

TARTU ÜLIKOOL
Psühholoogia Instituut

Katrin Tint

Serotoniini transporteri geeni promootorpiirkonna polümorfismi (5-HTTLPR) ja keskkonnategurite koosmõju tervisekaebuste esinemisele 15- ja 18-aastaste noorukite hulgas

Magistritöö

Juhendaja: Evelyn Kiive (*PhD*)

Läbiv pealkiri: 5-HTTLPR, keskkond ja tervisekaebused

Tartu 2013

Sisukord

Kokkuvõte	3
Abstract	4
Sissejuhatus	5
Tervisekaebused	5
Negatiivsed elusündmused	6
Peresuhted	7
Serotoniini transporteri geeni promootorpiirkonna polümorfism	8
Geeni ja keskkonna koosmõju tervisele	8
Eesmärk	10
Hüpoteesid	10
Meetod	11
Valim	11
Genotüüpiseerimine	11
Protseduur ja mõõtmisvahendid	12
Andmete töötlus	14
Kasutatud andmeanalüüsi meetodid	15
Tulemused	16
Tervisekaebused	16
Negatiivsed elusündmused	17
Peresuhted	17
5-HTTLPR genotüübi mõju tervisekaebustele	18
5-HTTLPR genotüübi ja negatiivsete elusündmuste (koos-)mõju tervisekaebustele	18
5-HTTLPR ja peresuhete (koos-)mõju tervisekaebustele	20
Keskkonnategurite mõju tervisekaebustele	21
Arutelu	23
Viited	27

Kokkuvõte

Magistritöö eesmärgiks oli uurida serotoniini transporteri geeni promootorpiirkonna polümorfismi (5-HTTLPR), negatiivsete elusündmuste ja peresuhte eraldiseisvat mõju ja geeni-keskkonna koosmõju tervisekaebuste esinemisele 15- ja 18- aastaste noorukite seas Eesti Laste Isiksuse-, Käitumise- ja Terviseuuringu raames läbi viidud longituuduuringu andmete põhjal.

Leiti, et noorukite tervisekaebuste raporteerimine kasvab vanusega, enim kurdetakse pea- ja kõhuvalu, häiritud meeleolu ja uneprobleeme. Tüdrukud märgivad kaebusi oluliselt rohkem. Nii 15- kui 18-aastaselt mõjutasid tüdrukute puhul tervisekaebuste märkimist oluliselt vaid keskkonnategurid - peresuhted ja negatiivsed elusündmused. Tüdrukud, kelle elus oli ette tulnud rohkem negatiivseid elusündmusi ja halvemaid peresuhteid, märkisid ka tervisekaebusi sagedamini, soojade peresuhte puhul märgiti tervisekaebusi vähem, genotüübi mõju ega geeni-keskkonna koosmõju tüdrukute valimil ei avaldu. 15-aastaste poiste puhul avaldas tervisekaebustele olulist mõju nii negatiivsete elusündmuste osakaal kui ka halvad peresuhted, avaldunud 5-HTTLPR genotüübi iseseisev mõju ega geeni-keskkonna koosmõju. 18-aastaselt on 5-HTTLPR genotüübil mõju tervisekaebuste raporteerimisele, samuti ilmnes negatiivsete elusündmuste ja 5-HTTLPR genotüübi koosmõju. 5-HTTLPR s/s genotüüp märgib tervisekaebusi oluliselt enam, olenemata negatiivsete elusündmuste rohkusest, l/l genotüübiga poisid märgivad väheste negatiivsete elusündmuste esinemisel vähe tervisekaebusi, kuid võrreldes teiste genotüüpidega kasvab tervisekaebuste märkimise sagedus oluliselt siis, kui on kogetud palju negatiivseid elusündmusi. Peresuhte mõju 18-aastaselt ei avaldunud.

Võime järeldada et, nii tüdrukute kui poiste tervisekaebuste märkimisele avaldavad mõju keskkondlikud tegurid, 5-HTTLPR genotüübi mõju tuleb aga nii eraldiseisvana kui koosmõjus keskkondlike teguritega esile vaid poiste valimi puhul.

Märksõnad: 5-HTTLPR, tervisekaebused, peresuhted, negatiivsed elusündmused

Abstract

Influence of serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) interaction with environment on health complaints amongst 15 and 18 year olds.

The aim of the Master's thesis was to study the polymorphism of the promotor area of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), separate influence of negative life events and family relations and combined influence of the environment on the occurrence of health problems among the youth aged 15 and 18. It is based on the data of the longitude research conducted within the framework of Estonian Children's Personality, Behaviour and Health Study.

It was found that youths' health problems' reporting increases by age. They mostly complain of head and stomach aches, upset mood and insomnia problems. Girls point out considerably more problems. In case of girls, environmental factors, such as negative life events and family relations, were the main sources of health complaints in both 15 and 18 year old age groups. The girls who have experienced more negative life events and bad family relations pointed out health complaints more frequently. In case of warm family relations, fewer health problems were pointed out. The influence of the genotype and the combined influence of the environment is not revealed within the girls' sample. In case of 15-year old boys, health issues were remarkably influenced by negative life events as well as unfavourable family relations. 5-HTTLPR genotype independent influence and combined influence with environment are not revealed. At the age of 18 5-HTTLPR s/s genotype influences health complaint reporting. The influence of negative life events alone and with interaction of the 5-HTTLPR were also apparent. 5-HTTLPR s/s genotype points out considerably more health complaints, irrespective of the multitude of negative life events. Boys with l/l genotype point out few health complaints despite negative life events but compared to other genotypes, the frequency of health complaints grows when a lot of negative life events have been experienced. At the age of 18 the influence of family relations is not revealed.

We may conclude that environmental factors influence both girls' and boys' reporting of health complaints whereas 5-HTTLPR genotype influence is revealed both separately and combined with environmental factors only within boys' sample.

Key words: 5-HTTLPR, health complaints, family relations, negative life events

Sissejuhatus

Noorukite stress, selle võimalikud põhjused, avaldumine ja toimetulekumehhanismid on uurijate huviorbiidis nii Eestis kui kogu maailmas. Stressile reageeritakse erinevalt, üheks võimalikuks viisiks on erinevad tervisekaebused nagu pea- ja kõhuvalu, närvilisus, unehäired jms. Eesti Kooliõpilaste Tervisekäitumise Uuringu andmete põhjal esineb vähemalt üks tervisekaebus peaaegu iga päev 27% lastest, tervisekaebuste märkimise sagedus kasvab seoses laste vanusega (Aasvee jt, 2007).

Laste ja noorukite tervisekaebuste erinevaid mõjutegureid on palju uuritud ja on leitud, et negatiivsed elusündmused ja stressi tekitav keskkond avaldab olulist mõju tervisekaebuste avaldumisele (Wiklund jt., 2012; Östberg jt., 2006). Autori seminaritöö tulemusena (Siilak, 2011), kus uuriti koolikeskkonna stressorite mõju tervisekaebuste avaldumisele, selgus, et sarnaste stressirikaste sündmuste olemasolu korral osad lapsed raporteerivad tervisekaebusi ja teised mitte. Samuti leiti, et tervisekaebuste märkimine sageneb oluliselt vanuse kasvades (teismeikka jõudes) ja seda eriti tüdrukute seas. Sellest ajendatuna tekkis huvi, miks see nii on ja kasvas soov magistritöö raames edasi uurida lisaks koolile veel teisi keskkondlikke faktoreid, nende võimalikku mõju ning geeni-keskkonna koosmõju tervisekaebuste esinemisele ning vaadelda erinevusi sugude vahel. Et tervisekaebused on stressi üks võimalikke avaldumisviise (Berntsson jt., 2001) ning stressi- ja depressiooniuuringutes on erilist tähelepanu pööratud just serotoniini transporterit (5-HTT) kodeerivale geenile, samuti on leitud, et antud geen võib vahendada psühhosotsiaalsete stressorite mõju depressiooni kujunemisele (Caspi jt., 2003, Karg jt., 2011), otsustati eelnimetatud valiku kasuks. Veel on leitud, et inimese vastus keskkonnast põhjustatud stressile võib olla vahendatud 5-HTT geeni promootorpiirkonna polümorfismi (5-HTTLPR) pikkuse variatsiooni poolt (Lesch jt., 1996). Inimestel, kellel esineb 5-HTTLPR s-alleel, ehk lühike geenivariant, on hirmu tekitava stiimuli korral mandelkehas kõrgem neuronaalne intensiivsus ja nad on stressile vastuvõtlikumad, kui inimesed, kes on homosügootsed l-alleeli suhtes (Hariri jt., 2002, Karg jt., 2011).

Tervisekaebused

Tervisekaebuste all mõistetakse nii füüsilise, vaimse, kui emotsionaalse tervise probleemide avaldumist somaatilisel kujul – erinevaid valusid, aga ka näiteks närvilisust, kurvameelsust,

unehäireid ja allergilisi seisundeid. Sellistel kaebustel puudub reeglina füsioloogiline põhjus, pigem peetakse neid organismi vastuseks pingeolukordadele ja ülemäärasele stressile (Berntsson jt., 2001). Akadeemilises kirjanduses kasutatakse tervisekaebustele täpsustavalt eesliiteid “subjektiivsed” või “psühhosomaatilised”, kuid definitsioon ja sisu on mõlemal juhul samad – kõige üldisemas mõttes peetakse silmas füüsilisi sümptomeid, mis tulenevad psühhosotsiaalsete ja füsioloogiliste protsesside koosmõjust (Sarafino, 1998).

Vaatamata sellele, et lapsed nii Eestis kui Euroopas hindavad oma tervist suhteliselt heaks, esineb neil sagedasti erinevaid tervisekaebusi (Aasvee jt., 2011; Brodin Låftman ja Östberg, 2006; Rhee jt., 2005). Võrreldes poistega raporteerivad tüdrukud tervisega seotud kaebusi oluliselt sagedamini (Aasvee jt., 2011; Rhee jt., 2005; Siilak, 2011; Singh jt., 1991; Wiklund jt., 2012). Bioloogilis-hormonaalsetest ja psühhosotsiaalsetest muutustest tingituna tervisekaebuste raporteerimine teismeliseas kasvab. Kaebuste ilmumine mõjutab nii tervise enesetaju kui ka tervisega seotud hoiakuid ja käitumist hilisemas vanuses (Piko & Noemi 2008). Tervisekaebuste märkimine on kõige madalam 9- (Siilak, 2011) ja 11-aastastel, tõuseb hüppeliselt 13-aastaste rühmas (Aasvee jt., 2007; Aasvee jt., 2011), ning püsib kõrge 15- (Aasvee jt., 2007; Aasvee jt., 2011; Siilak, 2011) ja 18-aastastel lastel (Siilak, 2011). Enim kurdetakse nii Eestis kui kogu maailmas peavalu ja kõhuvalu, samuti kurvameelsust, närvilisust, ärrituvust ja unehäireid (Aasvee jt., 2007; Berntsson jt., 2001; Hjern 2006; Siilak, 2011).

Negatiivsed elusündmused

Negatiivsete elusündmuste all käsitletakse elukeskkonnast johtuvat stressi ja stressirikkaid juhtumeid (*stressful life events* või *negative life events*), mis ühel või teisel moel võivad omada negatiivset mõju inimeste vaimsele ja füüsilisele tervisele ning heaolule. Stressirikasteks sündmusteks teismeliste seas on näiteks vanemate lahusus, uus pereliige (mõeldud nii sündinud pereliiget kui ka perega koos elama hakkavat kasuvanemat), kooli või kodu vahetus, samuti väärkohtlemise või vägivallakogemus, koolikiusamine, vanema(te) töötus, alkoholism peres või läbi elatud traumad (Armbruster jt., 2009; Due jt., 2005; Risch jt., 2009). Igapäevased elukeskkonnast tulenevad stressorid, mida noorte elus samuti ette tuleb, ei pruugi olla seotud konkreetse stressi tekitava sündmusega, vaid hõlmavad näiteks raskusi suhetes poiss-või tüdruksõbra, vanemate või sõpradega, koolitööd ja akadeemilisi nõudmisi, kaalu- ja terviseprobleeme (Low, jt., 2012).

Negatiivsete elusündmuste ja psühhosomaatiliste tervisekaebuste seoseid on aastakümnete jooksul palju uuritud ning leitud seosed nende vahel on olulised - lapsed, kes kogevad stressirikkaid olukordi, raporteerivad enam tervisekaebusi võrreldes nende lastega, kes taolisi sündmusi kogenud ei ole (Armbruster jt., 2009; Petersen jt., 2012; Singh jt., 1991).

Peresuhted

Perekond on lastele peamiseks sotsiaalse toetuse allikaks. On leitud, et peres valitsev keskkond ja suhted omavad olulist mõju laste tervisele. Halbu suhteid ja konflikte peres seostatakse laste kehva psühholoogilise tervise, pingelised suhted pereliikmete vahel on seotud laste psühhosomaatiliste tervisekaebustega (Brolin Låftman ja Östberg, 2006). Vanematepoolne toetus ja suhted vanematega omavad olulist mõju nii sellele, millise hinnangu lapsed ise oma tervisele annavad (Due jt., 2005; Nygren jt., 2012) kui ka lapse- ja teismelise enesehinnangule (Due jt., 2005). Peres esinevat väärkohtlemist lapseas peetakse oluliseks riskifaktoriks hilisema ea psühhopaatoloogia, tervise- ja sotsiaalsete probleemide tekkes (Gilbert jt., 2009; McCrory jt., 2011).

Teismeiga peetakse uute väljakutsete ja võimaluste ajaks, millega kohanetakse erinevalt. On leitud, et nii teismelised poisid kui tüdrukud, kes tajuvad, et nad ei vasta vanemate ootustele ja suhteid nendega kehvadena, märgivad halvemaks oma hinnangu üldisele tervisele ning omavad rohkem psühhosomaatilisi kaebusi ning stressi (Nygren jt., 2012). Teismeliste tajuvähesel vanemliku hoolitsusel, vanematega probleemidest rääkimise raskusel ja tõsiste otsuste tegemise korral sõprade arvamuse olulisemaks pidamise suhtes on oluliselt seotud psühhosomaatiliste tervisekaebustega, emotsionaalse tervise ja ennastkahjustava käitumisega, täpsemalt ebatervislike eluviiside, suitsiidikatsete, agressiivse ja antisotsiaalse käitumisega, uimastitarbimisega, depressiooniga ja madala enesehinnanguga (Ackard jt., 2006; Crockenberg ja Leerkes, 2003; Parmar ja Rohner, 2005; Schraml jt., 2011). On leitud seoseid ka teismee kohanemisprobleemide ja vanemate "vanemliku heakskiidu" vahel (Parmar ja Rohner, 2005). Vanemlikku heakskiitu võib defineerida kui teatud käitumiste kompleksi, mida vanemad oma teismelistega suhtlemisel kasutavad nagu näiteks soojus, tundelisus, hoolivus, hoolitsemine, mugavus, toetus ja armastus (Rohner jt., 2005). Vastupidised näited sellele on vanemlik tõrjumine ja vaenulikkus suhtlemisel, mis omakorda seostuvad juba eelpool nimetatud teismee probleemidega nagu depressioon, üksindus, stress ja psühhosomaatilised kaebused (internaliseeritud probleemid) ning agressiivsuse, uimastitarbimise ja antisotsiaalse käitumisega (eksternaliseeritud probleemid) (Campo & Rohner, 1992; Crockenberg & Leerkes, 2003). Veel on leitud, et teismelised, kes kalduvad

somatiseerima, kogevad enam ka psühholoogilisi ja interpersonaalseid raskusi, seal hulgas on tüdrukud ja nooremad teismelised rohkem haavatavad (Rhee jt., 2005; Schraml jt., 2011).

Serotoniini transporteri geeni promootorpiirkonna polümorfism

Serotoniin (5-HT) on kesknärvisüsteemi üks võtmeneurotransmittereid, mis reguleerib paljusid psühholoogilisi protsesse, käitumist ja kehalisi funktsioone, seal hulgas tuju, und, valutundlikkust, isu ja seksuaalset aktiivsust (Goldman jt., 2010; Lesch jt., 1996). Serotoniini transporteri valk (5-HTT), mis lõpetab serotoniini aktivatsiooni, lihtsustab selle tagasihaaret sünapsist (Goldman jt., 2010). Inimese serotoniini transporteri geen (SLC6A4) paikneb 17. kromosoomi pikemas õlas (17q11.1-q12), suunaga tsentromeerist telomeeri suunas. Kromosoom koosneb 14 eksonist ja katab 31Kb pikkuse regiooni genoomist. 1995. aastal identifitseeris Heils koos kolleegidega 5-HTT geeni kodeeriva promootorpiirkonna polümorfismi 5-HTTLPR (Heils jt., 1995), eristades väiksema transkriptsionaalse aktiivsusega lühemat ja madalama serotoniini tagasihaardega pikemat alleeli. Täpsemalt: serotoniini transporteri geeni promootorpiirkonna funktsionaalset polümorfismi on 2 varianti: pikk (long, l, 16-kordust) ja lühike (short, s, 14-kordust). Promootorpiirkonnas paiknevas polümorfses regioonis tekkinud 44-bp pikkuse insertiooni tulemuseks on 5-HTTLPR-i pikem "l" alleel, deletsiooni korral tekib aga lühem "s" alleel (Lotrich ja Pollock, 2004). Lühike alleel vähendab 5-HTT geeni promootori transkriptsionaalset tõhusust, mis viib serotoniini avaldumise ja kättesaadavuse vähenemiseni (Lesch jt., 1996).

Geeni ja keskkonna koosmõju tervisele

Stressirikaste keskkonnategurite ja 5-HTTLPR-i mõju vaimsele tervisele on nii eraldi kui koosmõjuna uuritud mitmete uurimismeeskondade poolt. Viimaste aastate jooksul on tehtud ka mitu vastavasisulist metaanalüüsi (Karg jt., 2011; Munafò jt., 2009; Risch jt., 2009). 2003. aastal avaldatud uuringut 5-HTTLPR-i ja stressi mõju kohta depressiooni väljakujunemisele (Caspi jt., 2003) võib pidada pioneeriks antud valdkonnas, pärast mida hakkasid paljud uurijad Caspi ja kolleegide leidu kinnitama või ümber lükkama, mis omakorda pani aluse metaanalüüside koostamiseks. Risch kolleegidega (2009) leidis, et serotoniini transporteri genotüüp üksinda või koosmõjus negatiivsete elusündmustega ei ole seotud kõrge riskiga haigestuda depressiooni, küll aga omavad seda mõju negatiivsed elusündmused eraldivaadatuna. Munafò ja kolleegide (2009) metaanalüüsi tulemused ühtivad eelmise tööga. Kargi ja kolleegide (2011) 54 uuringu analüüs näitab, et 5-HTT geeni polümorfism

modereerib stressi ja depressiooni vahelist suhet ning et just s-alleeli kandjatel on kõrge risk stressi tingimustes depressiooni välja kujunemiseks. Stressorite tüüpe eraldi vaadatuna on riskirühmas veel need s-alleeli kandjad, kes on kogunud väärkohtlemist või kelle tervislik seisund on olnud kehv.

Negatiivsetest elusündmustest põhjustatud stress võib suurendada ärevate/depressiivsete sümptomite kogemise tõenäosust. On leitud, et s-alleeli kandjatel on pärast negatiivsete elusündmuste kogemist ärevuse ja hirmu reaktsioonid tugevamad ning püsivamad (Armbruster jt, 2009). Peterseni ja kolleegide (2012) uuringutulemused näitasid geeni-keskkonna koosmõju, ennustamaks ärevate/depressiivsete sümptomite teket teismeliseas, haavatavamad on hilisemas teismeeas olevad lapsed. Depressiivsus võib ilmneda näiteks ka s-alleeli kandjate hulgas, kes on pidanud lapsepõlves kannatama ebameeldivaid sündmusi (Caspi jt., 2003). Paaver kolleegidega on Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu noorema kohordi valimil uurinud 5-HTT geeni polümorfismi mõju sõltuvalt peresuhetest ning leidnud, et 15-aastaste tüdrukute hulgas on kõrgemad skoorid impulsiivsuses just s-alleeli kandjatel, kellel on lapsepõlves olnud vähe kodusoojust (Paaver jt., 2007).

Eesmärk

Magistritöö eesmärgiks on uurida serotoniini transporteri geeni promootorpiirkonna polümorfismi (5-HTTLPR), negatiivsete elusündmuste ja peresuhete eraldiseisvat mõju ja 5-HTTLPR-i ja keskkonna koosmõju tervisekaebuste esinemisele 15- ja 18-aastastel noorukitel Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Tervise Uuringu raames kogutud longitudinaalsete andmete põhjal. Samuti selgitada, millist laadi stress (peresuhetest ja/või negatiivsetest elusündmustest tingitud ja millised koosmõjus 5-HTTLPR genotüübiga) mõjutab enim tervisekaebuste avaldumist ning uurida sugudevahelisi erinevusi.

Hüpoteesid

Arvestades töö eesmärki ja toetudes varasematele uuringutulemustele on püstitatud järgmised hüpoteesid:

- 1) 15- ja 18-aastastel 5-HTTLPR s/s genotüübiga noorukitel esineb koosmõjus negatiivsete keskkonnateguritega (negatiivsed elusündmused ja/või ebasoodsad peresuhted) sagedamini tervisekaebusi võrreldes s/l ja l/l genotüübiga noortega.
- 2) Tüdrukud on negatiivsete elusündmuste ja halbade peresuhete mõju suhtes tundlikumad ning vastusena keskkonnast tulenevale stressile esineb neil võrreldes poistega rohkem tervisekaebusi.

Meetod

Valim

Magistritöö andmed on kogutud Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Tervise Uuringu (ELIKTU) raames, mis on loodud aastail 1998/99 Euroopa Noorte Südameuuringu Eesti alavalimi edasiarendamiseks longituudseks käitumisuuringuks (Harro, J. jt., 2001; Tomson jt., 2011). Magistritöös püstitatud eesmärgi täitmiseks ja hüpoteeside kontrollimiseks kasutatakse ELIKTU noorema kohordi andmeid, mis on kogutud 2004., ja 2007., aastal vastavalt 13 – 15 ja 17 – 19 aastastelt lastelt. Algvalimisse kuulus 583 last. Vastajate sooline ja vanuseline jaotus on esitatud tabelis 1. Tekstis kasutatakse edaspidi vastajate keskmisi vanuseid (2004. ja 2007. aastal vastanud lapsed on vastavalt 15- ja 18-aastased).

Tabel 1. Uuringus osalenud laste arv keskmise vanuse ja soo järgi

Aasta	Vanus (SD)	Poeglapsed	Tütarlapsed	Kokku
2004	14.8 (±0.52)	261	222	483
2007	17.8 (±0.53)	252	200	452

Genotüpiseerimine

DNA eraldamine ja genotüpiseerimine viidi läbi Uppsala Ülikooli Närviteaduste Instituudi farmakoloogia osakonnas. 5-HTT geeni promootorpiirkonna polümorfismide määramiseks vajalik DNA eraldati täisverest soolamise meetodil. Serotoniini transporteri geeni promootorpiirkonna SLC6A4 polümorfismi määramiseks võeti 20ng DNA-d. Polümorfse piirkonna määramiseks kasutati järgmisi praimereid: edaspidi 5'-CAA CCT CCC AGC AAC TCC CTG TA-3' ja tagurpidi 5'- GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC 3', edaspidine praimer märgistati fluooreseeruva värviga 5'-FAM. Polümeeride ahelreaktsiooniks (PCR) vajalikud ained ja tingimused olid järgmised: 1xPCR puhvrit ja 1 ühik bakterist *Thermus aquaticus* (Taq) eraldatud DNA polümeraasi (Perkin Elmer, AmpliTaq Gold puhver II), 200 µM dNTP koos 50% dGTPga, 2mM MgCl₂, 1 µM praimerit ja 20 ng DNAd. PCR reaktsiooni tsüklid olid järgmised: alustati 10 min 95C, edasi 40 30-sekundilist tsüklit 95C juures, siis 30-s 59C juures, 30-s 72C juures ning lõpuks 7 minutit 72C juures. PCR produkti analüüsiti seejärel kapillaarse koloidosakeste DNA analüsaatoriga ABI PRISM 3700 (Applied Biosystem, USA), skoorimiseks kasutati tarkvara Gene Marker 1.5 (SoftGenetics,

USA). Kõik genotüübid kontrolliti kromatogrammide põhjal käsitsi üle, vastuolulised andmed genotüpiseeriti ja kontrolliti uuesti. Genotüüp määrati 435 indiviidil. Valim jagunes 5-HTTLPR genotüübi alusel kolme gruppi: 191 (44%) neist olid homosügootsed l alleeli suhtes, 55 (13%) olid homosügootsed s alleeli suhtes ning 189 (43%) olid heterosügootid. Genotüüpide sagedused olid Hardy-Weinbergi tasakaalus (Paaver jt., 2007).

Protseduur ja mõõtmisvahendid

ELIKTU protokoll on heaks kiidetud Tartu Ülikooli Inimuuringu Eetikakomitee poolt, eraldi luba on olemas iga uuringulaine kohta. Informeeritud kirjalik nõusolek uuringu osalemiseks on saadud nii lastelt kui ka nende vanematelt samuti iga uuringulaine kohta eraldi. Lapsed täitsid küsimustikud laboris. Katseisikutel paluti täita Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Tervise Uuringu üldküsimustik, mis sisaldas muuhulgas väiteid tervisekaebuste (16 kaebust) ja negatiivse mõjuga elusündmuste kohta. 2007. aastal läbi viidud üldküsimustik on mõnevõrra erinev 2004. aasta omast, mistõttu on ka negatiivsete elusündmuste skaalad erinevad. 2004. aastal sisaldas elusündmuste skaala 30 väidet, 2007. aastal 17 väidet. Tervisekaebused on üldküsimustikes samad. Samuti täitsid katseisikud peresuhete küsimustiku (49 väidet). Andmed tervise, elusündmuste ja peresuhete kohta on kogutud mõlemas uuringulaines.

Terviseküsimustik

Küsimustik koosnes 16 erinevast tervisekaebuste olemasolu ja sagedust hindavast väitest. 15-aastaste laste kohta andsid terviseandmeid ka nende vanemad, 18-aastaste andmed pärinevad vaid noortelt endilt. Antud töös vajaminevale tervisekaebuste küsimustikule on 15- ja 18-aastased lapsed vastanud ise. Et tervisliku seisundi üheks peamiseks indikaatoriks peetakse tervisekaebuste esinemist ja esinemise sagedust, on need vastavast uuringust ka välja valitud. Tervisekaebuste küsimustik on analoogne teistes maades läbiviidud ja Maailma Tervishoiu Organisatsiooni poolt väljatöötatud küsimustikule. Tervisekaebuste all käsitletakse peavalu, kõhuvalu, seljavalu, liiges(t)evalu, silmade valu, valu südames, kurvameelsust, närvilisust, väga halba tuju, raskusi õhtuti uinumise, raskusi hommikuti tõusmisega, jõuetust ja väsimust hommikuti, nõrkustunnet päeval, minestamist, allergilist löövet, allergilist nohu. Vastused on antud viimase kolme kuu kohta skaalal 1 kuni 6: „1“ - seda ei ole olnud, „2“ - 1 kord, „3“ - 2 – 3 korda, „4“ - 4 – 6 korda, „5“ - 6 – 10 korda, „6“ - peaaegu iga päev.

Negatiivsete elusündmuste küsimustik

Uuringus osalejad vastasid Tartu Ülikooli Psühholoogia Instituudi ja Tervishoiu Instituudi poolt koostatud laste elukäiku uurivale üldküsimustikule, mille seast valiti välja need küsimused, mis olid seotud negatiivsete elusündmustega. Negatiivse mõjuga elusündmuste skaala koosnes muuhulgas järgmistest sündmustest: bioloogiliste vanemate lahutus, üksikvanemaga pere, surnud lapsevanem, elamine koos sugulastega või lastekodus või muu peresuhe, mis ei sobi eelnimetatud kategooriatesse, vaesus, kehvad elamistingimused, vanema töötus või töövõimetus, enda halb tervis, haiglaravil viibimine rohkem kui üks kord, trauma viimase aasta jooksul, enesetapp või –katse perekonnas, enda enesetapukatse elu jooksul, füüsiline vägivald perekonnas ja/või väljaspool perekonda, füüsiline vägivald peres lapse suhtes, füüsiline karistamine lapseas, emotsionaalne vägivald perekonnas ja/või väljaspool perekonda, seksuaalne ahistamine pereliikme poolt ja/või väljaspool perekonda, vägistamiskatse, riskeerivad seksuaalsuhted, hooldamatus joores vanema tõttu, hooldamata välimus (määrduvad riided), koolikiusamine, kodust ärajooksmine, tõsised (vaevavad) mured. Väidete põhjal koostati negatiivse mõjuga elusündmuste skaala, millel iga kogetud elusündmus andis ühe punkti.

Peresuhete küsimustik

Tartu Peresuhete Skaala on Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Terviseuuringu tarbeks peresuhete hindamiseks loodud enesekohane küsimustik, mis koosneb 49-st väitest. Vastajatel paluti hinnata, kuivõrd tema ja tema perekonna kohta kehtivad järgmised väited skaalal „täiesti vale” (0 punkti), „pigem vale” (1 punkt), „pigem õige” (2 punkti), „täiesti õige” (3 punkti). Pärast andmete kogumist summeeriti iga vastaja punktisumma ning koostati 49 väitele faktoranalüüs, mille tulemusena moodustus neli alaskaalat, mis omakorda nimetati „Lähedus” (15 väidet, näiteks „Meie pere on üksteisele pühendunud”, „Minu vanemate abielu on õnnelik”), „Toetus” (7 väidet, näiteks „Minu perekond toetab mind”, „Keegi minu peres on aidanud või aitab praegugi mul tunda end tähtsa ja erilisena”), „Alaväärsus” (10 väidet, näiteks „Mul ei lasta ise otsustada”, „Mind alavääristatakse kodus”) ja „Vägivald” (emotsionaalne ja füüsiline, 7 väidet, näiteks „Mõni pereliige on mind löönud või muul moel minu suhtes füüsilist vägivalda rakendanud”). Toetudes alaskaalade omavahelisele sarnasusele, koondati „Läheduse” ja „Toetuse” skaalad ühise nime alla „Soojus” ning „Alaväärsuse” ja „Vägivalla” skaalad nime alla „Väärkohtlemine” (Kurrikoff, 2012).

Andmete töötlus

Andmestiku üksikud puuduvad väärtused täideti vastava küsimuse grupi keskmisega. Andmestikust eemaldati need isikud, kes olid jätnud ühele või mitmele väidetepaketile (nt tervisekaebused) vastamata. Kahe uuringulaine andmetest moodustati üks koondtabel. Analüüsis kasutati 398 lapse andmeid (228 tüdrukut ja 170 poissi). Tüdrukutest 1/1 genotüübiga oli 98, s/l genotüübiga 107 ja s/s genotüübiga 23 vastajat, poistest 1/1 genotüübiga 71, s/l genotüübiga samuti 71 ja s/s genotüübiga 28 vastajat.

Lähtudes terviseküsimustiku vastusteskaalast toimetati järgmiselt: „1“ - „3“ vastused moodustavad „tervisekaebused esinevad mitte kunagi või harva“ ja „4“ - „6“ vastused moodustavad arvilise suuruse „tervisekaebused esinevad tihti“ variandi. Tabelis 2 on andmed esitatud protsentuaalselt, kasutatud on hinnanguid, mis on kõrgemad kui „3“ (4 – 6 korda, 6 – 10 korda, iga päev viimase kolme kuu jooksul). Minestamine kui tervisekaebus otsustati hilisemast andmeanalüüsist välja jätta, kuna ei panustanud oluliselt (<0.2) tervisekaebuse tunnusesse ja ei omanud olulist esinemissagedust ega kasvutendentsi võrreldes teiste tervisekaebustega. Järgnevate analüüside tarbeks moodustati üksikutest tervisekaebustest üks tunnus, milleks kasutati faktoranalüüsi peakomponentide meetodit. Tervisekaebuste skaalal joonistus mõlemas vanuserühmas välja üks tunnus, mida võib nimetada “tervisekaebused” tunnuseks (kõigi kaebuste va minestamine laaduvus ühele tunnusele > 0.4). Terviseküsimustiku faktoranalüüsi tulemusena katab ühefaktoriline analüüs 15-aastaste valimi puhul 43% ja 18-aastaste valimi puhul 39% andmete koguvariatiivsusest. Et nii Kooliõpilaste Tervisekäitumise Uuring kui ka Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Tervise Uuring käsitlevad erinevaid subjektiivseid (psühhosomaatilisi) tervisekaebusi lihtsalt tervisekaebustena, kasutatakse ka käesoleva töö tulemuste osas terminit “tervisekaebused”.

Peresuhete küsimustiku puhul summeeriti iga vastaja punktisumma, mille alusel moodustati koondskoorid nii ala- (lähedus, toetus, alaväärsus, vägivald) kui koondfaktorite soojus (lähedus+toetus) ja väärkohtlemine (alaväärsus+vägivald) kohta. Nii peresuhete kui ka negatiivsete elusündmuste küsimustiku vastuste põhjal loodi tulemuste parema kirjeldamise ja analüüsimise tarbeks mõlemas vanuserühmas mediaanväärtused. Peresuhete küsimustikus soojuse ja väärkohtlemise (vähe/palju soojust, vähe/palju väärkohtlemist) skaalade kohta, elusündmuste küsimustikus summeeritud tulemuste kohta (vähe/palju negatiivseid elusündmusi). Arvilised väärtused (kui palju tüdrukuid ja poisse raporteeris vähe või palju

soojust/väärkohtlemist/negatiivseid elusündmusi), on välja toodud tulemuste osas tabelites 3 ja 4.

Kasutatud andmeanalüüsi meetodid

Andmeid analüüsiti tarkvarapaketiga SPSS 17.0. Tervisekaebuste küsimustiku väidete alusel tunnuste grupeerimisel kasutati faktoranalüüsi peakomponentide meetodit, et luua “tervisekaebuste” tunnus. Et võrrelda sugudevahelisi erinevusi tervisekaebuste osas erinevas eas, kasutati dispersioonanalüüsi meetodit (ANOVA). 5-HTTLPR genotüübi, peresuhete ja negatiivsete elusündmuste seoseid tervisekaebuste raporteerimisega ning kahe tunnuse koosmõju seoses kolmanda tunnusega uuriti samuti dispersioonanalüüsiga (ANOVA, MANOVA). Uurimaks erinevate keskkonnategurite mõju tervisekaebustele, kasutati Pearsoni korrelatsioonanalüüsi ja lineaarset regressioonanalüüsi. Olulisuse nivoo väärtus kõikides statistilistes analüüsides on 0.05.

Tulemused

Tervisekaebused

Kõikide küsimustikus välja toodud 16 tervisekaebuse märkimine suureneb oluliselt vanuse kasvades. Olulised erinevused vanuserühmade ja sugude vahel on toodud tabelis 2. Nii 15- kui 18-aastaselt raporteerivad tüdrukud enamikke tervisekaebusi (välja arvatud allergiline lööve ja allergiline nohu) poistest oluliselt sagedamini. Erinevatest valudest suureneb tüdrukutel vanuse kasvades enim pea- ja kõhuvalu, rohkem kui poistel (52%) 18-aastastel tüdrukutel on viimase kolme kuu jooksul valutanud vähemalt kolmel korral pea, kolmandikul kõht (32%). Protsentuaalselt vähem, kuid võrreldes poistega siiski oluliselt, suureneb silmade valu ja valu südames, kurvameelsus, närvilisus, väga halb tuju, raskus õhtuti uinuda ja hommikul ärgata, jõuetus ja väsimus hommikuti. Nii 15- kui 18-aastastel poistel valmistab enim raskusi hommikuti tõusmine (vastavalt 33% ja 38%). Ülejäänud kaebuste esinemine jääb poistel kõikides vanuserühmades alla 22%.

Tabel 2. Tervisekaebuste esinemissagedus (%) rohkem kui 3 korda viimase kolme kuu jooksul. Vanuse ja soo võrdlus.

Tervisekaebus	15 a (n=483)		18 a (n=452)	
	poiss	tüdruk	poiss	tüdruk
Peavalu	22	39**	22	52**
Kõhuvalu	11	30**	8	32**
Seljavalu	10	17	17	30
Liiges(t)e valu	10	13	10	12
Silmade valu	5	14**	8	16
Valu südames	3	8**	2	9**
Kurvameelsus	8	28**	8	33**
Närvilisus	10	25**	12	35**
Väga halb tuju	11	27**	12	32**
Raskusi õhtuti uinumise	9	22**	15	37**
Raskusi hommikuti tõusmisega	33	57**	38	61
Jõuetus ja väsimus hommikuti	13	30**	21	42
Nõrkustunne päeval	8	18*	9	25*
Minestamine	1	0	0	2
Allergiline lööve	3	7*	1	6**
Allergiline nohu	2	9*	4	8

Märkus: ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$. Esinemissageduste erinevus sugude vahel (ANOVA).

Negatiivsed elusündmused

15-aastaselt on lapsed negatiivsete elusündmustena enim märkinud vanemate lahutust (148 vastajat), haiglaravil viibimist (145 vastajat), üksikvanemaga perekonda (118 vastajat) ja traumasid (107 vastajat). 18-aastaselt on vastajad negatiivsete elusündmustena enim märkinud vanemate lahutust (168 vastajat) ja traumasid (105 vastajat). Tüdrukute maksimumskooriks 2004. aastal oli 17 ja miinimumskooriks 0 märgitud negatiivset elusündmust, keskmine skoor 3.13 (SD=0.20). Poistel vastavalt 11 ja 0, keskmine skoor 2.8 (SD=0.17). 2007. aasta küsitluses oli tüdrukute seas maksimumskooriks 12, miinimumskooriks 0 märgitud negatiivset elusündmust, keskmine skoor 1.5 (SD=1.63) Poistel vastavalt 8 ja 0, keskmine skoor 1.38 (SD=1.11). Negatiivsete elusündmuste maksimumskoores ja leitud keskmisi skoores arvesse võttes, on käesolevas töös negatiivsete elusündmuste skoor mõlema vanuserühma puhul jaotatud mediaanväärtuste alusel kahte gruppi järgmiselt: indiviidid, kes on kogenud vähe (15-aastaste valimis kuni 2, 18-aastaste valimis kuni 1 negatiivset elusündmust) ja palju negatiivseid elusündmusi (15-aastaste valimis 3 ja rohkem, 18-aastaste valimis 2 ja rohkem negatiivset elusündmust). Dispersioonanalüüsi tulemusena poiste ja tüdrukute negatiivsete elusündmuste keskmiste skooride vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei olnud [15-aastased $F(1,396)=1.48$; $p=0.22$, 18-aastased $F(1,396)=0.72$; $p=0.39$]. Samuti ei erinenud kolm 5-HTTLPR genotüübi gruppi negatiivsete elusündmuste skoori osas 15-aastaste laste puhul [$F(2,395)=2.11$; $p=0.12$]. 18-aastaste vanuserühmas on genotüübi gruppide vahel oluline erinevus $F(2,395)=6.82$; $p<0.001$], nimelt erineb s/l genotüübi elusündmuste keskmine skoor ($M=1.16$; $SD=1.16$; $N=178$) oluliselt l/l ($M=1.72$; $SD=1.60$; $N=169$) ja s/s ($M=1.55$; $SD=1.50$; $N=51$) genotüübi keskmistest skooridest.

Peresuhetud

Dispersioonanalüüsi tulemusena peresuhete keskmiste skooride vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud [soojus 15-aastased $F(1,396)=0.02$; $p=0.96$, soojus 18-aastased $F(1,396)=1.26$; $p=0.26$; väärkohtlemine 15-aastased $F(1,396)=2.81$; $p=0.09$, väärkohtlemine 18-aastased $F(1,396)=0.47$; $p=0.48$]. Samuti ei erinenud kolm 5-HTTLPR genotüübi gruppi peresuhete soojuse skoori osas [15-aastased $F(2,396)=0.75$; $p=0.46$ ja 18-aastased $F(2,396)=0.97$; $p=0.37$] puhul ega väärkohtlemise skoori osas [15-aastased $F(2,396)=0.46$; $p=0.63$], 18-aastased [$F(2,396)=0.63$; $p=0.52$].

Tabel 3. Uuringus osalenud laste negatiivsete elusündmuste skaala (numbriline väärtus = laste arv)

Negatiivsete elusündmuste skoor 15-aastastel lastel			Laste arv
	Vähe (kuni 2)	Palju (3 ja rohkem)	
Poisid	96	74	170
Tüdrukud	123	105	228
Kokku	219	179	398

Negatiivsete elusündmuste skoor 18-aastastel lastel			Laste arv
	Vähe (kuni 1)	Palju (2 ja rohkem)	
Poisid	97	73	170
Tüdrukud	139	89	228
Kokku	236	162	398

Tabel 4. Uuringus osalenud laste peresuhete skaala (numbriline väärtus = laste arv)

Soojuse/väärkohtlemise skaala 15-aastastel lastel					Laste arv
	Vähe soojust / väärkohtlemist		Palju soojust / väärkohtlemist		
Poisid	96	93	74	77	2*170
Tüdrukud	122	115	106	113	2*228
Kokku	218	208	180	180	

Soojuse/väärkohtlemise skaala 18-aastastel lastel					Laste arv
	Vähe soojust / väärkohtlemist		Palju soojust / väärkohtlemist		
Poisid	75	92	94	78	2*170
Tüdrukud	79	123	149	105	2*228
Kokku	153	215	243	183	

5-HTTLPR genotüübi mõju tervisekaebustele

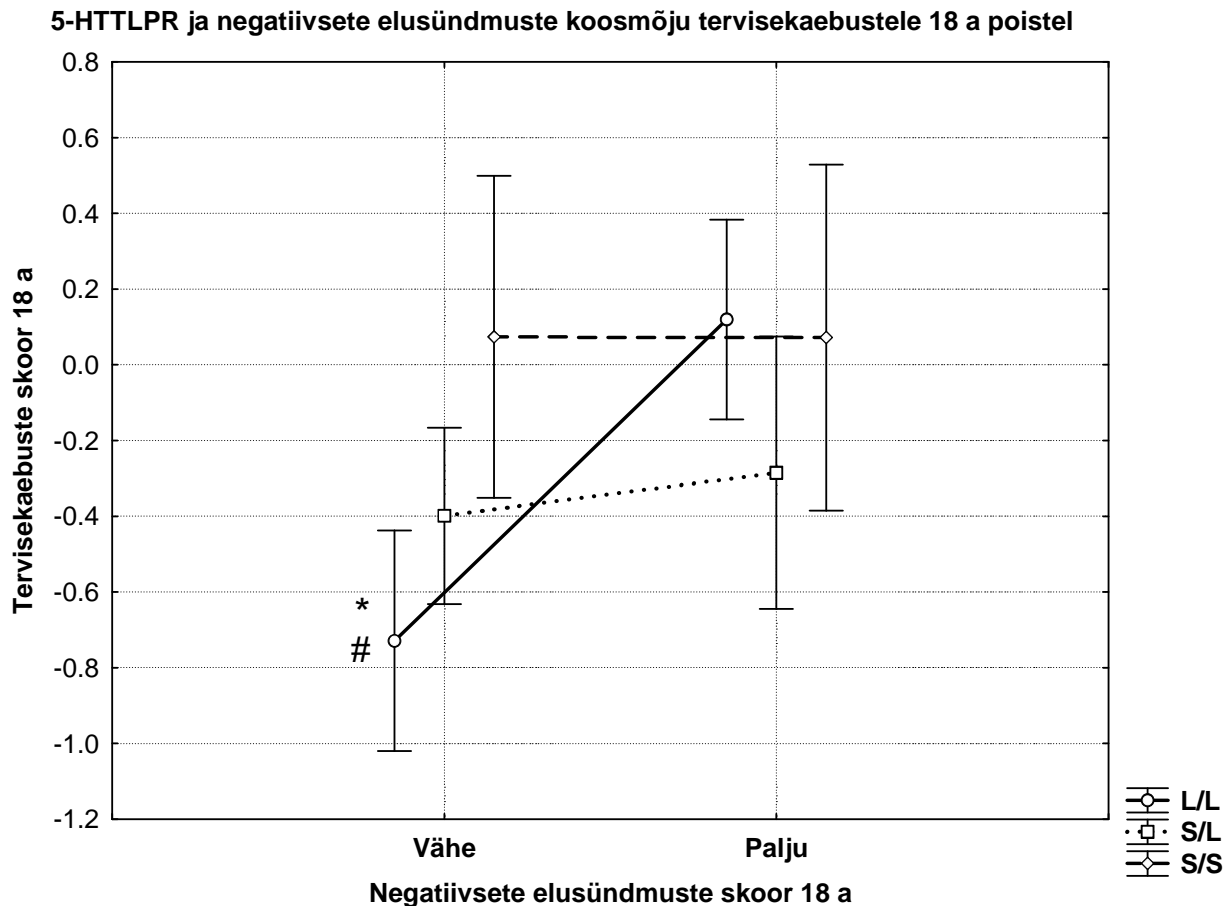
15- ja 18-aastaste laste puhul 5-HTTLPR genotüüp tervisekaebuste märkimisele statistiliselt olulist mõju ei avalda ei poiste [15-aastased $F(2,168)=0.13$; $p=0.87$, 18-aastased $F(2,168)=2.54$; $p=0.08$] ega tüdrukute hulgas [15-aastased $F(2,226)=1.48$; $p=0.22$, 18-aastased $F(2,226)=0.30$; $p=0.74$].

5-HTTLPR genotüübi ja negatiivsete elusündmuste (koos-)mõju tervisekaebustele

15-aastaselt esineb lastel negatiivsete elusündmuste oluline mõju [$F(1,397)=17.61$, $p<0.0001$] tervisekaebuste raporteerimisele, rohkem negatiivseid elusündmusi märkinud kaebavad ka

tervise üle enam. 5-HTTLPR polümorfismi ja elusündmuste koosmõju ei avaldu [$F(2,396)=15.45$, $p=0.16$]. 18-aastaste vastajate hulgas tuleb samuti esile oluline negatiivsete elusündmuste mõju [$F(1,397)=27.15$, $p<0.0001$]. 5-HTTLPR polümorfismi ja elusündmuste koosmõju tervisekaebuste raporteerimisele ei esine [$F(2,396)=1.707$, $p=0.18$].

Sugudevahelisi erinevusi vaadeldes selgub, et tüdrukutel esineb 15-aastaselt negatiivsete elusündmuste oluline mõju [$F(1,227)=17.18$, $p<0.0001$] tervisekaebuste raporteerimisele, need, kes märgivad rohkem negatiivseid elusündmusi, kaebavad ka tervise üle enam. 5-HTTLPR polümorfismi ja elusündmuste oluline koosmõju tervisekaebuste raporteerimisele ei avaldu [$F(2,226)=0.09$, $p=0.91$]. 18-aastaselt esineb negatiivsete elusündmuste oluline mõju tervisekaebuste märkimisele [$F(1, 227)=27.36$, $p<0.0001$], ei esine 5-HTTLPR polümorfismi ja elusündmuste koosmõju tervisekaebuste märkimisele [$F(2,226)=0.12$, $p=0.88$]. Sarnaselt tüdrukutega esineb ka poistel 15-aastaselt negatiivsete elusündmuste oluline mõju tervisekaebuste märkimisele [$F(1,179)=6.46$, $p=0.01$]. Ei ilmne genotüübi ja elusündmuste statistiliselt olulist koosmõju [$F(2,178)=2.75$, $p=0.07$]. 18-aastaselt püsib negatiivsete elusündmuste oluline mõju tervisekaebuste märkimisele [$F(1,179)=4.49$, $p=0.02$] ja kerkib esile 5-HTTLPR genotüübi ja negatiivsete elusündmuste koosmõju [$F(2,178)=4.20$ $p=0.01$] (Joonis 1). Post-hoc test näitab s/s ja s/l genotüüpide olulist erinevust tervisekaebuste märkimise osas, keskmiste tervisekaebuste skooride vaheline erinevus on 0.44 (SD = 0.18, $p = 0.02$). Samuti erinevust s/s ja l/l genotüüpide skooride osas (M = 0.33, SD = 0.18, $p = 0.07$).



Joonis 1. 5-HTTLPR ja negatiivsete elusündmuste koosmõju tervisekaebuste tunnusele 18-aastaste poiste seas. * $p < 0.0005$ erineb l/l genotüüp, palju negatiivseid elusündmuseid, # $p < 0.05$ erineb s/s genotüüp, vähe või palju negatiivseid elusündmuseid.

5-HTTLPR ja peresuhete (koos-)mõju tervisekaebustele

Dispersioonanalüüsi tulemusena avaldub 15-aastaselt nii oluline soojade peresuhete mõju [$F(1,397)=19.42$, $p < 0.0001$] kui ka peres esineva väärkohtlemise mõju [$F(1,397)=28.04$, $p < 0.0001$] tervisekaebuste raporteerimisele. 15-aastaselt ei avaldu peresuhete soojuse kontekstis 5-HTTLPR genotüübi ja soojuse koosmõju [$F(2,396)=1.70$, $p=0.18$] ega 5-HTTLPR genotüübi ja väärkohtlemise koosmõju [$F(2,396)=1.57$, $p=0.21$] tervisekaebuste märkimisele. Võrreldes 15-aastaselt antud vastustega, on soojust mõõtvate küsimuste märkimise osakaal 18-aastaselt kasvanud, väärkohtlemist mõõtvate küsimuste märkimise osakaal on jäänud sarnaseks. Dispersioonanalüüs näitas, et sarnaselt 15-aastaste tulemustega avaldub ka 18-aastaselt oluline soojade peresuhete mõju [$F(1,397)=10.21$, $p=0.002$] ning peres esineva väärkohtlemise mõju [$F(1,397)=16.43$, $p < 0.0001$] tervisekaebuste raporteerimisele. 5-HTTLPR polümorfismi ning soojuse skoori [$F(2,396)=0.03$, $p=0.96$] või

väärkohtlemise skoori [$F(2,396) = 0.81, p = 0.44$] koosmõju tervisekaebuste raporteerimisele ei leitud.

Sugudevahelisi erinevusi vaadeldes selgub, et tüdrukute puhul esineb soojade peresuhete oluline mõju [$F(1,226) = 12.43, p = 0.001$] tervisekaebuste raporteerimisele. 5-HTTLPR polümorfismi ja soojuse skoori oluline koosmõju tervisekaebuste raporteerimisele ei avaldu [$F(2,225) = 0.41, p = 0.66$]. Peresuhetel on tüdrukute tervisekaebuste avaldumisele oluline mõju, need, kelle peres on palju soojust, märgivad tervisekaebusi oluliselt vähem ja need, kelle peres on rohkem väärkohtlemisega seotud olukordi, kurdavad ka tervise üle enam. Väärkohtlemise skoor eraldiseisvana seostub oluliselt tervisekaebuste raporteerimisega [$F(1,226) = 9.76, p = 0.002$], 5-HTTLPR-i ja keskkonna koosmõju [$F(2,225) = 1.78, p = 0.17$] siinkohal ei avaldu. 18-aastaste tüdrukute hulgas on neid, kes märgivad, et nende peres on toetavad ja soojad suhted, mõnevõrra rohkem (vt. tabel 4). 18-aastaselt on tulemused sarnased 15-aastaselt märgituga, peres toimivatest suhtlemis- ja suhtemustritest sõltub tervisekaebuste märkimine [$F(1,226) = 5.48, p = 0.02$], mida paremad suhted, seda vähem tervisekaebusi. 5-HTTLPR polümorfismi ja soojuse skoori koosmõju [$F(2,226) = 0.37, p = 0.68$] tervisekaebuste märkimisele ei avaldu. Tervisekaebuste märkimisega on väärkohtlemise skooril oluline seos [$F(1,227) = 12.88, p < 0.0001$], nii emotsionaalne kui füüsiline vägivald suhetes mõjutavad suurel määral tervisekaebuste raporteerimist. Nii nagu 15-aastaselt, ei avaldu ka selles vanuses 5-HTTLPR-i ja väärkohtlemise skoori koosmõju [$F(2,225) = 0.040, p = 0.96$] tervisekaebustele.

Poiste puhul on tulemused mõnevõrra erinevamad. 15-aastaselt esineb tervisekaebustele oluline mõju peres esineval väärkohtlemisel [$F(1,169) = 3.82, p = 0.05$], soojusel mitte [$F(1,169) = 2.64, p = 0.10$]. 18-aastaselt ei avaldu väärkohtlemise [$F(1,169) = 0.41, p = 0.52$] ega soojade peresuhete mõju [$F(1,169) = 2.12, p = 0.09$] tervisekaebuste märkimisele. 5-HTTLPR-i ja keskkonna koosmõju ei avaldu soojuse [15-aastaselt $F(2,168) = 0.03, p = 0.96$, 18-aastaselt $F(2,168) = 0.87, p = 0.42$] ega väärkohtlemise kontekstis [15-aastaselt $F(2,168) = 1.84, p = 0.10$, 18-aastaselt $F(2,168) = 2.02, p = 0.13$].

Keskkonnategurite mõju tervisekaebustele

Võrdlemaks, kui olulisel määral mõjutavad peresuhetel või negatiivsed elusündmused tervisekaebuste märkimist mõlemas vanuserühmas ja sugude kaupa, võeti esmalt korrelatsioon tervisetunnuse, peresuhete skooride (soojuse ja väärkohtlemise skoor) ning negatiivsete elusündmuste skoori vahel. Kõik tunnused näitasid omavahelist olulist ($p < 0.01$)

korrelatsiooni. Täpsemaks uurimiseks, kumb keskkondlik tegur tervisekaebuste märkimisele olulisemal määral mõju avaldab, kasutati lineaarset regressioonanalüüsi. Tulemustest selgub, et negatiivsed elusündmused mõjutavad mõlemas vanuserühmas ja mõlema soo esindajate puhul oluliselt tervisekaebuste märkimist. Nii 15-aastaste ($\beta=0.351$; $p<0.0001$) kui 18-aastaste ($\beta=0.341$; $p<0.0001$) vanuserühmas esineb oluline seos tervisekaebuste ja negatiivsete elusündmuste vahel. Peresuhete skaala soojuse ja väärkohtlemise alaskooride puhul korrelatsioonanalüüs küll näitab seose olemasolu, kuid oluline mõju ei avaldu [15-aastastel soojus ($\beta=-0.085$; $p<0.14$), väärkohtlemine ($\beta=0.105$; $p<0.11$); 18-aastastel soojus ($\beta=-0.083$; $p<0.16$), väärkohtlemine ($\beta=0.111$; $p<0.16$)]. Sugude kaupa vaadeldes ei erinenud saadud tulemused oluliselt eelpool kirjeldatust (arvulisi näitajaid ei ole eraldi välja toodud).

Oletame, et lapse elus ei ole negatiivseid elusündmusi esinenud ja vaatleme peresuhteid kui võimalikke tervist mõjutavaid faktoreid. Huvipakkuv võib olla asjaolu, et peresuhete alaskaalaid toetus, lähedus, alavääristamine ja vägivald negatiivsetest elusündmustest eraldi vaadates avaldab vägivalda skoor olulist mõju tervisekaebustele nii 15- ($\beta=0.425$; $p<0.0001$) kui 18-aastaste ($\beta=0.278$; $p<0.001$) tüdrukute seas, poiste puhul alaskaalade statistiliselt oluline mõju ei ilmne.

Arutelu

Magistritöö eesmärgiks oli uurida serotoniini transporteri geeni promootorpiirkonna polümorfismi (5-HTTLPR) ja keskkonnastressorite mõju ning nende koosmõju tervisekaebuste raporteerimisele 15- ja 18-aastastel noorukitel. Samuti selgitada, millist laadi stress (peresuhetest ja/või negatiivsetest elusündmustest tingitud ja millised koosmõjus 5-HTTLPR genotüübiga) mõjutab enim tervisekaebuste avaldumist ning uurida poiste ja tüdrukute vahelisi erinevusi.

Töö tulemustest järeldub, et esimene püstitatud hüpotees peab osaliselt paika, nimelt avaldub 5-HTTLPR genotüübi ja keskkonna koosmõju poiste valimi puhul: 18-aastaselt avaldub selgelt nii 5-HTTLPR-i kui negatiivsete elusündmuste eraldiseisev mõju, samuti geeni-keskkonna koosmõju tervisekaebustele. 5-HTTLPR genotüüpide erinevus tuleb esile koosmõjus negatiivsete elusündmustega: s/s genotüüp märgib tervisekaebusi oluliselt enam olenemata negatiivsete elusündmuste rohkusest, l/l genotüüp märgib väheste negatiivsete elusündmuste esinemisel vähe tervisekaebusi, kuid võrreldes teiste genotüüpidega kasvab tervisekaebuste märkimise sagedus oluliselt siis, kui on kogetud palju negatiivseid elusündmusi. Et subjektiivsete tervisekaebuste ja genotüübi koosmõju uurimise eesmärgil tehtud uuringuid ei ole autori parimate teadmiste juures avaldatud, ei saa antud valdkonnas ei toetavaid ega ümberlukkavaid võrdlusuuringuid tuua. Varasemalt on Eesti Laste Isiksuse, Käitumise ja Tervise Uuringu noorema kohordi valimil meessoost isikutel l/l genotüübi tundlikkust stressirikkale keskkonnale oma doktoritöö raames leidnud Kurrikoff (2012).

Kui lähtuda sellest, et lapsed, kes raporteerivad enam tervisekaebusi, on haavatavamad ja tundlikumad, võib leida arvukalt artikleid toetamaks s/s genotüübi haavatavust stressirikastele keskkonnateguritele nii laste (Kaufman jt., 2004) kui täiskasvanute valimis (Caspi jt., 2003, Goldman jt., 2010) ning mõned uuringud toetamaks l/l genotüübi esilekerkimist just siis, kui on kogetud suuremal määral stressi, traumasid, negatiivseid elusündmusi või halbu suhteid perekonnas (Chrobov jt., 2007, Laucht jt., 2009). Magistritöö raames läbi viidud andmeanalüüsi tulemusena ei avaldu tüdrukutel 5-HTTLPR genotüübi mõju ega geeni-keskkonna koosmõju tervisekaebustele, küll aga mõjutavad nende tervist oluliselt nii elusündmused kui ka peresuhted. Negatiivsete elusündmuste ja kehvade peresuhete korral märgitakse enam tervisekaebusi, heade peresuhete korral märgitakse tervisekaebusi vähem. Tulemus on kooskõlas samalaadsete uuringutega (Low jt., 2012; Wiklund jt., 2012) ning

viitab töö alguses püstitatud teise hüpoteesi paikapidavusele: vastusena keskkonnast tulenevale stressile kalduvad tüdrukud tervise üle rohkem kaebama. Saadud tulemust toetab ka Paaveri ja kolleegide (Paaver jt., 2008) samade laste valimit analüüsinud töö, kus leiti peresuhete mõju tüdrukute impulsiivsele käitumisele, madal soojuse skoor peresuhetes seostus s-alleeli kandjatel kõrgemate mõtlematuse, pidurdamatuse ja impulsiivsuse skooridega.

Bioloogilis-hormonaalsetest ja psühhosotsiaalsetest muutustest tingituna psühhosomaatiliste tervisekaebuste raporteerimine teismeliseas kasvab. Kaebuste ilmumine mõjutab nii tervise enesetaju kui ka tervisega seotud hoiakuid ja käitumist hilisemas vanuses (Piko & Noemi 2008). Autori seminaritöös, kuhu olid kaasatud ka 9-aastaste laste tervisekaebuste andmed, tuli välja oluline tõus tervisekaebuste raporteerimises teismeeas (Siilak, 2011). Käesoleva töö tulemused näitavad, et vanuse kasvades kurdavad lapsed (tüdrukud võrreldes poistega oluliselt rohkem) tervise üle enam, peamisteks kaebusteks on peavalu, kurvameelsus, närvilisus ja unehäired. Tulemust toetavad Põhjamaade üleriigilised terviseuringud Norras, Rootsis ja Soomes, mis kirjeldavad psühhosomaatiliste kaebuste esinemist ja tõusu teismeliste hulgas viimase paarikümne aasta jooksul (Bergh jt., 2010; Eriksen & Ursin, 2002; Hagquist 2009; Östberg 2006). 13 – 15 aastased lapsed (Östberg jt., 2006) kaebavad vähemalt korra nädalas enim peavalu, kõhuvalu ja raskusi uinumisega ning need kaebused sagenevad vanuse kasvades. Vanemas teismeeas (16 – 18 aastasel) kaebavad lapsed enim valu, unehäireid, kurvameelsust ja ärevust ning võrreldes poistega esineb tüdrukutel kaebusi kaks kuni kolm korda sagedamini (Wiklund jt., 2012). Saadud tulemused on teadlasi innustanud uurima tervisekaebuste põhjuseid ja võimalikke hilisemaid tagajärgi nii vaimsele kui füüsilisele tervisele ja tervisekäitumisele üldse. Tervisekaebuste avaldumise peamisteks keskkondlikeks mõjutajateks peetakse negatiivseid elusündmusi, peresuhteid ja koolikeskkonda. Nende mõju laste (teismeliste) käitumisele, psüühikale ja tervisele üldisemalt on palju uuritud ning leitud olulisi seoseid lisaks tervisekaebustele ka psüühikahäirete, alkoholi tarbimise ja käitumisprobleemidega (Bouma jt., 2008; Kurrikoff, 2012; Taylor jt., 2006; Young jt., 2012). Cummings ja Davies (1995) on loonud “emotsionaalse turvalisuse teooria”, mis pakub välja, et kui vanemad ei näita akstepteerimist ja heakskiitu oma laste vastu (taolise käitumise peamiseks põhjuseks peetakse vanemate omavahelisi konflikte ja lahutust), tunnevad lapsed ennast emotsionaalselt ebaturvaliselt, väljendades hirmu, kurbust, viha, ärevust, liialdatud tähelepanu nõudmist või soovimatust vanematega suhelda (Alegre & Benson, 2010). Sellisel juhul mobiliseerivad lapsed oma jõuvarud, et turvatunnet taastada, mis omakorda muudab nad haavatavamaks, vähendab nende olemasolevaid ressursse muude raskustega toime tulla ning

tagajärjeks võivad olla kas siis internaliseeritud (tervisekaebused ja meeleoluhäired) või eksternaliseeritud probleemid (käitumisprobleemid, uimastite tarvitamine ja koolikohustuse mitteäitmine) (Cummings & Davies, 1995). Antud töö negatiivsete elusündmuste skaalal märkisid lapsed enim vanemate lahtust. Erinevad uuringud toetavad saadud tulemust ja toovad peamiseks emotsionaalse ebakindluse põhjustajaks vanemate probleemsed abielulised suhted - vanemate lahtus on üks kaalukamaid laste (psüühiliste-) tervisekaebuste tekkimise soodustajaid (Amato 1994; Robbers jt., 2012). Sellises olukorras lapsed on omamoodi sundseisus – nad ei saa olukorrast lahkuda ning neil puudub toimuva üle kontrollitunne. Seetõttu on nad aga haavatavamad ning keskkonnamõjudele veelgi vastuvõtlikumad. Negatiivseid elusündmusi kogunud lapsed, kellel on kõrge kognitiivne haavatavus, mis hõlmab nii düsfunktsionaalseid hoiakuid, kalduvust rumineerida ja teha negatiivseid järeldusi, märgivad samuti enam tervisekaebusi (Eriksen & Ursin, 2002; Low jt., 2012), depressiivseid sümptome ning omavad kõrgemat riski haigestuda depressiooni (Young jt., 2012) või muudesse lühi- või pikaajalistesse haigustesse (Eriksen & Ursin, 2002). Teatud määral tervisekaebuste loetelu ja depressiivsusele viitav sümptomaatika kattuvad (väsimus, unehäired, närvilisus ja halb tuju), kuid teadusartiklites kajastatavates uuringutes vaadeldakse neid eraldi. Arengulise psühhopatoloogia perspektiivist võetuna võib teatav komorbiidsus somaatiliste kaebuste ja teiste psühholoogiliste häiretega olla osaliselt seletatav riskifaktoritega nagu negatiivsed emotsioonid, kehv emotsioonide regulatsioon ja raskused tunnete väljendamisel (Gilleland jt., 2009), mis omakorda ühest küljest viitab oskamatusse oma emotsioone efektiivselt eksternaliseerida, teisalt kognitiivsele haavatavusele. Kui töö tulemuste põhjal analüüsida, kuivõrd saab tervisekaebusi ette ennustada negatiivsete elusündmuste skoorist, siis võib negatiivseid elusündmusi pidada oluliseks võimalikuks tervisekaebuste prediktoriks. Tervisekaebuste raporteerimist mõjutavad ka peresuhted, kuid võrreldes negatiivsete elusündmuste mõjuga mitte nii suurel määral. Peresuhteid negatiivsetest elusündmustest eraldi vaadates omavad head suhted tüdrukute puhul tervisele teatud kaitsvat mõju, alavääristamise ja vägivaldailmingute puhul esineb ka tervisekaebusi rohkem. Poiste puhul ilmneb 15-aastaselt ainult halbade peresuhte mõju tervisele, hilisemas vanuses mõju enam ei avaldu. Seda võib põhjendada tüdrukute ja poiste erinevate stressiga toimetulekumehhanismidega, nimelt on Low ja kolleegid (2012) leidnud, et tüdrukud kalduvad stressi korral rohkem rumineerima ja emotsioonidega tegelema, poisid on aga pigem lahenduse leidmisele orienteeritud.

5-HTTLPR genotüübi mõju ning 5-HTTLPR-i ja keskkonna koosmõju tervisekaebustele ei

ole autori parimate teadmiste juures varasemalt uuritud. On mõõdetud tervisekaebuste esinemist, sagedust, vaadeldud sugude kaupa ning otsitud ja leitud võimalikke põhjuseid. Mitmed uurijad on seisukohal, et seosed 5-HTTLPR genotüübi ja keskkonna vahel avalduvad juhul, kui vägivallast ja alavääristamisest kantud peresuhted esinevad enne 11. eluaastat (Caspi jt., 2002; Kim-Cohen jt., 2006). Samuti peetakse negatiivsete elusündmuste kohta parimaks andmete kogumise viisiks intervjuud (Caspi jt., 2012). Antud töös kasutatud peresuhete küsimustiku andmestikus ei olnud piiritletud ajavahemikku, mille kohta lapsed vastuseid andma pidid, negatiivsete elusündmuste skaala täideti samuti kirjalikult, mis võib saadud tulemusi mõjutada, kuid hetkel on tegemist vaid oletusega ning ettepanekuid saab arvesse võtta edasisi uuringuid planeerides.

Tänu sõnad:

Täna Eesti Laste Isiksuse- Käitumise- ja Terviseuuringust osavõtnud lapsi ja nende vanemaid ning ELIKTU uuringumeeskonda. Täna oma juhendajat Evelyn Kiivet abivalmi ja oskusliku juhendamise, kiire reageerimise, asjalike paranduste ning soovitude eest. Täna oma perekonda kannatlikkuse ja toetuse eest.

Viited

- Aasvee, K., Poolakese, A., Minossenko, A., Kurbatova, A. (2007). *EESTI KOOLIÕPILASTE TERVISEKÄITUMISE UURING 2005/2006 õppeaasta*, Tervise Arengu Instituut.
- Aasvee, K., Eha, M., Härm, T., Liiv, K., Oja, L., Tael, M. (2011). *EESTI KOOLIÕPILASTE TERVISEKÄITUMISE UURING 2009/2010 õppeaasta*, Tervise Arengu Instituut.
- Ackard, D.,M., Neumark-Sztainer, D., Story, M., Perry, C. (2006). Parent-child connectedness and behavioral and emotional health among adolescents. *American Journal of Preventive Medicine*, 30(1), 59-66.
- Amato, P.R. (1994). Life-span adjustment of children to their parents' divorce. *Future Child* 4, 143-164.
- Armbruster, D., Moser, D. A., Strobel, A., Hensch, T., Kirschbaum, C., Lesch, K. P., Brocke, B. (2009). Serotonin transporter gene variation and stressful life events impact processing of fear and anxiety. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(3), 393-401.
- Berntsson, L.T., Köhler, L., Gustafsson J.-E., (2001) Psychosomatic complaints in school-children: a Nordic comparison. *Scandinavian Journal of Public Health*, 29, 44-54.
- Brolin Låftman, S, Östberg, V., 2006. The pros and cons of social relations: An analysis of adolescents' health complaints. *Social Science & Medicine*, 63, 611 – 623.
- Campo, A.T., Rohner R.P. (1992). Relationships between perceived parental acceptance-rejection, psychological adjustment, and substance abuse among young adults. *Child Abuse and Neglect*, 16, 429-440.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I.W., Taylor, A., Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., Moffitt, T. E. (2010). Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *American Journal of Psychiatry*, 167, 509–527.

- Chrobov, V. M., Lobos, E. A., Todorov, A. A. (2007). Relationship of 5-HTTLPR genotypes and depression risk in the presence of trauma in a female twin sample. *American Journal of Medical Genetics part B Neuropsychiatric Genetics*, 144B, 830 – 833.
- Crockenberg, S. C., Leerkes E.M. (2003). Parental acceptance, postpartum depression, and maternal sensitivity: mediating and moderating processes. *Journal of Family Psychology*, 17, 80-93.
- Due, P., et al. (2005). Bullying and symptoms among schoolaged children: International comparative cross sectional study in 28 countries. *European Journal of Public Health*, 15(2), 128 – 132.
- Eriksen, H. R., Ursin, H. (2002). Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *Journal of Psychosomatic Research*, 56, 445–448.
- Goldman, N., Gleib, D., A., Lin, Y.-H., M.P.H., Weinstein, M. (2010). The Serotonin Transporter Polymorphism (5-HTTLPR): Allelic Variation and Links with Depressive Symptoms. *Depression Anxiety*, 27, 260–269.
- Gilbert, R., Kemp, A., Thoburn, J., Sidebotham, P., Radford, L., Glaser, D., Macmillan, H. L. (2009). Recognising and responding to child maltreatment. *Lancet*, 373, 167–180.
- Gilleland, J., Suveg, C., Jacob, M. L., Thomassin, K. (2009). Understanding the medically unexplained: emotional and familial influences on children's somatic functioning. *Child: health, care and development*, 10, 1365-2214.
- Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M.F., Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297 (5580), 400-403.
- Harro, M., Eensoo, D., Kiive, E., Merenäkk, L., Alep, J., Oreland, L., & Harro, J. (2001). Platelet monoamine oxidase in healthy 9- and 15-years old children: the effect of gender, smoking and puberty. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25, 1497-1511.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Seemann, M., Bengel, D., Balling, U., Riederer, P., Lesch, K.P. (1995). Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *Journal of Neural Transmission*, 102, 247-254.
- Karg, K., Burmeister, M., Shedden, K., Sen, S. (2011) The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited. Evidence of Genetic Moderation. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5), 444-454.

- Kaufman, J., Yang, B.-Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H., Gelernter, J. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 101*, 17316 – 17321.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I., W., Moffitt, T., E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene–environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry, 11*, 903–913.
- Kurrikoff, T. (2012). Interpersonal relationships and behaviour: moderation by functional gene variants. Doktoritöö. Department of Psychology, University of Tartu, Estonia.
- Laucht, M., Treutlein, J., Blomeyer, D., Buchmann, A. F., Schmid, B., Becker, K., Zimmermann, U. S., Schmidt, M. H., Esser, G., Rietschel, M., Banaschewski, T. (2009). Interaction between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and environmental adversity for mood and anxiety psychopathology: evidence from a high-risk community sample of young adults. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 12*, 737-747.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D.H., Murphy, D.L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science, 274*, 1527–1531.
- Lotrich, F.E., Pollock, B.G. (2004). Meta-analysis of serotonin transporter polymorphisms and affective disorders. *Psychiatric Genetics, 14*, 121-129.
- Low, N., Dugas, E., O'Loughlin, E., Rodriguez, D., Contreras, G., Chaiton, M., O'Loughlin, J. (2012). Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents. *BMC Psychiatry 12*, 116.
- McCrory, E., De Brito, S. A., Viding, E. (2011). The Impact of Childhood Maltreatment: A Review of Neurobiological and Genetic Factors. *Front Psychiatry, 2*, 48.
- Munafò, M.R., Durrant, C., Lewis, G., Lewis, J. (2009). Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biological Psychiatry, 65*, 211–219.
- Nygren, K., Bergström, E., Janlert, U., Nygren, L. (2012). Parents matter – but relations to parents do not explain gender differences in self-reported health in adolescents. *Scandinavian Journal of Caring Science, 26*(4), 643-53.
- Paaver, M., Nordquist, N., Harro, M., Oreland, L., Harro, J. (2007). Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing. *Psychopharmacology, 194*, 545-554.

- Paaver, M., Kurrikoff, T., Nordquist, N., Orelund, L., Harro, J. (2008). The effect of 5-HTT promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 1263-1268.
- Parmar, P., Rohner, P., R (2005) Relations Among Spouse Acceptance, Remembered Parental Acceptance in Childhood, and Psychological Adjustment Among Married Adults in India. *Journal of the Society for Psychological Anthropology*, 33, 402-413.
- Pikó, B., Noémi, K. (2008). Psychosomatic symptom formation as a health status indicator in early adolescence: behavioral epidemiologic analysis. *Journal of Affective Disorders*, 111, 1-12.
- Rhee, H., Holditch-Davis, D., Miles, MS. (2005). Patterns of physical symptoms and relationships with psychosocial factors in adolescents. *Psychosomatic Medicine*, 67, 1006–1012.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K.Y., Eaves, L., Hoh, J., Griem, A., Kovacs, M., Ott, J., Merikangas, K.R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*, 301, 2462-2471.
- Robbers, S., van Oort, F., Huizink, A., Verhulst, F., van Beijsterveldt, C., Boomsma, D., Bartels, M. (2012). Childhood problem behavior and parental divorce: evidence for gene-environment interaction. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47, 1539-1548.
- Rohner, R., P., Khaleque, A., Cournoyer, D., E. (2005). Parental Acceptance-Rejection: Theory, Methods, Cross-Cultural Evidence, and Implications. *Journal of the Society for Psychological Anthropology*, 33, 299-334.
- Sarafino, E. (1998). *Health Psychology. Biopsychosocial Interactions (3rd ed)*. John Wiley & Sons.
- Schraml, K., Perski, A., Grossi, G., Simonsson-Sarnecki, M. (2011). Stress symptoms among adolescents: the role of subjective psychosocial conditions, lifestyle, and self-esteem. *Journal of Adolescence*, 34, 987 – 996.
- Siilak, K. (2011). Laste ja noorukite tervisekaebuste seos koolirahuloluga. Seminaritöö Tartu Ülikooli psühholoogia osakonnas.
- Singh, H., Soni, P. K., Gill, P. J. S., Kaur, L. (1991). Stressful family life events and nonspecific somatic complaints in schoolchildren. *Indian Pediatrics*, 28, 1483 - 1487.

- Taylor, S. E., Way, B. M., Welch, W.T., Hilmert, C. J., Lehman, B.J., Eisenberger, N.I. (2006). Early family environment, current adversity, the serotonin transporter promoter polymorphism, and depressive symptomatology. *Biological Psychiatry*, 60, 671-676.
- Tomson, K., Merenäkk, L., Loit, H.-M., Mäestu, J., Harro, J. (2012). The relationship between serotonin transporter gene promoter polymorphism and serum lipid levels at young age in a longitudinal population-representative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(8), 1857- 1862.
- Östberg, V., Alfven, G., Hjern, A. (2006). Living Conditions and psychosomatic complaints in Swedish Schoolchildren. *Acta Paediatrica*, 95, 929 – 934.
- Wiklund, M., Malmgren-Olsson, E.-B., Öhman, A., Bergström, E., Fjellman-Wiklund, A. (2012). Subjective health complaints in older adolescents are related to perceived stress, anxiety and gender – a cross-sectional school study in Northern Sweden. *BMC Public Health*, 12, 993.
- Young, C. C., LaMontagne, L. L., Dietrich, M.S., Wells, N. (2012). Cognitive vulnerabilities, negative life events, and depressive symptoms in young adolescents. *Archives of Psychiatric Nursing*, 26, 9-20.

Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Katrin Tint