

**Tartu Ülikool**

**PeremeditSiini ja rahvatervishoiu instituut**

**LOOTE VÄÄRARENDITE LEVIMUS EESTIS 2020:  
REGISTRIPÕHINE UURING**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Kelli Põder**

**Juhendajad: Kristiina Rull, MD, PhD, SA Tartu Ülikooli Kliinikum,  
vanemarst-õppejõud; Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini  
instituut, bio- ja siirdemeditSiini instituut, sünnitusabi,  
günekoloogia ja geneetika kaasprofessor**

**Katrin Lang, MD, PhD, Tartu Ülikooli peremeditSiini ja  
rahvatervishoiu instituut, kaasprofessor**

**Tartu 2022**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 26.05.2022 lubada väitekirj terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Heili Varendi, MD, PhD, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, vanemarst-õppejõud

Kaitsmine: 08.06.2022

## Sisukord

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Kasutatud lühendid .....                                            | 5  |
| Lühikokkuvõte.....                                                  | 6  |
| 1. Sissejuhatus .....                                               | 7  |
| 2. Kirjanduse ülevaade .....                                        | 9  |
| 2.1 Mõisted .....                                                   | 9  |
| 2.2 Kaasasündinud väärarendite olemus.....                          | 10 |
| 2.3 Väärarendite riskitegurid ja tekkemehhanism .....               | 12 |
| 2.3.1 Toimimise aeg .....                                           | 12 |
| 2.3.2 Füüsilised ja muud tegurid.....                               | 13 |
| 2.3.3 Ravimid .....                                                 | 14 |
| 2.4 Kaasasündinud väärarendite levimus.....                         | 15 |
| 2.4.1 Levimuse hindamise meetodid .....                             | 15 |
| 2.4.2 Sagedasemad väärarendid.....                                  | 16 |
| 2.4.3 Registrid .....                                               | 17 |
| 2.5 Kaasasündinud väärarendid rahvatervishoiu seisukohalt .....     | 19 |
| 2.6 Sünnieelne diagnostika .....                                    | 20 |
| 2.6.1 Sünnieelse diagnostika meetodid.....                          | 20 |
| 2.6.2 Sünnieelne diagnostika Eestis .....                           | 21 |
| 3. Eesmärgid .....                                                  | 23 |
| 4. Materjal ja metoodika.....                                       | 24 |
| 4.1 Andmete kogumine ja valim.....                                  | 24 |
| 4.1.1 Andmete jaotus ning valimi koostamise ajaline määratlus ..... | 27 |
| 4.2 Andmete töötlemine.....                                         | 28 |
| 4.2.1 Andmete lahknemisel tekkinud olukordade käsitlemine .....     | 29 |
| 4.2.2 Erijuhtude käsitlemine .....                                  | 30 |
| 4.3 Andmeanalüüs levimuse hindamiseks .....                         | 31 |
| 5. Tulemused .....                                                  | 33 |
| 5.1 Ultrahelis potentsiaalselt avastatavad väärarendid .....        | 33 |
| 5.1.1 Lihasluukonna anomaaliad .....                                | 37 |
| 5.1.2 Närvisüsteemi anomaaliad.....                                 | 39 |
| 5.1.3 Vereringeelundite anomaaliad.....                             | 40 |
| 5.1.4 Hingamissüsteemi anomaaliad .....                             | 42 |
| 5.1.5 Seedesüsteemi anomaaliad .....                                | 42 |

|       |                                                                                  |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1.6 | Erituselundkonna anomaaliad .....                                                | 44 |
| 5.1.7 | Suguelundkonna anomaaliad .....                                                  | 45 |
| 5.1.8 | Mitut elundkonda haaravad ja kombineeritud vääraendid.....                       | 45 |
| 5.1.9 | Kromosoomianomaaliad .....                                                       | 46 |
| 5.2   | Raseduse lõpe vääraendi korral.....                                              | 47 |
| 5.3   | Sünnijärgselt avastatavad vääraendid .....                                       | 48 |
| 5.4   | Perinataalperioodi infektsioonidest ning alkoholist põhjustatud kahjustused..... | 51 |
| 6.    | Arutelu .....                                                                    | 52 |
| 7.    | Järeldused.....                                                                  | 57 |
| 8.    | Kasutatud kirjandus.....                                                         | 58 |
|       | <i>Summary</i> .....                                                             | 61 |
|       | Tänuavaldus .....                                                                | 63 |
|       | <i>Curriculum vitae</i> .....                                                    | 64 |
|       | Lisad.....                                                                       | 65 |
|       | Lisa 1. Ultraheliuuringul sünnieelselt diagnoositavad loote vääraendid .....     | 65 |

## Kasutatud lühendid

|         |                                                                                                                                                                     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CI      | usaldusvahemik (ingl <i>confidence interval</i> )                                                                                                                   |
| ECDC    | Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus (ingl <i>The European Centre for Disease Prevention and Control</i> )                                                   |
| HK      | Eesti Haigekassa                                                                                                                                                    |
| EUROCAT | Euroopa kaasasündinud anomaaliate registrite võrgustik (ingl <i>European Platform on Rare Disease Registration</i> )                                                |
| MGDb    | Modelli kaasasündinud väärarendite ja geneetiliste haiguste ülemaailmne andmebaas (ingl <i>The Modell Global Database of Congenital Disorders</i> )                 |
| NCARDS  | riiklik kaasasündinud anomaaliate ja haruldaste haiguste registreerimise teenistus (ingl <i>National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service</i> ) |
| NIPT    | mitteinvasiivne sünnieelne test (ingl <i>noninvasive prenatal test</i> )                                                                                            |
| NT      | kuklapiirkonna läbikumavus (ingl <i>nuchal translucency</i> )                                                                                                       |
| RHK-10  | rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon, 10. versioon                                                                                                              |
| EMSR    | Eesti Meditsiiniline Sünniregister                                                                                                                                  |
| UH      | ultraheli                                                                                                                                                           |
| WHO     | Maailma Terviseorganisatsioon (ingl <i>World Health Organization</i> )                                                                                              |

## Lühikokkuvõte

Kaasasündinud väärarendid on raseduse ajal esinevad struktuursed või funktsionaalsed anomaaliad loote arengus, mis võivad ilmneda enne sündi, sünnimomendil või imikueas. Mitmed väärarendid võivad põhjustada loote hukkumist raseduse ajal või olla põhjuseks raseduse katkestamiseks meditsiinilistel näidustustel. Sünnidefektide epidemioloogilistel uuringutel on oluline mõju rahvatervishoiule.

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli kirjeldada väärarendite ja kromosoomianomaaliate levimust aastal 2020. Eelkõige keskenduti ultrahelis potentsiaalselt avastavate ehk raskete väärarendite levimuse hindamisele, sest need mõjutavad lapse elu ja tervist kõige suuremal määral. Tulenevalt magistritöö eesmärgist kirjeldati, kui palju sündis Eestis aastal 2020 väärarendiga lapsi, milline oli erinevaid organsüsteeme haaravate kaasasündinud väärarendite levimus sündinud laste ja meditsiinilisel põhjusel katkestatud raseduste hulgas ning hinnati raseduse lõpet erinevate organsüsteemi kaasasündinud väärarendite korral. Lisaks kirjeldati kromosoomianomaaliate ja haigusseoseliste geenivariantide esinemist nii väärarenditega sündinud laste kui meditsiinilisel näidustusel katkestatud raseduste hulgas. Levimuse hindamiseks esitati andmepäringud Eesti Haigekassa andmebaasi ja Raseduse Infosüsteemi. Erinevatest allikatest saadud andmed lingiti ja ilmnunud lahknevuste korral teostati täiendav päring haiglate infosüsteemidesse. Analüüsi meetoditena kasutati kirjeldavaid sagedustabeleid. Töö tulemusena on esitatud kaasasündinud väärarendite absoluutarvud ja levimuse protsendid koos 95% usaldusvahemikuga (CI).

Töö tulemustes selgus, et aastal 2020 Eestis sündinud 13 073-st lapsest esines sünnieelselt ultrahelis potentsiaalselt avastatavaid väärarendeid 3,0%-l. Sündinud laste ja meditsiinilisel põhjusel katkestatud raseduste hulgas esines kõige rohkem vereringesüsteemi kaasasündinud anomaaliaid (1,6%), neile järgnesid lihasluukonna anomaaliad (0,8%), erituselundkonna väärarendid (0,7%), seedeelundkonna anomaaliad (0,3%), närvisüsteemi anomaaliad (0,2%) ning hingamissüsteemi anomaaliad (0,08%). Kromosoomianomaaliate ning närvisüsteemi kaasasündinud väärarendite korral oli oluliselt rohkem raseduse katkestamisi kui muude elundkondade väärarendite puhul. Enamike vereringesüsteemi, lihasluukonda, eritus-, seede- ja hingamiselundkonda haaravate kaasasündinud väärarendite puhul olid ülekaalus sünnid.

# 1. Sissejuhatus

Kaasasündinud väärarendid on raseduse ajal esinevad struktuursed või funktsionaalseid anomaaliad loote arengus, mis võivad ilmnedagi enne sündi, sünnimomendil või imikueas. Väärarendid võivad põhjustada ka loote hukkumist raseduse ajal või olla raseduse meditsiinilise katkestamise põhjuseks. Väärarendite raskusastmed võivad olla väga erinevad. Anomaaliad, mis ei ole eluks sobivad (nt anentsefaalia) või mis olulisel määral halvendavad sündiva lapse tervist ja vajavad meditsiinilist sekkumist vastsündinu või imikueas, võib liigitada raskete väärarendite hulka. Enamik raskematest väärarenditest on sünnieelselt potentsiaalselt avastatavad. Väärarendite ja kromosoomianomaalide avastamiseks teostatakse raseduse ajal UH-uuringuid, ema vereseerumi põhiseid sõeluuringuid ja vajadusel invasiivseid uuringuid. Uuringute eesmärgiks on pakkuda perele võimalust otsustada raseduse jätkamise või katkestamise üle. (1)

Kergemate väärarendite alla kuuluvad väärarendid, millel on vähene või kaudne mõju lapse tervisele ning elukvaliteedile (nt lisasõrmed). Enamasti avastatakse kergemad väärarendid alles sünnijärgselt. (1)

Hinnanguliselt 2–3%-l loodetest esineb raske arenguanomaalia, sinna hulka kuuluvad loote väärarendid, kromosoomianomaaliad ja monogeensed haigused. Maailmas sureb igal aastal umbes 295 000 vastsündinut esimese 28 päeva jooksul peale sündi kaasasündinud väärarendite tõttu (2, 3). On teada mitmed geneetilised, keskkonnaalased ja muud riskitegurid, mis võivad väärarendi tekkeriski tõsta. Lisaks haigustele võivad loote väärarenguid põhjustada erinevad teratogeensed ained, mis on enamikel juhtudel ohtlikumad raseduse esimesel trimestril ehk organogeneesi ajal. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel ei ole võimalik pooltel juhtudel kaasasündinud anomaaliaid kindla tekkepõhjusega seostada (3).

Lapsevanemate vanuse tõustes ning kaasuvate krooniliste haiguste sagedasema esinemise tõttu suureneb märgatavalt ka väärarendite ning geneetiliste haiguste tekkerisk (4). Arenguhäire võib olla tingitud kromosoomianomaaliatest ja haigusseoselistest geenimutatsioonidest. Viimased võivad päranduda edasi vanematelt lootele, tekkida iseeneslikult uusmutatsioonina või olla tingitud embrüo väga varases arengujärgus tekkinud veast (3). Sünnieelne diagnostika võimaldab juba sünnieelselt avastada, kas oodataval lapsel on arengurike, kromosoomianomaalia või monogeenne haigus. Kasutada saab invasiivseid kui ka mitteinvasiivseid meetodeid (4). 80% kromosoomianomaaliaga looteid avastatakse esimese trimestri kombineeritud sõeluuringuga. II trimestri ultraheli uuring võimaldab avastada loote raskeid väärareneid (5).

Euroopas kogub ning koondab informatsiooni kaasasündinud väärarendite kohta Euroopa arenguanomaalia järelvalve organisatsioon ehk EUROCAT, mis hõlmab ligi 1,5 miljonit sündi 21 erinevas Euroopa riigis. (6)

Rahvatervishoiu seisukohalt annab uurimistöö põhjaliku ülevaate väärarendite levimusest Eestis aastal 2020 sündinud laste ja üle 12. rasedusnädala kestnud raseduste korral. Seni on väärarendite levimuse hindamisel kasutatud teiste maade andmeid, Eesti kohta süstemaatiliselt kogutud andmed ei ole. Saadud andmed võimaldavad senisest paremini planeerida sünnieelse diagnostika meetodite kasutamist ja vajadust. Ühe töö tulemusena tuuakse välja ka kitsaskohad praeguses väärarendite registreerimise korralduses ja ettepanekud andmete kogumise parandamiseks.



## 2. Kirjanduse ülevaade

### 2.1 Mõisted

**Amniotsentees** – protseduur, mille käigus võetakse ultraheli kontrolli all läbi kõhuesseina emakaõõnest amnionivedelikku (7).

**Kaasasündinud väärarend** – kaasasündinud võimalikud patoloogilised seisundid, mis on tekkinud enne sündi. Olenemata sellest, kas need ilmnevad sünnil või hilisemas elus, võivad põhjustada ka loote hukkumist või olla meditsiinilise raseduse katkestamise põhjuseks (8). Siia hulka liigitatakse mõnedes allikates (sh EUROCAT andmebaasis) lisaks väärarenditele ka loote haigused ja kromosoomianomaaliad.

**Koorionbiopsia** – ultraheli kontrolli all teostatav invasiivne protseduur, mille käigus võetakse koorionist ehk arenevast platsentast biopsia ehk proovitükk (7).

**Kromosoomianomaalia** – häire, mille puhul on toimunud morfoloogilised või arvulised muutused ühes või mitmes kromosoomis (9).

**Levimus** – juhtude esinemine kindlaksmääratud rahvastikus (10).

**Neonataalperiood** – periood alates sünnist kuni 28 päeva pärast sündi, vastsündinu surmajuhtumid jaotuvad veel omakorda varajasteks vastsündinu surmadeks (0.–7. elupäev) ning hilisteks vastsündinu surmadeks (8.–27. elupäev) (11).

**Perinataalperiood** – periood, mis algab 22. rasedusnädalal (154 päeva) ning lõpeb 7 päeva pärast sündi (11).

**Riskitegur** – tunnus või ekspositsioon, mis soodustab ebasoodsa tulemi tõenäosust (10).

**Sõeluuring** – test, mille eesmärgiks on välja selgitada kõikide rasedate hulgast riskirühm, kellel on suur risk sünnitada kromosoomihaiguse või kaasasündinud väärarendiga laps (12).

**Sünnieelne diagnostika** – uuringud, mida tehakse embrüo või loote geneetiliste haiguste spetsiifiliste ja üldiste aspektide hindamiseks (12).

**Sünnieelselt mitteavastatavad ehk sünnijärgselt avastatavad väärarendid** – enamus juhtudel on tegemist kergemate väärarenditega, mis ei põhjusta muutusi lapse elukvaliteedis (8).

**Sünnieelselt potentsiaalselt avastatavad väärarendid** – enamus juhtudel on tegemist raske väärarendiga (8).

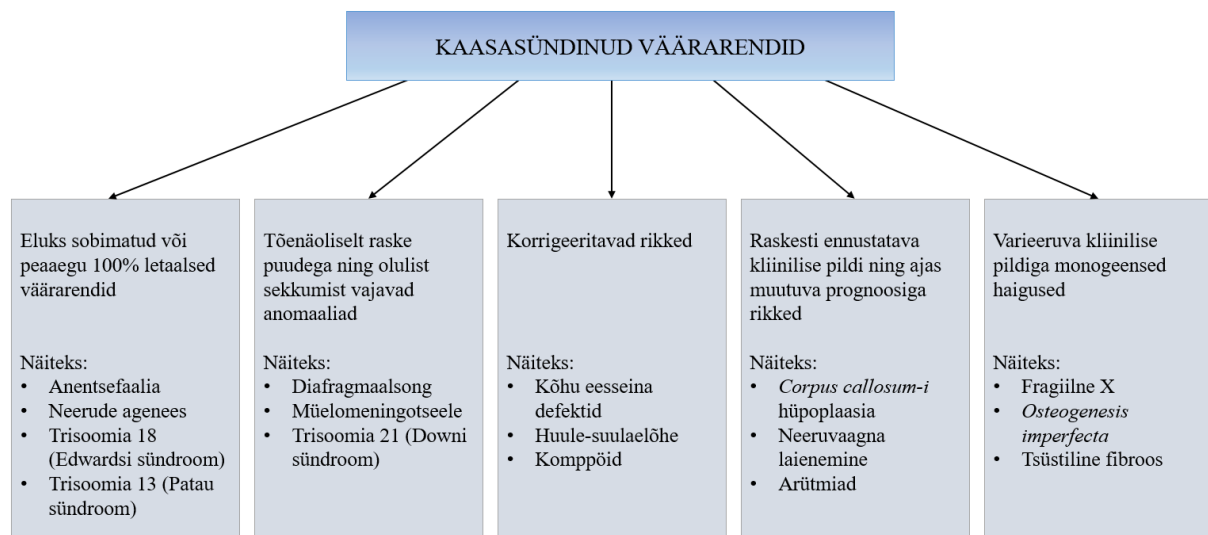
## 2.2 Kaasasündinud väärarendite olemus

Kaasasündinud väärarendid on raseduse ajal esinevad struktuursed või funktsionaalsed anomaaliad loote arengus, mis võivad ilmned enne sündi, sünni momendil või hoopis imikueas. Kaasasündinud väärarendeid nimetatakse ka sünnidefektideks. Osa väärarendeid on võimalik diagnoosida sünnieelselt ehk prenataalselt, kuid teisi alles sünnihetkel või mitme kuu jooksul pärast sündi (nt kuulmishäireid). (3)

Kaasasündinud väärarendid võivad põhjustada nii füüsilisi kui ka vaimseid probleeme ning vastavalt raskusastmele varieeruvad nad kergetest kuni raskete väärarenditeni (13). Anomaaliaid, mis võivad mõjutada sündiva lapse eeldatavat eluiga või tervislikku seisundit, liigitatakse raskete väärarendite alla. Enamikel juhtudel on raskemad väärarendid sünnieelselt potentsiaalselt avastatavad. Mitmed rasked sünnidefektid on eluks sobimatud (nt anentsefaalia ehk aju puudumine, neerude agenees või puudumine). Sünnijärgselt avastatavate ehk kergemate väärarendite alla kuuluvad anomaaliad, millel on vähene või kaudne mõju lapse tervisele ning elukvaliteedile (nt lisasõrmed) (1).

Teatud kaasasündinud väärarendeid on võimalik ravida kirurgiliste või medikamentoosete vahenditega ning osadel juhtudel võivad lapsed elada hiljem täisväärtuslikku elu. Näiteks gastroskiisi kirurgilise korrigeerimise järgselt võib olla lapse tervislik seisund hilisemas elus hea (1). Väärarendite liigitamine nende raskuse järgi on keerukas, sest sama väärarend võib olla erineval määral väljendunud. Siiski võib kliinilises praktikas väärarendeid liigitada nende prognoosi järgi (vt joonis 1). Geneetilised sünnidefektid võib jaotada omakorda kolme alakategooriasse – kromosoomianomaaliad, ühe geeni defektid ehk monogeensed haigusseoselised variandid ning oligogeensed haigused, mille korral on haiguse avaldumiseks vaja mitme geenivariandi koosmõju (14).

Mõnedel juhtudel ei pruugi väärarend põhjustada vajadust kirurgiliseks sekkumiseks või raviks, kuid nende avastamine ja detailne kirjeldamine võib olla abiks mõne teise sündroomi diagnoosimisel, näiteks kromosoomianomaalia või geneetilise sündroomi puhul (15). Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse (ECDC) andmetel sünnib Ameerika Ühendriikides 1 laps 33-st väärarenguga (4).



**Joonis 1.** Kaasasündinud väärendid prognoosi ja kliinilise tähenduse järgi (1), modifitseeritud skeem.

Kaasasündinud anomaaliad on märkimisväärselt kõrge surma ja puude põhjustajaks imikute seas just madala sissetulekuga riikides. Hinnanguliselt 95%-l surnud lastest on esinenud kaasasündinud väärend. See võib olla seletatav asjaoluga, et madalama sissetulekuga riikides on naistel suurenenud kokkupuude haigustekitajate ja riskiteguritega nagu alkohol või tubakas. Samuti on neil kehvem juurdepääs tervishoiule ja sõeluuringutele. (3, 16)

Kaasasündinud sünnidefektid ja enneaegne sünnitus on tihtipeale omavahel seotud ning kombineeritult omavad olulist rolli vastsündinute suremuses ja haigestumuses ülemaailmselt. Enneaegsus ei põhjusta ise väärendi teket, kuid väärendi olemasolu võib põhjustada enneaegsust. Mitmed väärendid vajavad meditsiinilise sekkumisena enneaegset raseduse lõpetamist ja olla iatrogenne enneaegsuse põhjuseks. (17)

Kaasasündinud väärendid on terviseprobleem, mis toob endaga kaasa suuri ravikulusid ning võib perekonnale olla suureks rahaliseks ning moraalseks koormaks. Mõned väärenduga sündinud lapsed vajavad pärast sündi ellujäämiseks kohest kirurgilist väärendu korrigeerimist (nt trahheoösofageaalse fistli, omfalotseele, südamerikete korrigeerimine). Kaasasündinud väärendiga lapsed nõuavad suurt ressurside eraldamist, mitte vaid esmaseks raviks, aga ka pikaajaliseks jälgimiseks. (18, 19)

## 2.3 Väärarendite riskitegurid ja tekkemehhanism

Kaasasündinud väärarend tekib loote üsasisese arengu käigus. On teada mitmeid riskitegureid, mis võivad väärarendite teket põhjustada. (2, 3)

Teatud sünnidefektide geneetiline põhjus on teada, teiste puhul võib seostada kaasasündinud väärarendite teket teratogeense aine toimimisega loote arengu käigus. Paljudel juhtudel on tegemist siiski mitmete tegurite koostoimiga ning ligikaudu poolte sünnidefektide põhjus on teadmata (20). Üheks näiteks erinevate tegurite koostoimest on neuraaltoru anomaaliad, mille tekkeriski suurendab haiguse esinemine perekonnas (seega tõenäoline geneetiline tegur), aga ka foolhappe defitsiit ja varases raseduse järgus ema läbipõetud palavikuline haigus (13). Eksperimentaalsed lähenemisviisid sünnidefektide üsasisese ravi ja raseduseaegsete ennetusmeetmete uurimiseks on keerukad kuna katseid läbi viia on eetilisel küsitav (21).

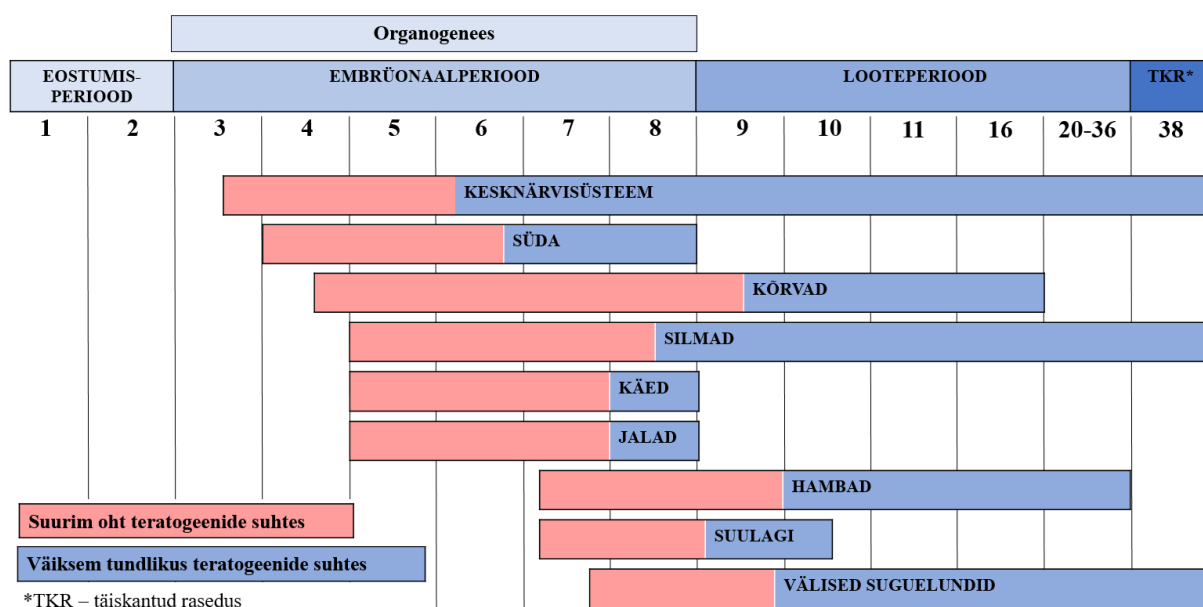
Väärarendite puhul omavad olulist rolli pärilikud tegurid. Arenguhäire võib olla tingitud kromosoomianomaaliatest ja haigusseoselistest geenimutatsioonidest, mis võivad päranduda edasi vanematelt lootele, tekkida iseeneslikult uusmutatsioonina või olla tingitud sugurakkude moodustumisel tekkinud veast. Harvaesinevate väärarendite tekkerisk suureneb olulisel määral, kui lapsevanemad on omavahel veresuguluses. Lapsevanemate veresugulus kahekordistab neonataalse ja lapseea surma riski ning tõstab vaimsete häirete ja muude anomaaliade tekkimise tõenäosust. Lapsevanemate vanuse tõustes ning kaasuvate krooniliste haiguste sagedasema esinemise tõttu suureneb märgatavalt nii väärarendite kui kromosoomihaiguste tekkerisk. (3, 14)

### 2.3.1 Toimimise aeg

Kõige olulisemad mittegeneetiliselt omandatud väärarendite tekkepõhjused on loote üsasisene kokkupuude teratogeensete ainete või infektsioonidega. Loote vastuvõtlikkus teratogeenidele varieerub üsasisese kokkupuute ajaperioodi pikkusest ning raseduse kestusest (vt joonis 2). Teratogeense toimega on mitmed olmemürgid, radiatsioon, alkohol ja aktiivne- ning passiivne suitsetamine. Loote üsasisene kokkupuude teratogeensete ainete või infektsioonidega võib põhjustada kõrvalekaldeid loote kasvus, häirida organite normaalset arengut ja toimimist ning rasketel juhtudel põhjustada ka loote surma. (18)

Tõsiste väärarendite tekke suhtes on kõige haavatavam periood organogeneesi staadium. Sellel perioodil toimub rakkude kiire diferentseerumine ning aktiivselt jagunevad rakud on

teratogeenide suhtes väga tundlikud. Organogeneesi perioodil ei pruugi naine veel sageli teada, et ta rase on. Hilisemas raseduse järgus kujunevad välja pigem organite diferentseerumishäired ja kasvuhäired. Teratogeenidega kokkupuutel esimese kahe rasedusjärgse nädalal, implantatsioonieelses embrüonaalses faasis, kehtib enamasti „kõik või mitte midagi“ reegel. Rasedus kas katkeb või areneb normaalselt. Teratogeenide mõjud eostumise perioodil (esimesed kaks nädalat) võivad avalduda täielikult või üldse mitte, kuna defektse embrüo emakasse siirdumine võib ebaõnnestuda ning rasedus lõppeda iseenesliku katkemisega, nullides võimaluse kaasasündinud väärarendi tekkimiseks. Raseduse esimesel trimestril põhjustavad teratogeenid üksikute organite või mitut organsüsteemi haaravaid struktuurianomaaliaid. (18)



**Joonis 2.** Loote tundlikkus teratogeenide suhtes erinevatel rasedusnädalatel (18).

### 2.3.2 Füüsilised ja muud tegurid

Viimastel aastatel on esile tõstetud keskkonnast tulenevaid riske reproduktiivsusele. Rasedad naised ning arenevad looted on keskkonnamõjude suhtes eriti tundlikud. Ekspositsiooniks võivad olla saastunud veeallikad, pinnas ja õhk. Ema kokkupuude erinevate keskkonnateguritega võib mõjutada loote arengut ning suurendada väärarendite tekkeriski. Kui ema elab või töötab piirkonnas, kus on õhus suurel hulgal saasteaineid, võib see samuti soodustada väärarendite teket. (18)

Loote arengut võivad kahjustada ema kaasuvad haigused, toitainete vaegus (sealhulgas vitamiinid või mineraalained) ja kasutatavad ravimid. Enamik teratogeenidest põhjustatud kõrvalekaldeid võiksid olla ennetavad, kui on teada millise kahjuteguriga tegemist on. (18)

Madal sotsiaal-majanduslik seisund on kaudne väärarendite tekke riskitegur. WHO andmetel esineb ligikaudu 94% rasketest väärarenditest madala sissetulekuga riikides. Madala sissetuleku tõttu on vähem võimalusi pääseda raseduse ajal uuringutele ja arsti vastuvõtule. Lisaks on rasedatel väiksem võimalus saada piisavas koguses vajalikke toitaineid ning WHO andmetel ka suurem tõenäosus olla mõjutatud infektsioonidest. (3)

Rasedusaegsed infektsioonid (nt süüfilis ja punetised) on tuntud väärarendide põhjustavateks teguriteks madala arengutasemega riikides. Süüfilise korral võib lootel esineda kaasasündinud süüfilist, hüdropsi, hematoloogilisi kõrvalekaldeid nagu aneemia, trombotsütopeeniat või leukotsütoos. Ema rasedusaegne ravi aitab ennetada või leevendada ebasoodsaid raseduse tagajärgi (22).

Punetiste puhul on kõige sagedamaks avaldumisvormiks südame- ja silma kaasasündinud väärarendid. Ema rasedusaegne punetiste infektsiooni põdemine seondub sagedast I tüüpi diabeedi haigestumusega sündinud laste seas, kusjuures haigus avaldub tavaliselt aastaid hiljem (23). Raseduse ajal Zika viiruse põdemine võib põhjustada lootel mikrotsefaaliat ja muid kaasasündinud väärarendeid, sest haigustekitaja suudab läbida platsentaalbarjääri. Lisaks võib Zika viirus põhjustada loote varajast surma ja enneaegset sünnitust (3).

### **2.3.3 Ravimid**

Ravimid võivad viljastumist otseselt mõjutada ning põhjustada loote väärarenguid või embrüo/loote hukku. Teatud ravimite toime võib kahjustada loote arengut, mõjutades toitainete ja hapniku ülekannet emalt lootele. See võib vähendada loote verevarustust ning põhjustada ka enneaegset sünnitust. (25)

Kuna kõik rasedused ei ole planeeritud, võib embrüo ravimitega kokku puutuda ka naise teadmatuses rasedusest. Ravimid võivad mõjutada geene kodeerivate valkude arengut, muutes seeläbi transkriptsiooni regulatsiooni signaale, mis mõjutavad negatiivselt embrüogeneesi. (25, 26) Tabelis 1 kirjeldatakse olulisemaid teratogeense toimega ravimeid ning millist mõju nad võivad avaldada arenevale lootele.

**Tabel 1.** Ravimite mõju embrüole/lootele (18)

| Ravim                                            | Kõige ohtlikum periood                     | Mõju embrüole/lootele                                                                                          |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenütoiin                                        | Organogeneesi periood (18–19 päeva)        | Loote hüdatioini sündroomi, kolju ja näo anomaaliad, arenguhäirete teke, neuraaltoru defektid                  |
| Liitium                                          | Esimene trimester                          | Ebsteini anomaalia                                                                                             |
| Varfariin                                        | Esimese trimestri teine pool (6–9 nädalat) | Nina luulise osa ja jäsemete hüpoplaasia, nägemisnärvi atroofia, luude anomaaliad, neuroloogilised kahjustused |
| Amfetamiinid                                     | Kõik trimestrid                            | Suulaelõhe, südame defektid, soole atreesiad, aju struktuursed kõrvalekalded                                   |
| Valproaathape                                    | Organogeneesi periood (18–19 päeva)        | Neuraaltoru defektid, suulaelõhe, kodade vaheseina defektid, hüpospaadia, polüdaktüülia, kraniosünostoos       |
| Tsüklofosfamiid                                  | Organogeneesi periood (18–19 päeva)        | Luu- ja silmadefektid, suulaelõhe                                                                              |
| Aminopterin                                      | Organogeneesi periood (18–19 päeva)        | Kesknärvisüsteemi, jäsemete ja luustiku defektid                                                               |
| Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid | Teine ja kolmas trimester                  | Koljuluude luustumise kõrvalekalded, vastsündinu neerupuudulikkus, kopsude hüpoplaasia                         |
| Bensodiasepiinid                                 | Esimene trimester                          | Huule- ja suulaelõhe                                                                                           |

## 2.4 Kaasasündinud väärarendite levimus

### 2.4.1 Levimuse hindamise meetodid

Kaasasündinud väärarendite levimuse täpseks hindamiseks on vaja kliinilist asjatundlikkust, täpseid diagnostikameetmeid (sealhulgas rutiinseid looteanomaaliate skriininguid) ning aborteerunud loote, surnult sündinud või neonataalperioodil surnud lapse lahangu võimalusi. Kõik meditsiiniliselt kinnitatud surmajuhtumid tuleb registreerida koos surma põhjusega vastavates registrites. Kui register on ainult ühe raviastuse põhine ja/või hõlmab vaid paari esimest elupäeva, ei võimalda see hinnata levimust korrektselt. Mõned väärarendid, eelkõige südamerikked, aga ka neeruanomaaliad, ei ole kohe sünnil avalduvad, mistõttu peaks jälgimisaeg olema pikem. (26)

Kuna kaasasündinud väärarendid mõjutavad ka enneaegset suremust ning inimese elukvaliteeti hilisemas elus, on oluline hinnata väärarendite levimust nii raskete, kui ka kergemate väärarendite puhul. Hetkel on nende roll haiguskoormuse arvestamisel tõsiselt

alahinnatud andmete puudumise tõttu. Modelli Kaasasündinud väärarendite ja geneetiliste haiguste ülemaailmne andmebaas (MGDb) on töövahend probleemi lahendamiseks. Andmebaasis kasutatakse erinevaid meetodeid, mis aitavad koostada riigipõhiseid hinnanguid kaasasündinud väärarendiga laste sündimuse ning levimuse kohta. Hinnangud kehtivad levimuse kohta, mille puhul puudub sekkumine. Kromosoomianomaaliate puhul varieerub levimus sõltuvalt ema vanusest, teiste anomaaliate esinemissagedus on suhteliselt konstantne. Kaasasündinud väärarendite puhul tuleks keskkonnast tingitud väärarenguid käsitleda eraldi. Üksikute monogeensete haiguste levimust sünnil mõjutab tasakaal uute mutatsioonide ja kahjulike variantide kadumise vahel looduslikul teel, mistõttu erineb nende levimus erinevate riikide ja piirkondade vahel vähe. Olemas on ka ülemaailmsed andmed vanemliku suguluse levimuse kohta, mis on peamine retsessiivselt pärilike anomaaliate sündimust mõjutav tegur. (27)

MGDb kasutab terminit sünnieelne levimus, et viidata anomaalia esinemissagedusele kõigi sündide hulgas (elussünnid kui ka surnultsünnid) mis tekiks sekkumise puudumisel. See on lähtepunkt anomaaliate praeguse ja tulevase levimuse hindamiseks, kuna annab täpsed piirid, kuhu tulemused peavad mahtuma. Saadud andmete põhjal koostatakse hinnanguid rahvatervishoiu, poliitika kujundamise ja kliinilise praktika seisukohast. (27)

Pikaajaliste kaasasündinud anomaaliate registrite olemasolu eeliseks on kvaliteetsed rahvastikupõhised andmed. Andmed sündide ja raseduse lõppe tulemuste kohta on kättesaadavad range järelvalveprogrammi alusel. Kuna kõik riigid ei ole veel loonud tugevaid seiresüsteeme, on vaja nende jaoks koostada meetodeid, et hinnata anomaaliate levimusi, mis võivad olla lähtepunktiks haiguskoormuse hinnangutele. Näiteks saab EUROCATi andmebaasi abil määrata riigipõhiseid sündimusi ning luua Euroopa keskmised väärarendite levimuse määrad, mida saab kasutada võrdlusmääradena riikides, kus on vähesed või puuduvad vaatlusandmed kaasasündinud väärarendite kohta. (26)

#### **2.4.2 Sagedasemad väärarendid**

Kõigist kaasasündinud väärarenditest on enam levinud väärarendite rühm südamerikked (28). Kaasasündinud südamehaigused põhjustasid 2017. aastal ülemaailmselt alla 1-aastaste laste seas 261 247 surma. Võrreldes 1990. aastaga, oli kaasasündinud südamehaiguste suremus alla 1-aastaste laste seas 2017. aastal 34,5% väiksem (29). Kaasasündinud südamehaiguste suremus langeb sotsiaaldemograafilise indeksi tõusuga (SDI). Kõige kõrgem oli suremus madala SDI-



iga riikides. Kaasasündinud südamerikked on ülemaailmne rahvatervishoiu probleem, mis vajab lahendamiseks efektiivset esinemissageduse monitooringut, ravimeetmete väljatöötamist ja ressursse, et vähendada suremust ja parandada elukvaliteeti (29). Levinud on ka neuraalorüüpatoloogiad ehk rühm haigusi, mida iseloomustab kas abnormaalne lülisamba või aju areng. Neuraalorüüpatoloogiad mõjutavad ligikaudu ühte last tuhandest. Neuraalpatoloogiad on kohati väga rasked vääramendid ning paljudel juhtudel põhjustavad surma või paralüüsi. Lisaks esineb teistest kaasasündinud vääramenditest rohkem ka huule ja suulae defekte, mis diagnoositakse ligikaudu 1 lapsel 700–1000-st (13).

EUROCATi registri andmetel esines 2013–2019 aastal kaasasündinud vääramenditest kõige rohkem vatsakeste vaheseina defekti (levimus 39,65 last 10 000 sünni kohta, 0,4%), neuraalorüüpatoloogiad (levimus 26,74 last 10 000 sünni kohta, 0,3%) ja hüpospaadiaid (levimus 18,14 last 10 000 sünni kohta, 0,2%). Kromosoomianomaaliatest on kõige suurem levimus Downi sündroomi hulgas (levimus 25,01 last 10 000 sünni kohta, 0,3%). (30)

### **2.4.3 Registrid**

Kaasasündinud vääramendite registritel on kaks peamist seire eesmärki: kvantifitseerida vääramendite hetkelevimus, et hõlbustada programmide, poliitika ja ressursside planeerimist ning seire regulaarse läbiviimise kaudu tuvastada ajas epidemioloogilised muutused. Jätkusuutliku registri- ja seiresüsteemi loomine on aga ressursimahukas ja nõuab riiklikku infrastruktuuri kõigi juhtumite registreerimiseks. Vajalik on ka kasutada sobivaid diagnostikavahendeid. (26)

Inglismaal registreerib kaasasündinud vääramendeid ja haruldasi haigusi riiklik kaasasündinud anomaaliate ja haruldaste haiguste registreerimise teenistus (NCARDS). Register annab kliinikutele ressursi kvaliteetse kliinilise praktika toetamiseks, pakub asjakohast teavet erinevate haigusseisundite ja häirete kohta ning annab ülevaate anomaaliate esinemissageduse, põhjuste ja olemuse kohta. Lisaks aitab registri olemasolu rahvatervishoiu seisukohalt sõeluuringuprogrammide tõhustamist ning tulemuste jälgimist, hindamist ja auditeerimist. (31)

NCARDS on alates 2015. aastast koostanud aruandeid kaasasündinud vääramendite kohta, enne seda eksisteerisid Inglismaal registrid vaid mõnes üksikus piirkonnas. Esimesed kolm NCARDSi aruannet käsitlesid 49% kõike sündi (elusalt ja surnult) kuid 2018. aastal ilmunud neljas aruanne põhines juba andmetel, mis hõlmasid 100% Inglismaa sündidest

(elusalt, surnult). 2018. aasta aruande kohaselt oli Inglismaal kaasasündinud väärarendite levimuseks 2,1%. (31)

Euroopas loodi 1979. aastal Euroopa kaasasündinud anomaaliate registrite võrgustik ehk EUROCAT. Alates loomisest, on keskregistrit rahastanud Euroopa Komisjon. Üle Euroopa erinevatest elanikkonnarühmadest ja riikidest pärit andmete kombineerimine annab eeliseks kõrvalkallete jälgimise mitmel erineval tasandil, parema ravimohutuse järelvalve ning haruldaste haiguste registreerimise võimaluse. Andmeid kogutakse 39-st registrist, liitunud on 21 erinevat riiki. (6)

Registrite võrgustiku abil on võimalik läbi viia epidemioloogilisi uuringuid ning pidada statistikat. Võrgustiku abil töötatakse välja meetodeid kaasasündinud väärarengute jälgimise parandamiseks ning otsitakse esinemismustreid, mis võivad viidata võimalike teratogeenide tekketeedele või muudele etioloogilistele põhjustele. (6, 21) Nimekiri EUROCATi andmebaasis registreeritavate väärarendite kohta on välja toodud lisas 1.

EUROCAT andmebaasi põhjal oli raskete kaasasündinud väärarendite levimus Euroopas aastatel 2003–2007 2,4%. Kaasasündinud väärarendiga elusalt sündinud lastest suri esimese elunädala jooksul 2,5%. (28)

Kaasasündinud väärarendid mõjutavad suuresti lapsi, kes jäävad varajases eas ellu ning kellel on tõsised meditsiinilised, sotsiaalsed ja hariduslikud probleemid. Kromosoomianomaaliate osakaal oli EUROCATi registri andmete põhjal Euroopas aastatel 2003–2007 0,4%. Kõigist loote anomaalia tõttu teostatud raseduse katkestamistest oli 48%-l tegemist kromosoomianomaaliaga (28). Tabelis 2 on kirjeldatud kaasasündinud väärarendite levimust Euroopas aastatel 2013–2019 10 000 sünni kohta.

**Tabel 2.** Kaasasündinud väärarendite levimus 10 000 sünni kohta Euroopas aastatel 2013–2019 EUROCAT andmetel (30)

| Tunnus                                    | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   |
|-------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Kõik juhud kokku                          | 270,37 | 269,1  | 252,5  | 255,86 | 257,42 | 268,57 | 271,82 |
| Surnult sünnid alates 20. rasedusnädalast | 4,19   | 4,41   | 3,94   | 4,74   | 4,67   | 5,01   | 3,46   |
| Elussünnid                                | 216,01 | 211,99 | 196,56 | 196,82 | 195,8  | 207,76 | 207,81 |
| Raseduse katkestamine KV-i* tõttu         | 50,17  | 52,71  | 52     | 54,29  | 56,95  | 55,81  | 60,54  |

\*Kaasasündinud väärarend

## **2.5 Kaasasündinud väärarendid rahvatervishoiu seisukohalt**

Sünnidefektide epidemioloogilistel uuringutel on suur mõju rahvatervishoiule. Oluline on läbi viia uuringuid, mis hõlmaksid erinevate valdkondade spetsialiste. (21)

Viimaste aastakümnete jooksul on avastatud palju tegureid, mis põhjustavad sünnidefektide esinemist. Seni on olnud üks suurimaid epidemioloogilisi avastusi neuraalsete defektide ennetamine foolhappega. Tõendid selle sekkumise efektiivsusele pärinevad 1980. ja 1990. aastate randomiseeritud kontrollitud topeltpimendatud kliinilisele uuringule ning mitmetele vaatlusuuringutele. (21)

Morris jt uuringus võeti vaatluse alla asjaolu, et kuigi Euroopas on soovitatav naistel enne rasestumist ning esimesel trimestril võtta 0,4mg foolhapet, ei ole neuraalsete defektide levimus alates 1998. aastast oluliselt vähenenud, erinevalt Ameerika Ühendriikides täheldatud suurest langusest. Ainuüksi toitumise muutmisega ei saavutata piisavalt suurt folaadi igapäevast kogust, et väärarendi riski mõistlikult vähendada. Vajalik on foolhappe toidulisandite tarbimine või foolhappega rikastatud toidu söömine. Jahu kohustuslik rikastamine foolhappega on kehtestatud 78-s erinevas riigis, Ameerika Ühendriikides alates 1998. aastast ehk nüüdseks juba üle 20 aasta tagasi. Uuringu eesmärgiks oli hinnata neuraalsete defektide arvu, mis oleks ära hoitud, kui Euroopas oleks sarnaselt Ameerika Ühendriikidega jahu foolhappega rikastatud aastast 1998 (andmed saadi EUROCAT registrist). Uuringu tulemustes viidatakse, et suutmatus rakendada Euroopa riikides kohustuslikku toidu foolhappega rikastamist on hetkel põhjustanud ning põhjustab jätkuvalt neuraalsete defekte igal aastal peaaegu 1000 rasedusel. (24)

Ennetavad rahvatervishoiu meetmed aitavad vähendada teatud kaasasündinud väärarendite esinemissagedust riskitegurite eemaldamise või kaitsefaktorite tugevdamise kaudu. Erinevate tervist mõjutavate sekkumiste ja tervist edendavate programmide väljatöötamisel võiks arvestada tervisliku toitumise ning tervisliku kehakaalu säilitamisega. Lisaks vitamiinide ja mineraalainete, eriti foolhappe piisava tarbimise tagamisega, ohtlike ainete kokkupuute vähendamisega, laste ja naiste vaktsineerimisega, tervishoiutöötajate teadmiste tugevdamisega ning sõeluuringutega. (3)

Peamised kaasasündinud väärarendite ennetusmeetmed rahvatervishoiu seisukohalt on seadusandluse ja tervishoiupoliitika edendamine ning ka rasedust ennetavate meetmete poliitika tõhustamine. Oluline on registreerida, järelvalvesüsteemide ning teadmiste arendamine, diagnoosimise ja ennetusalaste uuringute teostamine ning rahvusvahelise koostöö edendamine. (3, 28)

## 2.6 Sünnieelne diagnostika

### 2.6.1 Sünnieelse diagnostika meetodid

Esialgne sünnidefektide diagnoosimine UH abil töötati välja 1950. aastatel ning see on muutunud sünnitusabis üha olulisemaks. 1970ndatel aastatel muutus UH kasutamine rohkem kättesaadavamaks, parandades sünnieelset diagnoosimist ning võimaldades hinnata rasedust ka varasemal rasedusperioodil. UH-uuringu eesmärgiks on raseduse kestuse ja sünnitustähtaja määramine, väärarengute esinemise hindamine ning invasiivsete diagnostiliste ja raviprotseduuride läbiviimise abistamine. (13, 33)

Sünnieelne diagnostika võimaldab juba sünnieelselt kindlaks teha, kas oodataval lapsel on väärarend või enamlevinud kromosoomianomaalia. Testid jaotuvad sõeltestideks ning diagnostilisteks testideks. Sõeluuringute eesmärgiks on välja selgitada kõikide rasedate hulgast riskirühm, kellel on suur risk sünnitada kromosoomihaiguse või kaasasündinud väärarendiga last. Sõeluuring ei ole diagnostiline uuring. Diagnostilise uuringu eesmärgiks on sõeluuringu käigus saadud riskihinnangu kinnitamine ehk diagnoosimine. Sõeltestide alla kuuluvad vereseerumi sõeltest, UH sõeluuring ja kombineeritud sõeluuring. (13)

Vereseerumil põhineva sõeltesti ja kombineeritud sõeluuringu käigus määratakse ema vereseerumist kahe hormooni, koorini gonadotropiini vaba betaalaühiku ja rasedusega seotud plasmavalgu A tase. Kombineeritud sõeluuringul lisatakse sellele ultraheli uuringul mõõdetud loote kehatüve pikkus ja kuklapiirkonna läbikumavus (NT mõõt). Riskihinnangul arvestatakse lisaks mõõtmistulemustele raseda vanust, varasemaid rasedusi, loodete arvu ning kehakaalu. (13)

Esimesel trimestril teostatud sõeluuringu põhjal arvutatakse rasedale individuaalne risk 13., 18. ja 21. kromosoomi trisoomiaga lapse sünniks. Loote kromosoomihaiguste kinnitamiseks sünnieelselt teostatakse diagnostiline test või testid. Selleks tuleb saada materjal lootelt amniotsenteesi või koorionbiopsia teel. Amniotsentees ehk looteveeuuring on invasiivne protseduur, mille käigus võetakse ultraheli kontrolli all vastava väljaõppe saanud spetsialisti poolt läbi kõhuesseina emakaõõnest amnionivedelikku. Koorionbiopsia on samuti ultraheli kontrolli all teostatav invasiivne protseduur, mille käigus võetakse koorionist ehk arenevast platsentast biopsia ehk proovitükk (7, 13). Diagnostiliste testide puhul on kõige tavalisem näidustus ema kõrge vanus, positiivne aneuploidia tulemus sõeluuringu käigus, teadaolevad geneetilised häired perekonnas või ultrahelis tuvastatud kõrvalekalded (33).

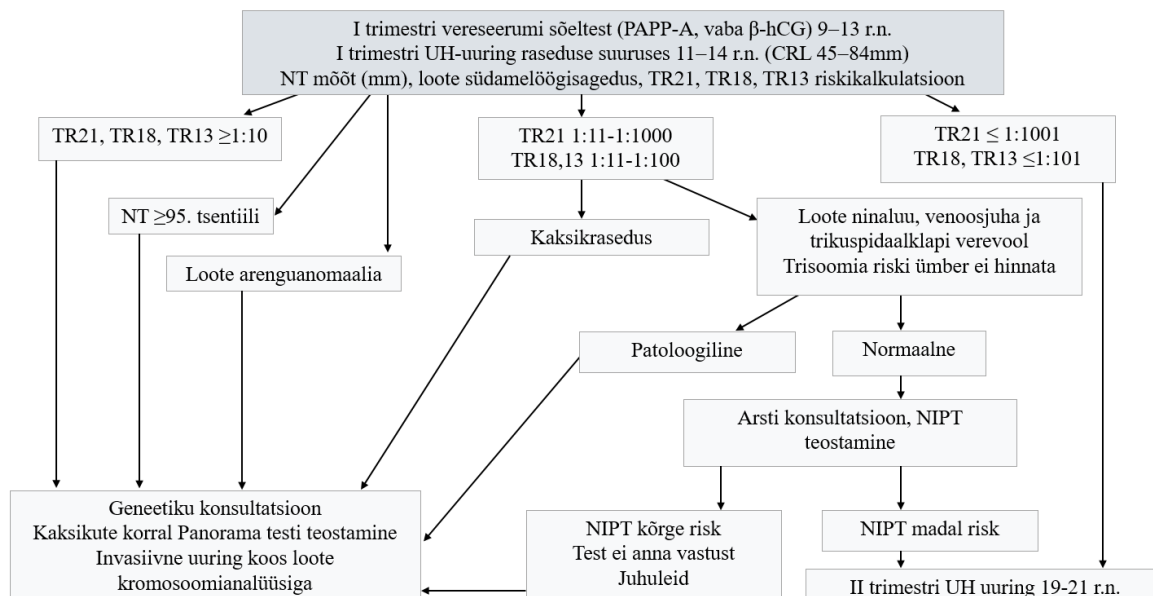
UH-uuringu põhieesmärgiks on anatoomiliste struktuuride kirjeldamine ja arengurikete tuvastamine, gestatsiooniea täpsustamine ja kinnitamine, mitmikraseduse korral korjaalsuse ja amniaalsuse täpsustamine. Esimese trimestri uuringu ajal on võimalik peaaegu alati diagnoosida anentsefaalia, gastroskiis ning omfalotseele. Teise trimestri uuringu peamiseks eesmärgiks on hinnata loote anatoomilist ehitust ja avastada väärarendeid. Lisaks sellele kirjeldatakse ka platsenta lokalisatsiooni ning võimalikke patoloogiasid. Teatud südamerikked ning aju struktuursed anomaaliad on just teise trimestri UH-uuringus avastatavad (12, 34). Erinevate rahvusvaheliste uuringute põhjal avastatakse enne 22. rasedusnädalat UH-uuringul 40% väärarenditest, 3. trimestris 30% ning 30% peale sünni (12).

### 2.6.2 Sünnieelne diagnostika Eestis

Eestis on rasedaid sõeltestitud alates 1998. aasta sügisest. Alates 2000. aastast alustati Lõuna-Eestis ja Pärnumaal II trimestri vereseerumi biokeemiliste markerite sõeltestimisega, 2001. aastal lisandusid Tallinn ning Harjumaa ning 2002. aastal Virumaa ja Lääne-Eesti (5). Loote kromosoomianalüüsi on Eestis tehtud alates 1990. aastast (12).

Rasedusaegsed sõeluuringud on Eestis laialdaselt kasutusel. I trimestril vastuvõtule jõudes teostatakse I trimestri kombineeritud sõeluuring, määratakse raseda seerumist markerid ning teostatakse UH-uuring mille tulemusena kalkuleeritakse individuaalne riskihinnang. Loote ultraheliuuringuid teostatakse Eestis raseduse vältel 3–4 korda (varasraseduse UH-uuring, I trimestri UH-sõeluuring, II trimestri UH-sõeluuring, III trimestri UH-uuring näidustuste korral). (12)

Eestis kasutatakse ka loote rakuvaba DNA analüüsi raseda verest ehk mitteinvasiivset sünnieelset testi (NIPT, *non-invasive prenatal test*). NIPT testil on palju erinevaid pakkujaid ja nimetusi: NIPTIFY, Panorama, Harmony jne. Testiga uuritakse raseda veres leiduvaid loote rakke või fragmente loote rakuvabast DNA-st. NIPT testiga on võimalik suhteliselt täpselt tuvastada loote mõningad kromosomaalsed arengurikked (trisoomia 21 puhul üle 99%, trisoomia 18 kuni 97–99% ning trisoomia 13 puhul 87–99% täpsusega). Valepositiivsust ja valenegatiivsust esineb harva ning analüüsi on võimalik teha alates 9.–10. rasedusnädalast. Testi miinuseks on kõrge hind, mida Eesti Haigekassa kõikidele rasedatele ei kompenseeri. Sõltuvalt meetodikast ei võimalda NIPT eristada, kas kromosoomianomaalia esineb emal või lootel ning test võib kuni 4% juhtudest ebaõnnestuda. (34) Täpsemat kromosoomihaiguste käsitluspraktikat Eestis koos NIPT testiga on kirjeldatud joonisel 3.



**Joonis 3.** Loote kromosoomihaiguste käsituspraktika koos NIPT testiga (13), modifitseeritud skeem.

### 3. Eesmärgid

Uurimistöö eesmärgiks on kirjeldada loote väärarendite levimust Eestis aastal 2020.

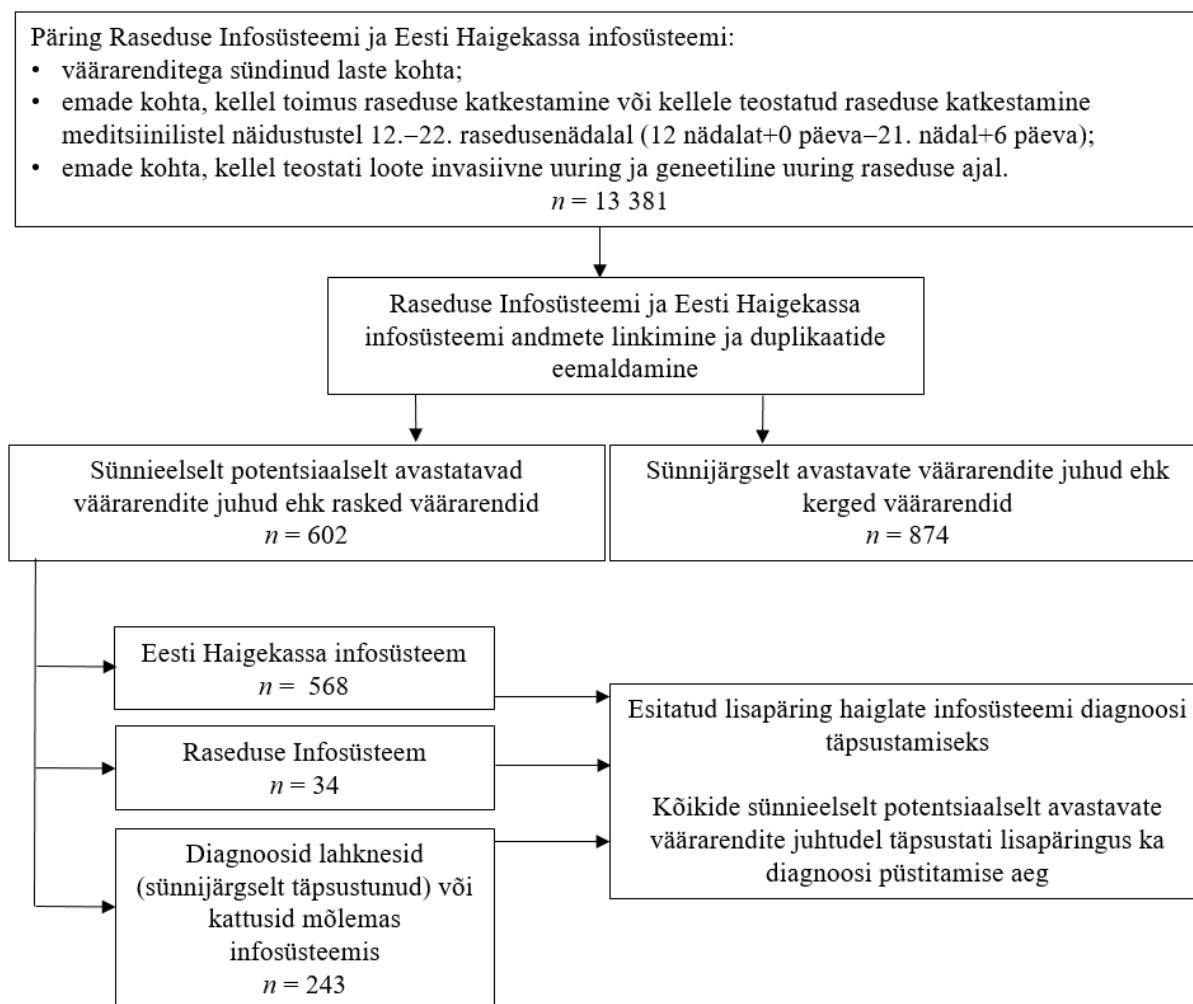
Uurimistöö eesmärgist lähtuvalt püstitati järgnevad alaeesmärgid:

1. hinnata potentsiaalselt sünnieelselt avastatavate väärarendite levimust Eestis aastal 2020 sündinud laste hulgas;
2. hinnata erinevaid organsüsteeme haaravate väärarendite levimust sündinud laste ja meditsiinilisel põhjusel katkestatud raseduste hulgas;
3. hinnata raseduse lõpet erinevaid organsüsteeme haaravate väärarendite korral;
4. hinnata kromosoomianomaaliatega tõttu katkestatud raseduste osakaalu meditsiinilistel näidustustel katkestatud raseduste hulgas.

## 4. Materjal ja metoodika

### 4.1 Andmete kogumine ja valim

Andmete kogumine, puhastamine ja ettevalmistamine analüüsiks toimus 2021. aasta veebruarist kuni 2022. jaanuarini. Andmete kogumiseks esitati päringud Eesti Haigekassa infosüsteemi, Raseduse Infosüsteemi (koosneb meditsiinilisest sünniregistrist ja meditsiiniliselt raseduse katkemise ja katkestamise registrist) ning valitud juhtudel ka haiglate infosüsteemi (kui esinesid lahknevused HK ja EMSR andmetes). Valimi täpsemat moodustamist kirjeldab joonis 4.



**Joonis 4.** Uuringuvalimi moodustamise voodiagramm.



Andmed saadi elektroonsel kujul, andmete edastamiseks kasutati krüpteeritud faile. HK ning EMSR saadud andmed koondati ühtsesse tabelisse ning puhastati duplikaatidest. Juhtudel, kui erinevatest allikatest saadud andmetes tekkisid lahknevused RHK-10 koodide osas, esitati päring raviasutuste andmebaasidesse.

HK päringus esitatud uuringute nimetused olid järgnevad: 66816 loote või surnult sündinu lahang ja histoloogiline uuring, 66814 lahang histoloogilise uuringuga, 66815 lahang koos histoloogilise uuringu ja erivärvimistega, sealhulgas kiiruuringud, 66622 kromosoomianalüüs amnionist, 66623 kromosoomianalüüs koorionist, 66624 kromosoomianalüüs nahast, 66625 interfaasi FISH-analüüs amnionist, 66626 interfaasi FISH-analüüs koorionist, 66627 metafaasi FISH-analüüs amnionist, 66628 metafaasi FISH-analüüs koorionist, 66636 submikroskoopiline kromosoomianalüüs. Päringute täpsem kirjeldus on välja toodud tabelis 3.

**Tabel 3.** Päringute kirjeldused

| <b>Andmeallikas</b>                                               | <b>Kõik aastal 2020 Eestis sündinud lapsed ja naised kellel on raseduse katkemine/katkestamine 12.–22. rasedusnädalal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Kõik väärarenditega sündinud lapsed, aborteerunud looted ja naised kelle lootel on avastatud väärarend</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eesti Haigekassa                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– päringut ei teostatud</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– lapse ja naise isikukood</li> <li>– tervishoiuasutus</li> <li>– RHK-10 diagnoosikood Q00–Q99 (KV-id, deformatsioonid ja KA-ad)</li> <li>– RHK-10 diagnoosikood P05, P35, P37, P95, P96 (perinataalperioodis tekkivad teatavad seisundid)</li> <li>– tervishoiuasutus ja kõik diagnoosid, kellel on vähemalt üks RHK-10 diagnoosikood O35, O36, O28.3, O28.4, O28.5, O28.8, O28</li> <li>– isikukood ja tervishoiuasutus ja kõik diagnoosid kui on olemas raviteenuste koodid 66816, 66814, 66815, 66622, 66623, 66625, 66626, 66627, 66628, 66636</li> </ul>                                                |
| Raseduse Infosüsteem: Eesti Meditsiiniline Sünniregister          | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ema sünnikuupäev</li> <li>– ema, isa ja lapse isikukood</li> <li>– sünnituse kuupäev</li> <li>– sünnieelne diagnostika ja lapse sugu</li> <li>– ema raseduspuhused riskitegurid</li> <li>– uuringud, ravi ja diagnoosid</li> <li>– raseduse kestus sünnituse hetkel ja sündinud laste arv</li> <li>– platsentatsiooni tüüp</li> <li>– mitmikute puhul järjekorra täht</li> <li>– laps sündis elusalt/surnult (surma kuupäev)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ema, isa ja lapse sünnikuupäev</li> <li>– RHK-10 diagnoosi kood Q00–Q99 sünnikaardil</li> <li>– isikukood</li> <li>– sünnituse kuupäev ja sünnieelne diagnostika</li> <li>– ema raseduspuhused riskitegurid, uuringud ja ravi</li> <li>– diagnoosid (sealhulgas kaasnevad haigused)</li> <li>– raseduse kestus sünnituse hetkel ja sündinud laste arv</li> <li>– platsentatsiooni tüüp</li> <li>– mitmiku puhul järjekorra täht</li> <li>– lapse sugu ning kas laps sündis elusalt või surnult (surma kuupäev)</li> <li>– väärarendid (kombineeritud väärarend)</li> <li>– lapse muud diagnoosid</li> </ul> |
| Raseduse Infosüsteem: Raseduse katkemise ja katkestamise register | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ema sünnikuupäev</li> <li>– ema isikukood</li> <li>– raseduse katkestamise/katkemise kuupäev</li> <li>– raseduse kestus katkestamise /katkemise hetkel</li> <li>– RHK-10 koodid ja abordi liik</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diagnoosikood Q00–Q99, O28.3, O28.4, O28.5, O28.8, O28.9, O35, O36</li> <li>– ema sünnikuupäev ja isikukood</li> <li>– raseduse katkestamise /katkemise kuupäev ning raseduse kestus hetkel</li> <li>– abordi liik</li> <li>– RHK-10 koodid.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Haiglate andmebaas                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>– kui andmebaaside linkimisel tekkis lahknevusi, siis esitati päring haiglatesse isikupõhiselt eelloetletud diagnoosikoodide põhjal.</li> <li>– lapse vanus diagnoosi saamisel</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

#### **4.1.1 Andmete jaotus ning valimi koostamise ajaline määratlus**

Andmed analüüsitava väärendite kohta jaotati sünnieelse avastamise potentsiaali järgi:

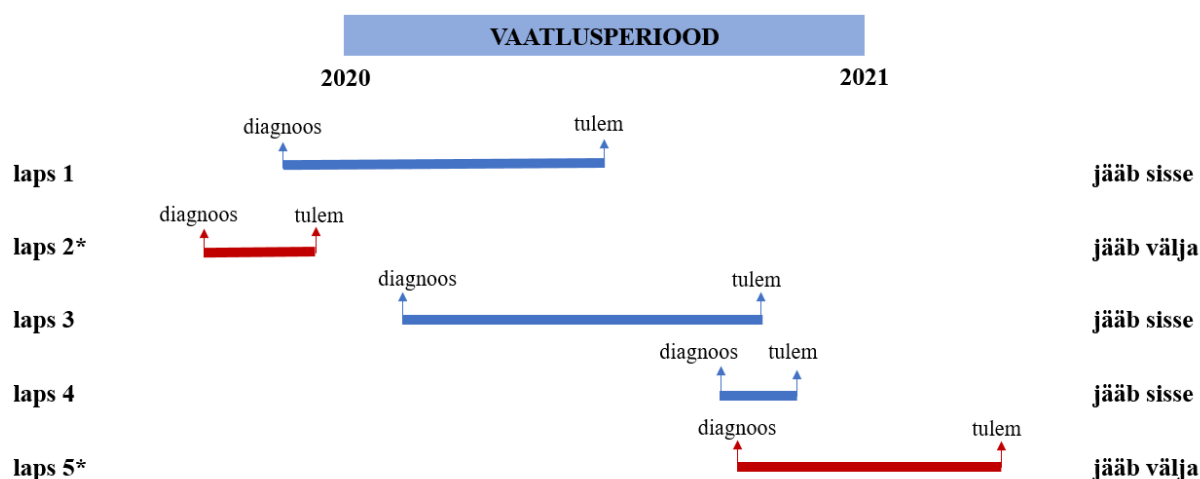
1. sünnieelselt potentsiaalselt avastatavad väärendid ehk tinglikult rasked väärendid;
2. sünnijärgselt avastatavad väärendid ehk tinglikult kerged väärendid.

Sünnieelselt potentsiaalselt avastavate ehk raskete väärendite hulka liigitati anomaaliad, mis on loetletud EUROCATi andmebaasis järgnevalt: ajupatoloogiad, huule- ja suulaelõhed, kopsu ja trahhea anomaaliad, südamerikked, munasarjatsüstid ja muud lootea kasvajakasvaja, seedetrakti anomaaliad ning kromosoomianomaaliad (vt lisa 1).

Sünnijärgselt avastavate ehk kergete väärendite alla liigitati: keelekida, krüptorhism ja muud suguelundite väärendid, veresoontanomaaliad, silmapatoloogiad, skeletiga seonduvad väärendid. Lisaks koostati ja tehti kokkuvõtte erinevate perinataalperioodi infektsioonidest ning alkoholist põhjustatud kahjustuste kohta (vt peatükk 5.4).

Sünnieelselt potentsiaalselt avastavate ehk raskete väärendite puhul oli diagnoosi püstitamise ajaliseks piiranguks kuni 1 kuu pärast lapse sündi. Potentsiaalselt ultrahelis avastavate väärendite korral esitati päringud haiglate infosüsteemi ja täpsustati diagnoosi püstitamise aeg. Välja arvati lapsed, kellel väärend diagnoositi hiljem kui 1 kuu pärast sündi. Valimist jäeti välja juhul, kui laps sündis või raseduse katkemine/katkestamine toimus enne 1. jaanuari aastal 2020 ja hiljem kui 31. detsember 2020 (vt joonis 5).

Kergete väärendite puhul (nt keelekida, kaasasündinud neevus jt) ei esitatud päringut raviasutustesse ning HK andmebaasist saadud andmete põhjal ei olnud võimalik täpsustada väärendi avastamise aega. Seetõttu sisaldab kergete väärendite andmestik ka neid väärendeid, mis ei olnud avastatud sünnil, kuid diagnoositi hiljem, lapse arengu käigus (nt kaasasündinud neevus, kraniosünoostoos, kõristriidor jt). Kuna päring teostati aastal 2020 sündinud laste kohta, siis osadel juhtudel oli sündinud laps sünnijärgselt vaatluse all mõnepäevaselt kuni peaaegu 12 kuu vanuseni. Ekspositsiooniga diagnoosi saamiseks erines uuringusse kaasatud lastel ning see või tekitada levimuse hindamisel ebatäpsust.



\* Jääb uuringust välja kuna diagnoosimine toimus vaatlusvälisel perioodil

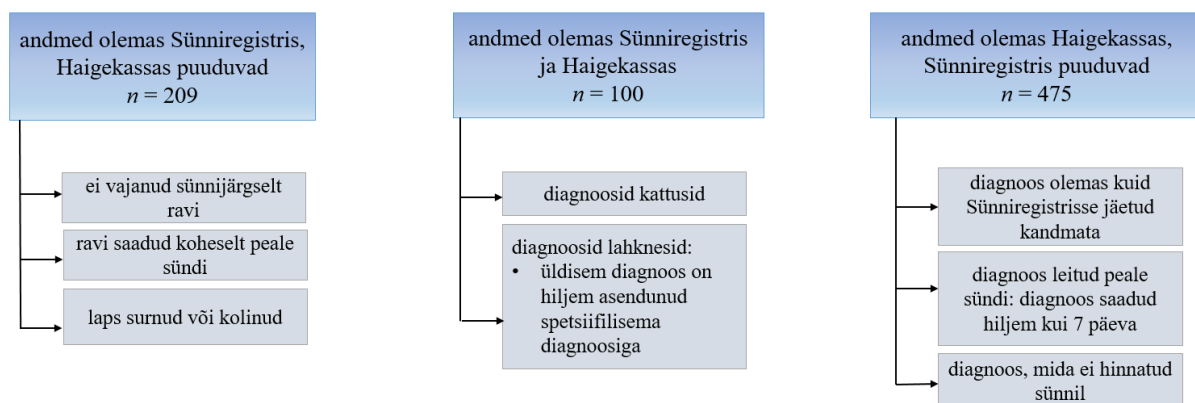
**Joonis 5.** Sünnieelselt potentsiaalselt avastatavate väärarendite juhtude levimusuuringusse kaasamise skeem. Diagnoos näitab, millal väärarend raseduse jooksul avastati. Tulemiks on raseduse lõpe, milleks võib olla: a) väärarendiga lapse sünn, sealhulgas juhud, kui väärarend on diagnoositud esimese kuu jooksul peale sünni, b) raseduse katkemine/katkestamine enne 22. rasedusnädalat.

## 4.2 Andmete töötlemine

Esialgse andmepäringu tulemusena saadi fail Eesti Haigekassast, milles oli 5 008 kirjet. Andmed puhastati duplikaatidest, mis tekkisid juhtudel, kui päringu tulemusena oli lapse isikukoodil mitu erinevat diagnoosi eraldi välja toodud või diagnoosid olid lapsel saadud erinevates raviasutustes. Kuna sünnijärgselt avastatavate väärarendite puhul täpsustavaid päringuid ei teostatud, pole detailsemat lahknemiste põhjuste jaotumist võimalik kirjeldada.

Andmete lihtsamaks mõistmiseks lisati ka RHK-10 koodidele tähendused. Sama tehti ka EMSR andmetega, mille järgselt saadi omavahel linkida mõlemast allikast saadud andmed lapse isikukoodi abil statistikaprogrammi STATA 14.0 abil ühtsesse tabelisse.

Joonisel 6 kirjeldatakse andmete linkimise tulemusi ja lahknemiste põhjuseid. Skeemile on toodud vaid sünnijärgselt avastatavad kaasasündinud väärarendid, mida ei ole sünnieelselt teostatavate uuringutega reeglina võimalik avastada. Sünnijärgselt avastatavate väärarendite puhul esitati andmed kirjeldavalt ja edasist päringut ei teostatud.

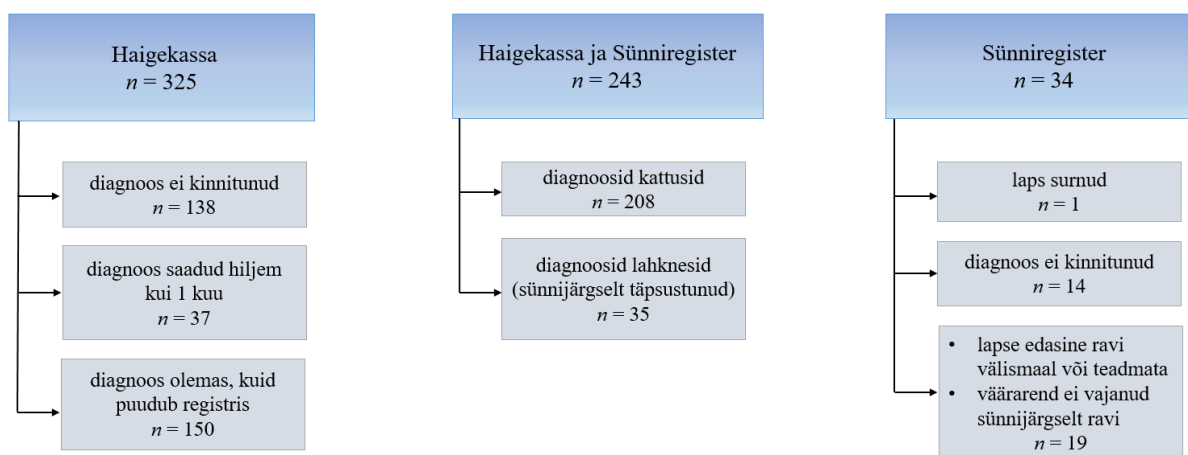


**Joonis 6.** Raseduse Infosüsteemi ja Eesti Haigekassa andmete linkimise tulemused ja lahknemiste põhjused.

Raseduse katkemise ja katkestamise juhtude kohta koostati kaasuurija poolt eraldi andmetabel. Selles sisaldasid raviarved kõikide raseduste katkemiste/katkestamiste kohta, kokku 14 540 kirjet. Andmed lingiti raseduse katkemise ja katkestamise andmekogust saadud andmetega, mis sisaldasid ainult raseduse katkestamisi alates 12. rasedusnädalast ( $n=306$ ). Lisaks lingiti looteluga invasiivsed uuringud ning geneetilised ja patoanatomilised uuringud ( $n=2\,569$ ). Kolme andmetabeli linkimisel saadi andmetabel, mis sisaldas aastal 2020 12.–22. rasedusnädalal (12 nädalat + 0 päeva – 21 nädalat + 6 päeva) katkenud/katkestatud rasedusi ja loote väärarendile või kromosoomianomaaliale viitavaid raviteenustekoode. Andmetabel sisaldas 308 kirjet. Kaasasündinud väärarendite üldise levimuse hindamiseks liideti sündinud laste ja aborteerunud loodete kohta koostatud andmed.

#### 4.2.1 Andmete lahknemisel tekkinud olukordade käsitus

Potentsiaalselt ultrahelis avastatavate väärarendite kohta (vt joonis 7) esitati lahknevuste tekkimisel päring haiglate infosüsteemi ja täpsustati (kaasuurijate poolt) lõplik diagnoos koos väärarendi diagnoosimise/avastamise ajaga. Pärast raviarvutest saadud informatsiooni koostati lõplik andmetabel. Lõpliku tabeli käsitlemisel eraldati väärarendid ajupatoloogiate, huule- ja suulaelõhede, kopsu ja trahhea anomaaliade, kromosoomianomaaliade, munasarjatsüstide, seedetrakti anomaaliade ning südamega seotud väärarendite kaupa.



**Joonis 7.** Sünnieelselt potentsiaalselt avastatavate väärendite juhud.

Sünnieelselt potentsiaalselt avastatavate väärendite ehk raskete väärendite andmetabelisse jäid sisse kõik lapsed, nii elusalt kui surnult sündinud, kes said kaasasündinud väärendi diagnoosi sünnil või kuni 1 kuu vanuselt. Andmetabelisse jäeti sisse ka ultrahelis mitteavastatav väärendi diagnoos, kui see esines koos raske väärendiga, kuid üldise levimuse hindamisel ei arvestatud teda kombineeritud väärendina (nt südamerike ja keelekida, käsitus välja toodud 4.2.2). Raske väärend, mis diagnoositi hiljem kui 1 kuu vanuselt, arvati andmetabelist välja.

#### 4.2.2 Erijuhtude käsitlemine

Erinevad erijuhtude käsitlelused:

- Kui lootel/lapsel esines tõsine väärend ning kerge väärend (nt südamerike ja keelekida), siis üldise levimuse hindamisel oli tegemist isoleeritud väärendiga ning neid arvestati eraldi (ainult südamerike). Keelekida esinemissageduse hindamisel on juhtum sisse võetud (nt südamerike ning keelekida).
- Kui lootel/lapsel esines 2 rasket väärendit, siis on juhtu käsitletud kui kombineeritud riket (nt südame ja neeruväärend). Mitut elundkonda haaravate väärendite hulka kuulusid RHK-10 järgi liigitatud diagnoosid Q87 (mitut elundkonda hõlmavad muud täpsustatud kaasasündinud väärendi sündroomid), mille korral on sageli tegemist mitme mikroanomaalia koosinemisega ja mille põhjuseks on kromosoomianomaalia või haigusseoseline geeni variant.
- Kui lootel/lapsel esines kromosoomianomaalia või monogeenne haigus ainsa diagnoosina ning kaasasündinud väärendit ei kirjeldatud, siis on see arvestatud

üldisesse väärarendite ja kromosoomianomaaliade levimusse. Kindlat organsüsteemi haaravate väärarendite levimuses neid kaasatud ei ole.

- Kui kromosoomianomaalia korral esines väärarend, siis on see juhtum arvestatud väärarendite hulka sõltumata väärarendi raskusest.

### 4.3 Andmeanalüüs levimuse hindamiseks

Andmeanalüüsis hinnati levimust järgnevate valemite abil (KV tähistab kaasasündinud väärarendit):

$$\text{KV SÜNNILEVIMUS} = \frac{\text{Kõik väärarendiga sündinud lapsed (elusalt, surnult)}}{\text{Kõik Eestis sündinud lapsed (elusalt, surnult)}} \times 100$$

$$\text{KV ÜLDLEVIMUS} = \frac{\begin{array}{l} \text{Kõik väärarendiga sündinud lapsed (elusalt, surnult) ja} \\ \text{väärarendiga aborteerunud looted pärast raseduse kestust 12} \\ \text{nädalat 0 päeva} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{Kõik Eestis sündinud lapsed (elusalt, surnult) ja aborteerunud} \\ \text{looted pärast raseduse kestust 12 nädalat ja 0 päeva} \end{array}} \times 100$$

$$\text{ORGANSÜSTEEMI KV SÜNNILEVIMUS} = \frac{\begin{array}{l} \text{Kindlat organsüsteemi haarava väärarendiga} \\ \text{sündinud lapsed (elusalt, surnult)} \end{array}}{\text{Kõik Eestis sündinud lapsed (elusalt, surnult)}} \times 100$$

$$\text{ORGANSÜSTEEMI KV ÜLDLEVIMUS} = \frac{\begin{array}{l} \text{Kindlat organsüsteemi haarava väärarendiga} \\ \text{sündinud lapsed (elusalt, surnult) ja väärarendiga} \\ \text{aborteerunud looted pärast raseduse kestust 12} \\ \text{nädalat 0 päeva} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{Kõik Eestis sündinud lapsed (elusalt, surnult) ja} \\ \text{aborteerunud looted pärast raseduse kestust 12} \\ \text{nädalat 0 päeva} \end{array}} \times 100$$

Väärarendite sünnilevimust kirjeldati organsüsteemide kaupa: lihasluukond, närvisüsteem, vereringe- ehk kardiovaskulaarne süsteem, hingamissüsteem, seedesüsteem, erituselundkond, suguelundkond.

Iga organsüsteemi haarava väärarendi korral hinnati raseduse lõpet:

- sünnitusega lõppenud rasedus (sh elusalt ja surnult sündinud laps)
- katkenud/katkestatud rasedus

Andmeanalüüsiks kasutati tabelarvutusprgogrammi MS Excel ja statistikaprogrammi STATA 14.0, mis võimaldab rakendada erinevaid filtreid ning töötada suurte andmete hulgaga. Analüüsi meetoditena kasutati kirjeldavaid sagedustabeleid. Esitati esinenud kaasasündinud väärarendite absoluutarvud ja levimuse protsendid koos 95% usaldusvahemikuga. Uuring on kooskõlastatud Tartu Ülikooli inimuuringute eetikakomiteega, protokollid nr. 319/T-12, 15.06.2020; nr. 333/M-10 18.01.2021; nr 345/M-13 14.06.2021.



## 5. Tulemused

Aastal 2020 sündis Eestis 13 073 last, kellest poisslapsi oli 6 674 (51,0%) ning tütarlapsi 6 399 (49,0%) (vt tabel 4). Surnult sündinud lapsi oli 30 ja esimesel elunädalal suri 5 last (perinataalne suremus 0,268 %).

Raseduse katkemisi või katkestamisi üle 12 nädala kestnud raseduste korral oli 308 (2,4% kõikidest sündidest). Neist 158 juhul diagnoositi lootel kaasasündinud anomaalia. Viis rasedust katkestati emapoolsetel näidustustel (kasvaja, psühhiaatriline haigus).

### 5.1 Ultrahelis potentsiaalselt avastatavad väärarendid

Eesti Haigekassa ja Raseduse Infosüsteemi saadud andmete põhjal esines 602-l lapsel raskem kaasasündinud väärarend, peale täpsustavat päringut haiglate infosüsteemi saadi 386 last, kellel esines ultrahelis potentsiaalselt avastatav väärarend (3,0% 95% CI 2,6–3,2%).

158 juhul (51,3%) diagnoositi loote anomaalia pato-anatoomilise uuringu ja/või raseduse ajal teostatud UH-uuringu või sünnieelsete geneetiliste uuringute põhjal.

Sündinud laste ja üle 12. nädala kestnud katkenud/katkestatud rasedusest pärit loodete hulgas esines raskeid anomaaliaid 544 juhul (üldlevimus 4%, 95% CI 3,7–4,4 ).

Koguvalimi kirjeldus on toodud tabelis 4.

**Tabel 4.** Aastal 2020 sündinud lapsed (elusalt, surnult) ja katkenud/katkestatud rasedused

|                                                                 | Poisid | Tüdrukud | Kokku  |
|-----------------------------------------------------------------|--------|----------|--------|
| Elussünde                                                       | 6 653  | 6 385    | 13 038 |
| Surnult sünde                                                   | 19     | 11       | 30     |
| Varane neonataalne suremus                                      | 2      | 3        | 5      |
| Kokku                                                           | 6 674  | 6 399    | 13 073 |
| Sünnieelselt potentsiaalselt avastatav kaasasündinud väärarend  | 197    | 189      | 386    |
| Sünnijärgselt potentsiaalselt avastatav kaasasündinud väärarend | 503    | 371      | 874    |
| Raseduse katkemine või katkestamine                             |        |          | 308    |
| Neist väärarend, kromosoomianomaalia või monogeenne haigus      |        |          | 158    |

Katkestatud raseduste hulgas leiti väärarend või patoloogiline leid UH-s (nt kaksik-kaksikule tranfusioonisündroom, hüdrops vm) 59 juhul, neist 28 korral avastati lootelt kromosoomianomaalia või haigusseoseline geenimutatsioon (vt joonis 8). Geneetiline põhjus leiti 99-l juhul 158-st (62,5%), neist 28-l juhul esines loote pato-anatoomilise lahangu ja/või

ultraheli uuringu põhjal väärarend või patoloogiline leid. 71-st juhust oli 63-l juhul teostatud lahang ja 8-l juhul patohistoloogilisel uuringul või lahangul struktuurset anomaaliat ei leitud.

| Kromosoomianomaalia või muu geneetiline patoloogia |                                      |    |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|----|
| 71                                                 | 28                                   | 59 |
|                                                    | Väärarend või muu patoloogiline leid |    |

**Joonis 8.** Väärarendite ja kromosoomianomaaliade leid katkenud või katkestatud raseduste hulgas. Arvesse on võetud ainult need juhud, mille korral on looteuuring teostatud.

Kõikidest katkenud/katkestatud rasedustest, ei teostatud raseduse katkestamise järgselt geneetilisi uuringuid ega pato-anatoomilist lahangut 80-l juhul (25,9%). 126-l juhul (40,9%) oli lahang tehtud, 62-l ei leitud uuringul väärarendit. Neist omakorda 8-l juhul avastati kromosoomianomaalia või monogeenne haigus. Uuringule mittesaadetud loodetel väärarendite levimust hinnata ei saanud ja seega väärarendite levimus uurimata loodetel jääb teadmata.

Tabelis 5 on välja toodud töö peamised tulemused aastal 2020 sünnieelselt potentsiaalselt avastatavate väärarendite kohta erinevate organsüsteemide lõikes.

**Tabel 5.** Sünnieelselt potentsiaalselt avastatavate väärarendite sünni- ja üldlevimused koos 95% usaldusvahemikuga (CI)

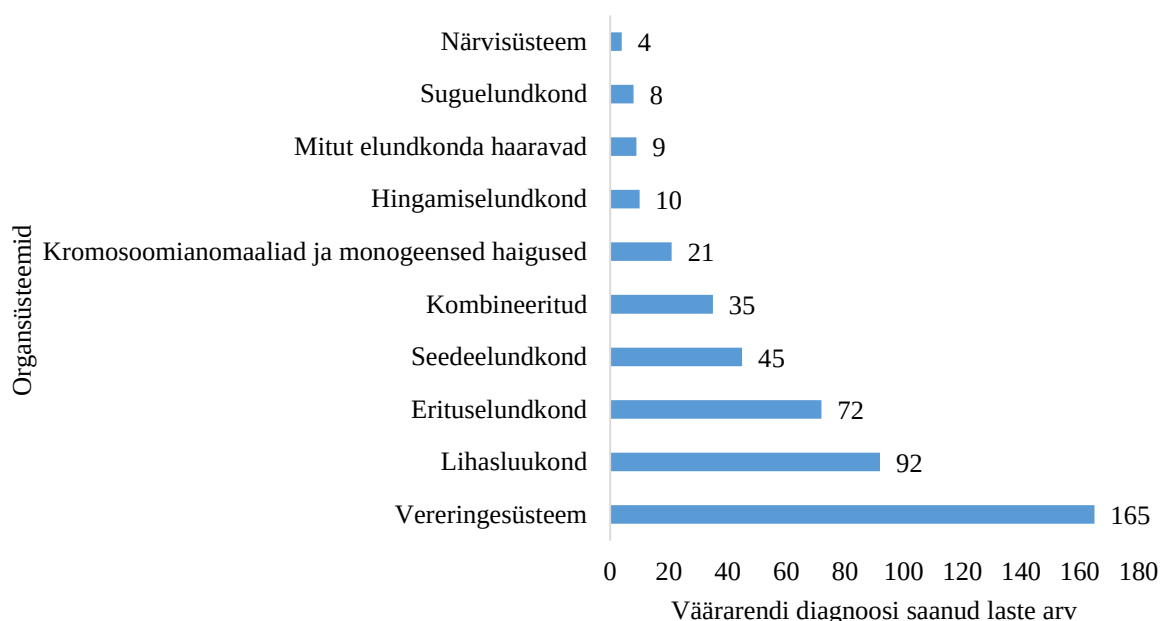
|                                  | Sünnilevimus (95% CI) | Üldlevimus (95% CI) |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Lihaskonna anomaaliad            | 0,8% (0,06–0,09)      | 0,8% (0,07–0,1)     |
| Närvisüsteemi anomaaliad         | 0,03% (0,008–0,08)    | 0,2% (0,1–0,3)      |
| Vereringeelundite anomaaliad     | 1,5% (1,3–1,7)        | 1,6% (1,4–1,9)      |
| Hingamissüsteemi anomaaliad      | 0,08% (0,04–0,1)      |                     |
| Seedesüsteemi anomaaliad         | 0,2% (0,1–0,3)        | 0,3% (0,02–0,04)    |
| Erituselundkonna anomaaliad      | 0,7% (0,5–0,8)        | 0,7% (0,6–0,9)      |
| Suguelundkonna anomaaliad        | 0,013% (0,05–0,2)*    |                     |
| Mitme elundkonda haaravad KV-id* | 0,07% (0,03–0,12)     | 0,07% (0,03–0,12)   |
| Kromosoomianomaaliad             | 0,1% (0,04–0,2)       | 0,7% (0,4–0,7)      |

\*Sünnilevimus tütarlaste hulgas

\*\* Kaasasündinud väärarend

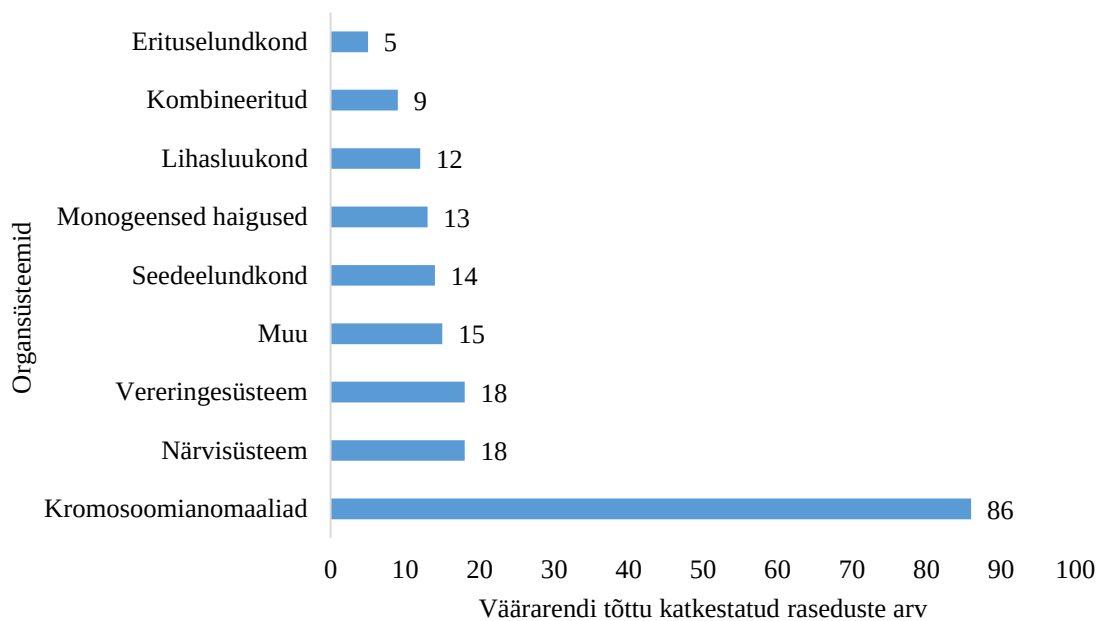
Suguelundkonna ning hingamissüsteemi anomaaliade puhul puudub üldlevimus, kuna antud organsüsteemide lõikes katkenud/katkestatud raseduste hulgas väärarendeid ei esinenud.

Erinevaid organsüsteeme haaravate väärarendite ja kromosoomianomaalite ning monogeensete haiguste levimus sündinud laste hulgas on toodud joonisel 9 ja üle 12. nädala kestnud raseduste katkemised ja katkestamised joonisel 10.



**Joonis 9.** Sünnieelselt potentsiaalselt avastatavate väärarendite ja kromosoomianomaaliatega sündinud lapsed (elusalt ja surnult) aastal 2020 Eesti Haigekassa, Raseduse Infosüsteemi ja haiglate infosüsteemi andmetel.

Organsüsteemide järgi sündis kõige rohkem väärarendiga lapsi südame- ja vereringesüsteemi anomaaliatega (1,5%, 95% CI 1,2–1,7), neile järgnesid lihasluukonna anomaaliad (0,8%, 95% CI 0,7–0,9) ja erituselundkonna anomaaliad (0,7%, 95% CI 0,5–0,8). Seedesüsteemi anomaaliaid esines 45-l lapsel (0,2%, 95% CI 0,2–0,4), kombineeritud väärarendeid 35-l lapsel (0,2%, 95% CI 0,2–0,4), ja hingamissüsteemi anomaaliaid kümnel lapsel (0,1%, 95% CI 0,03–0,1). Suguelundkonna, närvisüsteemi väärarendeid ja mitut elundkonda haaravaid väärarendeid esines kõige vähem, nende levimus jäi alla 0,07%.



**Joonis 10.** Katkestatud rasedused Eestis aastal 2020 organsüsteemide väärarendite kaupa Eesti Haigekassa, Raseduse Infosüsteemi ja haiglate infosüsteemi andmetel.

Meditsiinilistel näidustustel katkestatud raseduste seas ( $n=158$ ) esines kõige rohkem kromosoomianomaaliaid  $n=86$  (54%, 95% CI 43,5–67,2), lisaks esines 19-l lootel haigusseoselise geenikandlus (nt Duchenne lihasdüstroofiaga seonduv geenimutatsioon). Närvi- ja vereringesüsteemi anomaaliaid esines katkestatud raseduste hulgas võrdsel määral (11%, 95% CI 6,8–18). Neile järgnesid seedesüsteemi anomaaliad (8%, 95% CI 4,8–14,9), lihasluukonna anomaaliad (6%, 95% CI 3,9–13,3) ja erituselundkonna anomaaliad (3%, 95% CI 1,0–7,4). Kombineeritud väärarendeid esines katkestatud raseduste seas 9-l juhul (lootel esines mitut erinevat elundkonda haarav väärarend).

Muude raseduse katkestamise hulka kuulusid täpsustamata varajane loote kasvu peetus, mida leiti viiel lootel (3%, 95% CI 1,0–7,4), viiel lootel diagnoositi hüdrops ehk vesitõbi (3%, 95% CI 1,0–7,4), vere- ja vereloomeelundite kasvavad avastati kahel lootel (1%, 95% CI 0,01–5), kaksikutelt kaksikutele vereülekande sündroom samuti kahel rasedusel (1%, 95% CI 0,01–5), ühel lootel esinev monogeenne ainevahetus häiret põhjustav haigus (0,6%, 95% CI 0,01–4,0) ja ühel täpsustamata väärarend (0,6%, 95% CI 0,01–4,0).

Erinevalt sündinud lastest ei olnud hingamissüsteemi ning suguelundkonna anomaaliaid raseduse katkestamise põhjuseks.

### **5.1.1 Lihasluukonna anomaaliad**

Lihasluukonna anomaaliatega sündis 92 last (0,7%), kellest 56 olid poisid ja 49 tüdrukud. Kuuel lapsel esines väärarend kombineerituna mõne teise anomaaliaga, 86-l lapsel esines väärarend isoleerituna.

Katkestatud raseduste hulgas esines lihasluukonnaga seotud anomaaliaid 12-l lootel (7,6%). Katkenud ja katkestatud raseduste korral esinenud väärarendid olid enamjaolt tõsise prognoosiga sündiva lapse elule ja arengule (nt letaalne lühikasv, suurte toruluude või lülisamba deformatsioonid). Kolmel juhul oli lootel diagnoositud koorionbiopsial või amniotsenteesis saadud materjalist haigusseoseline muutus raske lihasluukonna haigusega (Duchenne lihasdüstroofia, kongenitaalne müopaatia) ning need rasedused katkestati. Kahel juhul kolmest loote pato-anatoomilisel uuringul väärarendeid ei tuvastatud. Degeneratiivsete lihashaiguste korral ei ole anatoomilised muutused loote eas tuvastatavad.

Lihasluukonnaga seotud anomaaliade üldlevimus sündinud laste ja aborteerinud loodete hulgas on 0,8%. Lihasluukonnaga seotud anomaaliade levimus RHK-10 koodide alusel on välja toodud tabelis 6.

**Tabel 6.** Lihasluukonna anomaaliad, andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

| Väärarend<br>RHK-10 järgi                                                 | Sündinud lapsed     |            |                        | Raseduse<br>lõpe < 22<br>näd | Üldlevimus<br>% |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|------------------------|------------------------------|-----------------|
|                                                                           | Poisid/<br>Tüdrukud | Kokku*     | Sünni-<br>levimus<br>% |                              |                 |
| Q66.0 Püst-sissepöördjalg                                                 | 9/11                | 20 (2)     | 0,152                  | 1                            | 0,157           |
| Q66.1 0 Kand-sissepöördjalg                                               | 3/1                 | 4          | 0,031                  | 0                            | 0,030           |
| Q66.2 Sissepöördpöid                                                      | 9/10                | 19         | 0,145                  | 0                            | 0,142           |
| Q66.3 Jalgade sissepöörd-<br>deformsused                                  | 2/2                 | 4          | 0,031                  | 0                            | 0,030           |
| Q66.4 Kand-väljapöördjalg                                                 | 6/10                | 16         | 0,122                  | 0                            | 0,120           |
| Q66.6 Jalgade väljapöörd-<br>deformsused                                  | 3/2                 | 5          | 0,038                  | 0                            | 0,037           |
| Q66.8 Jalgade deformsused                                                 | 3/2                 | 5          | 0,038                  | 0                            | 0,037           |
| Q66.9 Jalgade t-ta moonutis                                               | 1/2                 | 3 (1)      | 0,023                  | 0                            | 0,022           |
| Q69.0 Lisasõrm(-ed)                                                       | 8/5                 | 13         | 0,099                  | 0                            | 0,097           |
| Q69.1 Lisapöial (-pöidlal)                                                | 1/1                 | 2          | 0,015                  | 0                            | 0,015           |
| Q69.2 Lisavarvas (-varbad)                                                | 5/1                 | 6          | 0,046                  | 0                            | 0,044           |
| Q70.0 Luuliitiga liitsõrmed                                               | 1/0                 | 1          | 0,008                  | 1                            | 0,015           |
| Q70.2 Luuliitiga liitvarbad                                               | 1/0                 | 1          | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q70.4 Hulgiliitsõrmsus, -varbasus                                         | 1/1                 | 2          | 0,015                  | 0                            | 0,015           |
| Q70.8 Liitsõrmsus, -varbasus                                              | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q71.3 Käe ja sõrme(de)<br>puudumine                                       | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q71.8 Ülajäseme(te) muud<br>taandpuuded                                   | 1/0                 | 1          | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q75.8 Kolju- ja näoluude muud<br>väärarendid                              | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q77.1 Letaalne lühikasv                                                   | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q77.4 Akondroplaasia                                                      | 1/0                 | 1 (1)      | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q77.8 Osteokondrodüsplaasia<br>toruluude ja lülisamba<br>kasvupuuete      | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q77.9 T-ta osteokondrodüsplaasia<br>toruluude ja lülisamba<br>kasvupuuete | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q78.9 T-ta osteokondrodüsplaasia                                          | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q79.8 Lihasluukonna muud<br>väärarendid                                   | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| G71.0 Lihasdüstroofia**                                                   | 0/0                 | 0          | 0                      | 2                            | 0,015           |
| G71.2 Kaasasündinud müopaatiad                                            | 0/0                 | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| **                                                                        |                     |            |                        |                              |                 |
| <b>KOKKU</b>                                                              | <b>55/48</b>        | <b>103</b> | <b>0,8%</b>            | <b>12</b>                    | <b>0,8%</b>     |

\*Sulgudes on toodud vastasündinute arv, kellel esines väärarend kombineeritult koos mõne teise anomaaliaga.

\*\*Lootel esines haigusseoseline muutus geenis, mis seondub konkreetse haigusega, väärarend sünnil/raseduse katkestamise ajal võis olla vähe väljendunud või puududa.

T-ta, Täpsustamata

### 5.1.2 Närvisüsteemi anomaaliad

Närvisüsteemi anomaaliatega sündis 4 poisslast (0,03%), neist kahel esines väärend kombineerituna teise anomaaliaga. Ühel poisslapsel esines närvisüsteemi anomaaliale (mõhnkeha väärend) lisaks haigusseoseline muutus *TBCD* geenis.

Katkestatud raseduste hulgas esines närvisüsteemi anomaaliaid 18-l lootel (11,4%). Reeglina on sünnieelselt avastatud närvisüsteemianomaaliad tõsise prognoosiga sündiva lapse elule, mistõttu pere valib enamikel juhtudel raseduse katkestamise. Näiteks anentsefaalia ja enamik holoprosentsefaalia variante on eluks sobimatud väärendid. Lülisambalõhestuse (nn *spina bifida*) korral esineb sageli raske neuroloogiline puue, eriti kui defekt paikneb lülisamba kaela ja rinna osas või on väga ulatuslik. Sellega kaasneb aju ja/või ajukelme väljasopistus. Ühel juhul oli tegemist mutatsiooniga *FLNA* geenis ning ühel juhul esines 13. kromosoomi trisoomia (Patau sündroom).

Närvisüsteemi anomaaliade üldlevimus sündinud laste ja pärast 12. rasedusnädalat lõppenud raseduste hulgas oli 0,2%. Närvisüsteemiga seotud anomaaliade levimus RHK-10 koodide alusel on välja toodud tabelis 7.

**Tabel 7.** Närvisüsteemi anomaaliad, andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

| Väärend<br>RHK-10 järgi                                 | Sündinud lapsed     |          |                     | Raseduse<br>lõpe < 22<br>näd | Üldlevimus<br>% |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------|---------------------|------------------------------|-----------------|
|                                                         | Poisid/<br>Tüdrukud | Kokku*   | Sünni-<br>levimus % |                              |                 |
| Q00 Anentsefaalia                                       | 0                   | 0        | 0                   | 2                            | 0,015           |
| Q01.8 Muude paikmete<br>ajusong                         | 0                   | 0        | 0                   | 1                            | 0,007           |
| Q03.9 Täpsustamata<br>hüdrosefaalia                     | 0                   | 0        | 0                   | 3                            | 0,022           |
| Q04.0 Mõhnkeha<br>väärendid                             | 2/0                 | 2 (2)    | 0,015               | 4                            | 0,045           |
| Q04.2 Holoprosentsefaalia                               | 0                   | 0        | 0                   | 2                            | 0,015           |
| Q04.6 Peaaju tsüstid                                    | 1/0                 | 1        | 0,008               | 1                            | 0,015           |
| Q04.8 Peaaju muud<br>väärendid                          | 1/0                 | 1        | 0,008               | 3                            | 0,030           |
| Q05 Lülisambalõhestus                                   | 0                   | 0        | 0                   | 1                            | 0,007           |
| Q05.3 Sakraalne<br>lülisambalõhestus                    | 0                   | 0        | 0                   | 1                            | 0,007           |
| Q05.7 Lumbaalne<br>lülisambalõhestus<br>hüdrosefaaliata | 0                   | 0        | 0                   | 3                            | 0,022           |
| <b>KOKKU</b>                                            | <b>4/0</b>          | <b>4</b> | <b>0,03%</b>        | <b>21</b>                    | <b>0,2%</b>     |

\*Sulgudes on toodud vastsündinute arv, kellel esines väärend kombineeritult koos mõne teise anomaaliaga

### 5.1.3 Vereringeelundite anomaaliad

Südame ja suurte veresoonte anomaaliaid esines kõikidest kaasasündinud anomaaliatest kõige rohkem. Kokku sündis vereringeelundi anomaaliaga 165 last (1,25%), kellest 91 olid tüdrukud ning 74 poisid. Kõige sagedasem väärend oli vatsakeste vaheseina defekt ( $n=117$ ). 13-l lapsel esines väärend kombineerituna teise anomaaliaga, sealhulgas neljal lapsel diagnoositi kromosoomianomaalia: Noonani sündroom (muutus *SOS1* geenis), *HBA1* ja *HBA2* geeni deletsioon, deletsioon 18. kromosoomis ja 16. kromosoomis.

Katkestatud raseduste hulgas esines vereringesüsteemi anomaaliaid 18-l lootel (11,4%), neist üheksal esines kromosoomianomaalia: 3 juhul oli tegemist 21. kromosoomi trisoomiaga (Down sündroom), 1 juhul triploidiaga (69XXX), 1 juhul sugukromosoomia monosoomiaga (Turneri sündroom), 1 juhul deletsiooniga 16. kromosoomis, 1 juhul oli deletsioon 6. kromosoomis ja 2 juhul 22. kromosoomis. Enamike sünnieelselt diagnoositud kromosoomianomaaliate (eelkõige Downi, Edwardsi ja Turneri sündroom) tõttu katkestatud raseduste järgselt loote pato-anatoomist uuringut ei tehtud (68 juhul 78st) ja seega jäid võimalikud väärendid diagnoosimata.

Vereringesüsteemi anomaaliate üldlevimus sündinud laste ja pärast 12. rasedusnädalat lõppenud raseduste hulgas oli 1,6%. Vereringeelundite anomaaliate levimus RHK-10 koodide alusel on välja toodud tabelis 8.



**Tabel 8.** Vereringeelundite anomaaliad, andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

| Väärarend<br>RHK-10 järgi                                       | Sündinud lapsed     |            |                        | Raseduse<br>lõpe < 22<br>näd | Üldlevimus<br>% |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|------------|------------------------|------------------------------|-----------------|
|                                                                 | Poisid/<br>Tüdrukud | Kokku*     | Sünni-<br>levimus<br>% |                              |                 |
| Q20.1 Paaris äravooluavaga parem<br>vatsake                     | 0                   | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q20.3 Diskordantne vatsakese-arteri<br>ühendus                  | 4/3                 | 7 (1)      | 0,054                  | 3                            | 0,075           |
| Q20.5 Diskordantne kodade-<br>vatsakeste ühendus                | 0/1                 | 1          | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q20.8 Südamekambrite ja -ühenduste<br>väärarendid               | 0                   | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q21.0 Vatsakestevaheseina puue                                  | 50/67               | 117 (6)    | 0,895                  | 6                            | 0,919           |
| Q21.1 Kodadevaheseina puue                                      | 9/6                 | 15 (2)     | 0,115                  | 1                            | 0,120           |
| Q21.2 Kodade-vatsakeste vaheseina<br>puue                       | 1/3                 | 4 (1)      | 0,031                  | 0                            | 0,030           |
| Q21.3 Fallot' tetraad                                           | 3/1                 | 4          | 0,031                  | 1                            | 0,037           |
| Q22.1 Kopsuarteriklapi<br>kaasasündinud stenoos e kitsenemus    | 1/4                 | 5          | 0,038                  | 1                            | 0,045           |
| Q23.0 Aordiklapi kaasasündinud<br>stenoos                       | 1/1                 | 2          | 0,015                  | 1                            | 0,022           |
| Q23.1 Aordiklapi kaasasündinud<br>puudulikkus e insufitsients   | 5/5                 | 10 (1)     | 0,076                  | 0                            | 0,075           |
| Q23.3 Mitraalklapi kaasasündinud<br>puudulikkus e insufitsients | 0/1                 | 1          | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q23.4 Hüpoplastilise vasaku<br>südamepoole sündroom             | 1/0                 | 1          | 0,008                  | 4                            | 0,037           |
| Q23.8 Aordi- ja mitraalklapi muud<br>KV-id**                    | 0/2                 | 2          | 0,015                  | 0                            | 0,015           |
| Q24.0 Dekstrokardia                                             | 1/0                 | 1 (1)      | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q24.2 Kolmekoaline süda                                         | 1/0                 | 1 (1)      | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q24.8 Südame muud täpsustatud<br>väärarendid                    | 0/1                 | 1          | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q24.9 Südame täpsustamata<br>väärarend                          | 0/1                 | 1          | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q25.1 Aordiahend e -koarktatsioon                               | 6/2                 | 8          | 0,061                  | 1                            | 0,067           |
| Q25.3 Aordikitsenemus e -stenoos                                | 1/1                 | 2          | 0,015                  | 0                            | 0,015           |
| Q25.4 Aordi muud KV-id**                                        | 3/1                 | 4          | 0,031                  | 1                            | 0,037           |
| Q25.6 Kopsuarteri kitsenemus e<br>stenoos                       | 1/0                 | 1          | 0,008                  | 2                            | 0,022           |
| Q25.7 Kopsuarteri muud väärarendid                              | 1/0                 | 1          | 0,008                  | 1                            | 0,015           |
| Q25.8 Suurte arterite muud<br>väärarendid                       | 0/1                 | 1          | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q26.2 Täielik kopsuveenide ühenduse<br>anomaalia                | 0/1                 | 1          | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q26.8 Suurte veenide muud KV-id**                               | 0                   | 0          | 0                      | 1                            | 0,007           |
| <b>KOKKU</b>                                                    | <b>89/102</b>       | <b>191</b> | <b>1,5%</b>            | <b>25</b>                    | <b>1,6%</b>     |

\* Sulgudes on toodud vastsündinute arv, kellel esines väärarend kombineeritult koos mõne teise anomaaliaga

\*\* Kaasasündinud väärarend

#### 5.1.4 Hingamissüsteemi anomaaliad

Hingamissüsteemi anomaaliatega diagnoositi 10 last (0,076%). Viiel lapsel esines väärend isoleerituna, viiel kombineerituna koos teiste väärenditega, kellest kahel diagnoositi kromosoomianomaalia. Ühel juhul kaasnes aju arenguanomaalia ja haigusseoseline muutus *TBCD* geenis ja teisel juhul südameanomaalia ja haigusseoseline muutus *SOS1* geenis. Katkestatud raseduste hulgas hingamissüsteemi anomaaliaid ei esinenud.

Hingamissüsteemi anomaaliatega sündinud laste (elusalt, surnult) hulgas oli 0,08%. Hingamissüsteemi anomaaliatega levimus RHK-10 koodide alusel on välja toodud tabelis 9.

**Tabel 9.** Hingamissüsteemi anomaaliad, andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

| Väärend<br>RHK-10 järgi                         | Sündinud lapsed |           |                     |
|-------------------------------------------------|-----------------|-----------|---------------------|
|                                                 | Poisid/Tüdrukud | Kokku*    | Sünni-<br>levimus % |
| Q32.0 Hingetorupehmetus<br>ehk trahheomalaatsia | 1/0             | 1 (1)     | 0,008               |
| Q32.2 Kopsutorupehmetus<br>ehk bronhomalaatsia  | 0/1             | 1 (1)     | 0,008               |
| Q33.0 Tsüstiline kops                           | 3/0             | 3         | 0,023               |
| Q33.2 Kopsu sekvestrumine                       | 0/2             | 2         | 0,015               |
| Q33.6 Kopsu vaeg- ja<br>väärmoodustus           | 2/0             | 2 (2)     | 0,015               |
| Q34.1 Keskseinandi<br>kaasasündinud tsüst       | 0/1             | 1 (1)     | 0,008               |
| <b>KOKKU</b>                                    | <b>6/4</b>      | <b>10</b> | <b>0,08%</b>        |

\*Sulgudes on toodud vastasündinute arv, kellel esines väärend kombineeritult koos mõne teise anomaaliaga

#### 5.1.5 Seedesüsteemi anomaaliad

Seedesüsteemi anomaaliaid esines 45-l lapsel (0,3%). Kümnel lapsel esines väärend kombineerituna mõne muu anomaaliaga, nendest kahel esines ka kromosoomianomaalia. Mõlemal lapsel diagnoositi Beckwith-Wiedemanni sündroom, mille põhjuseks on 11. kromosoomi metülatatsioonihäire.

Katkestatud raseduste hulgas esines seedesüsteemi anomaaliaid 14 lootel, neist kolmel esines lisaks ka teisi väärendeid, sealhulgas ühel juhul oli tegemist 21. kromosoomi trisoomiaga (Downi sündroom).

Seedesüsteemi anomaaliatega üldlevimuseks saadi 0,3%. Seedesüsteemi anomaaliatega levimus RHK-10 koodide alusel on välja toodud tabelis 10.

**Tabel 10.** Seedesüsteemi anomaaliad, andmed andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

| Väärarend<br>RHK-10 järgi                                                      | Sündinud lapsed     |           |                        | Raseduse<br>lõpe < 22<br>näd | Üldlevimus<br>% |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|------------------------|------------------------------|-----------------|
|                                                                                | Poisid/<br>Tüdrukud | Kokku*    | Sünni-<br>levimus<br>% |                              |                 |
| Q39.1 Trahheo-ösofageaalse fistuliga<br>söögitoruavausetus                     | 1/0                 | 1 (1)     | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q35 Suulaelõhestus**                                                           | 3/4                 | 7 (4)     | 0,053                  | 1                            | 0,061           |
| Q36 Huulelõhestus**                                                            | 2/1                 | 3 (1)     | 0,023                  | 0                            | 0,022           |
| Q37 Huule-suulaelõhestus**                                                     | 3/5                 | 8 (1)     | 0,061                  | 3                            | 0,082           |
| Q40.0 Hüpertroofiline lukuti- ehk<br>stenoos                                   | 4/3                 | 7         | 0,054                  | 0                            | 0,052           |
| Q40.1 Kaasasündinud<br>söögitorulahisong                                       | 0                   | 0         | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q41.0 Kaksteistsõrmiku puudumine,<br>asteesia ja stenoos                       | 2/0                 | 2         | 0,015                  | 0                            | 0,015           |
| Q41.1 Tühisoole puudumine, atreesia<br>ja stenoos                              | 0/1                 | 1         | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q41.2 Niudesoole puudumine,<br>atreesia ja stenoos                             | 1/0                 | 1         | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q42.0 Pärasoole puudumine, atreesia<br>ja stenoos fistuliga                    | 0                   | 0         | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q42.3 Päraku kaasasündinud<br>puudumine, atreesia ja stenoos fistulit          | 0                   | 0         | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q42.8 Jämesoole muude osade<br>kaasasündinud puudumine, atreesia ja<br>stenoos | 0                   | 0         | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q43.1 Hirschsprungi tõbi                                                       | 0/1                 | 1         | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q43.3 Soolekinnistite KV-id****                                                | 1/1                 | 2         | 0,015                  | 1                            | 0,022           |
| Q43.8 Soolte muud täpsustatud<br>väärarendid                                   | 0                   | 0         | 0                      | 1                            | 0,007           |
| Q44.0 Sapipõie tekkimatus,<br>moodustumatus ja vaegmoodustus                   | 0/1                 | 1         | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q44.2 Sapijuhade avausetus                                                     | 0/1                 | 1         | 0,008                  | 0                            | 0,007           |
| Q44.7 Maksa muud KV-id****                                                     | 2/0                 | 2 (1)     | 0,015                  | 0                            | 0,015           |
| Q79.2 Nabasong e eksomfalus                                                    | 2/1                 | 3 (1)     | 0,023                  | 3                            | 0,045           |
| Q79.3 Gastroskiis                                                              | 1/1                 | 2 (1)     | 0,015                  | 1                            | 0,022           |
| <b>KOKKU</b>                                                                   | <b>14/10</b>        | <b>24</b> | <b>0,2%</b>            | <b>14</b>                    | <b>0,3%</b>     |

\* Sulgudes on toodud vastsündinute arv, kellel väärarend esines kombineeritult koos mõne teise anomaaliaga

\*\* Sisse on arvestatud ka kõik alapeatükid

\*\*\* Kaasasündinud väärarend

### 5.1.6 Erituselundkonna anomaaliad

Erituselundkonna anomaaliatega sündis 72 last (0,55%), kellest 28 olid tüdrukud ja 44 poisid. Neljal lapsel esines väärarend kombineerituna mõne muu anomaaliaga. Katkestatud raseduste hulgas esines erituselundkonnaga seotud anomaaliaid viiel lootel (1,9%), kellest kolmel esines lisaks ka muu väärarend, sealhulgas ühel juhul tegemist 21. kromosoomi trisoomiaga.

Erituselundkonna anomaaliade üldlevimuseks saadi 0,7%. Erituselundkonna anomaaliade levimus RHK-10 koodide alusel on välja toodud tabelis 11.

**Tabel 11.** Erituselundkonna anomaaliad, andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

| Väärarend<br>RHK-10 järgi                     | Sündinud lapsed     |           |                     | Raseduse<br>lõpe < 22<br>näd | Üldlevimus<br>% |
|-----------------------------------------------|---------------------|-----------|---------------------|------------------------------|-----------------|
|                                               | Poisid/<br>Tüdrukud | Kokku     | Sünni-<br>levimus % |                              |                 |
| Q60.0 Ühepoolne<br>neerutekkimatus            | 2/2                 | 4 (1)     | 0,031               | 1                            | 0,037           |
| Q60.3 Ühepoolne neeru<br>vaegmoodustus        | 0/2                 | 2         | 0,015               | 1                            | 0,022           |
| Q61.1 Infantiilset tüüpi<br>polütsüstneer     | 1/0                 | 1 (1)     | 0,008               | 1                            | 0,015           |
| Q61.8 Muu tsüstneer                           | 1/2                 | 3         | 0,023               | 0                            | 0,022           |
| Q61.9 Täpsustamata<br>tsüstneer               | 1/0                 | 1         | 0,008               | 0                            | 0,007           |
| Q62.0 Hüdronefroos                            | 30/15               | 45 (1)    | 0,344               | 0                            | 0,336           |
| Q62.2 Suurkusejuha                            | 6/4                 | 10        | 0,076               | 0                            | 0,075           |
| Q62.5<br>Kusejuhakahekordistus                | 0/2                 | 2         | 0,015               | 0                            | 0,015           |
| Q62.7 Pöie-kusejuha-<br>neeru taandvool       | 1/0                 | 1         | 0,008               | 0                            | 0,007           |
| Q63.0 Lisaneer                                | 0/1                 | 1         | 0,008               | 0                            | 0,007           |
| Q63.1 Sagarneer,<br>liitneer ja hoburaudneer  | 1/1                 | 2         | 0,015               | 1                            | 0,022           |
| Q63.2 Väärasetsev ehk<br>ektoopneer           | 3/4                 | 7 (1)     | 0,054               | 0                            | 0,052           |
| Q63.8 Neeru muud<br>täpsustatud KV**-id       | 5/2                 | 7         | 0,054               | 1                            | 0,060           |
| Q64.2 Kaasasündinud<br>tagumised kusitiklapid | 1/0                 | 1         | 0,008               | 0                            | 0,007           |
| <b>KOKKU</b>                                  | <b>52/35</b>        | <b>87</b> | <b>0,7%</b>         | <b>5</b>                     | <b>0,7%</b>     |

\* Sulgudes on toodud vastsündinute arv, kellel esines väärarend kombineeritult koos mõne teise anomaaliaga

\*\* Kaasasündinud väärarend

### 5.1.7 Suguelundkonna anomaaliad

Sünnieelselt ultraheliuuringul avastatavatest anomaaliatest leiti munasarja tsüsti kaheksal tütarlapsel (0,13 % sündinud tütarlastest). Neist kolmel esines väärend kombineerituna koos teise patoloogiaga ning viiel esines anomaalia isoleerituna. Katkestatud raseduste hulgas suguelundkonna väärendeid ei leitud.

Neljal juhul diagnoositi sünnieelsete uuringute käigus sugukromosoomi monosoomia 45 X0 ehk Turneri sündroom, neist ühel juhul oli kaanevalt vatsakeste vaheseina defekt. Kõikidel juhtudel rasedus katkestati. Ühel juhul leiti peetunud rasedusest pärineva materjali uuringul sugukromosoomia trisoomia 47XXY ehk Klinefelteri sündroom (kaasnevate väärenditeta).

**Tabel 12.** Suguelundkonna anomaaliad, andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

| Väärend<br>RHK-10 järgi         | Sündinud tüdrukud |               | Sünnilevimus<br>tütarlaste hulgas |
|---------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------------------|
|                                 | Isoleeritud       | Kombineeritud |                                   |
| Q50.1 Arenguline munasarjatsüst | 5                 | 3             | 0,13%                             |

### 5.1.8 Mitut elundkonda haaravad ja kombineeritud väärendid

Mitut elundkonda haarava väärendi diagnoosi (RHK-10 klassifikatsiooni järgi Q87) said 9 last (0,069%), neli tüdrukut ning viis poissi. Kõigil lastel esines lisaks ka kromosoomianomaalia: Prader Willi sündroom (15. kromosoomi metülatiooni häire), Möbiuse sündroom, 3-l juhul Beckwith-Wiedemanni sündroom (11. kromosoomi metülatioonihäire), Noonani sündroom (muutus *SOS1* geenis), ühel juhul KBG sündroom (muutus *ANKRD11* geenis), ühel juhul CHARGE sündroom (muutus *CHD7* geenis), ühel juhul Cornelia di Lange sündroom (muutus *NIPBL* geenis). Mitut elundkonda haaravate anomaaliade levimus RHK-10 koodide alusel on välja toodud tabelis 13.

Kui lapsel esines mitu tõsist erinevat elundkonda mõjutavat väärendi diagnoosi (nt südame väärend ning neeru anomaalia) liigitati need kombineeritud väärendite alla. Kombineeritud väärendiga lapsi oli 35 (sünnilevimus 0,3%). Neist kümnel esines ka kromosoomianomaalia.

**Tabel 13.** Mitut elundkonda haaravad väärarendid, andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

| Väärarend RHK-10 järgi                                            | Sündinud lapsed |          |                 | Raseduse lõpe < 22 näd | Üldlevimus % |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|-----------------|------------------------|--------------|
|                                                                   | Poisid/Tüdrukud | Kokku*   | Sünni-levimus % |                        |              |
| Q87.0 Peamiselt näo välimust hõlmavad KV**-i sündroomid           | 1/0             | 1 (1)    | 0,008           | 0                      | 0,008        |
| Q87.1 Peamiselt lühikese kasvuga seotud KV**-i sündroomid         | 0/3             | 3 (1)    | 0,022           | 0                      | 0,022        |
| Q87.3 Varajase kasvuperioodiga seotud KV**-i sündroomid           | 3/0             | 3 (2)    | 0,022           | 0                      | 0,022        |
| Q87.8 Mujal klassifitseerimata muud täpsustatud KV**-i sündroomid | 1/1             | 2(2)     | 0,015           | 0                      | 0,015        |
| <b>KOKKU</b>                                                      | <b>5/4</b>      | <b>9</b> | <b>0,07%</b>    | <b>0</b>               | <b>0,07%</b> |

\*Sulgudes on toodud vastsündinute arv, kellel esines väärarend kombineeritult koos mõne teise anomaaliaga

\*\* Kaasasündinud väärarend

### 5.1.9 Kromosoomianomaaliad

Kromosoomi arvu-anomaaliaga lapsi sündis aastal 2020 Eestis vaid 1 (47, XXY Klinefelteri sündroom), kõikide teiste arvu-anomaaliatega korral ( $n=77$ ) otsustasid vanemad raseduse katkestada (vt tabel 13). Erineva kromosoomi struktuurihäiretega lapsi (deletsioonid, duplikatsioonid ja muud) sündis 13, rasedus katkes või katkestati 9-l juhul. Enamik kromosoomistruktuuri häireid on tuntud spetsiifiliste sündroomidena. Aastal 2020 sündis kolm last Beckwith Wiedermanni sündroomiga (imprintingu häire 11. kromosoomis) ja kahel juhul oli tegemist 3q mikroleletsiooniga. Teisi sündroomide esines üksikjuhtudel.

Kromosoomistruktuurihäire või monogeense haigusega sündinud lastest ligi pooltel ( $n=10$ ) oli ultrahelis potentsiaalselt avastatav väärarend, neist kaks last suri esimese elukuu jooksul. Üksikute monogeensete haiguste või patogeensete geenivariantidega leiti 20-l juhul, neist 12-l juhul rasedus katkestati päriliku haiguse tõttu (väärarend esines neist 9-l juhul), ühel juhul loode hukkus.

**Tabel 14.** Kromosoomianomaaliad või haiguselised geenimuutused, andmed Eesti Haigekassast, Raseduse Infosüsteemist ja haiglate andmebaasidest 2020. aastal

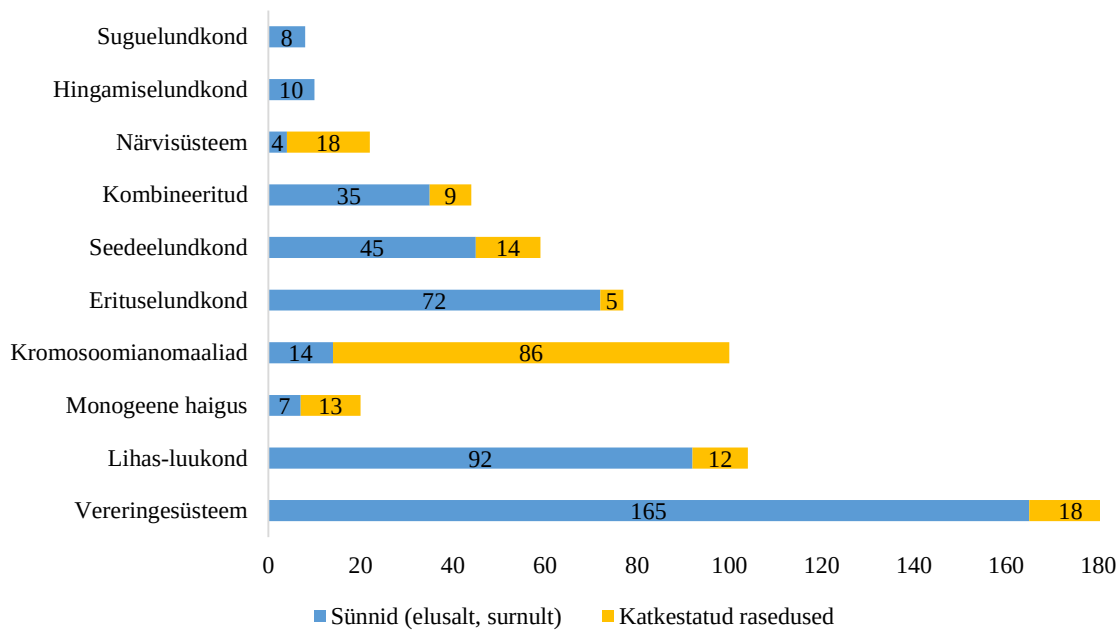
| Väärarend RHK-10 järgi                                                              | Sündinud lapsed | Raseduse lõpe < 22 näd | Kokku* | Üldlevimus % |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|--------|--------------|
|                                                                                     | Poisid/Tüdrukud |                        |        |              |
| Kromosoomianomaaliad                                                                |                 |                        |        |              |
| Q90 Downi sündroom (Trisoomia 21)                                                   | 0               | 51 (sh 4 südamerike)   | 51     | 0,381        |
| Q91.0-Q91.3 Edwardsi sündroom (Trisoomia 18)                                        | 0               | 16 (sh 4 väärarend)    | 16     | 0,120        |
| Q91.4-Q91.7 Patau (Trisoomia 13)                                                    | 0               | 1 (sh väärarend)       | 1      | 0,007        |
| Q92.7 Triploidia                                                                    | 0               | 4                      | 4      | 0,030        |
| Q93, Q99.8, Q99.9 Autosoomide strukturealsed häired (deletsioonid, duplikatsioonid) | 10/3            | 9                      | 26     | 0,194        |
| Q96 Turneri sündroom                                                                | 0               | 4                      | 4      | 0,030        |
| Q98.0 Klinefelteri sündroom kariotüüp 47.XXY                                        | 1/0             | 1                      | 2      | 0,015        |
| Monogeensed haigused ja patogeensed geenivariandid                                  |                 |                        |        |              |
| Erinevalt kodeeritud                                                                | 3/4             | 13                     | 20     | 0,15         |

\*Sündinud lapsed ja raseduse katkestamised

## 5.2 Raseduse lõpe väärarendi korral

Sünnieelselt diagnoositud väärarendi, kromosoomianomaalia või monogeense haigusega sündis kokku 386 last ning katkes/katkestati 158 rasedust. Kromosoomianomaalia või monogeenne haigus diagnoositi 120-l juhul, neist 99-l juhul rasedus katkestati (82,5%). Kromosoomiarvu anomaalia tõttu katkestatud rasedusi oli 86 ning sündis 1 laps (Klinefelteri sündroomiga).

Sarnaselt kromosoomianomaaliatega otsustati rasedus katkestada ka närvisüsteemi anomaaliatega (18-l juhul, 77,8%). Vereringesüsteemi, seedesüsteemi, erituselundkonna ja lihaskonna haiguste väärarendite puhul lõppesid rasedused enamikel juhtudel sünniga (vt joonis 11).



**Joonis 11.** Raseduse lõpe väärarendi korral.

### 5.3 Sünnijärgselt avastatavad väärarendid

Sünnieelselt mitteavastatavate väärarendite juhtusid oli tehtud päringute põhjal kokku 874 (6,7%, 95% CI 6,2–7,1). Joonisel 12 on kirjeldatud HK ja EMSR päringu käigus saadud andmeid andmebaasi lõikes. Diagnooside lahknemise korral nende väärarendite osas diagnoosi ega diagnoosimise aega täpsustatavat päringut haiglate infosüsteemidesse ei tehtud. Kaasati ka need juhud, kui väärarendi diagnoos sisaldus ainult ühest andmebaasist saadud infos.

| EESTI HAIGEKASSA |     |     |
|------------------|-----|-----|
| 475              | 100 | 299 |
| SÜNNIREGISTER    |     |     |

**Joonis 12.** Eesti Haigekassa ja Raseduse Infosüsteemi päringu tulemused ultrahelis mitteavastatavad väärarendite kohta.



Keelekidasus diagnoositi 494 lapsel (3,8%, 95% CI 3,6–4,1). Analüüsi käigus selgus, et keeldekinda esinemissageduse poiste ja tüdrukute vahel on statistiliselt olulisel määral erinev (vastavalt 61,3% ja 38,7%), hii-ruut statistiku väärtuseks 21,73 ( $p = 0,0001$ ). Kõri, näo või kõrva kaasasündinud väärarendiga sündis 63 last (0,5%, 95% CI 0,4–0,6). Kõige rohkem esines kõrisisinat ehk striidorit ( $n=27$ ). Silmapatoloogiatega sündis 50 last (0,4%, 95% CI 0,3–0,5), kõige rohkem diagnoositi pisarajuha stenoosi ( $n=28$ ). Avatud arterioosjuha RHK-10 diagnoosikoodi (Q25.0) sai kokku 54 last (0,4%, 95% CI 0,3–0,5). Pea ja rindkere kaasasündinud deformatsustega sündis 37 last (0,3%, 95% CI 0,2–0,4), kellest kuuel oli samaaegselt kaks anomaliat (nt kraniosünoostoos ja kiivaspealisus). Lihasluukonna kaasasündinud väärarendite ning deformatsustega 212 last (1,6%, 95% CI 1,4–1,9). Puusa kaasasündinud deformatsuse diagnoosi osas (Q65) on selgelt eristatavad diagnoosimise kriteeriumite erisus erinevate raviasutuse vahel (diagnoosid pärinesid valdavalt ühest Eesti piirkonnast – Ida-Virumaa), mistõttu üldise esinemissageduse hindamine ei ole selle väärarendi puhul korrektne. Meessuguelundite väärarendi diagnoosi sai 115 last (0,9%, 95% CI 0,7–1,1), naissuguelundite kaasasündinud anomaaliaga sündis 18 tütarlast (0,1%, 95% CI 0,08–0,2). Arengulise munasarjatsüsti juurde on kaasatud ka need 5 juhtu, mis olid diagnoositud sünnil või 1 kuu jooksul pärast sündi (välja toodud ka raskete väärarendite tabelis 12). Naha kaasasündinud väärarenditega lapsi sündis 88 (0,7%, 95% CI 0,5–0,8), suurem osa enamusel diagnoositi kaasasündinud mittekasvajaline neevus ( $n=58$ ). Täpsemad tulemused on välja toodud tabelis 14.

**Tabel 15.** Sünnijärgselt avastavate väärarendite sündnilevumus, andmed Eesti Haigekassast ja Raseduse Infosüsteemist 2020. aastal

| Väärarend RHK-10 järgi                                   | Poisid/<br>Tüdrukud | Isoleeritud/<br>Kombineeritud | Kokku       | Sünni-<br>levimus<br>% |
|----------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|-------------|------------------------|
| <b>Keele, suu ja neelu muud kaasasündinud anomaaliad</b> |                     |                               |             |                        |
| Q38.0, Q38.3. Keele, suu, neelu ja huule muud KV*        | 5/2                 | 7/0                           | 7           | 0,053                  |
| Q38.1 Keelekidasus                                       | 303/191             | 322/172                       | 494         | 3,779                  |
| Q38.2. Suurekeelsus ehk makroglossia                     | 2/2                 | 2/2                           | 4           | 0,031                  |
| <b>Kõri, näo ja kõrva kaasasündinud anomaaliad</b>       |                     |                               |             |                        |
| Q 17.0 Lisakõrvalest                                     | 6/4                 | 6/4                           | 10          | 0,076                  |
| Q17.3, Q17.8 Väärkujuline kõrv ja muu KV*                | 3/3                 | 5/1                           | 6           | 0,046                  |
| Q30.9 Nina KV*                                           | 1/0                 | 1/0                           | 1           | 0,008                  |
| Q31.2 Kõri hüpoplaasia                                   | 1/2                 | 3/0                           | 3           | 0,023                  |
| Q31.4 Kõrisisin e -striidor                              | 13/14               | 21/6                          | 27          | 0,207                  |
| Q31.8; Q31.9 Kõri t-ta või muu KV*                       | 5/7                 | 10/2                          | 12          | 0,092                  |
| <b>Silma kaasasündinud anomaaliad</b>                    |                     |                               |             |                        |
| Q10.5 Pisarajuha stenoos                                 | 16/12               | 3/25                          | 28          | 0,214                  |
| Q11.2 Pisisilmsus                                        | 0/2                 | 2/0                           | 2           | 0,015                  |
| Q13.0; Q13.2 Vikerkesta lõhestus ja muu KV*              | 8/3                 | 7/4                           | 11          | 0,084                  |
| Q14.1 Võrkkesta KV*                                      | 0/1                 | 0/1                           | 1           | 0,008                  |
| <b>Südame ja vereringe elundite anomaaliad</b>           |                     |                               |             |                        |
| Q25.0 Avatud arterioosjuha                               | 26/28               | 21/33                         | 54          | 0,413                  |
| Q26.9, Q27.8, Q27.9 veresoonte anomaaliad                | 3/4                 | 6/1                           | 7           | 0,054                  |
| <b>Lihaskuukonna anomaaliad</b>                          |                     |                               |             |                        |
| Q75.0 Kraniosünoos                                       | 11/5                | 10/6                          | 16          | 0,122                  |
| Q75.3 Suurepeasus                                        | 3/1                 | 4/0                           | 4           | 0,031                  |
| Q67.4; Q75.9 Kolju-, näo ja lõua luude muud KV*          | 5/3                 | 2/6                           | 8           | 0,061                  |
| Q67.3 Kiivaspealisus                                     | 8/2                 | 5/5                           | 10          | 0,076                  |
| Q67.0 Näo asümmeetria                                    | 1/0                 | 1/0                           | 1           | 0,008                  |
| Q67.6 Õõnesrind                                          | 2/0                 | 1/1                           | 2           | 0,015                  |
| Q76.7; Q76.8 Rinnaku muus KV*                            | 2/1                 | 2/1                           | 3           | 0,015                  |
| Q65.0–Q65.9 Puusa kaasasündinud deformus                 | 51/102              | 101/52                        | 153         | 1,170                  |
| Q70.1 Luuliiteta liitsõrmed (ujulest-sõrmed)             | 1/0                 | 1/0                           | 1           | 0,008                  |
| Q70.3 Luuliiteta liitvarbad (ujulest-varbad)             | 9/6                 | 10/5                          | 15          | 0,115                  |
| <b>Suguelundite anomaaliad</b>                           |                     |                               |             |                        |
| Q53.0–Q53.9 Ühe, kahepoolne ja t-ta krüptorhism          | 111                 | 91/20                         | 111         | 0,849                  |
| Q55.0 Munandi puudumine                                  | 4                   | 2/2                           | 4           | 0,031                  |
| Q52.5; Q52.9 Häbememokkade liitumine ja muud KV*         | 10                  | 9/1                           | 10          | 0,076                  |
| Q50.1 Arenguline munasarjatsüst                          | 7                   | 3/4                           | 7           | 0,054                  |
| Q50.2 Kaasasündinud munasarjatorsioon                    | 1                   | 1/0                           | 1           | 0,008                  |
| <b>Naha muud kaasasündinud anomaaliad</b>                |                     |                               |             |                        |
| Q82.5 Kaasasündinud mittekasvajaline neevusega           | 23/35               | 49/9                          | 58          | 0,444                  |
| Q85.0 Healoomuline neurofibromatoos                      | 0/2                 | 2/0                           | 2           | 0,015                  |
| Q82.8 Naha muu täpsustatud KV*                           | 13/10               | 18/5                          | 23          | 0,176                  |
| Q82.2 Mastotsütoos                                       | 1/4                 | 5/0                           | 5           | 0,038                  |
| <b>KOKKU</b>                                             | <b>655/446</b>      | <b>733/368</b>                | <b>1101</b> | <b>8,4%</b>            |

\*Kaasasündinud väärarend

## 5.4 Perinataalperioodi infektsioonidest ning alkoholist põhjustatud kahjustused

Sünniperioodile iseloomuliku nakkusega sündis 55 last. Ema alkoholi või sõltuvusainete tarvitamisest tingitud haigusseisundiga lapsi sündis aastal 2020 kokku 6. Vastsündinuid, kellel diagnoositi fetaalne alkoholisündroom oli 9.

**Tabel 16.** Perinataalperioodi infektsioonidest ning alkoholist põhjustatud kahjustuste sünnilevimus, andmed Eesti Haigekassast ja Raseduse Infosüsteemist 2020. aastal

| Väärarend<br>RHK-10 järgi                                    | Sündinud lapsed |        |                     |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|--------|---------------------|
|                                                              | Poisid/Tüdrukud | Kokku* | Sünni-<br>levimus % |
| P35.1 Kaasasündinud tsütomegaloviirusnakkus                  | 1/0             | 1 (0)  | 0,008%              |
| P35.2 Kaasasündinud herpersviirusnakkus                      | 1/0             | 1 (0)  | 0,008%              |
| P35.9 T-ta* kaasasündinud viirushaigus                       | 1/0             | 1 (1)  | 0,008%              |
| P96.2 Võõrutussümptomid ema sõltuvusainete kasutamise korral | 3/3             | 6 (1)  | 0,046%              |
| Q86.0 Fetaalne alkoholisündroom (düsmorfne)**                | 3/6             | 9 (5)  | 0,069%              |

\*T-ta, Täpsustamata

\*\*Sulgudes on toodud vastsündinute arv, kellel väärarend lisaks mõni muu anomaalia

## 6. Arutelu

Käesoleva magistritöö eesmärk oli hinnata kaasasündinud väärarendite levimust Eestis aastal 2020. Andmed väärarendite kohta koguti kokku erinevatest andmeallikatest ning koostati võimalikult täielik ja täpne andmekogu. Senine rahvastikupõhine teave väärarendite kohta on olnud lünklik, kohati ka puudulik. Magistritöö on unikaalne, kuna annab informatsiooni varem puuduolevast. Kasutatud on erinevaid andmebaase ning andmete kvaliteet on parim, mida käesoleval hetkel on võimalik saavutada. Alates aastast 2020 on loodud ka isikupõhine andmekogu kaasasündinud väärarendite kohta. Lisaks on olemas ka isikupõhised raseduse katkestamise andmed.

Kaasasündinud väärarendid omavad suurt rolli enneaegse suremuse ja eluaegse puude põhjuste seas, kuid siiski on nende panus ülemaailmsesse haiguskoormusesse suuresti alahinnatud. Põhjuseks raskused kohalike vaatlusandmete hankimisega ning selge ülevaatega kaasasündinud väärarendite levimusest (27). Eestis puudus siiani ülevaade kaasasündinud väärarendite levimusest ning seni on toetutud vaid kirjanduse põhiste andmetele ja rahvusvahelistele andmebaasidele.

Magistritöösse koondatud informatsioon väärarendite levimuse kohta Eestis annab panuse sünnieelse diagnostika arendamisse. Selleks, et tulevikus saaks hinnata võimalike ennetus- ja sekkumismeetmete tõhusust, on vaja kaardistada algne olukord. Samuti võimaldavad saadud andmed võrrelda olukorda Eestis teiste riikidega ja tuua välja erisused ning otsida nende põhjuseid. Kvaliteetsete algandmete olemasolu võimaldab tulevikus uute diagnostika meetmete ja teadmiste rakendamisel neist saadavat efekti hinnata.

Aastal 2020 sündinud laste seas esines UH-s potentsiaalselt avastatavaid väärarendeid 3,0%-l ning sünnijärgselt avastatavaid väärarendeid 6,7%-l. Väärarendite sünnilevimuse hindamisel laste hulgas (elusalt, surnult) on sisse arvestatud ka kromosoomianomaaliatega lapsed ja monogeense haigusega sündinud lapsed. Sarnaselt varasematele uuringutele ja EUROCATi andmebaasile (29, 31, 36, 37), kinnitavad ka antud magistritöö tulemused, et organsüsteemide lõikes esines kõige rohkem väärarendiga sündinud lapsi vereringesüsteemi grupis. Kõige rohkem esines vatsakeste vaheseina defekti, mis kattus samuti teiste maade andmetega (7). Katkestatud raseduste levimus võrreldes sündidega oli võrdlemisi väike ning suurem osa juhtude puhul lõppes rasedus siiski sünniga. Vereringesüsteemi anomaaliatega üldlevimus sündinud laste ja pärast 12. rasedusnädalat lõppenud raseduste hulgas oli 1,6%. EUROCATi andmebaasis avaldatud andmetega võrreldes on südamerikkeid Eestis tunduvalt rohkem: EUROCATi andmetel on vereringesüsteemi anomaaliatega levimus 0,8%. Kõige rohkem

hakkab erinevus silma vatsakeste vaheseina defekti levimuse puhul (Eestis 0,9%, EUROCATi andmebaasis 0,4%). Antud erinevused võivad olla tingitud diagnoosi kriteeriumite ja registreerimise kvaliteedis, seda nii Eestis kui ka ülemaailmselt. Samuti võib südamerikete suurem levimus Eestis olla tingitud antud magistritöö metoodikast: EUROCATi andmebaasis on kaasatud lapsed, kellel avastatakse väärend kuni 1 nädal peale sündi, antud magistritöös kaasati kuni 1 kuu vanused lapsed.

Vereringesüsteemi järel esines kõige rohkem kaasasündinud väärendeid lihasluukonna organsüsteemis. Katkestatud rasedusi esines võrdlemisi vähe ning katkestamiste puhul olid esinenud väärendid pigem raske prognoosiga sündiva lapse elule, nagu näiteks letaalne lühikasv. Lihasluukonnaga seotud anomaaliade üldlevimuseks saadi 0,8%, mis on kaks korda rohkem kui EUROCATi andmetel (0,4%). Kõige rohkem esines lihasluukonna anomaaliatest komppöidasid, mis oli samuti sarnane mujal maailmas ilmnunud tulemustega, kuid võrreldes EUROCATi andmetega diagnoositi komppöidasid Eestis tunduvalt rohkem (üldlevimus Eestis 0,5%, EUROCATis 0,1%) (31, 38). Erinevused võivad tingitud olla erinevate komppöidade vormide sagedasemast diagnoosimisest Eestis.

Erituselundkonna kaasasündinud väärendite sünnilevimus oli 0,7%. Võrreldes sündidega, oli katkestatud rasedusi vaid viis, mis teeb väärendite üldlevimuseks samuti 0,7%. Kõige rohkem esines hüdronefroosi juhte. Ka EUROCATi andmetel esines erituselundkonna kaasasündinud väärenditest kõige rohkem hüdronefroosi juhte (üldlevimus Eestis 0,3%, EUROCATi andmetel 0,1%). Seedeelundkonna väärend diagnoositi 24 lapsel, katkestatud rasedusi 14 (üldlevimus 0,3%), mis on sarnane võrreldes EUROCAT andmetega (0,2%). Erinevat tüüpi huule- ja suulaelõhesid esines 18 lapsel (0,14%), mis on samas suurusjärgus EUROCATi andmetega (0,15%) (30). Tõenäoliselt on huule- ja suulaelõhe diagnoosimine lihtne ja diagnoosikriteeriumid sarnased erinevates riikides.

Hingamiselundkonna kaasasündinud väärendeid diagnoositi vaid kümnel lapsel ning raseduse katkestamisi nende tõttu ei teostatud (sünnilevimus 0,08%, EUROCATi andmetel üldlevimus 0,04%). Kõige enam esinenud väärend oli kopsude tsüstiline adenomatoosne malformatsioon, mida esines kolmel lapsel (sünnilevimus 0,02%) ning oli sanane EUROCATi andmetele (levimus Euroopas 0,01%) (30). Annunziata jt uuringus tuuakse välja, et kuigi hingamissüsteemi anomaaliad peetakse enamasti haruldasteks väärenditeks, võib olla nende levimus alahinnatud, kuna teadmata osa väärenditest avastatakse juhuslikult sünnijärgselt (38).

Suguelundkonna väärendite puhul leiti 8 tütarlast, kellel esines arenguline munasarjatsüst (sünnilevimus 0,13%). Katkestatud raseduste hulgas suguelundkonna

väärarendeid ei tuvastatud. Rohkem esines suguelundkonna väärarendeid sünnijärgselt avastavate väärarendite hulgas, kõige enam esines krüptorhismi (sünnilevimus kõikidest sündidest 0,8%). Ka kirjanduses leitu kinnitab, et krüptorhism on üsna levinud meessuguelundeid mõjutav anomaalia, mis mõjutab ligikaudu 2–4% meessoost imikuid (39). Kübarsepp jt tehtud uuringus, mille eesmärgiks oli välja selgitada ning analüüsida krüptorhismi levimust Eestis leiti, et krüptorhismi levimus täiskantud raseduste puhul on Eestis madalam, kui teistes Põhja- ja Baltimaade riikides ning kogu maailmas (40).

Kui lapsel esines mitu tõsist erinevat elundkonda mõjutavat väärarendit (nt südame väärarend ja neeru anomaalia), liigitati need kombineeritud väärarendite alla. Kombineeritud väärarendite tõttu katkestati rasedusi 9-l juhul. Calzolari jt rahvastikupõhises registriuuringus selgus, et loote hukkumist ning raseduse katkestamisi esines kombineeritud väärarendite puhul rohkem, kui üksikute kaasasündinud väärarendite juhtude korral (41). Antud uuringu tulemustes samale järeldusele ei jõutud. RHK-10 diagnoosikoodides leidis ka peatükk, mis käsitles eraldi mitut elundkonda haaravaid anomaaliaid, neid diagnoositi üheksal lapsel. Peamiselt olid need väärarendid seotud lapse kasvu, omapärase fenotüübi ja vaimse arengu mahajäämusega, kahel lapsel diagnoositi ka näo välimust hõlmavad kaasasündinud väärarendite sündroomid. Sündroomide puhul on lahknevused diagnooside kodeerimise osas sagedased.

Närvisüsteemi kaasasündinud väärarendite sünnilevimus oli kõige väiksem, sündis vaid 4 poisslast. Raseduse katkestamisi tehti närvisüsteemi anomaaliade puhul 3,5 korda rohkem, mille tulemused on sarnased ka teisele EUROCATi andmebaasi andmetele (30). EUROCATi andmetel oli aastatel 2013–2019 närvisüsteemi anomaaliade levimuseks 0,27% (30), Eestis aastal 2020 üldlevimus 0,16%. Reeglina on sünnieelselt avastatud närvisüsteemianomaaliad tõsise prognoosiga sündiva lapse elule ja enamik peresid valib sellistel juhtudel raseduse katkestamise kasuks. Tan jt toovad samuti enda uuringus välja, et vähem kui 50% rasedustest, kellel oli sünnieelselt diagnoositud närvisüsteemi väärarend lõppes elussünniga. Isegi kui laps sündis, suri neist 36,45% kahe aasta jooksul ning 62,79%-l kuni kahe aastaseks saanud lastest oli neuroloogiline puue (42).

Hinnates raseduse lõpet kaasasündinud väärarendi avastamise korral, eristuvad tugevalt närvisüsteemi väärarendid ning kromosoomianomaaliad, mille puhul on suuremas ülekaalus raseduse katkestamised ning võrdlemisi väike sündimus. Ka EUROCATi andmed kinnitavad, et kromosoomianomaaliade puhul esineb rohkem raseduse katkestamisi kui elussünde. Geneetilised defektid, eriti kromosoomianomaaliad on esimese trimestri jooksul spontaanse

raseduse katkemise kõige levinum põhjus, mis esineb ligikaudu 60%-l sellistel juhtudel (30, 43).

Vereringesüsteemi, lihasluukonna, eritus- ja seedeelundkonna ning hingamis- ja suguelundkonna kaasasündinud väärarendite esinemisel on rohkem sünde, kui katkenud rasedusi või raseduse katkestamisi. Sarnased tulemused ilmnesid ka kirjanduses ning teiste riikide andmetes, kuid tuleb välja tuua, et väärarendiga sündinud lapse prognoos varieerub olenevalt väärarendi raskusest (26, 30, 44).

Sünnijärgselt avastavate väärarendite hulgas esines suures ülekaalus keelekidasust, mida diagnoositi 494 lapsel (sünnilevimus 3,8%), silma hakkas suurem esinemissagedus poiste hulgas. Teiste uuringute tulemusel varieerub keelekidasuse levimus 4,2%–10,7% vahel, kuid see on seletatav erinevate diagnostiliste kriteeriumite kasutamisega (45). Ka kirjanduses leitud kinnitab, et keelekidasust esineb rohkem poisslaste seas. On oletatud, et sagedasem esinemine võib olla seotud pärilikkusega X-kromosoomi kaudu (46, 47).

Diagnoosikoodide järgi esines ka rohkelt puusa kaasasündinud deformatsiooni ( $n=153$ , sünnilevimus 1,2%) kui antud väärarendi puhul on levimuse korrektsus küsitav kuna diagnoosid pärinesid valdavalt ühest piirkonnast. Samuti esines palju krüptorhismi, mille levimust on kirjeldatud eespool.

### **Magistritöö puudused ning piirangud.**

Kuna katkestatud raseduste puhul ei saadeta looteid sageli pato-anatoomilisele uuringule, võivad jääda mõned väärarendid avastamata ning levimus nende hulgas võib olla alahinnatud. Ka kromosoomianomaaliatega loodete puhul jäetakse tihti lahing teostamata, mistõttu ei ole saadud hinnata kui paljudel kromosoomianomaaliatega loodetel (nt Downi sündroom) on kaasuvana ka väärarend. Lisaks tuleb välja tuua, et kromosoomi arvu anomaaliad (nt Down, Edwards, Patau) avastatakse enne sündi, kuid mitmed mikroleetsioonid diagnoositakse alles lapse hilisemas elus (nt Prader Willie sündroom, 15. kromosoomi defekt). Tihtipeale avastatakse geneetiline diagnoos hiljem kui 1 kuu ning need ei kajastunud antud töös levimuse hindamisel. Kuigi geneetiline diagnoos ei muutu elu jooksul, on diagnoosimise aeg erinevates uuringutes ja erinevate anomaaliatega korral uuringutes erinevad.

Teaduslikust aspektist soovime, et looted saaksid uuritud ning lahingule saadetud selleks, et saada väärtuslikku informatsiooni väärarendite avastamiseks. Siinkohal peab aga arvestama perekonna privaatsuse ja soovidega. Samuti tuleb välja ka majanduslik aspekt, kus iga loote põhjalik uurimine kasutades kallist diagnostikat võib olla majanduslikult kulukas.

Erinevatest andmebaasidest saadud andmete töötlemisel ilmesid mõningad lahknevused. Osade laste puhul esines diagnoos vaid ühes andmebaasis ning puudus teises või vastupidi. Põhjuseid polnud võimalik eristada, kuna erinevatest andmebaasidest saadavad andmed on erineva kvaliteediga ning andmete lahknemise põhjuseid ei ole võimalik detailsemalt hinnata ilma haiguslugusid avamata. Selle leiu avastamine toob välja, et diagnooside esitamine HK arvetel ning sünnidokumentatsioonis vajab Eestis ühtlustamist ning kokkuleppimist. Lahknevuste ilmnemised lahendati lisapäringuga haiglate infosüsteemi.

HK andmebaas ei ole mõeldud diagnostiliseks andmebaasiks, vaid tegemist on raviarveldustega. Andmebaasist saadud andmete puhul torkas silma, et diagnoosid olid tihtipeale grupipõhised ning üldistavad, lisaks ilmnemise selgelt eristatavad regioonipõhised eripärad erinevate ravisutuste vahel, mistõttu ei olnud üldise esinemissageduse hindamine nende puhul täiesti korrektne (nt puusa kaasasündinud deformatsused). Kõiki neid erisusi on töös arvestatud ning püütud saada siiski piisavalt täpne hinnang kaasasündinud väärarendite levimuse kohta.

Antud magistritöö metoodika ei võimaldanud hinnata väärarendite esinemise seost erinevate riskiteguritega, sest EMSR oli ainus andmeallikas, mille põhjal saadi kokku viia sündinud laps ja ema. Kuna EMSR-is olid väärarendite diagnoosid alaraporteeritud, ei olnud võimalik nende andmete põhjal hinnata seost ema raseduseaegsete riskiteguritega.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et aasta 2020 kaasasündinud väärarendite levimuse tulemused lähevad üldjoontes kokku tulemustega kirjandusest ning teistest andmebaasidest. Magistritöö tõi välja vajaduse ühtlustada andmete kogumise ja registreerimise põhimõtteid. Selleks, et tulevikus oleks Eesti andmed kaasasündinud väärarendite kohta leitavad ka EUROCATi registris, tuleb ka edaspidiselt andmeid regulaarselt registreerida ja tagada nende kvaliteedikontroll.



## 7. Järeldused

Käesoleva magistritöö tulemuste põhjal võib järeldada järgnevat:

1. Aastal 2020 sündis Eestis 13 073 last, kellest 3,0%-l esines ultrahelis potentsiaalselt avastatav väärarend.
2. Sündinud laste ja meditsiinilisel põhjusel katkestatud raseduste hulgas esines kõige rohkem vereringesüsteemi kaasasündinud anomaaliaid (1,6%), neile järgnesid lihasluukonna- ja kromosoomianomaaliad (0,8%), erituselundkonna väärarendid (0,7%), seedeelundkonna anomaaliad (0,3%), närvisüsteemi anomaaliad (0,2%) ning hingamissüsteemi anomaaliad (0,08%). Suguelundkonna väärarendite hulgas vaadati töös arengulist munasarjatsüsti, mille sünnilevimus tüdrukute hulgas oli 0,13%.
3. Kromosoomianomaaliate ning närvisüsteemi kaasasündinud väärarendite puhul esines oluliselt rohkem raseduse katkestamisi kui muude elundkondade kaasasündinud väärarendite puhul. Enamus vereringesüsteemi, lihasluukonda, eritus-, seede- ja hingamiselundkonna kaasasündinud väärarendite puhul olid ülekaalus sünnid.
4. Meditsiinilistel näidustustel katkestatud raseduste hulgas diagnoositi kromosoomianomaaliaid 86 juhul, mis teeb nende levimuseks kõikide abortide hulgas 28%. Kui kaasata kõik sündinud lapsed, siis on kromosoomianomaaliate levimus Eestis 0,65%.

Töö tulemustel põhinevad ettepanekud ning töö tulemuste rakendamine:

1. Töö käigus ilmnenud andmete lahknevused erinevates andmebaasides toob välja, et diagnooside esitamine HK arvetel ning sünnidokumentatsioonis vajab Eestis ühtlustamist.
2. Jätkata andmete kogumist ka järgnevatel aastatel.
3. Antud magistritöö tulemused toovad välja vajaduse ühtlustada diagnooside kriteeriume Eestis.
4. Teha ettepanek Raseduse Infosüsteemi aasta 2020 andmete kvaliteedi parandamiseks.

## 8. Kasutatud kirjandus

1. DeSilva M, Munoz FM, Mcmillan M et al. Congenital anomalies: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2016;34(suppl 49):6015–26.
2. Boyd PA, Tonks AM, Rankin J, et al. Monitoring the prenatal detection of structural fetal congenital anomalies in England and Wales: register-based study. *Journal of Medical Screening* 2011;18:2–7.
3. World Health Organization. Congenital anomalies. 2020. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>). [07.05.2021].
4. Geifman-Holtzman O, Berman JO. Prenatal diagnosis: update on invasive versus noninvasive fetal diagnostic testing from maternal blood. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2008;8:727–51.
5. Sitska M. Pärilike haiguste ja kaasasündinud väärarengute ennetamine - rasedate sõeltestprogrammid riskirühma selgitamiseks. *Eesti Arst* 2007;86:992–996.
6. Tucker FD, Morris JK, Neville A, et al. EUROCAT: an update on its functions and activities. *Journal of Community Genetics* 2018;9:407–410.
7. Jindal A, Sharma M, Chaudhary C. Amniocentesis. StatPearls Publishing 2021. lk 473–475 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559247/>) [24.04.2022].
8. Modell B, Darlison MW, Malherbe H, et al. Congenital disorders: epidemiological methods for answering calls for action. *Journal of Community Genetics* 2018;9:335–340.
9. Milani DA, Tadi P. Genetics, chromosome abnormalities. StatPearls Publishing 2021. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>) [02.03.2022].
10. Rahvatervishoiu eesti-inglise seletav sõnastik. Tartu Ülikooli tervishoiu instituut. (<https://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php>). [07.05.2021].
11. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality : country, regional and global estimates. 2006. ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43444/9241563206\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43444/9241563206_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)). [27.04.2022].
12. UstavE-L, Asser K, Haldre K, et al. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomhaiguste sõeluurimine ja diagnoosimine. Loote ultraheli uuringud 2016. ([www.ens.ee/ravijuhendid](http://www.ens.ee/ravijuhendid)). [23.04.2022].
13. Alliance G. Understanding Genetics: A New York, Mid- Atlantic Guide for patients and health professionals. Washington (DC): Genetic Alliance 2009.
14. Khandwala YS, Baker VL, Shaw GM, et al. Association of paternal age with perinatal outcomes between 2007 and 2016 in the United States: population based cohort study. *British Medical Journal* 2018;363:k4372.
15. Rasmussen SA, Hernandez-Diaz S, Abdul-Rahman OA, et al. Assessment of congenital anomalies in infants born to pregnant women enrolled in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59:428–36.

16. Figueroa L, Garces A, Hambidge KM, et al. Prevalence of clinically-evident congenital anomalies in the Western highlands of Guatemala. *Reproductive Health* 2020;17:153.
17. Swanson JR, Sinkin RA. Early births and congenital birth defects: a complex interaction. *clinics in perinatology* 2013;40:629–44.
18. Demirtaş MS. Congenital anomalies in newborn infants - clinical and etiopathological perspectives. In *The Pathogenesis of Congenital Anomalies: Roles of Teratogens and Infections* London: IntechOpen; 2021.
19. Gasparella P, Singer G, Kienesberger B, et al. The financial burden of surgery for congenital malformations-The Austrian Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18:11166.
20. Lobo I, Zhaurova K. Birth defects: cause and statistics. *Nature Education* 2008;1:18.
21. Werler MM. Congenital malformations and consequential epidemiology. *Current epidemiology reports* 2015;2:8–12.
22. De Santis M, De Luca C, Mappa I, et al. Syphilis infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;2012:430585.
23. Mawson AR, Croft AM. Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 22;16(suppl 19):3543.
24. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update* 2010;16(suppl 4):378–94.
25. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(suppl 9):1013–8.
26. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, et al. Estimating the birth prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide. *J Community Genet* 2018;9(suppl 4):387–396.
27. Modell B, Darlison M, Moorthie S, et al. Epidemiological methods in community genetics and the Modell global database of congenital disorders (MGDb) 2016 (<https://core.ac.uk/download/pdf/79549509.pdf>) [30.04.2022].
28. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:349–64.
29. Zimmerman M, Smith AGC, Sable CA, et al. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(suppl 3):185–200.
30. European Commission, EUROCAT data: Prevalence charts and tables 2022. ([https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en)) [30.04.2022].
31. National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service. Congenital anomaly statistics 2018. Public Health England 2020. ([https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1008030/NCARDRS\\_Congenital\\_anomaly\\_statistics\\_report\\_2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1008030/NCARDRS_Congenital_anomaly_statistics_report_2018.pdf)) [30.04.2022].
32. Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton M, et al. Fetology: Diagnosis and

management of the fetal patient, 2nd ed: In Chapter 1: Prenatal Imaging. United States: The McGraw-Hill Companies;2010

33. Carlson LM, Vora NL. Prenatal diagnosis: screening and diagnostic tools. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44(suppl 2):245–256.
34. Vaas P, Rull K, Põllumaa S, et al. Raseduse jälgimise juhend. 2018. (<https://rasedajalgimine.weebly.com/>) [18.07.2021].
35. Stallings EB, Isenburg JL, Aggarwal D, et al. Prevalence of critical congenital heart defects and selected co-occurring congenital anomalies, 2014-2018: A U.S. population-based study. *Birth Defects Res* 2022;114(suppl 2):45–56.
36. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011;123(8):841–9.
37. Anand A, Sala DA. Clubfoot:etiology and treatment. *Indian J Orthop* 2008;42 (suppl 1):22–8.
38. Annunziata F, Bush A, Borgia F, et al. Congenital lung malformations: unresolved issues and unanswered questions. *Front. Pediatr* 2019;7:239.
39. Hutson JM, Balic A, Nation T, et al. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010;19(suppl 3):215–24.
40. Kübarsepp V, Varik K, Varendi H, et al. Prevalence of congenital cryptorchidism in Estonia. *Andrology* 2022;10(suppl 2):303–9.
41. Calzolari E, Barisic I, Loane M, et al. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: A EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2014;100(4):270–6.
42. Tan AG, Sethi N, Sulaiman S. Evaluation of prenatal central nervous system anomalies: obstetric management, fetal outcomes and chromosome abnormalities. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22(suppl 1):1–11.
43. Kim JW, Lee WS, Yoon TK, et al. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion after assisted reproductive treatment. *BMC Med Genet* 2010;11(suppl 1):1–6.
44. Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, et al. Outcome of congenital heart defects—a population-based study. *Acta Pædiatrica* 2000;89(suppl 11):1344–51.
45. Segal LM, Stephenson R, Dawes M, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of ankyloglossia: Methodologic review. *Can Fam Physician* 2007;53(suppl 6):1027
46. Ata N, Alataş N, Yılmaz E, et al. The relationship of ankyloglossia with gender in children and the ideal timing of surgery in ankyloglossia. *Ear Nose Throat J* 2021;100(suppl 3):158–160.
47. Han SH, Kim MC, Choi YS, et al. A study on the genetic inheritance of ankyloglossia based on pedigree analysis. *Arch Plast Surg* 2012;39(suppl 4):329–32.

## **Prevalence of fetal malformations in Estonia 2020: registry-based study**

Kelli Põder

### ***Summary***

Congenital malformations are structural or functional anomalies in fetal development during pregnancy that can become apparent before birth, at birth, or during infancy. Many malformations can lead to the death of the foetus during pregnancy or present a reason for the termination of the pregnancy on medical indication. Major malformations can be incompatible for life (for example, anencephaly) or can cause a significant disability of the newborn child, and may require medical intervention during the neonatal or infancy period (for example, diaphragmatic hernia). As most major malformations are associated with anatomical changes, prenatal ultrasound examination enables to detect them already during pregnancy. In the case of minor malformations, anatomical changes are less pronounced, which often makes these malformations impossible to detect before birth. Minor malformations are frequently only detected after the birth of the child or abortion of the foetus. In most cases, minor malformations only have a mild or indirect effect on the health and quality of life of the child (for example, extra fingers).

The aim of this master's thesis was to assess the prevalence of malformations and chromosomal anomalies among children born in 2020, as well as in aborted foetuses where the pregnancy was terminated / ended in miscarriage at later than 12 weeks. The author's primary focus was on assessing the prevalence of malformations that are potentially detectable before birth. The secondary aims of the thesis were to assess the prevalence of malformations per different organ systems, as well as pregnancy termination rates for malformations affecting different organ systems. The author additionally assessed the presence of chromosomal anomalies and disease-related gene variants and their association with the malformations. For prevalence assessment, data were queried from the database of the Estonian Health Insurance Fund and the Estonian Medical Pregnancy Information System. Data obtained from different sources were linked, and where discrepancies were discovered, an additional query was made in the information systems of the hospitals. Regarding the analysis methods, the author used descriptive frequency tables. Birth prevalence was determined by comparing the number of children born with a malformation to the total number of children born in Estonia. To calculate the total prevalence, aborted foetuses with a malformation were included among children born with a malformation. Absolute numbers and prevalence percentages of congenital malformations were reported with a 95% confidence interval.

The research revealed that among the 13,073 children born in Estonia in 2020, the proportion of children with a malformation potentially detectable with ultrasound before birth was 3.0% (386 cases). In 2020, the number of pregnancies exceeding 12 weeks terminated or ended in miscarriage was 308. These included 158 cases of a detected fetal malformation and/or chromosomal anomaly or disease-related gene variant. The total prevalence of congenital malformations in pregnancies exceeding 12 weeks was 2.4%. Among children born and pregnancies terminated for medical reasons, circulatory system anomalies were the most common (1.6% of all pregnancies), followed by musculoskeletal and chromosomal anomalies (0.8%), excretory system malformations (0.7%), digestive system malformations (0.3%), nervous system malformations (0.2%), and respiratory system malformations (0.08%). For chromosomal abnormalities and nervous system malformations, the proportion of miscarriages/abortions was > 80%. For malformations of other organ systems – the circulatory, musculoskeletal, excretory, digestive, and respiratory systems –, births predominated.

In summary, the results regarding the prevalence of congenital malformations in 2020 are broadly in line with results reported in other databases, in particular the EUROCAT database. In the thesis, large discrepancies were discovered between information obtained from different data sources; the registration of malformations in Estonia needs to be improved, including with regard to documentation of malformations, transmission of data, and harmonisation of diagnostic criteria. Epidemiological studies of birth defects play an important role in public health. They help to increase awareness of the risk factors contributing to malformations, as well as to identify measures to reduce their impact and to subsequently assess the effect of implemented measures. The data published in the master's thesis can be used to correct the data on malformations contained in the Estonian Medical Pregnancy Information System and to transmit the relevant information to the European-wide EUROCAT database.

## Tänuavaldus

Soovin avaldada siirast ja südamlikku tänu:

- juhendajale Kristiina Rull väärtuslike nõuannete, igakülgse abi ning pühendunud juhendamise eest;
- juhendajale Katrin Lang abivalmiduse, mõistva suhtumise ja toetuse eest magistritöö valmimisel;
- perekonnale ja lähedastele, kes olid toeks kogu õpingute perioodil.

## ***Curriculum vitae***

Ees- ja perekonnanimi: Kelli Pöder  
Sünniaeg ja -koht: 08.03.1997, Keila  
Kodakondsus: Eesti  
E-post: kelli.poder@gmail.com

### Haridus:

2020–... Tartu Ülikool, magistriõpe (rahvatervishoid)  
2016–2019 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, rakenduskõrgharidus (õendus)  
2004–2016 Keila Kool, põhi- ja keskharidus

### Keelteoskus:

|         |         |
|---------|---------|
| Eesti   | emakeel |
| Inglise | B1      |
| Vene    | A1      |

### Töökogemus

|           |                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2021–...  | Tartu Kiirabi, õde                                                                                               |
| 2020–2021 | Tartu Ülikooli Kliinikum, hematoloogia-onkoloogia kliinik, hematoloogia ja lüüdi transplantatsiooni osakond, õde |
| 2019–2020 | Tartu Ülikooli Kliinikum, anestesioloogia ja intensiivravi kliinik, erakorralise meditsiini osakond, õde         |

Kuupäev: 06.04.2022



## **Lisad**

### **Lisa 1. Ultraheliuuringul sünnieelselt diagnoositavad loote väärarendid**

Rasvases kirjas on EUROCAT andmebaasis registreeritavad väärarendid

#### **Närvisüsteem**

**Akraania/ Eksentsefaalia /Anentsefaalia (Q00)**

**Müelotseele, müelomeningotseele, meningotseele (Q05)**

**Entsefalotseele, Tsefalotseele (Q01)**

**Mikrotsefaalia (Q02)**

**Ventrikulomegaalia/Hüdrotsefaalia (Q03, Q07)**

**Holoprosentsefaalia (Q04.2)**

Vermise agenees, hüpoplaasia / Dandy-Walker malformatsioon (Q04, Q07)

Corpus callosum'i agenees, hüpoplaasia (Q04.0)

Muu (Q00-Q07)

#### **Nägu, kõrvad**

**Huulelõhe (Q36)**

**Huule-suulaelõhe (Q35, Q37)**

Anoftalmia (Q11)

Muu (Q10-Q18)

#### **Südamerikked**

**Suurte veresoonte transpositsioon (TGA-transposition of great arteries, Q20.3)**

**Vasaku südamepoole hüpoplaasia sündroom (HLH-hypoplastic left heart)**

**Atrioventrikulaarse vaheseina defekt (AVSD-atrioventricular septal defect, Q21.2)**

**Vatsakeste vaheseina defekt (VSD-ventricular septal defect Q21.0)**

**Kodade vaheseina defekt (ASD-atrial septal defect Q21.1)**

**Trikuspidaalklapi arteesia ja stenoos (Q22.4, Q22.8, Q22.9)**

**Ebstein'i anomaalia (Q22.5)**

**Mitraalklapi anomaaliad (Q23.2, Q23.3, Q23.8, Q23.9)**

**Aordiklapi anomaaliad (Q23.20 Q23.1, Q23.8, Q23.)**

**Kaksikväljumine paremast /vasemast vatsakesest (DORV, DOLV-double outlet right /left**

**ventricle, Q20.1, Q21.2)**

**Ühine arteriaalne tüvi (CAT-common arterial truncus, Q20.0)**

**Fallot tetraad (Q21.3)**

**Pulmonaalklapi arteesia ja stenoos (Q22.0, Q22.1, Q22.2, Q22.3)**

**Aordi koarktatsioon (Q25.1)**

**Kopsuveenide patoloogiline suubumine (Q26.2 Q26.3, Q26.4)**

Parema südamepoole hüpoplaasia (Q22.6)

Vasema südamepoole hüpoplaasia (Q23.4)

Muu (Q24)

### **Respiratoorne süsteem**

**Kopsude tsüstiline adenomatoosne malformatsioon (Q33.0)**

Bronhipulmonaalne sekvestratsioon (Q33.2)

Kopsude hüpoplaasia (Q33.6)

### **Gastrointestinaalne süsteem**

**Diafragmaalhernia (Q79.0, Q79.1)**

**Gastroskiis (Q79.3)**

**Omfalotseele (Q79.2)**

**Duodenaalatreesia ja stenoos (Q41.0)**

**Söögitoru atreesia koos või ilma trahheaösofegeaalfistliga (Q39.0. Q39.1)**

**Peensoole ja jämesoole atresia (Q41, Q42)**

Muu (Q39-Q44)

### **Kusetrakt**

**Neerude agenees (Q60.0, Q60.1, Q60.2, Q60.3, Q60.4, Q60.5, Q60.6)**

**Tsüstilise düsplaasiaga neerud (Q61)**

**Hüdronefroos (Q62.0)**

**Alumise urotrakti obstruktsioon: ureetra tagumine klapp, megatsüstis (Q62)**

**Põie ekstroofia (Q64.1)**

Muu (Q60-Q64)

### **Skelett**

**Skeletidüsplaasia (Q77, Q78)**

**Komppöid (talipes equinovarus) Q66**

Polüdaktüülia, sündaktüülia, kompkäsi (Q69,Q70)

**Jäseme puudumine (amelia) (Q71, Q72, Q73)**

Muu

### **Tuumorid**

Sakrokoksügelaane teratoom (Q76.4)

Muud

### **Infektsioonidest või ravimitest tingitud loote väärarendid**

Hüpotroofia

Astsiit

Hüdrops

Pleura ja perikardi effusion

Muu

### **Kaksikutega seotud tüsistused**

Transfusioonisündroom

TRAP-sündroom (twin reversed arterial perfusion syndrome)

TAPS sündroom (twin anemia-polycythemia sequence)

Muu

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Kelli Pöder,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Loote väärarendite levimus Eestis 2020: registripõhine uuring”, mille juhendaja on Kristiina Rull ja Katrin Lang, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Kelli Pöder

02.05.2022