiaaldemograafilistest tunnustest on uuringus kasutatud järgmisi tunnuseid: sugu, vanus, rahvus, haridus, majanduslik aktiivsus ja elukoht. Uuringuvalimisse kaasatud geenidoonorite vanus oli vahemikus 18–91 aastat ja uuritavad jagati nelja vanuserühma. Rahvuse alusel moodustati kaks rühma: eestlased ja mitte-eestlased. Mitte-eestlaste hulgas oli kaheksa venelast, üks ukrainlane, üks soomlane ja kaks isikut, kes olid etteantud vastusest valinud variandi *muu*. Haridustaseme järgi jaotati uuritavad kolme ja majandusliku aktiivsuse ehk töötamise staatuse järgi kahte rühma. Mittetöötavate isikute hulka loeti vanadus- või töövõimetuspensionärid, õpilased või üliõpilased, ajateenijad, kodused ja töötud. Elukoht maa või linn oli määratletud nende andmete põhjal, mida geenidoonorid olid nimetanud geenidoonoriks hakkamise ajal.

#### 4.3.2. Perearstide tunnused

Perearstide kirjeldamiseks kasutati kahte tunnust: praksise asukohta ja koostöövalmidust. Perearsti praksise asukoht (maa või linn) on määratud tegevuskoha aadressi järgi. Koostöövalmiduse määratlemiseks on antud uuringus kasutatud andmekoguja poolt ajavahemikul 2002–2009 kogutud geenidoonorite üldarvu. Ajavahemik on valitud selliselt, et kaetud oleks kogu periood TÜ EGV andmekogumise algusest (2002) kuni viimase vastuse saabumiseni (2010. aasta jaanuar). Kahte rühma eristavaks piiriks on valitud kogutud geenidoonorite mediaanväärtus – 45 geenidoonorit. Kui arst oli võtnud geenidoonoriks 1–44 isikut, siis liigitati tema koostöövalmidus madalaks, 45 ja enam geenidoonorit kogunud andmekoguja koostöövalmidus aga kõrgeks.

### 4.4. Andmeanalüüs

Andmete iseloomustamiseks on töös kasutatud kirjeldavat statistikat ja sagedustabeleid. Andmet töötlemiseks kasutati andmetötlusprogramme MS Excel 2007 ja STATA, versioon 10.0. Vastamismäärade arvutati 95% usaldusvahemik (95% UV). Kui uuringus kasutatav valim on juhuvalim, siis saab 95% UV abil hinnata vastamismäära suurust kogu rahvastikus.

Seoste olemasolu ja tugevust vastamise ning kõikide tunnuste vahel hinnati šansisuhte (ingl. *odds ratio* – OR) ja kohandatud šansisuhte (OR\*) ning nende 95% UV abil. Arvutamiseks kasutati logistilist regressiooni. Vastamismäära ja vastamise šansisuhte arvutamisel on puuduvad tunnused välja jäetud.

#### 4.5. Uurimistöö eetilised aspektid

Uurimistöö *Geneetilise varieeruvuse mõju hindamine inimese isiksusele ja kronotüübile. Geenivaramu doonorite tagasikodeerimine lisaküsimustike täitmiseks* läbiviimiseks on väljastatud Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee luba nr. 170/T-38 28.04.2008. a. Kõik isikud, kelle poole antud uuringu käigus täiendavate andmete saamiseks pöörduiti, on TÜ EGV geenidoonorid ja seega on nad allkirjastanud *Geenidoonoriks saamise nõusoleku vormi* (lisa 3). Geenidoonori nõusoleku vormi täitmise ja säilitamise kord on sätestatud Sotsiaalministri 17. detsembri 2001. a. määrusega nr. 125 (17). Käesolevast uuringust osalevad geenidoonorid allkirjastasid täiendavalt uuritava informeerimise ja teadliku nõusoleku lehe, millega saadi nõusolek nendele täiendavate küsimuste esitamiseks.

## 5. TULEMUSED

### 5.1. Tunnuste jaotus valimis

Valimisse kaasati 822 geenidoonorit, kes jaotusid 145 perearstipraksise vahel. Geenidoonorite valimi põhilisi sotsiaaldemograafilisi tunnuseid iseloomustab tabel 2. Valimis oli 48,4 % mehi ja 51,6% naisi. Nii naiste kui meeste seas oli kõige rohkem 25–44-aastaseid isikuid (41,1%), valdav osa geenidoonoritest olid rahvuselt eestlased (95,6%). Hariduse järgi oli kõige suurem kesk- ja keskeriharidusega inimeste osakaal (60,1%), majandusliku aktiivsuse järgi oli rohkem töötavaid isikuid (66,4%). Maaelanikke oli rohkem kui linnaelanikke (62,2%). Nelja tunnuse (rahvus, haridus, majanduslik aktiivsus ja elukoht) osas oli puuduvaid väärtusi, kuna geenidoonorite küsimustikes olid vastavad väljad täitmata.

**Tabel 2.** Geenidoonorite jaotus sotsiaaldemograafiliste tunnuste järgi

Tunnus	Mehed		Naised		Kokku	
	n	%	n	%	n	%
Kokku	398	48,4	424	51,6	822	100
Vanuserühm (aastates)						
<25	61	15,3	52	12,3	113	13,8
25–44	163	41,0	175	41,3	338	41,1
45–64	141	35,4	150	35,4	291	35,4
≥65	33	8,3	47	11,1	80	9,7
Rahvus						
eestlane	386	97,0	400	94,3	786	95,6
mitte-eestlane	12	3,0	20	4,7	32	3,9
teadmata	0	0,0	4	0,9	4	0,5
Haridus						
kõrgharidus	69	17,3	69	16,3	138	16,8
kesk- ja keskeriharidus	242	60,8	252	59,4	494	60,1
põhiharidus või madalam	87	21,9	101	23,8	188	22,9
teadmata	0	0,0	2	0,5	2	0,2
Majanduslik aktiivsus						
töötav	281	70,6	265	48,5	546	66,4
mittetöötav	83	20,9	133	31,4	216	26,3
teadmata	34	8,5	26	6,1	60	7,3
Elukoht						
maa	259	65,1	252	59,4	511	62,2
linn	128	32,2	167	39,4	295	35,9
teadmata	11	2,8	5	1,2	16	2,0

Uuringusse kaasati 145 perearsti, kellest 11 olid perearsti vahetanud geenidoonorite uued perearstid (joonis 1, lk. 17). Uuringus kasutatud arstide tunnuseid kirjeldab tabel 3.

**Tabel 3.** Perearstide jaotus praksise asukoha ja koostöövalmiduse järgi

Tunnus	Perearstid	
	n	%
Kokku	145	100
Praksise asukoht		
maa	51	35,2
linn	94	64,8
Koostöövalmidus		
madal	72	49,7
kõrge	73	50,3

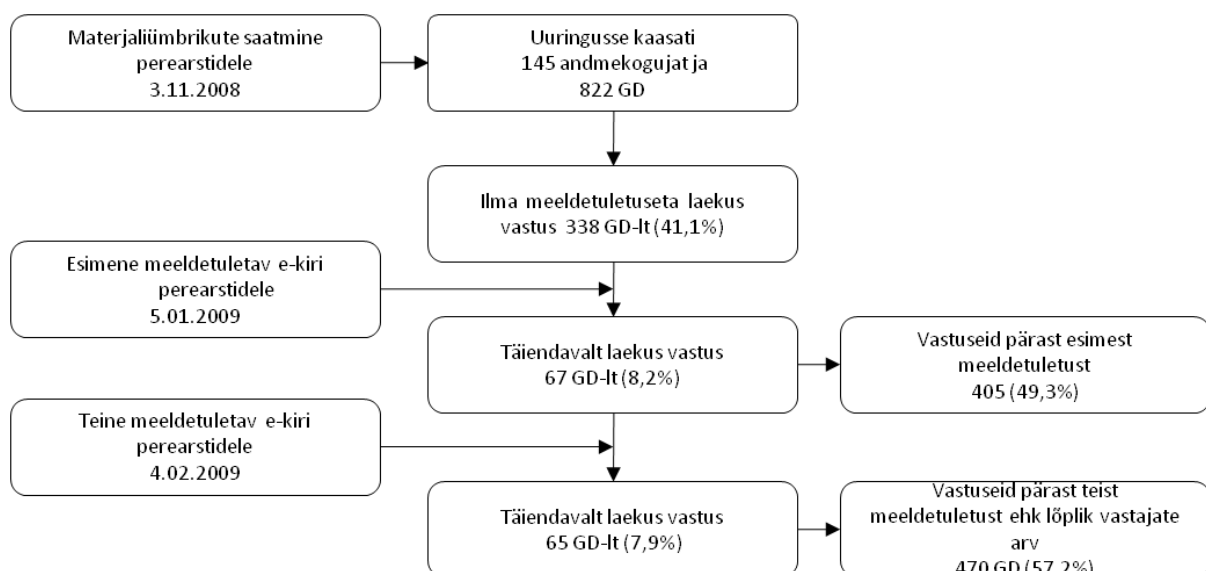
Linnas töötavaid arste oli ligikaudu kaks kolmandikku, maa-arste kolmandik. Teise tunnusega kasutati koostöövalmidust, mille järgi jagunesid arstid pooleks. Perearstide poolt tavapärase TÜ EGV andmekogumise käigus kogutud geenidoonorite mediaanväärtus oli 45 geenidoonorit. Kolm perearsti ei olnud aga kogunud ühtegi geenidoonorit (need olid perearsti vahetanud geenidoonorite uued perearstid), kõige suurem kogutud geenidoonorite arv ühe andmekoguja kohta oli 1088.

## 5.2. Vastanute arv ja vastamismäär geenidoonorite ja perearstide tunnuste järgi

Kaks kuud pärast materjaliümbrikute saatmist perearstidele oli TÜ EGV-sse laekunud 338 täidetud küsimustikku, esialgne vastamismäär oli 41,1%. Pärast esimest meeldetuletust laekus 67 vastust ja pärast teist meeldetuletust täiendavalt 65 vastust. Viimane vastus saabus TÜ EGV-sse 25.01.2010 ja lõplik vastajate arv oli 470. Lõplik vastamismäär oli seega 57,2%. Vastuste laekumist illustreerib joonis 2, lk 23.

Vastanute arv ja vastamismäär sotsiaaldemograafiliste tunnuste järgi on esitatud tabelis 4. Naiste vastamismäär oli mõnevõrra kõrgem kui meestel. Vanemates vanuserühmades ja eestlaste vastamismäär oli kõrgem. Kõrgem vastamismäär oli kõrgharidusega ja mittetöötavatel geenidoonoritel.

Tabel 5 esitab vastanute arvu ja vastamismäära seost perearsti taustatunnustega. Maa-arstide nimekirjas oli kokku vähem geenidoonoreid kui linna-arstidel. Vastamismäär oli maa-arstide nimistu geenidoonoritel kõrgem. Koostöövalmiduse alusel jaotatud perearstide nimistutes oli vastamismäär kõrgem madala koostöövalmiduse rühmas.



Joonis 2. Vastuste laekumine geenidoonoritelt (GD).

**Tabel 4.** Vastanud geenidoonorite (GD) arv (n) ja vastamismäär (%) sotsiaaldemograafiliste näitajate järgi

Tunnus	GD		Vastanud GD	
	n		n	Vastamismäär % (95% UV)
Kokku	822		470	57,2 (53,8–60,6)
Sugu				
mees	398		219	55,0 (50,1–59,9)
naine	424		251	59,2 (54,5–63,9)
Vanuserühm (aastates)				
<25	113		54	47,8 (38,6–57,0)
25–44	338		187	55,3 (50,0–60,6)
45–64	291		174	59,8 (54,2–65,4)
≥65	80		55	68,8 (58,6–78,9)
Rahvus				
eestlane	786		459	58,4 (55,0–61,8)
mitte-eestlane	32		9	28,1 (12,5–43,7)
Haridus				
kõrgharidus	138		102	73,9 (66,6–81,2)
kesk- ja keskeriharidus	494		288	58,3 (53,9–62,6)
põhiharidus või madalam	188		79	42,0(35,0–49,1)
Majanduslik aktiivsus				
töötav	546		303	55,5 (51,3–59,7)
mittetöötav	216		131	60,6 (54,1–67,2)
Elukoht				
maa	511		287	56,2 (51,9–60,5)
linn	295		167	56,6 (51,0–62,3)

**Tabel 5.** Vastanud geenidoonorite (GD) arv (n) ja vastamismäär (%) perearsti praksise asukoha ja perearsti koostöövalmiduse järgi

Tunnus	GD	Vastajad	Vastamismäär % (95% UV)
	n=822	n=470	
Praksise asukoht			
maa	371	225	60,6 (55,7–65,5)
linn	451	245	54,3 (49,7–58,9)
Koostöövalmidus			
madal	161	99	61,5 (54,0–69,0)
kõrge	661	371	56,1 (52,3–59,9)

Tabelis 6 on toodud geenidoonorite vastamise šansisuhted tunnuste järgi. Oluline seos ilmnes vastamise ja vanuse vahel. Vanemate geenidoonorite šanss vastata oli suurem. Eestlaste šanss vastata oli 3,59 korda suurem kui mitte-eestlastel. Teiste tunnustega olulist seost vastamisega ei olnud. Kohandatud mudelis jäid oluliseks samad tunnused, seejuures suurenes nende tunnuste seose olulisus.

**Tabel 6.** Geenidoonorite vastamise šansisuhe (OR) geenidoonori tunnuste järgi

Tunnus	OR	95% UV	OR*	95% UV
Sugu				
mees	1		1	
naine	1,19	0,90–1,56	1,24	0,92–1,68
Vanuserühm (aastates)				
<25	1		1	
25–44	1,35	0,88–2,07	1,78	0,99–3,21
45–64	<b>1,62</b>	1,05–2,52	<b>2,08</b>	1,14–3,79
≥65	<b>2,40</b>	1,32–4,38	<b>2,74</b>	1,25–6,01
Rahvus				
mitte-eestlane	1		1	
eestlane	<b>3,59</b>	1,64–7,85	<b>4,89</b>	1,90–12,60
Haridus				
kõrgharidus	1		1	
kesk- ja keskeriharidus	1,18	0,84–1,65	1,06	0,73–1,52
põhiharidus või madalam	1,13	0,73–1,76	1,04	0,65–1,68
Majanduslik aktiivsus				
töötav	1		1	
mittetöötav	1,24	0,90–1,70	1	0,66–1,42
Elukoht				
maa	1		1	
linn	1,02	0,76–1,36	1,35	0,98–1,86

OR\* - kõikidele tunnustele kohandatud šansisuhe

Perearsti tunnustest sõltuvat vastamist analüüsidest ilmnes, et ei ole olulist seost vastamise ja praksise asukoha ega ka vastamise ja arsti koostöövalmiduse vahel (Tabel7).

**Tabel 7.** Geenidonorite vastamise šansisuhe (OR) perearsti tunnuste järgi

Tunnus	OR	95% UV	OR*	95% UV
Praksise asukoht				
linn	1		1	
maa	1,5	0,75–2,98	1,49	0,75–2,98
Koostöövalmidus				
madal	1		1	
kõrge	1,03	0,54–1,97	1,00	0,52–1,93

OR\*-kõikidele tunnustele kohandatud šansisuhe

## 6. ARUTELU

Käesoleva töö teema on aktuaalne, sest TÜ EGV andmebaasis olevaid andmeid on kavas pidevalt täiendada ja uuendada ning oluline on läheneda nende tegevuste meetodi valikule ja planeerimisele tõendus põhised. Käesolev uuring on TÜ EGV-s esimene, mille puhul mindi kodeeritud geenidonoritest tagasi reaalsete inimesteni ja koguti täiendavaid andmeid geenidonorite fenotüübi kohta. Saadud kogemus annab edaspidiseks väärtuslikku teavet uute uuringute paremaks kavandamiseks ja läbiviimiseks.

### 6.1. Vastamismäära seos perearstide tunnustega

Antud töö eripäraks võib pidada asjaolu, et küsimustiku täitja poole pöörduti läbi vahendaja ehk geenidonoriperearsti, kes oli selle isiku geenidonoriks võtnud. Küsimustike täitmise ja TÜ EGV-sse saatmise määra suurust mõjutasid seega mitmed faktorid. Kõigepealt oli oluline perearst-andmekoguja koostöövalmidus, vaba ajaressursi olemasolu, suhe oma nimistu patsientidega, huvi uuringutes osalemise vastu üldisemalt. Perearstide aktiivsust võib hinnata kahe tulemuse põhjal. Esmasele pöördumisele, milles paluti tagasisidet arstide nimekirjas olevate valimisse arvatud geenidonorite kohta, vastas 89,9% perearstidest. Viieteistkümnest perearstist, kes ei vastanud esimesele kirjale oli neliteist linna ja üks maa-perearst. Nimistut vahetanud geenidonorite kõik uued perearstid, kes õnnestus välja selgitada ning kes olid TÜ EGV andmekogujad (kokku üksteist arsti), vastasid pöördumisele ja olid nõus uuringus osalema. Meedikute vastamismäär maailmas läbi viidud küsitlusuuringutes on olnud viimastel aastakümnetel pideva langustendentsiga (26–28, 30, 51, 52), jäädes perearstidele suunatud postitatud küsitlusuuringutes alla 60%. TÜ EGV perearstidest koostööpartnerite vastamismäär on sellest suurem.

Teine tulemus, mida saab kasutada perearstide panuse hindamiseks uuringu tulemustesse, on geenidonorite vastamismäär. Küsitluste läbiviimisel tekkivatele võimalikele segavatele teguritele tuleb tähelepanu pöörata, kuid arvestada tuleb ka sellega, et nende tekitatud nihet pole alati võimalik ette arvata. Näiteks eeldatakse enamasti, et küsimustikele jätavad vastamata isikud, kelle eluviisid on ebatervislikumad. Mõnedes uuringutes on siiski osade parameetrite, näiteks rohke alkoholarvitamisega isikud paremini vastanud kui need, kes tarvitavad alkoholi vähe või üldse mitte (53). Antud uuringus eeldati, et need perearstid, kes on kogunud rohkem geenidonoreid, osalevad uuringus aktiivsemalt ja nende nimistusse kuuluvate isikute vastamismäär on kõrgem.

Tulemustest selgus, et vastamismäär ei sõltunud oluliselt perearstide tunnustest. Varasema kõrgema koostöövalmidusega arstide nimistutest sattus uuringusse rohkem

geenidoonoreid (80,4%), mis oli ootuspärane. Vastamismäärad nimetatud kahe rühma arstide patsientidel aga oluliselt ei erinenud. Põhjuseks võis olla asjaolu, et suuremale hulgale geenidoonoritele oli keerukam küsimustikke edastada, sest küsimustike üleandmiseks oli vaja vastuvõtule kutsuda rohkem patsiente.

45,1% valimi geenidoonoritest olid maal asuvate perearstipraksiste nimekirjas, samal ajal kui maal elas 62,2% geenidoonoritest. Mõned maal elavad inimesed eelistasid seega linnas töötavat perearsti. Kui võrreldi geenidoonorite vastamismäära sõltuvust perearstipraksise paiknemisest maal või linnas, siis olulist erinevust ei leitud.

Perearstidega võeti pärast materjaliümbrikute saatmist ühendust kahel korral ja paluti veel nende käes olevad küsimustikud geenidoonoritele üle anda. Perearstide kätte jäänud küsimustike kohta tagasisidet ei küsitud. E-kirja teel võeti ühendust kõikide arstidega, kelle kõik patsiendid ei olnud vastust TÜ EGV-sse saatnud. Seega ei saa me päris täpselt öelda, kas oodatust madalam vastamismäär tulenes geenidoonorite soovimatusest vastata või ei saanudki nad vastata, kuna neile polnud küsimustikku perearsti poolt üle antud. Edaspidiste uuringute käigus tuleks seda asjaolu täpsemalt registreerida. Küsimustike üleandmiseks oli aega 2008. aasta novembrist kuni 2009. aasta lõpuni. See asjaolu võis tõsta vastamismäära, sest perearstil on rohkem aega saada patsiendiga kontakti. Teiselt poolt väheneb pika aja jooksul uuringu aktuaalsus arsti jaoks. Uuringust selgus, et 71,9% kõikidest laekunud küsimustikest saabus TÜ EGV-sse kahe kuu jooksul pärast küsimustike saatmist perearstidele, järgneva 12 kuu jooksul saadeti TÜ EGV-sse vaid 28,1% küsimustikest. See on väärtuslik informatsioon tulevaste uuringute planeerimiseks.

## 6.2. Vastamismäära seos geenidoonorite tunnustega

Sarnaselt meedikute küsitlusuuringutele on rahvastikupõhiste epidemioloogiliste uuringute vastamismäärad aasta-aastalt langenud (31–33). Langustrend on ka Põhjamaades ja Eestis. Eestis võib selle üheks põhjuseks olla viimastel aastatel suurenenud küsitluste ja uuringute hulk ja inimeste “väsimine” nendest. Käesolevas uuringus saavutatud geenidoonorite vastamismäära võib sellises taustsituatsioonis hinnata rahuldavaks.

Antud uuringus kasutatud geenidoonorite tunnuste ja vastamismäära vaheliste seoste analüüsimisel leiti oluline seos vanusega ja rahvusega. Vastamismäär ja vastamise šans suurenes iga vanuserühmaga. Oluliselt suurem šans oli vastata üle 44-aastastel geenidoonoritel. Vanemad inimesed külastavad rohkem oma perearsti (54) ja seetõttu oli arstil suurem võimalus nendele küsimustikud üle anda. Töötavate inimeste vastamismäär oli mõnevõrra madalam kui mittetöötavatel inimestel. See võib olla tingitud sellest, et neil polnud võimalik leida aega perearsti külastamiseks.

Geenidoonorite vastamismäära analüüsimisel ilmnis tugev seos rahvusega. Eestlaste vastamise šanss oli kohandatud mudelis peaaegu viis korda suurem kui mitte-eestlastel, kellest enamiku moodustasid venelased. Arvesse tuleb võtta asjaolu, et uuringusse kaasatud mitte-eestlaste arv oli väike (3,9%), sest aastatel 2002–2004 kogutud TÜ EGV geenidoonorite hulgas oli samuti teistest rahvustest isikute osakaal (8,3%) väiksem kui Eesti kogurahvastikus (31,6%) (55). Kaasatud mitte-eestlaste väike arv ei võimalda laiendada tulemusi kogu Eesti rahvastikule ja tõenäoliselt muudaks suurem muulaste osakaal tulemust.

Uuringus kasutati ainult eestikeelseid materjale. Ebapiisava eesti keele oskusega inimestel ei olnud seetõttu võimalik uuringust osa võtta. See asjaolu võis mõjutada vastamismäära mitte-eestlaste hulgas. Seda tuleks järgnevates uuringutes kindlasti arvestada.

### 6.3. Uuringu meetodika võrdlus teiste küsitlusuuringutega

TÜ EGV poolt läbi viidud uuring oli eriline oma läbiviimise meetodika poolest. Uuritavate poole pöörduiti läbi vahendaja, kelleks oli uuritava perearst. Perearsti roll võis lõpptulemust mõjutada kahes erinevas suunas. Perearst on patsiendi jaoks autoriteet ja see lisab uuringule usaldusväarsust ja olulisust. Kui perearst oli väga hõivatud, siis võis tema vahendajaroll uuringu lõpptulemust negatiivselt mõjutada, kuna tal ei pruukinud jätkuda aega uuritava väljakutsumiseks. Uuringu läbiviijatel ei olnud võimalik mõjutada otse uuritavaid, välja arvatud mõned kaudsed abinõud, näiteks TÜ EGV direktori poolt allkirjastatud pöördumine, väike meene, postikulude katmine, võimalus esitada küsimusi telefoni teel.

Uuritavad pidid täitma kaks küsimustikku – une- ja isiksuse küsimustiku. Isiksuse küsimustik koosnes kahest osast: esimese täitis uuritav ise, teise osa pidi täitma teda hästi tundev inimene. Tõenäoliselt muutis see vastamise raskemaks, sest perearstidelt saadud informatsiooni kohaselt ei õnnestunud kõikidel geenidoonoritel uuringutingimustele vastavat teist osapoolt leida. Ainult ühe isiku poolt täidetud küsimustikke vastamiseks ei loetud. Galea ja Tracy on oma 2007. aastal ilmunud artiklis käsitlenud küsimustele vastamise määra pidevat langust epidemioloogilistes uuringutes ning analüüsinud vastamismäära määratlemist (31). Näiteks on uuritud, kui suur osa küsimustest peab olema vastatud, et lugeda see täidetud küsimustikuks: kui täidetuks loetakse küsimustik, milles on vastatud 45%-le küsimustest, siis on selle uuringu vastamismäär suure tõenäosusega kõrgem kui uuringus, milles vastatud peavad olema vähemalt 75% küsimustest. Seega tuleb käesoleva uuringu tulemuste hindamisel arvesse võtta asjaolu, et oli vaja täita kõik küsimustikud. Nagu öeldud, vähendas see vastamismäära.

## 7. JÄRELDUSED JA ETTEPANEKUD

- 1) Geenidoonorite vastamismäär oli 57,2%, mis on väiksem kui oodatud tulemus. Võrreldes teiste küsitlusuuringute tulemustega on saavutatud vastamismäär suhteliselt kõrge, eriti kui arvestada, et vastamismäärad on kogu maailmas langustendentsiga.

Geenidoonorite madala vastamismäära põhjuseid võib olla mitmeid:

- a) perearst ei andnud küsimustikku geenidoonorile ja seega ei olnudki geenidoonoril võimalik vastata;
  - b) küsimustike täitmine oli keerukas ja geenidoonor loobus vastamast;
  - c) geenidoonor ei leidnud teda hästi tundvat inimest, kes pidi täitma isiksuse küsimustiku teise poole;
  - d) geenidoonorite üldine „väsimus“ uuringutest ja küsitlustest.
- 2) Perearstide vastamismäär oli 89,9%, mida võib pidada väga heaks tulemuseks. See näitab, et perearstid-andmekogujad on TÜ EGV head koostööpartnerid, kes vaatamata pingelisele töögraafikule on valmis uuringutes osalema.
  - 3) Eeldus, et suurema koostöövalmidusega perearstide nimistute geenidoonorid vastavad paremini ei leidnud kinnitust. Erinevate taustatunnustega (koostöövalmidus ja praktilise asukoht maal või linnas) perearstide nimistutesse kuuluvate geenidoonorite vastamismäär oli sarnane.
  - 4) Geenidoonorite taustatunnustest olid vastamismääraga oluliselt seotud vanus ja rahvus. Paremini vastasid vanemad inimesed, vastamismäär tõusis iga vanusrühmaga. Kahes kõige vanemas rühmas oli seos oluline. Teine oluline seos ilmnes rahvusega: eestlased vastasid oluliselt paremini. Mõlemal juhul on tulemus küllalt ootuspärane. Vanemad inimesed külastavad sagedamini perearsti ja neil oli seega suurem tõenäosus saada perearstilt küsimustik. Mitte-eestlaste madalat vastamismäära on raske hinnata, sest neid oli uuringusse kaasatud väga vähe, samuti puudusid venekeelsed uuringumaterjalid.
  - 5) Oletus, et pikk uuringuperiood võib suurendada võimalust, et küsimustikud edastatakse geenidoonoritele ja vastamismäär tõuseb, ei leidnud kinnitust: 71,9% kõikidest vastustest laekus 2 kuu jooksul.

Lähtuvalt uuringu tulemustest on edaspidiste projektide kavandamisel kasulik arvesse võtta järgmisi ettepanekuid:

- 1) Proovida kasutada teisi rekontakteerumise võimalusi, näiteks pöördumist otse geenidoonorite poole, et perearste vähem koormata.
- 2) Kui uuringu kavand on sarnane käesoleva uuringu omaga, siis oleks vajalik pidada arvestust perearstide poolt üle andmata küsimustike arvu üle.
- 3) Uuringumaterjalide koostamisel arvestada uuringusse kaasatavate isikute rahvust ning ette valmistada materjalid uuritavatele arusaadavas keeles.
- 4) Valida optimaalne uuringuperioodi pikkus ja uuringus osalejatele teatada uuringu lõpptähtaeg.
- 5) Püüda hoida uuringut osalejate jaoks pidevalt aktuaalsena saates neile meeldetuletusi, edastades kokkuvõtteid uuringu käigust vms.

## 8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Inimgeeniuringute seadus, 21.12.2000. Riigi Teataja I 2000, 104, 685.
2. Lang K. Haigusregistrite andmekvaliteedi uurimise meetodid. Eesti Arst 2003;82:693–8.
3. Vorobjov S, Rahu M. Põhjamaade meditsiinilised sünniregistrid ja epidemioloogilised uuringud. Eesti Arst 2006;85:333–8.
4. Viikmaa M. Klassikalise geneetika leksikon.  
(<http://biomedicum.ut.ee/~martv/genolex.html>).
5. Rahu M. Põhjamaad ja Eesti – isikustatud andmete töötlemise kaks poolust.  
Sotsiaalministeeriumi rahvusvaheline konverents. Eesti Arst 2005;84:50–2.
6. Vorobjov S, Rahu M, Rahu K, et al. Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmete kvaliteet.  
Eesti Arst 2008;87:608–14.
7. Council of Europe, Committee of Ministers. Recommendation Rec(2006)4 of the  
Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human  
origin. (<https://wcd.coe.int/wcd/ViewDoc.jsp?id=977859>).
8. Tiit EM. Regstrid ja loendused riigi statistikasüsteemis. Ettekanne Eesti Statistikaalsetsi 21.  
konverentsil; 24.–25.03.2009; Tallinn. (<http://www.stat.ee/ess-21>).
9. Andemkogude seadus, 12.03.1997. Riigi Teataja I 1997, 28, 423. Kehtetu, 1.01.2008. Riigi  
Teataja I 2007, 12, 66.
10. Ahlbom A, Norell S. Sissejuhatus moodsasse epidemioloogiasse. Tallinn: Kirjastus  
Huma; 1993.
11. Human Genome Project.  
([http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml)).
12. International HapMap Project. (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>).
13. Asslauer M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks. Brief  
Funct Genomic Proteomic 2007;6:193–201.
14. OECD. Best Practice Guidelines for Biological Resource Centre. Paris: OECD; 2007.
15. Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI).  
(<http://www.bbmri.eu/index.php/home>).
16. Metspalu A. The Estonian Genome Project. Drug Development Research 2004;62:97–  
101.
17. Geenidonoriks saamise nõusoleku vorm, selle täitmise ja säilitamise kord, 17.12.2001.  
Riigi Teataja L 2002, 1, 6.
18. Nelis M, Esko T, Mägi R, et al. Genetic structure of Europeans: a view from the North-  
East. PLoS ONE 2009;4:e5472.

19. Uranga AM, Arribas CM, Jaeger C, et al. Outstanding ethical-legal issues on biobanks. An overview on the regulations of the Member States of the Eurobiobank project. *Law Hum Genome Rev* 2005;22:103–14.
20. Knoppers BM. Biobanking: international norms. *J Law Med Ethics* 2005;33:7–14.
21. Rahu M, McKee M. Epidemiological research labelled as a violation of privacy: the case of Estonia. *Int J Epidemiol* 2008;37:678–82.
22. Rahu M, Rahu K, Baburin A. Eesti surmaregister: tekkelugu ja andmekasutus teadustöös. *Eesti Arst* 2006;85:449–55.
23. Uus M. Kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed meetodid probleemi kirjeldamiseks ning põhjuste tuvastamiseks. Ettekanne Poliitikauuringute keskuse Praxis koolitusel “Poliitikaanalüüsi ja huvirühmade ning avalikkuse kaasamise meetodid”; 29.10.2007; Tallinn. ([http://www.praxis.ee/fileadmin/tarmo/Projektid/Valitsemine\\_ja\\_kodanike%C3%BChiskond/Poliitikaanalüüsi\\_huvirühmade\\_avalikkuse\\_kaasamine/Kvantitatiivsed\\_ja\\_kvalitatiivsed\\_meetodid\\_Maiu\\_Uus.pdf](http://www.praxis.ee/fileadmin/tarmo/Projektid/Valitsemine_ja_kodanike%C3%BChiskond/Poliitikaanalüüsi_huvirühmade_avalikkuse_kaasamine/Kvantitatiivsed_ja_kvalitatiivsed_meetodid_Maiu_Uus.pdf)).
24. McColl E, Jacoby A, Thomas L, et al. Design and use of questionnaires: a review of best practice applicable to surveys of health service staff and patients. *Health Technol Assess* 2001;5:1–256.
25. Siemiatycki J, Campbell S. Nonresponse bias and early versus all responders in mail and telephone surveys. *Am J Epidemiol* 1984;120:291–301.
26. Asch DA, Jedrzejewski MK, Christakis NA. Response rates to mail surveys published in medical journals. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1129–36.
27. Cummings SM, Savitz LA, Konrad TR. Reported response rates to mailed physician questionnaires. *Health Serv Res* 2001;35:1347–55.
28. Cull WL, O'Connor KG, Sharp S, et al. Response rates and response bias for 50 surveys of pediatricians. *Health Serv Res* 2005;40:213–26.
29. Cook JV, Dickinson HO, Eccles MP. Response rates in postal surveys of healthcare professionals between 1996 and 2005: an observational study. *BMC Health Serv Res* 2009;9:160.
30. Bjertnaes OA, Iversen HH, Bukholm G. International health policy survey in 11 countries: assessment of non-response bias in the Norwegian sample. *BMC Health Serv Res* 2010;10:38.
31. Galea S, Tracy M. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol* 2007;17:643–53.
32. Korkeila K, Suominen S, Ahvenainen J, et al. Non-response and related factors in a nation-wide health survey. *Eur J Epidemiol* 2001;17:991–9.

33. Rönmark EP, Ekerljung L, Lötvall J, et al. Large scale questionnaire survey on respiratory health in Sweden: effects of late- and non-response. *Respir Med* 2009;103:1807–15.
34. Leinsalu M, Grintšak M, Noorkõiv R, et al. Eesti Terviseuuring. Metodoloogიაülevaade. Estonian Health Interview Survey. Methodological Report. Tallinn: Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut; 1998.
35. Oja L, Matsi A, Leinsalu M. Eesti Terviseuuring 2006. Metodoloogიაülevaade. Estonian Health Interview Survey 2006. Methodological Report. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2008.
36. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringud 2004, 2006, 2008. (<http://www.tai.ee/?id=5239>).
37. Tekkel M, Veidman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2010. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2011.
38. Groves RM, Singer E, Corning A. Leverage-saliency theory of survey participation: description and an illustration. *Public Opin Q* 2000;64:299–308.
39. Chretien JP, Chu LK, Smith TC, et al. Millennium Cohort Study Team. Demographic and occupational predictors of early response to a mailed invitation to enroll in a longitudinal health study. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:6.
40. Boersma F, Eefsting JA, van den Brink W, et al. Characteristics of non-responders and the impact of non-response on prevalence estimates of dementia. *Int J Epidemiol* 1997;26:1055–62.
41. Schonlau M, Reuter M, Schupp J, et al. Collecting genetic samples in population wide (panel) surveys: feasibility, nonresponse and selectivity. *Survey Research Methods*. 2010;4:121–6.
42. Edwards PJ, Roberts I, Clarke MJ, et al. Methods to increase response to postal and electronic questionnaires. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:MR000008.
43. Uusküla A, Kals M, McNutt LA. Assessing non-response to a mailed health survey including self-collection of biological material. *Eur J Public Health* 2010; doi:10.1093/eurpub/ckq053.
44. Habicht J. Tervishoiu vajadusi arvestava tervisestatistika süsteemi loomine Eestis. Ülevaade, koostatud Eesti Tervishoiuprojekt 2015 raames. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2002. (<http://www.mv.parnu.ee/fileadmin/parkla/failid/programmid/tervisstatvaj.pdf>).
45. Rahu M, Storm H. Teadustöö, registrid, inimesed ja andmekaitse (intervjuu). *Hippokrates* 2004;6:188–91.
46. Severson RK, Heuser L, Davis S. Recontacting study participants in epidemiologic research. *Am J Epidemiol* 1988;127:1318–20.

47. Boring CC, Brockman E, Causey N, et al. Patient attitudes toward physician consent in epidemiologic research. *Am J Public Health* 1984;74:1406–8.
48. Funch DP, Marshall JR. Patient attitudes following participation in a health outcome survey. *Am J Public Health* 1981;71:1396–98.
49. Savitz DA, Hamman RF, Grace C, et al. Respondents' attitudes regarding participation in an epidemiologic study. *Am J Epidemiol* 1986;123:362–6.
50. McFarlane E, Olmsted MG, Murphy J, et al. Nonresponse bias in a mail survey of physicians. *Eval Health Prof* 2007;30:170–85.
51. Grava-Gubins I, Scott S. Effects of various methodologic strategies: survey response rates among Canadian physicians and physicians-in-training. *Can Fam Physician* 2008;54:1424–30.
52. Hill A, Roberts J, Ewings P, et al. Non-response bias in a lifestyle survey. *J Public Health Med* 1997;19:203–7.
53. Curtin R, Presser S, Singer E. Changes in telephone survey nonresponse over the past quarter century. *Public Opin Q* 2005;69:87–98.
54. Põlluste K, Kalda R, Lember M. Accessibility and use of health services among older Estonian population. *Cent Eur J Public Health* 2009;17:64–70.
55. Statistikaamet. Eesti Statistika Andmebaas. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/dialog/statfile2.asp>).

## SUMMARY

### **Further development of the database of the Estonian Genome Center, University of Tartu: how effective is it through recontacting?**

The construction of a population-based health-databases is a process that requires a bulk of resources. Depending on the nature of the data collected, a specific set of requirements needs to be fulfilled during the collection process. The main principles are established and enforced prior to the start of data collection itself. In contrast to the databases, where only data is collected, biobanks hold several additional peculiarities. The Estonian Genome Center of the University of Tartu has established a database that in addition to the phenotypic and personal data also contains biological material. This matter adds a few requirements for the collection, maintenance, use, and supplementation of the data. Not only does the accuracy of the data collected need to be assured, but also measures that allow linking the personal and health-data with the genealogical data while guaranteeing accuracy of the data and anonymity of the gene donors. All these measures have a direct impact on the quality and validity of the database, and thereby also affect the quality of the research conducted using this data.

This research project started in May of 2008 and lasted until January of 2010. During the project the gene donors were approached *via* their family physicians in order to supplement and renew the information in the database. In total, 10 314 volunteers from all over Estonia, who became gene donors during the period of 2002 and 2004, were approached. A sample consisting of 1090 individuals was constructed to represent each county, and women and men were represented equally. During the research project it became evident that alterations had taken place in the work routine and mode of life among the family physicians-recruiters and among the gene donors (change of patients' directory, change of the family physician, decease *etc*) affecting the participation of the project. The final sample consisted of 822 gene donors and their 145 family physicians.

The objective of the master's thesis was to assess the efficiency of the follow-up or the recontacting of the gene donors and to evaluate the link between respondence and the background characteristics of the gene donors and family physicians. The outcome of the project reflected great cooperativeness among the family physicians. 89,9% of the family physicians replied to the written address that asked for follow-up on the status of the gene donors. Among the gene donors approached 57,2% responded.

The project assessed the possibility of renewing and supplementing to the database *via* the means of recontacting. The results of this project can be taken into account when planning future studies and research projects.

## TÄNUAVALDUS

Soovin tänada kõiki inimesi, kellel oli oluline roll minu magistritöö valmimisel.

- Tänan oma juhendajaid dotsent Katrin Langi ja professor Andres Metspalu väärtuslike nõuannete ja soovitude eest.
- Suur tänu kõikidele kolleegidele Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramust, kes magistritöö aluseks oleva uuringu läbiviimisel osalesid. Eriline tänu kuulub logistik Ester Kallisaarele, kes vastutas andmete täpse kirjapaneku eest, IT arendusjuhile Kristjan Metsalule ja IT tugiisikule Kairit Mikkelile arvutialase abi eest.
- Tänan toetava suhtumise eest Tartu Ülikooli Tervishoiu instituudi õppejõude ja oma kursusekaaslast.

## CURRICULUM VITAE

Nimi:	Helene Alavere
Sünniaasta:	1961
Haridus:	
2008–	Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut, rahvatervishoiu õppekava epidemioloogia eriala magistrant
1987–1988	Tartu Riiklik Ülikool, internatuur psühhiaatria erialal
1981–1987	Tartu Riiklik Ülikool, arstiteaduskond
1969–1980	Tartu 3. Keskkool
Praegune töökoht:	Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu, andmekogumise osakonna juhataja
Keelteoskus:	eesti (emakeel), vene, rootsi, inglise

## LISAD

### Lisa 1. Kiri perearstidele

Lp. perearst

TÜ Eesti Geenivaramu on alustanud teadusuuringuga: Geneetilise varieeruvuse mõju hindamine inimese isiksusele ja kronotüübile.

Käesolev uuring toimub TÜ Eesti Geenivaramul koostöös Molekulaar-ja Rakubioloogia Instituudiga, Psühholoogia Instituudiga ja Eesti Biokeskusega.

Uuringu käigus selgitatakse erinevate geenide osatähtsust inimese kronotüübile ja inimese isiksuslikele omadustele.

Juhuvalimi alusel on välja valitud 1090 geenidonorit, kes on tänaseks tagasikodeeritud ja kellel on vaja täita kaks lisaküsimustikku. Osad inimesed sellest valimist on Teie poolt kogutud geenidonorid aastatest 2002–2004. Selleks, et saaksime pöörduda lisaküsimustega nende geenidonorite poole, palume Teie abi.

1. Palume, et vaataksite üle Teile saadetud geenidonorite nimekirja ja tõmbaksite nimekirjast maha need, keda Teie nimistus enam ei ole ja võimalusel märgiksite ära ka põhjuse (surnud, vahetanud elukohta, läinud teise nimistusse jne).
2. Kui olete nimekirja üle vaadanud ja omapoolsed täiendused teinud, siis saatke see tagasi Eesti Geenivaramusse hiljemalt 14. juuliks 2008.

Pärast nimekirjade kontrollimist saadame Teile antud uuringus osalevatele geenidonoritele edastamiseks ümbrikud. Geenidonorile on seal iseseisvalt täitmiseks kaks küsimustikku. Üks on uneküsimustik, mis on välja töötatud Müncheni Kronobioloogia Keskuse teadlaste poolt ja teine on isiksuse küsimustik NEO-PI-R. Isiksuse küsimustik on kahes eksemplaris, millest ühe palume täita geenidonoril ja teise täidab keegi teine, kes geenidonorit väga hästi tunneb ja kelle valib geenidonor ise oma lähedaste pereliikmete või sõprade hulgast.

Kui Teil tekib küsimusi, siis helistage telefonil: x xxx xxx

Tänades ja Teie koostööle lootes,

TÜ Eesti Geenivaramu

## Lisa 2. Kaaskiri

Lp. perearst

Aitäh Teile aktiivse kaasaaitamise eest geenidoonorite nimekirjade kontrollimisel!

Nüüdseks oleme jõudnud etappi, mil pöördume teist korda Teie poole.

Meeldetuletuseks: TÜ Eesti Geenivaramu viib läbi teadusuuringut: Geneetilise varieeruvuse mõju hindamine inimese isiksusele ja kronotüübile, mis toimub koostöös Molekulaar-ja Rakubioloogia Instituudiga, Psühholoogia Instituudiga ja Eesti Biokeskusega. Uuritakse erinevate geenide seost ja osatähtsust inimese kronotüübile ja inimese isiksuslikele omadustele.

Juhuvalimi alusel on välja valitud 1090 geenidoonorit, kelle poole pööratakse andmete täiendamiseks. Osad inimesed sellest valimist on Teie poolt kogutud geenidoonorid aastatest 2002–2004.

Tänaseks on koostatud materjaliümbrikud täiendavate küsimustega kõikidele uuringusse kuuluvatele inimestele.

Iga ümbrik sisaldab:

- TÜ EGV direktori kiri geenidoonorile
- uuritava informeerimise ja teadliku nõusoleku leht (selle allkirjastab geenidoonor)
- küsimustik uneharjumuste kohta ( selle täidab geenidoonor iseseisvalt)
- isiksuse küsimustik NEO-PI-R ( täidab geenidoonori poolt valitud isik)
- küsimustike täitmise juhendid
- vastusümbrik
- Eesti Geenivaramu tänukiri geenidoonorile
- väike meene

Teie poolt kontrollitud nimekirjade alusel saadame Teile geenidoonoritele edastatavad materjalid. Juhime tähelepanu, et ümbrikutele pole kirjutatud inimeste nimesid. Uuringukood, mis on kleebitud igale ümbrikule ning küsitlusmaterjalidele, võimaldab hiljem uuringuandmed kokku viia konkreetsete inimestega.

Palume Teilt:

1. Palun edastage materjalid uuringusse valitud geenidoonoritele. Lisame eraldi nimekirja, mille alusel anda igale inimesele just tema uuringukoodiga märgistatud ümbrik.

2. Inimene täidab küsimustikud iseseisvalt. See võib aega võtta paar tundi. Palun tuletage inimestele meelde, et esimeses järjekorras on vaja allkirjastada nõusoleku leht. Sooviksime, et nädala jooksul saavad uuringusse valitud inimesed küsimustikud täidetud.

3. Täidetud küsimustikud ja allkirjastatud nõusoleku leht palume saata postiga Eesti Geenivaramusse. Materjalide hulgas on selleks makstud vastusega ümbrik. Palun tuletage inimestele meelde, et uuringu läbiviimisel on nende vastused väga olulised ning et nende tagasisaatmine Geenivaramusse on teadlastele väga tähtis.

Kui Teil tekib küsimusi, siis helistage telefonil: x xxx xxx

Tänades ja Teie koostööle lootes,

TÜ Eesti Geenivaramu

### Lisa 3. Geenidonoriks saamise nõusoleku vorm

Sotsiaalministri 28. märtsi 2007. a määruse nr 36

„Sotsiaalministri määruste muutmine”

lisa

Sotsiaalministri 17. detsembri 2001. a määruse nr 125

„Geenidonoriks saamise nõusoleku vorm, selle täitmise ja säilitamise kord”

Lisa

## **GEENIDONORIKS SAAMISE NÕUSOLEKU VORM** **Geenidonoriks saamise nõusolek**

Käesolev dokument sisaldab põhilist informatsiooni geenidonoride õiguste kohta, et aidata mul otsustada, kas ma soovin saada geenidonoriks. Geenidonoride õigusi reguleerib «Inimgeeniuringute seadus». Täiendav informatsioon geenidonoriks saamise ja olemise kohta sisaldub geenidonoride infomapis. Nõusoleku vormi, seadust ja infomappi tutvustab mulle asjatundja ja ma võin seejuures esitada küsimusi.

### **Mind on teavitatud ja ma olen teadlik järgmistest asjaoludest:**

- 1) Eesti Geenivaramu projekti eesmärk on Eesti rahvastiku tervise- ja geeniandmeid sisaldava andmekogu «Geenivaramu» loomine. Geenivaramu võimaldab teha teaduslikke ning rakenduslikke geeni- ja terviseuuringuid haiguste teket mõjutavate geenide leidmiseks. Geenivaramu abil tehtavad uuringud on jätkuvad ja ei ole piiratud käesoleva aja teaduse tasemega.
- 2) Nõusoleku andmine on täiesti vabatahtlik. Kedagi ei tohi diskrimineerida geenidonoriks olemise või mitteolemise fakti alusel. Keegi ei tohi kallutada mind geenidonoriks saamise nõusolekut andma.
- 3) Ma ei või nõuda koeproovi andmise, terviseseisundi kirjelduse või sugupuu koostamise, uurimise ja uurimistulemuste kasutamise eest tasu. Olen teadlik asjaolust, et minu koeproovil võib olla mõningane kommertsväärtus ning teadus- ja arendusasutused ja äriühingud võivad saada andmeid anonüümsete geenidonorite kohta. Koeproovi, terviseseisundi kirjelduse, teiste isikuandmete ning sugupuu omandiõigus läheb üle Geenivaramu vastutavale töötlejale Tartu Ülikoolile.
- 4) Kui ma soovin, siis võin esitada geenivaramu vastutavale töötlejale täiendavat informatsiooni enda kohta. Geenivaramu vastutav töötleja võib saada isikuandmeid ning andmeid minu terviseseisundi kohta teistest andmekogudest. Mul on õigus keelata minu kohta Geenivaramus hoitava terviseseisundi kirjelduse täiendamine, uuendamine ja kontrollimine.

5) Mul on õigus mitte teada geeniuuringute tulemusena saadud andmed pärilike omaduste ja pärilikkusriskide kohta.

6) Mul on õigus teada enda geeniandmeid ja teisi minu kohta Geenivaramus hoitavaid andmeid, välja arvatud sugupuud. Mul on õigus geneetilisele nõustamisele minu kohta geenivaramus hoitavate andmetega tutvumisel. Ma saan tasuta tutvuda Geenivaramus minu kohta hoitavate andmetega.

7) Kellelgi ei ole õigust tutvuda Geenivaramus minu kohta hoitavate andmetega, v.a kui andmed on kodeeritud (muudetud anonüümseks). Ma võin anda nõusoleku arstile minu kohta Geenivaramus hoitavate andmetega tagasikodeeritud kujul tutvumiseks. Tagasikodeerimist teostab Geenivaramu vastutav töötaja seaduses sätestatud juhtudel ja korras.

8) Geenivaramu vastutav töötaja võib väljastada Geenivaramust koeproove, DNA kirjeldusi ja tervise seisundi kirjeldusi ainult kodeeritud vormis nii, et geenidoonori isik jääb andmete saajale teadmata.

9) Mul on igal ajal õigus taotleda Geenivaramu vastutavalt töötajalt tagasikodeerimist võimaldavate andmete hävitamist. Minu isiku õigusvastase avalikustamise korral on mul õigus nõuda kahju hüvitamist ning Geenivaramu vastutavalt töötajalt minu koeproovi, DNA kirjelduse ja tervise seisundi kirjelduse hävitamist.

10) Ma võin oma geenidoonoriks saamise nõusoleku tagasi võtta kuni koeproovi või tervise seisundi kirjelduse kodeerimiseni.

11) Olen teadlik asjaolust, et Tartu Ülikooli kui Geenivaramu vastutava töötaja tegevuse lõpetamisel läheb inimgeeniuuringute seaduse kohaselt Tartu Ülikooli omandis olevate koeproovide ja andmete, samuti geenidoonorite kirjalike nõusolekute omandiõigus üle Eesti Vabariigile.

**Käesolevale dokumendile alla kirjutades annan enda vaba ja teavitatud nõusoleku**

- 1) saada geenidoonoriks,
- 2) anda 50 ml veeniverd kasutades ühekordselt kasutatavaid vahendeid,
- 3) koostada minu tervise seisundi kirjeldus ja sugupuu,
- 4) kanda koeprov, tervise seisundi kirjeldus ja sugupuu kodeerituna Geenivaramusse,
- 5) kasutada neid geeniuuringuteks, rahva tervise uurimiseks ja statistilistel ning muudel seadusega kooskõlas olevatel eesmärkidel.

Käesolevast nõusoleku vormist jääb koopia geenidoonorile.