

Tartu Ülikool
Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

**KAASASÜNDINUD ANOMAALIAD JA NENDE
RISKITEGURID EESTIS 2020. AASTAL**

Magistritöö rahvatervishoius

Sale-Liis Teesalu

Juhendaja(d): **Kristiina Rull, MD, PhD, Tartu Ülikool,
Kliinilise meditsiini instituut, professor;
Tartu Ülikooli kliinikumi naistekliinik,
vanemarst-õppejõud sünnitusabi ja
günekoloogia erialal**

**Kersti Pärna, MD, MPH, PhD, Tartu
Ülikool, Peremeditsiini ja rahvatervishoiu
instituut, kaasprofessor**

Tartu 2023

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 29.05.2023 lubada väitekirja terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Kärt Allvee, MSc, Tervise Arengu Instituut, raseduse infosüsteemi juht

Kaitsmine: 06.06.2023

Sisukord

Kasutatud lühendid	4
Lühikokkuvõte.....	5
1 Sissejuhatus	6
2 Kirjanduse ülevaade	7
2.1 Mõisted	7
2.2 Kaasasündinud anomaaliade olemus ja tekkemehhanism	8
2.3 Kaasasündinud anomaaliade riskitegurid	10
2.3.1 Geneetiline eelsoodumus.....	11
2.3.2 Teratogeenid	11
2.3.3 Ema eluviisi ja rasedusega seotud tegurid.....	13
2.3.4 Vanemate vanus.....	16
2.4 Kaasasündinud anomaaliade tuvastamine	18
2.4.1 Sünnieelse diagnostika meetodid.....	18
2.4.2 Sünnieelne diagnostika Eestis	19
2.5 Kaasasündinud anomaaliad rahvatervishoiu probleemina.....	21
3 Eesmärgid	23
4 Materjal ja meetodika.....	24
4.1 Andmestiku loomine.....	24
4.2 Valimi koostamine	26
4.3 Töös kasutatavad tunnused	27
4.4 Andmeanalüüs	29
5 Tulemused	32
5.1 Kaasasündinud anomaaliade levimus	32
5.2 Kaasasündinud anomaaliade seos erinevate teguritega	33
6 Arutelu.....	39
7 Järeldused ja ettepanekud	45
8 Kasutatud kirjandus	46
Summary.....	51
Tänuavaldus.....	53
<i>Curriculum vitae</i>	54
Lisad	55
Lisa 1. Valimisse kaasatud kaasasündinud anomaaliad	55
Lisa 2. Andmepäringute kirjeldused.....	56

Kasutatud lühendid

AKE inhibiitorid	Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, mis reguleerivad organismis vedelikusisaldust ning seeläbi ka vererõhku (<i>angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACE</i>)
aOR	kohandatud šansisuhe (<i>adjusted odds ratio</i>)
CDC	Ameerika Ühendriikide Haiguste Tõrje ja Kontrollikeskus (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CI	usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>)
EUROCAT	Euroopa kaasasündinud anomaaliate ja kaksikute registrite võrgustik (<i>European Registration of Congenital Anomalies and Twins</i>)
KMI	kehamassiindeks (<i>body mass index, BMI</i>)
NCARDS	Inglismaa riiklik kaasasündinud anomaalia ja haruldaste haiguste registreerimise keskkond (<i>National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service</i>)
NIPT	Mitteinvasiivne sünnieelne test, kus vaadatakse ema veres esinevat rakuvaba DNA-d loote kromosoomanomaaliate riski hindamiseks (<i>non-invasive prenatal testing</i>)
OR	šansisuhe (<i>odds ratio</i>)
RHK-10	rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon 10.versioon (<i>International Classification of Diseases</i>)
RR	suhteline risk (<i>relative risk</i>)
TOPFA	raseduse katkestamine kaasasündinud anomaalia tõttu (<i>Termination of pregnancy for congenital anomaly</i>)
TORCH	akronüüm, mis koondab põhilised infektsioonid, mis kahjustavad loodet ja vastsündinut – toksoplasmoos, muud, punetised, tsütomegaloviirus, herpes (<i>toxoplasmosis, others, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex</i>)
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (<i>World Health Organization</i>)

Lühikokkuvõte

Kaasasündinud anomaaliad võivad põhjustada raseduse katkemist, varajast surma või püsivat puuet hilisemas elus. Paljude anomaaliate korral on ebaselge, mis on loote arengu kõrvalekallet põhjustanud, kuid teadaolevalt võivad anomaaliaid põhjustada mitmed erinevad tegurid.

Käesoleva magistritöö põhieesmärgiks oli uurida kaasasündinud anomaaliate levimust ning nende seoseid erinevate teguritega Eestis 2020. aastal. Töö alaeesmärkideks oli kirjeldada kaasasündinud väärarendite ja geneetiliste anomaaliate levimust ning hinnata kaasasündinud anomaaliate seost ema ja isa vanuse, mitmikraseduste, ema haridustaseme ja naise raseduseelsete haigustega.

Kaasatud andmed pärinesid raseduse infosüsteemist (meditsiiniline sünniregister ning meditsiiniline raseduse katkemise ja katkestamise register) ja Tervisekassa infosüsteemist. Andmete lahknevusel ja täpsema informatsiooni saamiseks teostati lisapäring haiglate infosüsteemidesse. Päringute raames kättesaamatute andmete kogumiseks kombineeriti päringute sisu ja tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi andmed. Levimuse kirjeldamiseks kasutati kolme levimusmäära: 1) üldlevimus, 2) levimus elussündide seas ning 3) levimus katkenud/katkestatud raseduste seas. Vaadeldavate tunnuste seose hindamiseks kaasasündinud anomaaliate esinemisega kasutati Poissoni regressioonanalüüsi. Tulemuste kirjeldamiseks kasutati sagedustabeleid ning arvutati suhtelised riskid (*relative risk*, RR) seoste analüüsimiseks koos 95% usaldusvahemikega (95% CI).

Eestis sündis 2020. aastal 13 073 last, kellest 2,5%-l esines kaasasündinud anomaalia. Raseduskestuses 12 nädalat + 0 päeva kuni 21 nädalat + 6 päeva katkes või katkestati rasedus 308 korral, kaasasündinud anomaalia tuvastati 51,3% juhtudest. Kaasasündinud anomaalia üldlevimuseks oli 2020. aastal 377,9 juhtu 10 000 sünni kohta.

Emal kõrge vanus (≥ 40 aasta) suurendas riski kaasasündinud anomaaliate, eriti geneetiliste anomaaliate esinemiseks lapsel/lootel (RR 8,36; 95% CI 3,42–20,45). Võrreldes ≤ 24 aastaste emadega esines 25–29 aastaste seas oluliselt vähem kaasasündinud anomaaliaid, eriti väärarendeid (RR 0,64; 95% CI 0,45–0,90). Nii mitmikrasedus (RR 1,88; 95% CI 1,21–2,93) kui ema raseduseelsete haigused (RR 2,12; 95% CI 1,05–4,28) suurendasid riski kaasasündinud anomaaliate esinemiseks. Isa vanus ja ema haridustase ei olnud kaasasündinud anomaaliate esinemisega statistiliselt oluliselt seotud.

Kaasasündinud anomaaliate riskitegurid olid ema kõrge vanus (≥ 40 aasta), mitmikrasedus, ning raseduseelsete haiguste esinemine (insuliinsõltuv diabeet või hüpertensioon). Käesolev töö annab terviklikku ülevaate kaasasündinud anomaaliatest ühel aastal ning aluse edasisele uurimistööle kaasasündinud anomaaliate ja riskitegurite hindamiseks Eestis.

1 Sissejuhatus

Kaasasündinud anomaaliad (väärarendid, kromosoom- ja geneetilised anomaaliad), mis võivad põhjustada enneaegset surma või püsivat puuet hilisemas elus (1), on ülemaailmse haiguskoormuse neljandaks põhjuseks alla 5aastaste laste seas, moodustades 9,2% kogu tervisekaost antud vanuserühmas (2). WHO (*World Health Organization*) andmetel sureb igal aastal hinnanguliselt 295 000 vastsündinut enne nelja nädala vanuseks saamist kaasasündinud anomaaliate ja nendega seotud tüsistuste tõttu (1), mis moodustab 9–11% kõikidest vastsündinute surmadest (2, 3).

Kaasasündinud anomaaliad on loote arengu struktuursed ja/või funktsionaalsed kõrvalekalded, mis tekivad raseduse ajal ja avalduvad sünnieelselt, -järgselt või hilisemas eas. Paljud kaasasündinud anomaaliad on kirurgilise ja/või mittekirurgiliste meetoditega ravitavad (nt huule- ja suulaelõhe, komppöid), samas mõni raskem anomaalia (nt südameanomaalia, neuraaloru defekt, Downi sündroom) võib põhjustada raseduse katkemist, surnultsündi, surma neonataalperioodil või püsivat puuet hilisemas elus. (1, 4)

Enamike kaasasündinud anomaaliate korral on ebaselge, mis on loote arengu kõrvalekallet põhjustanud. Arvatakse, et sageli on tegemist mitme teguri kombinatsiooniga. Teadaolevate põhjuste hulka kuuluvad muutused ühes või mitmes geenis või selle avaldumises, kromosoomanomaaliad, teratogeensete ainete mõju ja vitamiinide ja/või mikroelementide puudus. Epidemioloogilised uuringud on näidanud seost ka loote anomaaliate ja vanemate, eelkõige ema vanusega, eluviiside (näiteks suitsetamine), kaasuvate haiguste ja tervise seisunditega (näiteks rasvumine, diabeet, infektsioonid). (1, 4, 5)

Mitu varasemat uuringud on näidanud, et ema kõrgem vanus tõstab kaasasündinud anomaaliate, eriti kromosoomanomaaliate riski (6, 7). Uuringuid vanuse seosest väärarendite tekkeriskiga on vähem ning nende tulemused lahknevad (7, 8). Varieeruvad tulemused esinevad ka anomaaliate ning ema kehakaalu (9–11) ja kaasuvate haiguste seoste osas (12–16).

Eestis ei ole seni laialdasi uuringuid kaasasündinud anomaaliate ja rasedusaegsete riskitegurite seose osas läbi viidud. Tõendus põhine informatsioon kaasasündinud anomaaliate seostest riskiteguritega on vajalik, arvestades esmasünnitaja vanuse tõusutendentsi ning ülekaalulisuse, rasvumise ja kaasuvate haiguste laialdast esinemist sünnitusealiste naiste hulgas viimasel aastakümnel.

Käesolev magistritöö annab ülevaate kaasasündinud anomaaliate levimusest etioloogia põhjal ja seostest erinevate teguritega Eestis 2020. aastal. Saadud tulemused võimaldavad parendada tervishoiuteenuste mahu ja eripärade planeerimist, naiste ja pere nõustamist (sh pereplaneerimist), rasedusaegset jälgimist ja sünnieelse diagnostika koordineerimist Eestis.

2 Kirjanduse ülevaade

2.1 Mõisted

Kaasasündinud anomaalia (*congenital anomaly*), mida nimetatakse ka sünnidefektiks (*birth defect*), kaasasündinud häireks (*congenital disorder*) või kõrvalekaldeks (*congenital malformation/abnormality*), on loote arengu struktuurne ja/või funktsionaalne kõrvalekalle, mis võib esineda isoleeritult või anomaaliatega rühmana mõjutades seeläbi üht või mitut elundkonda. Kaasasündinud anomaalia tekib raseduse ajal ja avaldub sünnieelselt, -järgselt või hilisemas eas (nt kuulmishäired). (1, 4, 17) Käesolevas töös kasutatakse kaasasündinud anomaaliat üldmõistena kaasates nii väärarendid, kromosoom- kui ka geneetilised anomaaliad (joonis 1).

Väärarend (*malformation*) on loote elundi või kehaosa anomaalia, mis on tingitud ebanormaalsest arenguprotsessist, mille käigus teatud struktuur ei moodustu, moodustub osaliselt või moodustub valesti. Enamasti tekivad väärarendid varases raseduse perioodis nn organogeneesi ajal (4, 17). Käesolevas töös tähistab väärarend ainult eraldi esinevat väärarendit, millel ei ole leitud geneetilist muutust.

Geneetiline anomaalia (*genetic anomaly/disorder*) on täielikult või osaliselt põhjustatud DNA normaalse järjestuse muutusest. Põhjuseks võib olla muutus ühes geenis (monogeenne haigus), muutus mitmes geenis (polü- või oligogeenne haigus), geenmutatsiooni ja keskkonnategurite kombinatsioon või kromosoomide kahjustus (muutused kromosoomi arvus või struktuuris, muutused geene kandvates struktuurides) (18, 19). Käesolevas töös kasutatakse geneetilist anomaaliat mõistena, mis kaasab geneetilised anomaaliad (mono- ja polügeensed haigused), kromosoomanomaaliad ja kombineeritud anomaaliad (geneetiline anomaalia koos väärarendiga).

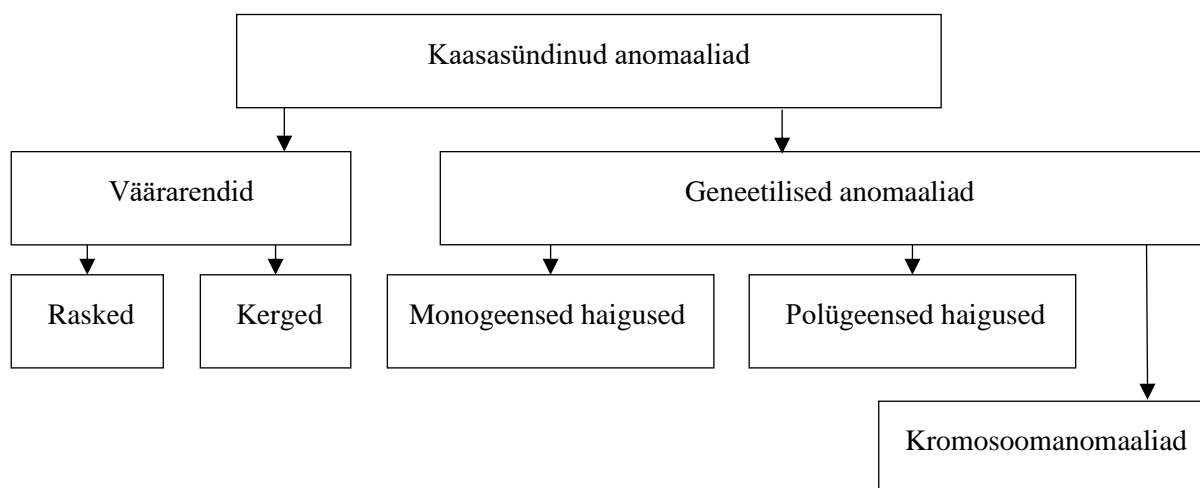
Teratogeen (*teratogen*) on aine, organism või tegur, mis kokkupuutel embrüo või lootega, võib põhjustada kaasasündinud anomaaliaid, probleeme lapse käitumises või emotsionaalses arengus ning lapse intellektuaalset mahajäämist. Lisaks võib teratogeen tekitada ka rasedusaegseid tüsistusi, näiteks enneaegset sünnitust, loote hukkumist või raseduse katkemist. Teratogeenide hulka kuuluvad mõned ravimid, uimastid, tubakatooted, alkohol, kemikaalid, kiirgused, teatud infektsioonid ja mõnel juhul ka ema terviseprobleemid. (20, 21)

2.2 Kaasasündinud anomaaliate olemus ja tekkemehhanism

Kirjanduse põhjal varieerub kaasasündinud anomaaliate klassifikatsioon. Joonisel 1 on välja toodud kaasasündinud anomaaliate jagunemine käesoleva töö raames. Üldiselt jagatakse kaasasündinud anomaaliad kaheks – väärendid, mis on tihti põhjustatud keskkondlikest teguritest, ja geneetilised anomaaliad (22).

Väärendid omakorda jaotatakse valdavalt kaheks – rasked ja kerged. Rasked väärendid mõjutavad vastsündinu oodatavat eluiga, tervislikku seisundit, füüsilist ja sotsiaalset talitlust ning vajavad enamasti muuhulgas kirurgilist ravi. Mõned raskemad väärendid (nt südamerikked, neuraalorüü defektid) võivad põhjustada ka raseduse katkemist, surnultsünni, surma neonataalperioodis või püsivat häiret hilisemas elus. Kerged väärendid (nt lisasõrmed) moodustavad see-eest osa üldisest normaalsest rahvastiku varieeruvusest, olles enamasti kosmeetilise tähtsusega. Kergetel väärenditel puudub või esineb väike mõju tervisele ja elukvaliteedile, olles harva meditsiiniliselt olulised ja vajades harva kirurgilist sekkumist. (4, 5, 17, 22)

Geneetiline anomaalia on osaliselt või täielikult põhjustatud DNA järjestuse muutusest normaalsest järjestusest eemale. Geneetilised anomaaliad võivad olla põhjustatud ühe geeni mutatsioonist (monogeensed haigused), muutustest mitmes geenis (polügeensed haigused), kromosoomide kahjustustest (muutused kromosoomide arvus, struktuuris või geene kandvates struktuurides) või geenmutatsioonide ja keskkonnategurite kombinatsioonist (18, 23, 24).



Joonis 1. Kaasasündinud anomaaliate jagunemine, kohandatud (4, 5, 18, 23, 24).

Teadaolevalt on tuhanded haigused põhjustatud muutustest üksikute geenide DNA järjestuses. Geen saab muutuda mitmel viisil, mille tulemuseks on muutunud valguprodukt, mis ei suuda oma funktsiooni täita. Monogeensed haigused (nt Huntingtoni tõbi) päranduvad tavaliselt lihtsa muustrina, olenevalt geeni asukohast ja sellest, kas on vaja ühte või kahte normaalset geenikoopiat. (24, 25) Polügeensed haigused (nt südamehaigused, diabeet), mis tulenevad mitme geeni kombineeritud toimest ning on tihti mõjutatud ka keskkonnategurite poolt, on inimeste seas levinumad kui monogeensed haigused. Polügeensed haigused on samuti pärilikud, kuid nende avaldumise muustrid on tavaliselt keerulisemad kui ühe geeniga seotud haiguste korral. (25, 26)

Geneetilised anomaaliad võivad põhjustatud olla ka suurematest muutustest kromosoomides (24). Kromosoomanomaalia on häire, mida iseloomustavad struktuursed või arvulised muutused ühes või mitmes kromosoomis, mis mõjutavad autosoome, sugukromosoomi või mõlemaid. (18, 19, 24) Kromosoomide arvulised häired esinevad sagedamini kui struktuurilised, hõlmates mistahes kõrvalekaldeid normaalsest diploidarvust. Struktuursed kõrvalekalded koosnevad see-eest ühe või mitme kromosoomi ümberkorraldust. Struktuursed anomaaliad on näiteks deletsioonid, translokatsioonid ja inversioonid, duplikatsioonid, isokromosoomid jne. (18) Tabelis 1 on välja toodud täpsem kromosoom-anomaaliade määratlus (18, 19).

Kromosoomanomaaliad tekivad tavaliselt rakkude kasvu ja/või jagunemise käigus tekkinud vigade tagajärjel. Munarakkude või spermatoosoidide moodustumisel võivad tekkida vead, mille tulemuseks on kas liiga palju või liiga vähe kromosoomi. Samuti võivad vead tekkida loote varases arengufaasis põhjustades seeläbi ebanormaalse kromosoomide arvu teket. Ka ema vanus ja teatud keskkonnategurid võivad suurendada kromosoomanomaaliade riski. (18, 24)

Tabel 1. Kromosoomanomaaliade määratlus, kohandatud (18, 19)

Mutatsioon	Definitsioon
Arvulised anomaaliad	
Aneuploidsus*	Organism või rakk, mille kromosoomistik ei korda täpselt genoomi haploidset kromosoomiarvu (üksikute kromosoomide arvu muutus).
Monoploidsus	Raku seisund, mis sisaldab ühte mitte homoloogset kromosoomikomplekti
Polüploidsus	Raku seisund, mis sisaldab üle kahe täielikku kromosoomikomplekti
Triploidsus	Kolm täielikku kromosoomikomplekti
Monosoomia (nt Turneri sündroom)	Üks kromosoom on monosoomne, ülejäänud kromosoomid on diploidsed (nt Turneri sündroom, kus naiste karüotüübis on vaid üks X-kromosoom)
Trisoomia (nt Down 21.kr, Edwards 18.kr, Patau 13.kr)	Diploidne rakk või organism, kellel on kromosoomipaaris lisakromosoom. Üks kromosoom on esindatud kolme homoloogse kromosoomi koopiaga, ülejäänud kromosoomid on diploidsed.
Uniparentaalne disoomia	Kahe homoloogse kromosoomi paari pärand ühelt vanemalt ja ilma koopiata
Struktuursed anomaaliad	
Deletsioon	Kromosoomi lõigu puudumine
Duplikatsioon	Kromosoomi või geeni teatud segmendi kahekordistumine
Translokatsioon	Kromosoomisegmendi asukoha muutus samas kromosoomis või geneetilise materjali vahetus teise kromosoomiga (lõik või terve kromosoom)
Inversioon	Kromosomaalse lõigu ümberpöördumine samas kromosoomis
Isokromosoom (nt Turneri sündroom)	Liitkromosoom e. isokromosoom on kromosoomipaari kahe kromosoomi ühinemisel moodustuv kromosoom. Näiteks kaksik-X-kromosoomid.
Insertsioon	Mutatsioonitüüp, kus kromosoomi või geeni struktuuri siseneb üleliigne kromosoomiosa (tavaliselt teisest kromosoomist) või DNA-lõik (nt viirused DNA-s).

*Üldistatud kromosoomanomaalia tüüp, mis sõltuvalt kontekstist võib hõlmata kõiki allpool loetletud anomaaliaid

2.3 Kaasündinud anomaaliade riskitegurid

Enamike kaasündinud anomaaliade korral on ebaselge, mis on loote arengu kõrvalekallet põhjustanud. Teadaolevalt võivad kaasündinud anomaaliaid põhjustada muutused ühes või mitmes geenis, kromosoomanomaaliad, kokkupuude teratogeenidega või vitamiinide ja mikroelementide puudus. Mitme uuringu põhjal esineb seos ka ema vanuse, eluviisi, kaasuvate haiguste, terviseseisunditega (1, 4, 5, 21) ning kunstliku viljastamise (27, 28) ja/või mitmik-rasedusega (29–31). Sageli on tegemist erinevate tegurite kombinatsiooniga (1, 4, 5).

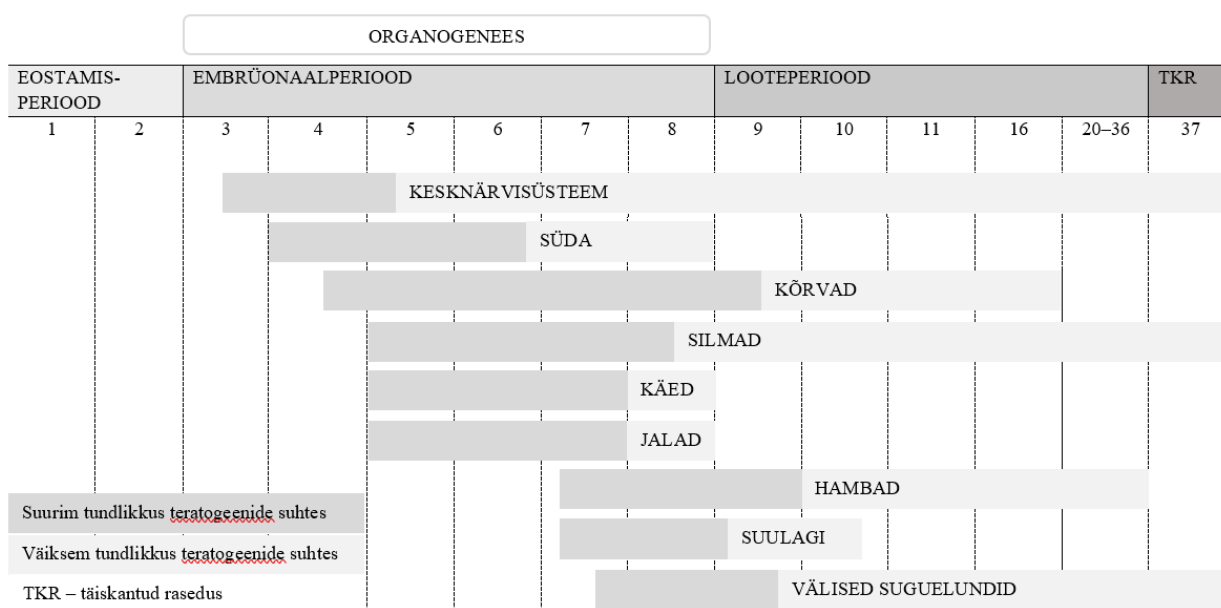
2.3.1 Geneetiline eelsoodumus

Mõned struktuursed ja paljud funktsionaalsed kaasasündinud anomaaliad on tingitud geneetilistest või kromosoomanomaaliatest. Risk anomaalia esinemiseks on suurem, kui üks vanematest või mõlemad vanemad on anomaalia geneetilised kandjad või kui ühel või mõlemal vanemal esineb avaldunud haigusseisund. Samas võib kaasasündinud anomaalia esineda ka eelneva perekondliku riski puudumisel. (4) Vanemate vaheline veresugulus suurendab kaasasündinud anomaaliate riski, surnultsündi, vastsündinute ja väikelaste varast surma, vaimse arengu mahajäämust ja muude terviserikete esinemist (1).

2.3.2 Teratogeenid

Mittegeneetiliselt omandatud kaasasündinud anomaaliad on valdavalt põhjustatud kahest enamlevinud tegurist – rasedusaegsest kokkupuutest teratogeensete ainetega ja/või infektsioonidest. Teratogeeni mõju loote arengule sõltub mitmest tegurist: geneetilisest tundlikkusest, loote arengu perioodist kokkupuute hetkel, kokkupuute kestusest, teratogeeni hulgast ja selle toimemehhanismist. (21)

Arvatakse, et suur osa struktuurianomaaliatest on tingitud embrüogeneesi häirumisest loote arengu kriitilistel perioodidel. Olenevalt organsüsteemist ja anomaaliast võivad kriitilised arenguperioodid varieeruda. Üldiselt peetakse kõige kõrgema riskiga perioodiks esimest trimestrit (1–13 rasedusnädal) (4), eriti 3–8 rasedusnädalat, mil moodustuvad loote koed ja elundid (21). Joonisel 2 on kujutatud loote tundlikkust teratogeeni suhtes vastavalt rasedusnädalatele.



Joonis 2. Loote tundlikkus teratogeeni suhtes rasedusnädalatel, kohandatud (21).

Ravimid, mida raseduse ajal või sellele eelnevalt kasutatakse, võivad otseselt mõjutada viljastumist ja põhjustada kaasasündinud anomaaliaid ja/või embrüo/loote surma. Teatud ravimid võivad takistada toitainete ja hapniku ülekannet emalt lootele, vähendada verevarustust ja kutsuda esile enneaegse sünnituse või mõjutada rakkude arengut ebasoodsalt. Tabelis 2 on välja toodud levinumad teratogeensed ravimid ja nende mõju loote arengule. (21)

Alkoholi tarvitamine raseduse ajal ei ole ohutu olenemata alkoholi kogusest, selle tüübist ja raseduskestusest. Ema veres sisalduv etanool läbib platsentat ja mõjutab loote arengut ja heaolu. Rasedusaegne alkoholi tarvitamine võib põhjustada raseduse katkemist, surnultsündi ning mitmesuguseid eluaegseid füüsilisi, käitumise ja vaimse arengu häireid. (21, 32) Erinevate häirete kombinatsiooni nimetatakse tihti ka loote alkoholispektri häireteks (*fetal alcohol spectrum disorders*, FASD), mis hõlmab loote alkoholisündroomi (*fetal alcohol syndrome*, FAS), alkoholiga seotud närvisüsteemi arenguhäireid ja alkoholist tingitud kaasasündinud anomaaliaid (valdavalt südame-, neeru-, luu- ja kõrvaanomaaliad). Loote alkoholisündroom on kõige raskem alkoholispektri häire. Sellistel inimestel esineb kesknärvisüsteemi häireid, neil on iseloomulikud väiksed näojooned ja kasvuprobleemid. Lisaks võib alkoholisündroom põhjustada probleeme õppimise, mälu, tähelepanu, suhtlemise, nägemise ja kuulmisega, mis sageli põhjustab raskusi koolis ja teistega läbisaamisel. (32)

Suitsetamine (sh passiivne suitsetamine) raseduse ajal on endiselt probleem, kuigi teadlikkus selle negatiivsest mõjust inimese tervisele ja lootele on paranenud. Nikotiin läbib sarnaselt etanoolile platsentaarbarjääri ja mõjutab seeläbi loote arengut. Lisaks kahjustab nikotiin platsentat kutsudes esile degeneratiivsete muutuste teket ja platsenta enneaegset vananemist, mis soodustab loote hüpotroofiat ja enneaegset sünnitust. (21, 33) Ema rasedusaegse suitsetamise seost kaasasündinud anomaaliatega on uuritud ka varem ning on leitud, et suitsetamine suurendab riski mitme elundkonna anomaaliate tekkeks (südameveresoonkond, seedeelundkond, luu-lihaskond, nägu ja kael) ja oli ühtlasi seotud suitsetatud sigarettide kogusega (34). Lassi jt uurimistööst selgus, et viljastumisaegne suitsetamine suurendas kaasasündinud südameanomaaliate šanssi ligikaudu 3 korda (35), seega on soovituslik kaasasündinud anomaalia tekkeriski vähendamiseks suitsetamine lõpetada juba enne raseduse planeerimist (33).

Tabel 2. Levinumad teratogeensed ravimid ja nendega seotud anomaaliad (21)

Ravim	Kõige tundlikum loote arenguperiood	Mõju embrüole/lootele/lapsele (sh kaasasündinud anomaalia)
Fenütoiin	Organogenees (18–60. päev)	Loote hüdantoiini sündroom, kolju ja näo anomaaliad, arenguhäired, neuraalorüü defektid, kardiomüopaatia, VSD
Liitium	Esimene trimester, eriti organogenees (18–60. päev)	Ebsteini anomaalia
Varfariin	6–9 rasedusnädal	Nina ja jäsemete hüpoplaasiad, nägemisnärv atroofia, luuanomaaliad, neuroloogilised kahjustused
Amfetamiinid	Kogu rasedus	Suulaelõhe, südame defektid, soole atreesiad, aju struktuursed anomaaliad
Valproaathape	Organogenees (18–60. päev)	Mitme elundsüsteemi anomaaliad: kolju, näo, jäsemete, selgroo, südame, hingamiselundkond, urogeniataalelundkond. Lisaks arenguanomaaliad ja autism (nt neuraalorüü defektid, suulaelõhe, ASD, hüpospaadia, polüdaktüülia, kraniosünoostoos).
Tsüklofosfamiid	Organogenees (18–60. päev)	Luu- ja silmaanomaaliad, suulaelõhe
Aminopteriin	Organogenees (18–60. päev)	Keskajurüüüsteemi, jäsemete ja luustiku anomaaliad
AKE inhibiitorid	Teine ja kolmas trimester (13. rasedusnädal kuni rasedus lõpuni)	Koljuluude luustumise anomaaliad, vastsündinu neerupuudulikkus, kopsude hüpoplaasia
Bensodiasepiinid	Organogenees (18–60. päev)	Huule- ja suulaelõhe
Talidomiid	Teratogeenne, eriti organogeneesi ajal	Luu, südame ja kõrva anomaaliad; põrna ja sapiõõne agenees; söögitoru, kaksteistsõrmiksoole ja päraku atreesia või stenoos

2.3.3 Ema eluviisi ja rasedusega seotud tegurid

Ebatervislik toitumine võib avaldada märkimisväärset ja püsivad mõju ema ja vastsündinu tervisele. Paljude naiste toitumine sisaldab piiratud koguses puuvilju, köögivilju, piimatooteid, kala ja liha. Raseduse ajal võib ebatervislik toitumine, milles puuduvad peamised toitained (nt jood, raud, folaat, kaltsium ja tsink), põhjustada aneemiat, preeklampsiat, verejooksu ja ema surma. Lisaks võib ebatervislik toitumine soodustada surnultsündi, loote hüpotroofiat ja lapse arenguhäireid. (36, 37)

Foolhape on B-rühma vitamiin, mis omab olulist rolli uute rakkude tootmisel, aidates kaasa DNA ja RNA tootmisele (21). Rasedust planeerides ja kuni 12. rasedusnädalani on soovituslik tarbida foolhapet 400 mikrogrammi päevas, et vähendada kaasasündinud anomaaliade tekkeriski (38). Foolhappe puudus on teadaolevalt seotud mitme anomaaliaga (nt kuseteede anomaaliad, jäsemete puudumine, huule-suulaelõhed), kuid kõige enam seostatakse seda neuraalorüü defektidega (nt avatud lülilõhestus ehk *spina bifida*) (21). Cheng jt uurisid foolhappe

tarvitamise seost kaasasündinud südameanomaaliatega ja leidsid, et foolhappe tarbimine vähendas šanssi südamerikete tekkeks (OR 0,82; 95% CI 0,72–0,94) (39).

Rasedusaegsed infektsioonid suurendavad kaasasündinud anomaaliate tekkeriski, mistõttu on tegemist jätkuvalt olulise probleemiga kogu maailmas, hoolimata vaktsiinide, ravimite ja diagnostiliste testide olemasolust (21). Embrüo ja loote arengut mõjutavad enim infektsioonid, mis on koondatud ühise akronüümi alla – TORCH, mis koosneb tokso-plasmoosist, muudest infektsioonidest (nt parvoviirus, süüfilis, B-hepatiit), punetistest, tsütomegaloviirusest ja herpese viirusest. Need infektsioonid põhjustavad erinevaid kõrvalekaldeid, sealhulgas kurtust, pimedust, kesknärvisüsteemi häireid, kasvuhäireid ja südameanomaalaid (21, 40). Teiste infektsioonide hulka kuuluvad inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV) ja tuulerõugeviirus (40). Mõned infektsioonid võivad esineda ilma kliiniliste sümptomiteta emal ning põhjustada kaasasündinud anomaaliaid, loote hüdropsi, raseduse katkemist, enneaegset sünnitust või enneaegset lootevee puhkemist (21).

Emal kehamassiindeks (KMI) mõjutab kaasasündinud anomaaliade esinemist. Mezzasalma jt (9) retrospektiivse juhtkontrolluuringu tulemustest selgus, et ülekaalulisus (KMI ≥ 25 kg/m²) ja rasvumine (KMI ≥ 30 kg/m²) suurendavad kaasasündinud anomaaliade tekke tõenäosust. Emal vanusele kohandatud mudeli korral esines emade seas, kelle KMI oli ≥ 25 kg/m², suurenenud šanss kõigi närvisüsteemi anomaaliade (aOR 1,61; 95% CI 1,13–2,29) tekkeks. Kohandamata mudeli korral esines oluline seos nii kõikide anomaaliade (OR 1,10; 95% CI 1,03–1,18) kui raskete kaasasündinud südameanomaaliatega (OR 1,29; 95% CI 1,01–1,65). Rankin jt (11) uurisid kaasasündinud struktuursete anomaaliade esinemise seost emal KMI-ga ning selgus, et anomaaliade esinemine oli seotud emal rasvumisega, kuid mitte ülekaaluga. Rasvumine suurendas riski vatsakeste vaheseina defektide, huulelõhede ning silma anomaaliade esinemiseks. Lisaks eelnevale on leitud, et emal raseduseelne rasvumise raskus on otseselt seotud teatud kaasasündinud anomaaliade, eriti südameanomaaliade esinemise tõenäosusega. Block jt (10) uuringust selgus, et alates ülekaalust (3,7 juhtu 1000 elusünni kohta) hakkab kaasasündinud anomaaliade levimus suurenema, olles suurim emal seas kelle KMI on $\geq 40,0$ kg/m² (5,3 juhtu 1000 elussünni kohta).

Samas on tõendeid, et ka emal alakaal (KMI $\leq 18,5$ kg/m²) on seotud teatud kaasasündinud anomaaliatega. Uuringutest ilmnes, et madalakaaluliste emal lastel on suurenenud šanss huule-suulaelõhede (9), kodade vaheseina defektide, suguelundite anomaaliade ja hüpospaadiate esinemiseks (11).

Emal raseduseelne diabeet suurendab teadaolevalt riski loote makrosoomiaks, spontaanabordiks, loote perinataalseks suremuseks ja enneaegseks sünnituseks. Lisaks eelnevatele on leitud, et raseduseelse diabeediga emal seas esineb kaasasündinud anomaaliaid

4–8 korda rohkem kui teiste naiste hulgas. Naise raseduseelne ja rasedusaegne (eriti raseduse kolmandal kuni kuuendal nädalal) hea glükeemiline kontroll vähendab riski kaasasündinud anomaaliate tekkeks tagades sarnase esinemissageduse üldrahvastikuga. (21)

Kuigi diabeediga emade vastsündinutel võib esineda anomaaliaid kõigis organsüsteemides, on neist levinumad südame- ja kesknärvisüsteemianomaaliad (16, 21). Sarnase tulemuseni on jõudnud ka Garne jt (12), kes leidsid, et raseduseelse diabeedi korral on suurenenud risk neuraalsete defektideks (v.a *spina bifida*), mitmeks südame anomaaliaks, omfalotseeleksi ja kahepoolseks neerude ageneesiks. Lisaks selgus, et raseduseelse diabeedi korral esines rohkem üheaegselt mitme väärendi esinemist (13,6% diabeedi juhtudest) kui diabeedi puudumisel (6,1% teistest juhtudest).

Emal raseduseelne või enne 20. rasedusnädalat avalduv hüpertensioon ehk kõrgvererõhktõbi võib mõjutada kaasasündinud anomaaliate esinemist. Ramakrishnan jt (15) metaanalüüsist selgus, et kuigi üldine hüpertensiooni esinemine suurendas kaasasündinud anomaaliate riski (RR 1,8; 95% CI 1,5–2,2), esines sarnane seos nii ravitud (RR 2,0; 95% CI 1,5–2,7) kui ka ravimata (RR 1,4; 95% CI 1,2–1,7) hüpertensiooni korral. Ravitud hüpertensiooni korral esines statistiliselt oluline seos ainult ühe ravimirühmaga ehk beeta-blokaatoritega (RR 2,1; 95% CI 1,6–2,7). Teiste ravimitega (AKE inhibiitorid ja kaltsiumkanali blokaatorid) seost ei esinenud. WHO mitut riiki hõlmava uuringu andmeid kasutades leidsid Bellizzi jt (14), et kroonilise hüpertensiooni korral esines vastsündinutel rohkem neeru- (aOR 3,7; 95% CI 1,3–10,7) ja jäsemete anomaaliaid (aOR 3,9; 95% CI 1,7–9,0) ning huule-suulaelõhede erinevaid vorme (aOR 4,2; 95% CI 1,5–11,6). Samas hiljutine metaanalüüs eelnevalt leitud seoseid ei kinnita. Wu jt (13) analüüsist ilmneb, et vararasedusaegne beeta-blokaatorite tarvitamine ei ole seotud kaasasündinud anomaaliate esinemisega (OR 1,01; 95% CI 0,93–1,09). Elundispetsiifiliste anomaaliate analüüsist selgub, et ravimi kasutamine suurendas kohandamata mudelite korral südameanomaaliate (OR 1,29; 95% CI 1,02–1,63) ja huule- või suulaelõhede esinemise šanssi (OR 1,5; 95% CI 1,18–1,91), kuid need seosed kadusid kui kaasati allikad, mis sisaldasid ka kohandatud andmeid. Samuti ei leitud seost kesknärvisüsteemi anomaaliate, neuraalsete defektide või hüpospaadiate esinemisega.

Mitmikrasedus suurendab kaasasündinud anomaaliate, eriti struktuursete anomaaliate esinemist (29). Inglismaa registripõhise uuringu tulemustest selgus, et kaksikraseduste seas oli kaasasündinud anomaaliate esinemise risk suurem (RR 1,7; 95% CI 1,5–2,0) kui üksikraseduste korral. Oluline seos esines kõikides levinud anomaaliarühmades, väljaarvatud kromosoomanomaaliate hulgas. Kaksikraseduste puhul, kus koriaalsus oli teada, esines kaasasündinud anomaaliaid monokoriaalsete kaksikute seas peaaegu kaks korda rohkem kui dikoriaalsete kaksikute seas (RR 1,8; 95% CI 1,3–2,5). (31) Piro jt (30) uuringust selgus, et kaasasündinud

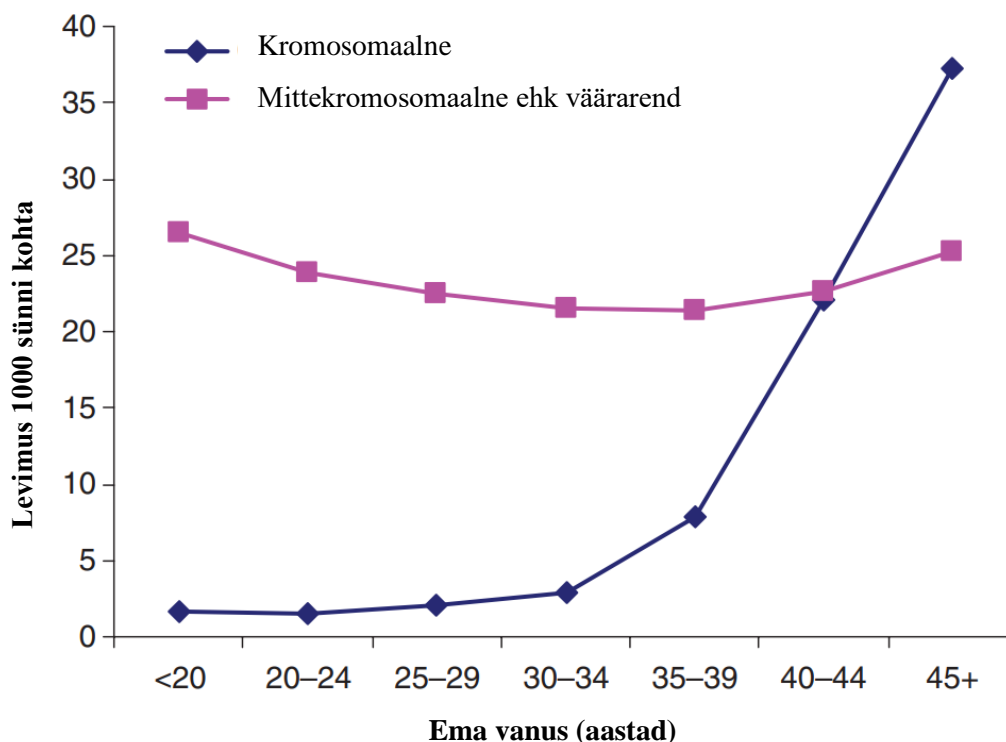
anomaaliaid esines olulisel määral rohkem väiksemate kaksikute seas kui sama raseduse suuremate kaksikute hulgas (OR 3,21; 95% CI 1,65–6,59).

Mitmikute suurenenud risk tuleneb erinevatest asjaoludest. Wataganara jt (29) sõnul mõjutab kaasasündinud anomaaliade tekkimist nii viljastunud munaraku/munarakkude pooldumine, platsentade hulk, kui anomaalia tüüp. Enamik kaasasündinud anomaaliaid võib esineda nii üksik- kui mitmikraseduste käigus, kuid osad anomaaliad on spetsiifilised ainult mitmikrasedustele. Näiteks TRAP sündroom, mis on iseloomulik ainult monokoriaalsetele kaksikrasedustele, vajab tihti sekkumist, et päästa normaalse kaaskaksiku elu. Anomaaliaga loote valikuline fetotsiid võib samas omakorda põhjustada teise kaksiku surma või tserebraalparalüüsi teket. Osad struktuurilised kõrvalekalded võivad see-eest ohustada kogu raseduse jätkumist.

2.3.4 Vanemate vanus

Varem läbiviidud uuringud on näidanud, et ema vanus on olulisel määral seotud kaasasündinud anomaaliade, eriti kromosoomanomaaliade esinemisega. Ahn jt (7) metaanalüüsist selgus, et ema kõrgem vanus (≥ 35 eluaasta) suurendas šanssi kaasasündinud anomaaliade esinemiseks (OR 1,64; 95% CI 1, 40–1,92). Sealhulgas vaadeldi ema kõrgemat vanust kahes eraldi vanuserühmas ning leiti, et ≥ 40 aastaste seas (OR 3,24; 95% CI 2,04–5,15) oli šanss kaasasündinud anomaalia tekkeks suurem kui 35–39aastaste emade seas (OR 1,72; 95% CI 1,39–2,11). Metaanalüüsi raames hinnati ema vanuse seost ka kaasasündinud anomaaliade etioloogilise tüüpiga ehk kromosoomanomaaliade ja väärarenditega. Analüüsist selgus, et kromosoomanomaaliade korral oli ema kõrgem vanus riskiteguriks (OR 5,64; 95% CI 5,13–6,20) ning madalam vanus (< 20 aastased) kaitseteguriks (OR 0,69; 95% CI 0,54–0,88). Mittekromosomaalsete anomaaliade ja ema vanuse vahel esines nõrk seos nii vanemate emade (OR 1,09; 95% CI 1,01–1,17) kui ka nooremate emade seas (OR 1,10; 95% CI 1,01–1,21).

Sarnaste seosteni jõudsid ka Loane jt (6), kes leidsid, et noortel emadel (< 20 aastastel) esines suurem risk väärarendite tekkeks (RR 1,11; 95% CI 1,06–1,17). Pethő jt (8) tulemustest ilmnes, et väärarendeid esines oluliselt rohkem nii < 23 aastaste seas (RR 1,20; 95% CI 1,17–1,23) kui > 32 aastaste seas (RR 1,15; 95% CI 1,11–1,19). Lisaks eelnevale selgus, et noortel emadel esines suurem risk näiteks loote gastroskiisiks ja ema infektsioonist tingitud sündroomideks. Samas vanematel emadel oli oluliselt suurem risk loote alkoholisündroomi, entsefalotseele ja söögitoru atreesia esinemiseks. (6) Joonisel 3 on välja toodud kaasasündinud anomaaliade levimus 1000 sünni kohta vastavalt ema vanusele tuginedes 2000.–2004. aasta andmetele järgnevatest riikidest: Austria, Belgia, Horvaatia, Taani, Prantsusmaa, Saksamaa, Iirimaa, Itaalia, Malta, Holland, Poola, Portugal, Hispaania, Šveits, Suurbritannia.



Joonis 3. Mittekromosomaalsete anomaaliatega (väärendite) ja kromosoomanomaaliatega levimus ema vanuse järgi aastatel 2000–2004 (Austria, Belgia, Horvaatia, Taani, Prantsusmaa, Saksamaa, Iirimaa, Itaalia, Malta, Hollandi, Poola, Portugali, Hispaania, Šveitsi ja Suurbritannia andmed) (6).

Uuringutulemused, mis on käsitlenud isa vanuse seost kaasasündinud anomaaliatega, on varieeruvad. Joinau-Zoulovits jt (41) metaanalüüsi tulemused näitasid, et isa kõrgem vanus suurendas šanssi kaasasündinud südameanomaaliatega esinemiseks (OR 1,16; 95% CI 1,07–1,25). Ka Oldreid jt (42) ning Fang jt (43) jõudsid sama tulemuseni, kusjuures leiti, et vanemate isade (≥ 40 aastased) järglastel võib esineda rohkem südame-, näo-, urogenitaal- ja kromosoomanomaaliaid. Nooremate isade (< 20 aastased) lastel võib see-eest olla rohkem urogenitaal- ja kromosoomanomaaliaid. Peng jt (44) leidsid, et isa vanus vahemikus 24–29 aastat vähendas kaasasündinud südameanomaaliatega šanssi (OR 0,90; 95% CI 0,82–0,98) ning nii 35–39 aastaste isade seas (OR 1,14; 95% CI 1,09–1,19) kui ka ≥ 40 aastaste isade seas oli šanss oluliselt suurem (vastavalt OR 1,14; 95% CI 1,09–1,19 ja OR 1,27; 95% CI 1,14 – 1,42).

2.4 Kaasasündinud anomaaliate tuvastamine

2.4.1 Sünnieelse diagnostika meetodid

Kaasasündinud anomaaliaid saab diagnoosida raseduse ajal või pärast lapse sündi olenevalt anomaalia tüübist. Sünnieelse diagnostika eesmärgiks on tuvastada väärend või enamlevinud kromosoomanomaalia raseduse esimeses pooles, et pere saaks otsustada raseduse jätkamise või katkestamise osas. Kaasasündinud anomaaliate avastamiseks kasutatakse nii sõelteste kui diagnostilisi teste. (5, 45)

Sõeltestide eesmärk on leida naised, kellel on suurem tõenäosus sünnitada kromosoomanomaaliaga või kaasasündinud väärendiga laps. Esimese trimestri kombineeritud sõeluuring on maailmas laialdaselt kasutusel ning aitab tuvastada enamlevinud trisoomiaid (trisoomia 21, 18, 13). Sõeluuring kombineerib naise vereseerumi markerid (PAPP-A, vaba β -HCG), ultraheli (UH) uuringul mõõdetud loote kehatüve pikkuse ja kuklapiirkonna läbikumavuse (NT-mõõt) ning arvestab riskihinnangu koostamisel naise vanust, kehakaalu, suitsetamist, varasemaid rasedusi ja loodete arvu. Vajadusel võetakse riskihinnangus arvesse lisamarkerid UH uuringul (nt ninaluu). Risk väljendatakse suhtarvuna (nt 1:4500). (5, 45)

NIPT on uudne mitteinvasiivne sünnieelne sõeltest, mille käigus uuritakse raseda naise veres esinevaid fragmente loote (täpsemalt platsenta) rakuvabast DNA-st. NIPT aitab tuvastada sarnaselt I trimestri kombineeritud sõeluuringule trisoomia ja mõne kromosoomi struktuuri-anomaalia esinemist. Testi eeliseks on vähene valepositiivsus (0,03–0,07%) ja valenegatiivsus (0,01%) ning võimalus teostada testi varem, 9.–10. rasedusnädalal. (45) NIPT-i puuduseks on testi meetodika, mis ei võimalda vahet teha, kas kromosoomanomaalia esineb platsentas või lootel (42). NIPT-i pakuvad erinevad firmad, mistõttu on testidel erinevad nimetused (nt Panorama, Harmony, NIPTIFY) (45).

Loote ultraheliuuringuid teostatakse raseduse jooksul korduvalt, keskmiselt 3–4 korda. Esimesel raseduse poolele teostatavate uuringute põhieesmärk on anatoomiliste struktuuride kirjeldamine ja anomaaliate tuvastamine. I trimestri ultraheliuuringu raames mõõdetakse lisaks sõeluuringu jaoks olulised markerid, täpsustatakse raseduse kestus ning mitmikraseduse korral ka koriaalsus (platsentade arv) ja amniaalsus (amnionikottide arv). II trimestri ultraheliuuringu eesmärgiks on kirjeldada lisaks loote anatoomiale ka platsenta lokalisatsiooni. (45)

Diagnostiliste testide eesmärk on sõeluuringu tulemuste kinnitamine ehk geneetiliste defektide diagnoosimine. Diagnostilisi teste soovitatakse ka naistele, kellel esineb kõrgenenud risk kromosoomanomaaliate tekkeks (5, 45). Enamlevinud näidustus diagnostiliste testide teostamiseks on kõrgenenud risk sõeluuringu käigus, kõrvalekalle UH uuringul, geneetilised haigused perekonnas ja/või varasem geneetilise anomaaliaga rasedus. Diagnostilisteks testideks

nimetatakse kromosoomanalüüse (klassikaline, submikroskoopiline, FISH-analüüs) ja geeni-diagnostikat. Nende teostamiseks kogutakse materjal invasiivsete protseduuride käigus (amniotsentees, koorionbiopsia, kordotsentees). (45)

2.4.2 Sünnieelne diagnostika Eestis

Loote kromosoomanalüüsidega alustati Eestis 1990. aastal. Esmalt pakuti sünnieelseid uuringuid rasedatele, kellel oli varem sündinud kromosoomanomaaliaga laps. Seejärel alustati 1995. aastal riskirühma sõeluuringutega (>35 aastased naised), jätkati 1998. aastast rasedate sõeltestimist II trimestri seerumsõeluuringuga ning alates 2001. aastast kasutasid suuremate keskuste haiglad ka esimese trimestri ultrahelisõeluuringut NT-mõõtmisega. (45–47)

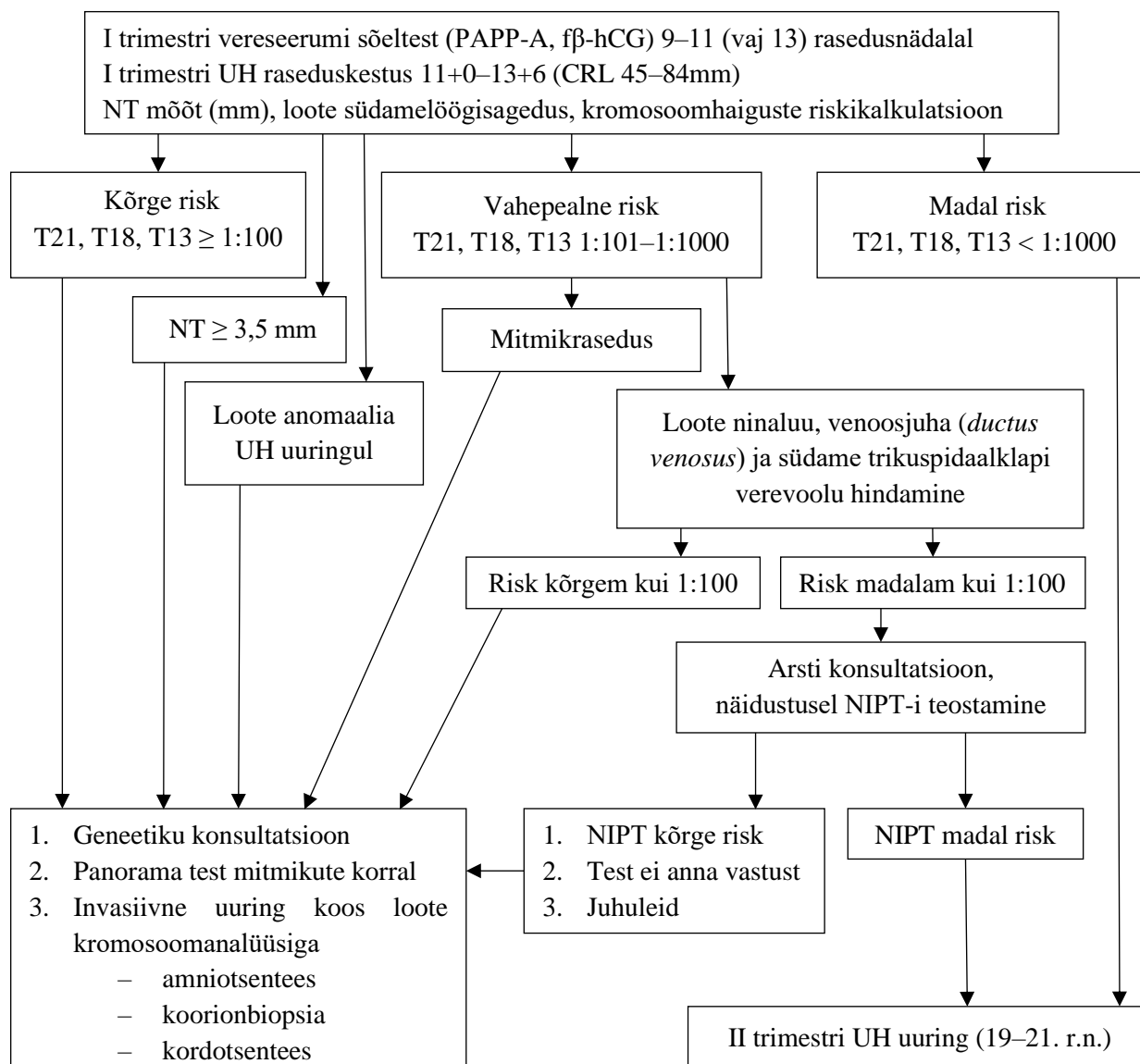
2003. aastast teostati II trimestri seerumskriiningut kogu Eestis (v.a Narvas, kus alustati testimist 2006. a sügisel (46), kuid rasedate hõlmatus varieerus piirkonniti (47). 2006. aastaks oli hõlmatus varieeruvus vähenenud olles 91% kogu Eestis ning 2013. aastal 98%. Hilisemad andmed hõlmatus osas puuduvad seoses registreerimise lõppemisega, mida teostati „Sünnieelne diagnostika 2003–2013 kromosoomhaiguste vältimiseks“ projekti raames. Alates 2016. aastast kasutatakse Eestis valdavalt I trimestri kombineeritud sõeluuringut ja II trimestri ultraheliuuringut kaasasündinud anomaaliade tuvastamiseks. (45, 46)

Eesti meditsiinilise sünniregistri andmetel on aastate jooksul pidevalt nende sünnitajate hulk suurenenud, kelle esmane antenataalne visiit on enne 21. rasedusnädalat soodustades seeläbi varase sünnieelse diagnostika teostamist ja kaasasündinud anomaaliade avastamist. 1992. aastal moodustasid sellised naised 42,7% kõikidest naistenõuandlas arvel olnutest, 2021. aastal see-eest 93,1%. Samal ajavahemikul on suurenenud ka ultraheliuuringute teostamine enne 21. rasedusnädalat. Aastatel 1992 ja 2019 tehti ultraheliuuring vastavalt 30% ja 98%-le sünnitajatest, mis peegeldab varase sünnieelse diagnostika paranenud hõlmatus. Alates 2020. aastast muutus sünnikaardiga kogutav informatsioon, mille tulemusel saab täiendavat teavet uuringu tüübi osas. Viimaste andmete kohaselt teostati 2021. aastal 95%-le sünnitajatest I trimestri kombineeritud sõeluuring ning 94%-l teostati II trimestri ultraheli sõeluuring (48, 49).

Esimesed invasiivsed protseduurid Eestis teostati aastatel 1990 (amniotsentees) ja 1992 (koorionbiopsia) Tartus (46). Algselt teostati sünnieelset invasiivset diagnostikat ainult Tartu Ülikooli Kliinikumis, kuid 1997. aastal järgnes Ida-Tallinna Keskhaigla ja 2003. aastal ka Lääne-Tallinna Keskhaigla. (46, 47) Invasiivsete protseduuride kasutamine on alates 90ndatest valdavalt suurenenud. Koorionbiopsiat kasutati 1992. aastal kolmel korral ehk 0,02%-l sünnitajatest, 2021. aastal 47 korda (0,4%). Amniotsenteesi kasutati see-eest aastatel 1992, 2008 ja 2021 vastavalt 40 (0,2%-l sünnitajatest), 1072 (6,8%) ja 87 korda (0,7%). (48, 49) Amniotsenteesi suurenenud kasutamine 2008. aastal oli tingitud II trimestri skriiningu suurest

valepositiivsete ja -negatiivsete arvust, mis takistas naise vanuse seose hindamist. Selle tulemusel saadeti üle 40aastased naised amniotsenteesile ka juhul, kui II trimestri skriiningul risk suurenenud ei olnud.

NIPT-test on uudne sõeluuringu lahendus Eestis, mida pakutakse alates 2020. aastast kombineeritult I trimestri sõeltestiga ning mida finantseerib Tervisekassa (varem Eesti Haigekassa) kõrgenenud riski esinemisel. (45, 46, 50) Eesti meditsiinilise sünniregistri andmetel kasutati 2020. ja 2021. aastal NIPT-testi vastavalt 1344 (10,5%-l sünnitajatest) ja 1126 korda (8,7%) (49). 2020. aasta andmeid tõlgendades tuleb arvestada, et COVID-19 infektsioonist tingituna teostati eriolukorra ajal I trimestri kombineeritud sõeluuringu asemel NIPT-testi. Joonisel 4 on välja toodud käesolev sünnieelse diagnostika skeem Eestis, mis on uuendamisel.



Joonis 4. Sünnieelse diagnostika skeem Eestis (04.03.16), kohandatud (45).

2.5 Kaasasündinud anomaaliad rahvatervishoiu probleemina

Ülemaailmse haiguskoormuse peamised põhjused alla 5aastaste laste seas on vastsündinutega seotud terviseseisundid, alumiste hingamisteede infektsioonid ja kõhulahtisus. Neljandaks suurimaks haiguskoormuse põhjuseks on kaasasündinud anomaaliad, mis võivad põhjustada enneaegset surma või püsivat puuet hilisemas elus (1) ning moodustavad 9,2% kogu tervisekaost nimetatud vanuserühmas (2). WHO andmetel sureb igal aastal hinnanguliselt 295 000 vastsündinut enne nelja nädala vanuseks saamist kaasasündinud anomaaliate ja nendega seotud tüsistuste tõttu (1), moodustades 9–11% kõikidest vastsündinute surmadest (2, 3).

Valdav osa kaasasündinud anomaaliate juhtudest esineb madala või keskmise sissetulekuga riikides, mis võib põhjustatud olla sõeluuringute ja sünnieelse jälgimise puudumisest, ebapiisavast juurdepääsust toiduainetele, alkoholi ja tubaka tarvitamisest või suurenenud kokkupuudest infektsioonide ja/või keskkonnasaasteainetega. See-eest suurem kaasasündinud anomaaliatesse on madala või keskmise sissetulekuga riikides madalam võrreldes arenenud riikidega (1–3). Kui Aafrika regioonis põhjustavad anomaaliad 6–7% alla 5aastaste laste surmadest, siis Ameerika ja Euroopa regioonis on kaasasündinud anomaaliatest tingitud 21–24% surmadest olles seeläbi teine surmapõhjus alla 5aastaste laste seas (2, 3, 51).

Kuigi kaasasündinud anomaaliaid esineb hinnanguliselt 6% vastsündinutest maailmas, võib anomaaliate sagedus olla suurem, sest olemasolev statistika on varieeruv ning ei arvesta sageli katkenud või katkestatud rasedusi ja surnultsünde (1). Euroopas teostab kaasasündinud anomaaliate seiret valdavalt kaks suurt organisatsiooni – Euroopa kaasasündinud anomaaliate ja kaksikute registreerimise võrgustik (*European Registration of Congenital Anomalies and Twins, EUROCAT*) ja Inglismaa riiklik kaasasündinud anomaalia ja haruldaste haiguste registreerimise keskkond (*National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service, NCARDRS*).

EUROCAT on Euroopa rahvastikupõhiste registreerimise võrgustik kaasasündinud anomaaliate epidemioloogiliseks seireks, mis asutati 1979. aastal. Võrgustik kaasab 36 täis- ja 5 assotsieerunud liiget 20st Euroopa riigist ning hõlmab üle 1,5 milj sünni aastas, mis moodustab ligikaudu 25% Euroopa sünnirahvastikust (52). Alljärgnevas tabelis (tabel 3) on esitatud EUROCATi andmetele tuginedes kaasasündinud anomaaliate (sh geneetiliste ja kromosoomanomaaliate) esinemist kirjeldavad levimused 2020. aastal (53). Üld- ja elussünnilevimused on kaks kõige sagedamini kasutatavat mõõdikut kaasasündinud anomaaliate haiguskoormuse kirjeldamiseks (54).

Tabel 3. Kaasasündinud anomaaliate levimus 2020. aastal EUROCAT-i andmete põhjal (53)

Tunnus	Juhtude arv 10 000 sünni kohta		
	Kõik anomaaliad	Väärarendid	Geneetilised ja kromosoomanomaaliad
Üldlevimus	253,4	191,7	61,7
Elussünnilevimus	190,0	165,2	24,9
Surnutsünnilevimus	5,1	2,8	2,3
Abordilevimus (TOPFA)*	58,2	23,7	34,6

*TOPFA – raseduse katkestamine kaasasündinud anomaalia tõttu (*Termination of pregnancy for congenital anomaly*)

EUROCAT-i andmetest ilmneb, et kaasasündinud anomaaliaid on alates registri algusaastast (1980) kuni tänaseni (2020) järjest rohkem tuvastatud, mida peegeldab üldlevimuse suurenemine 217 juhult 253 juhule 10 000 sünni kohta. Suurenenud on ka abordilevimus, vastavalt 2,1 ja 58,2 juhtu 10 000 sünni kohta. (53)

Väärarendite üldlevimused on alates 1980. aastast varieerunud vahemikus 144,3–232,5 juhtu 10 000 sünni kohta sarnaselt väärarendite elussünnilevimusele (128,6,2–210,0 juhtu 10 000 sünni kohta), olles kõige madalamad aastal 1985 ning kõrgemad 2004. aastal. Ajavahemikul 1980–2020 on abordilevimus suurenenud 1,7-lt 23,7-le juhule 10 000 sünni kohta ning surnutsünnilevimus vähenenud 6,9-lt 2,8-le juhule 10 000 sünni kohta. (53)

Geneetiliste anomaaliate üldlevimus on ajavahemikul 1980–2020 üle kahe korra suurenenud (29,2-lt 61,7-le juhule 10 000 sünni kohta). Samal ajal on suurenenud ka raseduste katkestamiste hulk, mida peegeldab suurenenud abordilevimus 0,4 juhult 34,6 juhuni 10 000 sünni kohta. Geneetiliste anomaaliate elussünnilevimused (21,6-lt 24,9-le juhule 10 000 sünni kohta) ja surnutsünnilevimused (2,1-lt 2,3-le juhule 10 000 sünni kohta) on püsinud aastate lõikes stabiilsetena. (53)

Sarnaselt EUROCAT-ile kaasab enda andmetesse raseduse katkestamised ja sünnid ka Inglismaa register NCARDRS, mis koosneb piirkondlikest kaasasündinud anomaaliate registritest, riiklikus Downi sündroomi tsütogeneetilisest registrist (NDSCR) ja Briti saarte kaasasündinud anomaaliate registrite võrgustikust (BINOCAR). NCARDRS-i andmetel esines 2020. aastal 13 065 Inglismaa lapsel (2,2%) üks või mitu kaasasündinud anomaaliat, millest lähtuvalt oli üldlevimus 221,7 juhtu 10 000 sünni kohta. Kõige enam esines südameanomaaliaid (66,6 juhtu 10 000 sünni kohta), millele järgnesid geneetilised anomaaliad (57,2 juhtu 10 000 sünni kohta), jäsemeanomaaliad ning neerude ja kuseteede anomaaliad. Elussünnilevimused olid suurimad samades elundkonna rühmades. Suurim erinevus üld- ja elussünnilevimuse vahel esines geneetiliste anomaaliate rühmas, kus elussünnilevimus oli 25,1 juhtu 10,000 sünni kohta. (54)

3 Eesmärgid

Käesoleva töö eesmärk oli uurida kaasasündinud anomaaliate levimust ning nende seoseid erinevate teguritega Eestis perioodil 01.01.2020–31.12.2020.

Sellest tulenevalt püstitati järgnevad alaeesmärgid:

- 1) kirjeldada väärarendite ja geneetiliste anomaaliate levimust;
- 2) hinnata kaasasündinud anomaaliate seost ema vanusega tulenevalt anomaalia tüübist;
- 3) analüüsida väärarendite seost ema ja isa vanusega;
- 4) hinnata kaasasündinud anomaaliate seost mitmikrasedusega;
- 5) analüüsida kaasasündinud anomaaliate seost ema haridustaseme ja raseduseelsete haigustega.

4 Materjal ja metoodika

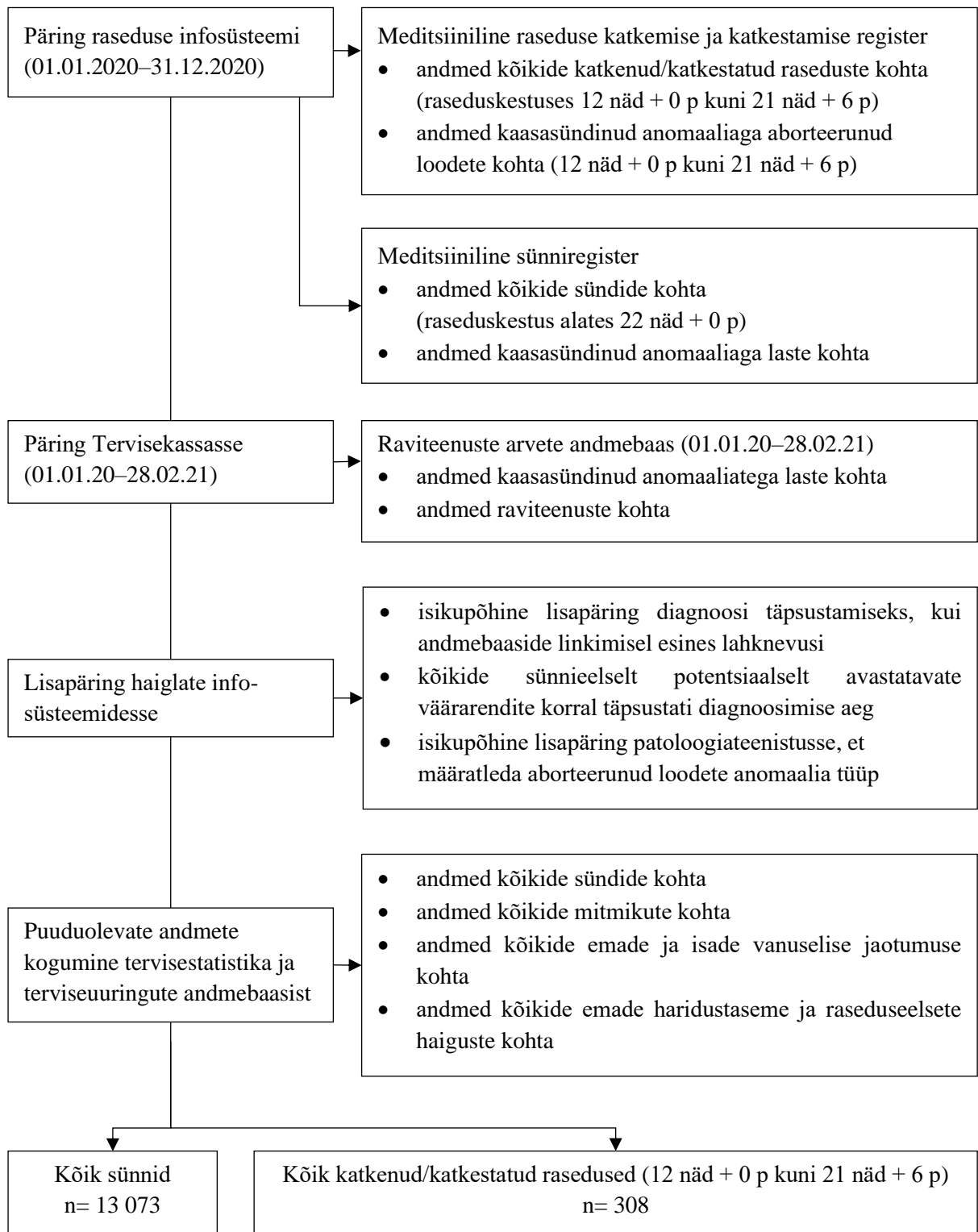
4.1 Andmestiku loomine

Magistritöösse kaasatud andmete kogumiseks esitati päringud raseduse infosüsteemi (meditsiiniline sünniregister ja meditsiiniline raseduse katkemise ja katkestamise register) ja Tervisekassa infosüsteemi (joonis 5). Uuritavateks olid 1) kõik sünnid (elus- ja surnultsünnid alates raseduskestusest 22 nädalat + 0 päeva) ja 2) katkenud või katkestatud rasedused (raseduskestuses 12 nädalat + 0 päeva kuni 21 nädalat + 6 päeva).

Päringud sisaldasid uuritavate kaasasündinud anomaaliate diagnoosikoode, lähtuvalt rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioonist (RHK-10) (55) ning ema ja lapse isikukoodi, mille abil lingiti erinevatest andmeallikatest saadud informatsioon. Täpsem päringute sisu on välja toodud lisas 2. Kaasatud andmed edastati vastutavale uurijale elektroonselt krüpteeritud failidena. Saadud andmed koondati ühte tabelisse ning puhastati duplikaatidest. Infosüsteemide andmete lahknevusel ja/või täpsema informatsiooni saamiseks esitati lisapäring haiglate infosüsteemi.

Andmete korrastamiseks ja analüüsimiseks edastati eelnevalt töödeldud andmed magistritöö autorile pseudonüümitult. Andmete saamine ja kasutamine on kooskõlas Tartu Ülikooli inimuuringute eetikakomiteega, protokollide nr. 319/T-12, 15.06.2020; nr. 333/M-10 18.01.2021; nr 345/M-13 14.06.2021, nr 365/M-7 13.06.2022.

Päringute raames kättesaadamatute andmete kogumiseks kombineeriti päringute sisu ning tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi andmeid. Näiteks andmed isade vanuselise jaotuse kohta sündide põhjal ei olnud andmebaasist kättesaadavad, kuid päringu põhjal olid. Samas andmed kõikide emade haridusetaseme osas puudusid (kaasasündinud anomaaliaga laste emade haridustase oli teada päringu kaudu), mistõttu need saadi üldistatud kujul tervisestatistika ja terviseuuringute avalikust andmebaasist.



Joonis 5. Andmete kogumise voodiagramm.

4.2 Valimi koostamine

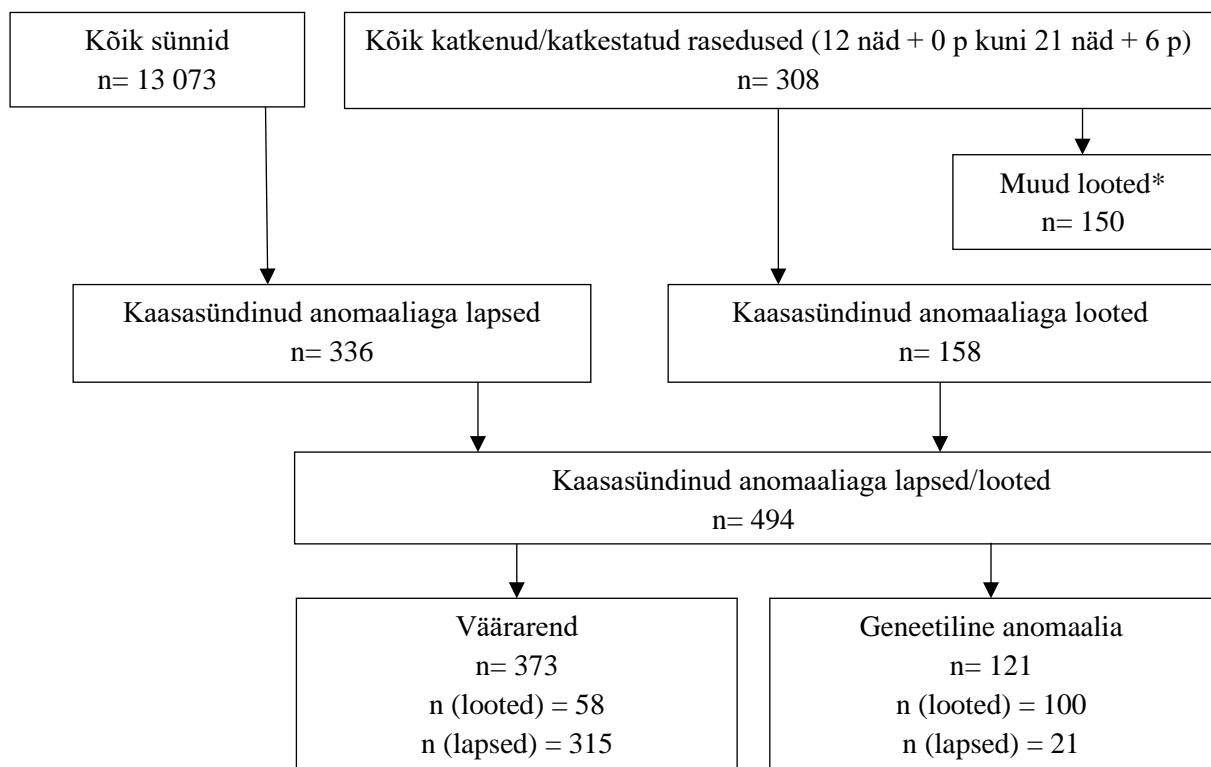
Magistritöösse kaasati kõik 2020. aasta elus- ja surnultsünnid ning raseduse katkemised/katkestamised (raseduskestus 12 nädalat + 0 päeva kuni 21 nädalat + 6 päeva) tulenevalt EUROCATi soovitudest. Aborteerunud loodete kaasamine oli oluline, sest moodustas valdava osa geneetiliste anomaaliade juhtudest. Lapsed ja looted jaotati kahte rühma: 1) kaasasündinud anomaaliaga lapsed/looted ja 2) võrdlusrühm (kõik sündinud lapsed).

Kaasasündinud anomaaliaga rühma moodustasid vastasündinud ja looted, kellel avastati väärand, kromosoomanomaalia või geneetiline anomaalia (mono- või oligogeenne haigus) raseduse ajal, sünnijärgselt või hiljemalt 1 kuu vanuseni. Kaasatud anomaaliad jaotati andmete analüüsimiseks ja seoste hindamiseks vastavalt etioloogiale kaheks: 1) väärand ning 2) geneetiline anomaalia (sh geneetilised anomaaliad, kromosoomanomaaliad ja kombineeritud anomaaliad). Antud jaotus tulenes asjaolust, et geneetilised muutused võivad põhjustada teiste väärandite esinemist, kuid ainult väärandi esinemine ei mõjuta geneetilise anomaalia teket.

Väärandiks loeti arenguanomaaliad, mis tulenevad EUROCAT-i klassifikatsiooni 5. versioonist (56) ja on sünnieelse diagnostikaga avastatavad. Väärandite hulka liigitati eluks sobimatud, rasket puuet, kirurgilist või medikamentooset ravi vajavad arenguanomaaliad. Kergemad anomaaliad või sünnieelselt mitte avastatavad jäeti väärandite rühmast välja (näiteks hüpospaadia, kraniosünoostoos, luuliiteta varbad/sõrmed jt).

Geneetiliste anomaaliade hulka arvati kromosoomanomaaliad ja monogeesed haigused, mis on kliiniliselt olulised ja põhjustavad enamasti haigussümptomeid ning vastasündinud/looted, kellel kaasvalt diagnoositi erineva raskusega väärand või arengupuue ehk nn kombineeritud juhud. Kui sünnieelselt või -järgselt tehtud geneetiliste uuringute tulemusena leiti ebaselge tähendusega geenivariant või tasakaalustatud translokatsioon, siis neid juhte anomaaliade hulka ei kaasatud. Lisas 1 on välja toodud viited EUROCAT-i juhistele, mis kirjeldavad kaasasündinud anomaaliade kaasamise ja kodeerimise kriteeriume.

Võrdlusrühma moodustasid kõik vastasündinud, kes sündisid 2020. aastal. Kõiki katkenud või katkestatud raseduste looteid võrdlusrühma ei kaasatud, sest paljudel juhtudel ei saadud aborteerunud looteid uuringule, mistõttu informatsioon nendel esinevate anomaaliade osas puudus. Valimi koostamist kirjeldab joonis 6.



*Looted, kelle puhul ei ole teada kaasasündinud anomaaliatega esinemine. Enamikel neist ei leitud I trimestri kombineeritud sõeluuringu käigus olulisi anomaaliaid.

Joonis 6. Valimi koostamise voodiagramm.

4.3 Töös kasutatavad tunnused

Kaasasündinud anomaaliaga lapsed/looted olid käesoleva töö keskseks ehk põhitunnuseks. Tunnus koosnes erinevatest andmetest, mis koguti eelnevalt kirjeldatud andmeallikatest ning koondas kaasasündinud anomaaliaga elus-, surnultsünnid ja katkenud/katkestatud rasedused. Anomaalia etioloogilise tüübi hindamiseks moodustati kaasasündinud anomaaliatega kaheväärtuseline tunnus, mis defineeris anomaalia tüübi: 1) väärarend ja 2) geneetiline anomaalia.

Väärarendi tunnuse moodustasid lapsed ja looted, kellel esines eraldiseisvalt ainult väärarend. Tunnus moodustati eraldi sündide ja katkenud/katkestatud raseduste seas.

Geneetilise anomaalia tunnuse moodustasid lapsed ja looted, kellel esines geneetiline anomaalia, kromosoomanomaalia või kombineeritud anomaalia (nii geneetiline anomaalia kui väärarend). Antud jaotus tulenes asjaolust, et geneetilised ja kromosomaalsed muutused võivad põhjustada väärarendite esinemist, kuid vastupidist seost ei esine. Tunnus moodustati eraldi sündide ja katkenud/katkestatud raseduste seas.

Kõik sünnid tunnuse moodustasid lapsed, kes sündisid elusalt või surnult ning kelle sünnihetkel oli raseduskestus ≥ 22 nädalat.

Katkenud/katkestatud rasedused tunnuse moodustasid kõik spontaanabordi, peetunud raseduse või meditsiinilisel näidustusel katkestatud raseduste looted raseduskestuses 12 nädalat ja 0 päeva kuni 21 nädalat ja 6 päeva. Andmetesse kaasati ainult looted, kellel avastati kaasasündinud anomaalia, sest paljudel juhtudel ei saadatud aborteerunud looteid uuringule, mistõttu puudub informatsioon neil esinevate anomaaliate kohta. Katkenud/katkestatud raseduste seas puudus informatsioon isa andmete osas, mistõttu vanemate vanuse seose hindamisel neid ei kaasatud. Teave puudus ka ema haridustaseme ja raseduseelsete haiguste osas, mistõttu ei ole aborteerunud looteid nendesse analüüsidesse kaasatud. Aborteerunud mitmikute rasedusi loeti üheks raseduseks, kui aborteerusid mõlemad looted. Olukorras, kus aborteerus ainult üks loode mitmikutest, seda antud tunnuse hulka ei arvestatud.

Ema vanuse seose hindamiseks kaasasündinud anomaaliatega arvutati naise sünnikuupäeva ja lapse sünnikuupäeva põhjal ema täisarvuline vanus lapse sünni hetkel ning moodustati seejärel viis vanuserühma: ≤ 24 , 25–29, 30–34, 35–39, ≥ 40 aastased. Vanuserühma moodustamise kriteeriumid tulenesid tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasis esitatud formaadist. Nooremad ja vanemad vanuserühmad koondati vähese andmehulga tõttu.

Ema ja isa vanuse seose hindamiseks kaasasündinud anomaaliatega loodi eraldi andmetabel. Esmalt moodustati isade seas emadega sarnased vanuserühmad ning lisati vanuserühm „vanus teadmata“. Mehe vanus puudus 335 juhul ehk 2,6%. Seejärel moodustati ema ja isa vanuserühmade paarid (nt ≤ 24 aastased naised ja ≤ 24 aastased mehed, ≤ 24 aastased naised ja 25–29 aastased mehed) ning liigitati sünnid, anomaaliad ja teised andmetunnused vastavalt nendele vanuserühma paaridele. Raseduse katkemiste ja katkestamiste andmetes puudusid isa andmed, mistõttu ei ole aborte vanemate vanuse seose hindamisel arvestatud. Sellest tulenevalt, ei ole arvestatud seose hindamisel ka geneetilisi anomaaliaid, sest valdav osa juhtudest esines aborteerunud loodete seas.

Mitmikraseduse seose hindamiseks kaasasündinud anomaaliatega loodi kolm eraldi andmetabelit, kus vaadeldi mitmikuid kaheväärtuselina: üksikud ja mitmikud, kaksik (jah/ei) ja kolmik (jah/ei). Andmeanalüüsi kaasati kõikide sündide andmed, mis liigitati vastavalt uuritavatele tunnustele. Katkenud/katkestatud raseduste andmeid ei kaasatud.

Ema haridustaseme seose hindamiseks kaasasündinud anomaaliatega esinemisega moodustati eraldi andmetabel ning loodi kaks tunnust: 1) kõrgharidus (rakenduskõrgharidus ja ülikooliharidus) ja 2) muu haridustase (alg-, põhi-, keskkharidus ja haridustase teadmata).

Andmeanalüüsi kaasati kõikide emade andmed, sest päringute ja andmebaasi andmete põhjal ei olnud võimalik kõrvutada sünnitaja haridustaset sündinud lastega (nt ei olnud teada mitu põhiharidusega naist said kaksikud). Andmed liigitati vastavalt uuritavatele tunnustele (emade arv, anomaaliad, väärarendid, geneetilised anomaaliad). Kaasasündinud anomaaliatega mitmikraseduste korral arvestati ema andmed analüüsis ühekordselt. Katkenud/katkestatud raseduste andmeid ei kaasatud.

Emade raseduseelsete haiguste (raseduseelne insuliinsõltuv diabeet ja enne rasedust diagnoositud hüpertensioon) ja kaasasündinud anomaaliade esinemise vahelise seose hindamiseks moodustati kolm tunnust: raseduseelsed haigused (mõlemad haigused koos), insuliinsõltuv diabeet ja hüpertensioon. Seoste hindamiseks moodustati eraldi andmetabelid, kus tunnused esinesid kaheväärtuselisena (jah/ei). Andmeanalüüsi kaasati kõikide emade andmed, sest olemasolevate andmete põhjal ei olnud võimalik kõrvutada sünnitaja kaasuvat haigust sündinud lastega (nt ei olnud teada mitu diabeediga naist said kaksikud). Andmed liigitati vastavalt uuritavatele tunnustele (emade arv, anomaaliad, väärarendid, geneetilised anomaaliad). Emade arv, kellel esinesid mõlemad haigused samaaegselt, ei olnud olemasolevate andmete põhjal teada. Kaasasündinud anomaaliatega mitmikraseduste korral arvestati ema andmed analüüsis ühekordselt. Katkenud/katkestatud raseduste andmeid ei kaasatud.

4.4 Andmeanalüüs

Andmete analüüsimisel lähtuti loodete/vastsündinute arvust, mitte emade hulgast (v.a ema haridustaseme ja raseduseelsete haiguste analüüsimisel). Sellest tulenevalt kaasati andmetesse ka mitmikud (kaksikud ja kolmikud), mistõttu on nende vanemate andmed korrutatud vastavalt. Kaasasündinud anomaaliade hulgas esines kaks kaksikute paari, kus avastati mõlemal lapsel anomaalia, kelle ema ja isa andmed kordusid (korduvad ema andmed eemaldati kui võrdlusrühmaks oli emade arv, mitte kõik sünnid). Teistel juhtudel oli tegemist ühe lapsega mitmikutest, kellel esines kaasasündinud anomaalia. Eelduste kohaselt ei mõjutanud vanemate andmete kordumine andmeid statistiliselt olulisel määral, arvestades mitmikute hulka (436 sündi, 3,3% kõikidest sündidest) ja kaasasündinud anomaaliade esinemist nende hulgas (21 sündi, 6,25% anomaaliade juhtudest).

Levimuse kirjeldamine

Levimuse kirjeldamiseks kasutati kolme levimusmäära: 1) üldlevimus, 2) levimus elussündide seas ning 3) levimus katkenud/katkestatud raseduste seas, mis tuginedes EUROCAT-i soovitusetele kaasab nii elus-, surnultsünnid kui ka aborteerunud looted. Levimusmäärad on

esitatud 10 000 sünni kohta sarnaselt EUROCAT-ile. Levimust hinnati järgnevate valemite abil (57):

$$\text{Üldlevimus} = \frac{\text{Kõik kaasasündinud anomaaliaga lapsed/looted (sh elussünnid, surnultsünnid, abordid (12+0-21+6))}}{\text{Kõik sünnid (sh elussünnid, surnultsünnid)}} \times 10\,000$$

$$\text{Elussünnilevimus} = \frac{\text{Kaasasündinud anomaaliaga lapsed (elussünnid)}}{\text{Kõik elussünnid}} \times 10\,000$$

$$\text{Abordilevimus} = \frac{\text{Kaasasündinud anomaaliaga aborteerunud looted (katkenud/katkestatud rasedused (12+0-21+6))}}{\text{Kõik sünnid (sh elussünnid, surnultsünnid)}} \times 10\,000$$

Kaasasündinud anomaaliate levimust hinnati eraldi ka etioloogia põhjal: 1) väärarendite levimus ning 2) geneetiliste anomaaliate levimus. Väärarendiga sündinud laste/loodete hulka kaasati ainult need, kellel esines väärarend eraldiseisvalt ning geneetilist anomaaliat ei diagnoositud. Geneetiliste anomaaliate hulka kaasati lisaks kromosoomanomaaliatele, mono- ja oligogeensetele haigustele ka kombineeritud anomaaliaga vastasündinud/looted. Levimust hinnati eelnevate valemite abil, kus kaasasündinud anomaaliaga lapsed/looted asendati vastavalt kas väärarendiga laste/loodetega või geneetilise anomaaliaga laste/loodetega.

Kaasasündinud anomaaliate levimuse kirjeldamiseks kasutati sagedustabeleid ja protsente ning arvutati levimusmäärad koos 95% usaldusvahemikega kasutades selleks eelnevalt väljatoodud valemeid. Usaldusvahemikud arvutati Poissoni jaotuse abil (57).

Tunnuste vahelise seose analüüs

Vaadeldavate tunnuste seose hindamiseks kaasasündinud anomaaliate esinemisega kasutati Poissoni regressioonanalüüsi, sest kaasasündinud anomaaliad on harva esinev haigusseisund. Tulemuste kirjeldamiseks kasutati sagedustabeleid ning arvutati suhtelised riskid (RR) koos 95% usaldusvahemikega (95% CI). Andmete koondamiseks ja andmeanalüüsiks kasutati statistikaprogrammi Stata/IC 14.0 (58).

Naise vanuse ja lastel/loodetel esinevate kaasasündinud anomaaliate vahelise seose hindamisel kasutati ainult kohandamata mudelit. Teiste tunnustega seose hindamisel kasutati nii kohandamata kui kohandatud mudelit.

Vanemate vanuse seose hindamisel kaasasündinud väärarenditega kasutati ema ja isa vanusele kohandatud mudelit, et vähendada domineeriva osapoole mõju. Ema haridustaseme ja raseduseelsete haiguste seose analüüsis kaasasündinud anomaaliatega rakendati ema vanuserühmale kohandatud mudelit, sest kõrgharidusega emad on tõenäoliselt vanemad kui

muu haridustasemega naised ning vanematel naistel on tõenäoliselt rohkem raseduseelseid haigusi kui noorematel naistel. Mitmikute ja kaasasündinud anomaaliate seose hindamisel kasutati ema vanuserühmale kohandatud mudelit, sest vanematel naistel võib mitmikuid esineda rohkem seoses kunstliku viljastamisega.

5 Tulemused

5.1 Kaasasündinud anomaaliate levimus

Eestis sündis 2020. aastal 13 073 last, kellest 0,2% (n=30) sündisid surnult (tabel 4). Kaasasündinud anomaalia avastati 2,6%-l (n=336) lastest, kellel valdavalt esines üksnes väärarend (93,8%). Raseduskestuses 12 nädalat + 0 päeva kuni 21 nädalat + 6 päeva katkes või katkestati rasedus 308 juhul. Kaasasündinud anomaalia tuvastati 51,3% (n=158) loodetest, kellest 63,3%-l (n=100) esines geneetiline anomaalia. Ülejäänud aborteerunud looteid (n=150) täiendavatele uuringutele ei saadetud.

Tabel 4. Kaasasündinud anomaaliate esinemine laste ja loodete seas 2020. aastal

Tunnus	Kõik sünnid n=13 073	Elussünnid n=13 043	Surnultsünnid n=30	Abordid* n=308
Terved lapsed/looted, n (%)	12 737 (97,4)	12 708 (97,4)	29 (96,7)	150 (48,7)**
Kaasasündinud anomaaliaga lapsed/looted, n (%)	336 (2,6)	335 (2,6)	1 (3,3)	158 (51,3)
Väärarend	315 (93,8)	314 (93,7)	1 (100)	58 (36,7)
Geneetiline anomaalia	21 (6,2)	21 (6,3)	–	100 (63,3)

*Raseduskestus 12 nädalat + 0 päeva kuni 21 nädalat + 6 päeva

**Abortide arv, kust ei leitud anomaaliat või ei tehtud diagnostilist testi

Kaasasündinud anomaalia juhte tuvastati 2020. aastal kokku 494, mis tegi üldlevimuseks 377,9 juhtu 10 000 sünni kohta (tabel 5). Elussünnilevimus ja abordilevimus kõikide anomaaliate seas oli vastavalt 256,8 ja 120,9 juhtu 10 000 sünni kohta.

Enamik väärarendite juhtudest lõppes lapse elussünniga (84,2%), mida peegeldavad väärarendite üld- ja elussünnilevimused (vastavalt 285,3 ja 240,7 juhtu 10 000 sünni kohta). Väärarendite puhul katkes või katkestati rasedus 58 korral, mis tegi abordilevimuseks 44,4 juhtu 10 000 sünni kohta.

Geneetiliste anomaaliate korral lõppes enamik rasedusi katkemise või katkestamisega (82,6%). Sama tulemust peegeldavad ka sellekohased üld- ja abordilevimused (vastavalt 92,6 ja 76,5 juhtu 10 000 sünni kohta). Geneetilistest anomaaliatest lõppes elussünniga 21 juhtu, millest tulenevalt oli elussünnilevimus 16,1 juhtu 10 000 sünni kohta.

Tabel 5. Kaasasündinud anomaaliate levimus 10 000 sünni kohta 2020. aastal

Tunnus	Juhtude arv	Juhtude arv 10 000 sünni kohta (95% CI)*
Üldlevimus		
Kaasasündinud anomaalia	494	377,9 (345,3–412,7)
Väärarend	373	285,3 (257,1–315,8)
Geneetiline anomaalia	121	92,6 (76,8–110,6)
Elussünnilevimus		
Kaasasündinud anomaalia	335	256,8 (230,1–285,9)
Väärarend	314	240,7 (214,8–268,9)
Geneetiline anomaalia	21	16,1 (10,0–24,6)
Abordilevimus		
Kaasasündinud anomaalia	158	120,9 (102,7–141,2)
Väärarend	58	44,4 (33,7–57,4)
Geneetiline anomaalia	100	76,5 (62,2–93,0)

*Usaldusvahemikud on arvatatud Poissoni jaotuse abil

5.2 Kaasasündinud anomaaliate seos erinevate teguritega

Kaasasündinud anomaaliate seos ema vanusega

Kõige rohkem lapsi sündis 2020. aastal 30–34aastastele emadele (35,7%) ja kõige vähem lapsi emadele, kes olid 40-aastased või vanemad (5,6%). Kaasasündinud anomaaliaga lapsi/looteid esines samuti vanuserühmas 30–34 kõige enam (34,8%).

Kõikides ema vanuserühmades oli kaasasündinud väärarendite osakaal suurem kui geneetiliste anomaaliate osakaal (tabel 6). Samas, vanuserühmade suurenedes suurenes ka geneetiliste anomaaliate osakaal. Kui vanuserühmas ≤ 24 aastased oli geneetiliste anomaaliate osakaal 9,8%, siis ≥ 40 aastaste seas oli see 46,2%.

Kõikide sünnianomaaliate (elus- ja surnultsünnid) lõikes sarnast seost täheldada ei saanud. Valdavalt olid väärarendite ja geneetiliste anomaaliate osakaalud vanuserühmades sarnased, väljaarvatud 35–39aastase seas, kus geneetiliste anomaaliate osakaal oli tunduvalt suurem (10,4%).

Kõikide katkenud või katkestatud raseduste seas oli geneetiliste anomaaliate juhtude arv suurem kui väärarendite arv. Geneetiliste anomaaliate osakaal suurenes vanuse suurenedes sarnaselt kõikidele anomaaliatele. Vanemates vanuserühmades (≥ 35 aastased) moodustasid geneetilised anomaaliad aborteerunud loodete seas üle 80% juhtudest.

Tabel 6. Kaasasündinud anomaaliatega jagunemine vastavalt ema vanuserühmale 2020. aastal

Tunnus	Kõik anomaaliad n= 494		Kõik sünnianomaaliad n=336		Kõik abordiaanomaaliad n=158	
	Väärarend n (%)	Geneetiline anomaalia n (%)	Väärarend n (%)	Geneetiline anomaalia n (%)	Väärarend n (%)	Geneetiline anomaalia n (%)
Ema vanus						
≤24	55 (90,2)	6 (9,8)	49 (96,1)	2 (3,9)	6 (60,0)	4 (40,0)
25–29	81 (83,5)	16 (16,5)	67 (93,1)	5 (6,9)	14 (56,0)	11 (44,0)
30–34	140 (81,4)	32 (18,6)	115 (95,8)	5 (4,2)	25 (48,1)	27 (51,9)
35–39	69 (61,6)	43 (38,4)	60 (89,6)	7 (10,4)	9 (20,0)	36 (80,0)
≥40	28 (53,8)	24 (46,2)	24 (92,3)	2 (7,7)	4 (15,4)	22 (84,6)
Kokku (n)	373	121	315	21	58	100

Kaasasündinud anomaaliatega osakaal oli suurim 40aastaste ja vanemate emade seas, moodustades 7,1% kõikides sünnitustest selles vanuserühmas (tabel 7). Ema vanus oli olulisel määral seotud kaasasündinud anomaaliatega, eriti geneetiliste anomaaliatega esinemisega. Võrreldes kõige noorema vanuserühmaga oli nii kõikide kaasasündinud anomaaliatega (RR 0,69; 95% CI 0,50–0,95) kui väärarendite (RR 0,64; 95% CI 0,45–0,90) korral 25–29aastastel naistel oluliselt väiksem risk anomaalia esinemiseks lapsel/lootel.

Suurenenud risk kaasasündinud anomaaliatega tekkeks lapsel/lootel esines 40aastaste ja vanemate naiste seas (RR 1,78; 95% CI 1,23–2,58). Võrreldes noorima vanuserühmaga oli ≥40aastastel naistel üle kaheksa korda suurem risk geneetilise anomaalia esinemiseks lapsel/lootel (RR 8,36; 95% CI 3,42–20,45). Oluliselt suurenenud risk geneetilise anomaalia tekkeks lapsel/lootel esines ka vanuserühmas 35–39aastased (RR 4,21; 95% CI 1,79–9,90).

Tabel 7. Kaasasündinud anomaaliatega seos ema vanusega 2020. aastal laste/loodete seas

Tunnus	Laste arv n (%)	Kaasasündinud anomaalia n (%)	Kaasasündinud anomaalia RR (95% CI)	Väärarend RR (95% CI)	Geneetiline anomaalia RR (95% CI)
Ema vanus					
≤24	1532 (100)	61 (4,0)	1	1	1
25–29	3527 (100)	97 (2,8)	0,69 (0,50–0,95)	0,64 (0,45–0,90)	1,16 (0,45–2,96)
30–34	4675 (100)	172 (3,7)	0,92 (0,69–1,24)	0,83 (0,61–1,14)	1,75 (0,73–4,18)
35–39	2606 (100)	112 (4,3)	1,08 (0,79–1,47)	0,74 (0,52–1,05)	4,21 (1,79–9,90)
≥40	733 (100)	52 (7,1)	1,78 (1,23–2,58)	1,06 (0,68–1,68)	8,36 (3,42–20,45)
Kokku (n)	13 073	494			

Paksus kirjas on välja toodud statistiliselt olulised seosed (<0,05)

Kaasasündinud anomaaliate seos vanemate vanusega

Ühe või mitme lapse vanemaks sai 2020. aastal 12 849 ema ja isa. Sarnaselt emadele sündis kõige rohkem lapsi isadele, kes olid vanuserühmas 30–34aastased (34,1%) (tabel 8). Kõige vähem lapsi sündis ≤ 24 aastastele isadele (5,2%) ja ≥ 40 aastastele emadele (5,6%). Vanemate isade (≥ 40 aastaste) osakaal kõikide sündide seas oli see-eest ligikaudu kolm korda suurem kui vanemate naiste osakaal moodustades 16,0% kõikides sündidest. Andmed isa vanus kohta puudusid 335 (2,6%) korral.

Kaasasündinud anomaaliate osakaal erinevates vanuserühmades oli emadel ja isadel sarnane. Väärarendite ja geneetiliste anomaaliate osakaalud ei erinenud samuti vanemate vanuserühmasid võrreldes. Kaasasündinud anomaaliate korral puudus teave isa vanuse kohta 3,9% juhtudest (n=13).

Tabel 8. Kaasasündinud anomaaliate jagunemine vastavalt ema ja isa vanusele 2020. aastal

Tunnus	Laste arv n (%)	Elussünnid n (%)	Surnult- sünnid n (%)	Kaasasündinud anomaalia n (%)	Väärarend n (%)	Geneetiline anomaalia n (%)
Ema vanus						
≤ 24	1532 (100)	1529 (99,8)	3 (0,2)	51 (3,3)	49 (3,2)	2 (0,1)
25–29	3527 (100)	3516 (99,7)	11 (0,3)	72 (2,0)	67 (1,9)	5 (0,1)
30–34	4675 (100)	4666 (99,8)	9 (0,2)	120 (2,6)	115 (2,5)	5 (0,1)
35–39	2606 (100)	2603 (99,9)	3 (0,1)	67 (2,6)	60 (2,3)	7 (0,3)
≥ 40	733 (100)	729 (99,5)	4 (0,5)	26 (3,5)	24 (3,3)	2 (0,3)
Isa vanus						
≤ 24	680 (100)	679 (99,9)	1 (0,1)	23 (3,4)	23 (3,4)	0 (0,0)
25–29	2474 (100)	2464 (99,6)	10 (0,4)	52 (2,1)	49 (2,0)	3 (0,1)
30–34	4461 (100)	4455 (99,9)	6 (0,1)	119 (2,7)	112 (2,5)	7 (0,2)
35–39	3035 (100)	3031 (99,9)	4 (0,1)	81 (2,7)	76 (2,5)	5 (0,2)
≥ 40	2088 (100)	2082 (99,7)	6 (0,3)	48 (2,3)	44 (2,1)	4 (0,2)
Teadmata	335 (100)	332 (99,1)	3 (0,9)	13 (3,9)	11 (3,3)	2 (0,6)
Kokku (n)	13 073	13 043	30	336	315	21

Võrreldes ≤ 24 aastaste emadega esines 25–29aastastel emadel oluliselt väiksem risk väärarendi esinemiseks lapsel nii kohandamata (RR 0,59; 95% CI 0,41–0,86) kui mõlema vanema vanusele kohandatud mudelis (RR 0,62; 95% CI 0,41–0,94) (tabel 9). Sarnane seos ema vanuserühma ja väärarendite vahel esines ka ainult ema vanuse seose hindamisel kaasasündinud anomaaliatega.

Isa vanus ei mõjutanud olulisel määral kaasasündinud väärarendite esinemist lapsel. Seos väärarendite esinemise ja isa vanuse vahel ilmnis kohandamata mudelis 25–29aastaste isade seas (RR 0,59; 95% CI 0,36–0,96), kuid ema ja isa vanusele kohandades olulist seost ei

esinevad. Teistes vanuserühmades statistiliselt olulised seosed isa vanuse ja väärarendite esinemise vahel puudusid.

Tabel 9. Väärarendite esinemise seos vanemate vanusega 2020. aastal sündinud laste seas

Tunnus	Laste arv n (%)	Väärarendiga laste arv n (%)	Kohandamata mudel RR (95% CI)	Kohandatud mudel* RR (95% CI)
Ema vanus				
≤24	1532 (100)	49 (3,2)	1	1
25–29	3527 (100)	67 (1,9)	0,59 (0,41–0,86)	0,62 (0,41–0,94)
30–34	4675 (100)	115 (2,5)	0,77 (0,55–1,07)	0,77 (0,51–1,17)
35–39	2606 (100)	60 (2,3)	0,72 (0,49–1,05)	0,77 (0,48–1,24)
≥40	733 (100)	24 (3,3)	1,02 (0,63–1,67)	1,20 (0,66–2,15)
Isa vanus				
≤24	680 (100)	23 (3,4)	1	1
25–29	2474 (100)	49 (2,0)	0,59 (0,36–0,96)	0,72 (0,42–1,23)
30–34	4461 (100)	112 (2,5)	0,74 (0,47–1,16)	0,93 (0,54–1,58)
35–39	3035 (100)	76 (2,5)	0,74 (0,46–1,18)	0,88 (0,50–1,57)
≥40	2088 (100)	44 (2,1)	0,62 (0,38–1,03)	0,67 (0,36–1,24)
Teadmata	335 (100)	11 (3,3)	0,97 (0,47–1,99)	1,06 (0,50–2,27)

Paksus kirjas on välja toodud statistiliselt olulised seosed, kus p-väärtus oli <0,05

*Kohandatud ema ja isa vanusele

Kaasasündinud anomaaliatega seos mitmikrasedusega

Mitmikrasedustest sündis 2020. aastal 445 last (3,4%), kellest 436 olid kaksikud ja 9 kolmikud (tabel 10). Surnultsünte esines kahel juhul (0,4%), mõlemal korral oli tegemist kaksikuga. Kaasasündinud väärarendeid esines 21 mitmikul (4,7%), mis moodustas 6,3% kõikidest kaasasündinud anomaaliatega sündidest. Geneetilisi anomaaliaid mitmikute seas ei esinenud.

Väärarendite juhtudest valdav osa (95,2%) esines kaksikutel, sealhulgas tuvastati väärarend kahe kaksikute paari mõlemal lapsel. Kolmikute seas esines üks väärarendi juht.

Kaasasündinud anomaaliatega esinemise suhteline risk suurenes olulisel määral mitmikraseduse korral nii kohandamata kui ema vanusele kohandatud mudeli puhul (RR 1,88; 95% CI 1,21–2,93). Sarnane seos esines ka eraldi kaksikuid vaadates (RR 1,82; 95% CI 1,16–2,87). Kolmikute seas statistiliselt olulist seost ei esinenud.

Tabel 10. Kaasasündinud anomaaliate seos mitmikrasedusega 2020. aastal sündinud laste seas

Tunnus	Laste arv n (%)	Elus-sünnid n (%)	Surnult-sünnid n (%)	Kaasa-sündinud anomaaliad* n (%)	Kohandamata mudel RR (95% CI)	Kohandatud mudel** RR (95% CI)
Mitmikud						
Kokku	445 (100)	443 (99,6)	2 (0,4)	21 (4,7)	1,89 (1,22–2,94)	1,88 (1,21–2,93)
Kaksikud	436 (100)	434 (99,5)	2 (0,5)	20 (4,6)	1,83 (1,17–2,88)	1,82 (1,16–2,87)
Kolmikud	9 (100)	9 (100)	0 (0)	1 (11,1)	4,33 (0,61–30,85)	4,18 (0,59–29,81)
Kokku (n)	13 073	13 043	30	336		

Paksus kirjas on välja toodud statistiliselt olulised seosed, kus p-väärtus oli <0,05

*Mitmikute seas esinesid ainult väärendid

**Kohandatud ema vanusele

Kaasasündinud anomaaliate seos ema haridustasemega

Vähemalt ühe lapse sünnitas 2020. aastal 12 849 naist, kellest 48,8% (n=6275) oli omandanud enne lapse sünni rakenduskõrghariduse või ülikoolihariduse (tabel 11). Teistel emadel oli algharidus või madalam haridustase, põhiharidus, kesk- või keskeriharidus. Haridustase oli teadmata 0,2% (n=27) sünnitajatest.

Emade haridustase ei olnud kaasasündinud anomaaliate esinemisega statistiliselt oluliselt seotud nii kohandamata mudelis kui ema vanuselist jaotumust arvestades (kohandatud mudel). Samuti ei erinenud olulisel määral väärendite ega geneetiliste anomaaliate osakaal rühmades. Kõrgharidusega emade seas esines lapsel väärend 145 (2,3%) ja geneetiline anomaalia 9 (0,1%) korral, samas muu haridusega või teadmata haridusega emade hulgas oli 168 (2,5%) väärendi ja 12 (0,2%) geneetilise anomaalia juhtu.

Tabel 11. Kaasasündinud anomaaliate seos ema haridustasemega 2020. aastal

Tunnus	Emade arv n (%)	Kaasasündinud anomaalia n (%)	Kohandamata mudel RR (95% CI)	Kohandatud mudel* RR (95% CI)
Haridustase				
Muu haridus/teadmata	6574 (100)	180 (2,7)	1	1
Kõrgharidus	6275 (100)	154 (2,5)	0,90 (0,72–1,11)	0,93 (0,74–1,17)
Kokku (n)	12 849	334		

Kaasasündinud anomaaliatega mitmikraseduste korral võeti ema andmed analüüsiks ühekordselt

*Kohandatud ema vanusele

Kaasasündinud anomaaliate seos ema raseduseelsete haigustega

Raseduseelne hüpertensioon ja/või insuliinsõltuv diabeet esines 1,1%-l (n=147) sünnitajatest. Enne rasedust oli hüpertensioon diagnoositud 87 (59,1%) naisel ning ülejäänutel (n=60) oli raseduseelselt tuvastatud insuliinsõltuv diabeet.

Kaasasündinud anomaaliaid esines 5,4% emadest (tabel 12), kellel esines üks kaasuvatest raseduseelsetest haigustest. Kõikide anomaaliate seas esines 2,4% naistest üks raseduseelsetest haigustest. Kaasasündinud anomaalia ja raseduseelse haiguse esinemisel oli naise keskmine vanus 33,9 aastat, kusjuures insuliinsõltuva diabeedi korral oli see 32,0 ning hüpertensiooni puhul 35,8 aastat.

Mõlema haiguse korral esines anomaaliaid sama palju. Raseduseelse insuliinsõltuva diabeedi puhul esines 4 väärarendi juhtu ning raseduseelse hüpertensiooni korral 3 väärarendi ja 1 geneetilise anomaalia juht. Insuliinsõltuva diabeedi korral oli kaasasündinud anomaaliate esinemise osakaal kõikide diabeediga naiste seas suurem kui hüpertensiooni puhul, vastavalt 6,7% ja 4,6% .

Ema raseduseelsed haigused suurendasid olulisel määral riski kaasasündinud anomaaliate esinemiseks lapsel ka juhul kui arvestati ema vanuselist jaotumust (RR 2,12; 95% CI 1,05–4,28). Haiguseid eraldi vaadeldes ei olnud raseduseelne insuliinsõltuv diabeet ega hüpertensioon statistiliselt oluliselt seotud kaasasündinud anomaaliatega. Väärarendeid ja geneetilisi anomaaliaid eraldi analüüsides ilmnas, et raseduseelne insuliinsõltuv diabeet suurendas olulisel määral riski väärarendite esinemiseks lapsel ka ema vanuselist jaotumust arvestades (RR 2,74; 95% CI 1,02–7,36).

Tabel 12. Kaasasündinud anomaaliate seos ema raseduseelsete haigustega 2020. aastal

Tunnus	Emade arv	Kaasasündinud anomaalia		Väärarend		Geneetiline anomaalia	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)**	n (%)	RR (95% CI)**	n (%)	RR (95% CI)**
Haigus							
Raseduseelne haigus*	147 (100)	8 (5,4)	2,12 (1,05–4,28)	7 (4,8)	1,99 (0,94–4,21)	1 (0,7)	3,99 (0,53–29,78)
Insuliinsõltuv diabeet	60 (100)	4 (6,7)	2,56 (0,96–6,87)	4 (6,7)	2,74 (1,02–7,36)	0 (0)	–
Hüpertensioon	87 (100)	4 (4,6)	1,79 (0,67–4,79)	3 (3,4)	1,44 (0,46–4,48)	1 (1,1)	6,61 (0,88–49,49)
Kokku (n)	12 849	334		313		21	

Kaasasündinud anomaaliatega mitmikraseduste korral võeti ema andmed analüüsiks ühekordselt Paksus kirjas on välja toodud statistiliselt olulised seosed, kus p-väärtus oli <0,05

*Tunnus kaasab mõlema haiguse juhud, kuid kaks haigust ei esinenud samaaegselt ühel uuritaval

**Kohandatud ema vanusel

6 Arutelu

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli uurida 2020. aasta sünnikaartide, raseduse katkemise ja katkestamise andmekaartide, raviarvete, haiglate infosüsteemide ning tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi põhjal kaasasündinud anomaaliate levimust ning anomaaliate esinemise seoseid erinevate teguritega Eestis. Uuritavateks teguriteks olid ema ja isa vanus, mitmikrasedus, ema raseduseelsed haigused (insuliinsõltuv diabeet ja hüpertooniatõbi) ning ema haridustase. Erinevate seoste analüüsimisel selgus, et kaasasündinud anomaaliate risktegurid olid ema kõrge vanus (≥ 40 aasta), mitmikrasedus, ning raseduseelsete haiguste esinemine (insuliinsõltuv diabeet või hüpertensioon).

Kaasasündinud anomaaliate levimus Eestis 2020. aastal

Eestis sündis 2020. aastal 13 073 last, kellest 2,6%-l avastati kaasasündinud anomaalia. Samal aastal esines 158 kaasasündinud anomaaliga raseduse katkemist või katkestamist (raseduskestus 12 nädalat + 0 päeva kuni 21 nädalat + 6 päeva). Üle poole kaasasündinud anomaaliatest moodustasid väärendid (75,5%), mis enamasti lõppesid lapse sünniga (84,5%). Samas valdav osa geneetilistest anomaaliatest lõppes abordiga (82,6%). Sama tulemus ilmnes ka arvutatud üld-, elus- ja abordilevimuste põhjal.

Inglismaa (NCARDRS) ja 20 Euroopa riigi (EUROCAT) andmetest peegelduvad sarnased tulemused. EUROCAT-i andmetel on võrreldes registri alustamise aastaga (1980) kaasasündinud anomaaliaid tuvastatud rohkem, mida näitab ka üldlevimuse suurenemine aastate jooksul. 2020. aastal oli kaasasündinud anomaaliate üldlevimus EUROCAT-i andmetel 253,4 (53) ning NCARDRS-i andmetel 221,7 juhtu 10 000 sünni kohta (54). Eestis oli anomaaliate üldlevimus see-eest 377,9 juhtu 10 000 sünni kohta. Ka väärendite ja geneetiliste anomaaliate löikes olid Eesti näitajad kõrgemad kui rahvusvahelised näitajad.

Väärendid moodustavad valdava osa kaasasündinud anomaaliatest ning lõppevad enamasti elusünniga. Seda peegeldavad üld- ja elusünnilevimuste sarnased tulemused. Eestis oli väärendite üldlevimus 285,3 juhtu ning elusünnilevimus 240,7 juhtu 10 000 sünni kohta, samal aastal olid Euroopa näitajad väiksemad, kuid sarnase vahega (vastavalt 191,7 ja 165,2 juhtu 10 000 sünni kohta) (53).

Geneetiliste anomaaliate tuvastamine ja nende raseduste katkestamine on EUROCAT-i andmetel alates 1980. aastast suurenenud (53). Sarnane seos esines ka antud töös, kus valdav osa geneetilistest anomaaliatest lõppes raseduse katkemise või katkestamisega. Nimetatud seost kirjeldavad ka muutused üld-, elusünni- ja abordilevimustes võrreldes väärenditega. Geneetiliste anomaaliate üldlevimus oli 2020. aastal Eestis 92,6 juhtu, elusünnilevimus 16,1

juhtu ning abordilevimus 76,5 juhtu 10 000 sünni kohta. Euroopas sarnaselt suurt erinevust elussünni- ja abordilevimuse vahel ei esinenud (üldleimus 61,7 juhtu, elussünnilevimus 24,9 juhtu ning abordilevimus 34,6 juhtu 10 000 sünni kohta), mis võib tuleneda kaasatud riikide erinevatest abordiseadustest (nt Malta, kus raseduse katkestamine on keelatud) (53).

Eesti andmete erinevus Euroopa ja Inglismaa andmetega võrreldes võib tuleneda ka Eesti valimi väiksest suurusest. Aastal 2020 oli Eestis 13 073 sünni ja 494 kaasasündinud anomaalia juhtu, see-eest EUROCAT-i 2020. aasta andmed põhinevad 569 739 sünnil ja 14 436 anomaalia juhul (53) ning NCARDRS-i 2020. aasta näitajad 589 454 sünnil ja 13 065 kaasasündinud anomaalia juhul (54).

Kaasasündinud anomaaliatega seos ema ja isa vanusega

Ühe või mitme lapse vanemaks sai 2020. aastal 12 849 ema ja isa, kellest üle kolmandiku olid 30–34aastased. Kui emade seas sündis kõige vähem lapsi ≥ 40 aastaste seas, siis isade hulgas sündis lapsi vähim ≤ 24 aastaste seas. Samas ≥ 40 aastaste isade osakaal kõikide sündide seas oli ligikaudu kolm korda suurem kui vanemate naiste osakaal. Sellest järeldub, et keskmine eesti isa on vanem (33,7aastane) kui keskmine eesti ema (30,9aastane), mis tuleneb tõenäoliselt meeste ja naiste bioloogilistest eripäradest, kultuurilisest taustast ning traditsioonidest.

Lapsel või lootel esinevate kaasasündinud anomaaliatega osakaal oli suurim ≥ 40 aastaste emade seas, moodustades 7,1% kõikidest sünnitustest selles vanuserühmas. Samas vanuserühmas ilmnes oluline seos ema vanuse ja kaasasündinud anomaaliatega, eriti geneetiliste anomaaliatega esinemise vahel lapsel/lootel. Risk geneetilise anomaalia esinemiseks suurenes olulisel määral alates ema 35. eluaastast. Varem läbiviidud uuringud on näidanud sarnast seost, kus kaasasündinud anomaaliatega, eriti kromosoomanomaaliatega esinemise šanss lapsel/lootel suureneb alates ema 35. eluaastast ning on oluliselt suurem üle 40 aastaste emade seas. (6, 7)

Väärarendite esinemine ei olnud olulisel määral seotud ema kõrgema vanusega, samas Pethő jt (8) on nimetatud seose siiski leidnud. Emadel, vanuses 25–29 aastat, oli võrreldes ≤ 24 aastaste emadega väiksem risk nii kõikide kaasasündinud anomaaliatega kui väärarendite esinemiseks lapsel/lootel. Vanemad uuringud on leidnud, et ema madalam vanus (< 20 . eluaasta) võib olla kaitseteguriks kromosoomanomaaliatega esinemise osas (7), kuid võib suurendada riski väärarendite esinemiseks (6, 8). Nimetatud seosed käesolevas töös kinnitust ei leidnud, mis võib tuleneda varasemate uuringutulemuste nõrkadest seostest ning antud töösse kaasatud valimi väiksest suurusest.

Ema ja isa vanuseid koos vaadates ei esinenud olulist seost vanemate vanuse ja väärarendite esinemise vahel. Sellest saab järeldada, et antud tulemuste põhjal ei mõjuta isa vanus väärarendite esinemist. Samas erinevate metaanalüüside tulemustena on leitud, et isa

kõrgem (≥ 40 aastased) vanus võib suurendada erinevate kaasasündinud anomaaliate (41–44), eriti südameanomaaliate esinemist (41, 43). Varem läbiviidud uuringute põhjal võib noorte isade (< 20 aastased) lastel esineda rohkem urogenitaal- ja kromosoomanomaaliad (43) ning 24–29aastaste isade lastel on väiksem šanss südameanomaaliate esinemiseks (44).

Eelmainitud seosed isa vanuse ja kaasasündinud anomaaliate esinemise vahel antud töös kinnitust ei saanud, mis võib esiteks olla tingitud isa andmete puudumisest raseduse katkemise ja katkestamise andmekaartidelt. Sellest tulenevalt analüüsiti antud töös ainult väärarendite esinemise seost mõlema vanema vanusega ning geneetilisi anomaaliaid ei kaasatud. Teiseks põhjuseks võib olla suhteliselt väike andmemaht, mis tulenes ühe aasta andmete kaasamisest.

Kaasasündinud anomaaliate seos mitmikrasedusega

Mitmikrasedustest sündis 2020. aastal 445 last, moodustades 3,4% kõikidest sündinud lastest. Valdav osa mitmikuteest olid kaksikud (98,0%), kellest teadaolevalt 61,5% olid diamniaalsed-dikoriaalsed kaksikud. Väärarendeid esines 21-l mitmikust lapsel, mis moodustas 6,3% kõikidest kaasasündinud anomaaliate juhtudest. Geneetilisi anomaaliaid mitmikute seas ei esinenud.

Varem läbiviidud uuringud on näidanud, et mitmikuteest lastel esineb suurenenud risk kaasasündinud anomaaliate tekkeks (29–31). Sarnane seos ilmnes ka antud töös, kus kaasasündinud anomaaliate esinemise risk suurenes mitmikraseduste korral olulisel määral olenemata ema vanusest. Oluline seos ilmnes ka kaksikraseduste seas, kuid mitte kolmikute korral, mis võib tuleneda kolmikute ($n=9$) väiksest hulgast antud valimis.

Edaspidiste uuringute raames on asjakohane hinnata kaasasündinud anomaaliate esinemise seost ka koriaalsuse tüübiga, mida käesoleva töö raames ei analüüsitud. Samas on teada, et mitmed anomaaliad esinevad ainult monokoriaalsete mitmikraseduste korral (29). Lisaks eelnevale on soovituslik edaspidi analüüsida mitme aasta andmeid. Seeläbi on kaasatud rohkem mitmikrasedusi, eriti kolmikuid, ning saab paremini hinnata nende seost kaasasündinud anomaaliate esinemisega lapsel/lootel ning anomaalia tüübiga.

Kaasasündinud anomaaliate seos ema haridustaseme ja raseduseelsete haigustega

Aastal 2020 sünnitas vähemalt ühe lapse 12 849 naist. Neist 48,8% oli enne lapse sündi omandanud rakenduskõrghariduse või ülikoolihariduse. Ülejäänutel oli madalam haridustase või haridustase teadmata. Ema haridus ei olnud olemasolevate andmete põhjal kaasasündinud anomaaliate esinemisega seotud. Samuti ei erinenud olulisel määral väärarendite ja geneetiliste anomaaliate osakaal võrreldud rühmades.

Epidemioloogilisi uuringuid, mis käsitleksid ainult ema haridustaseme seost kaasasündinud anomaaliate esinemisega lapsel/lootel on vähe ning tulemused varieeruvad. Enamasti on

haridustaset vaadeldud koos teiste sotsiaal-demograafiliste tunnustega, ema vanusega (59, 60) või KMI-ga. Mezzasalma jt (9) uuringust ilmnes, et madala haridustasemega alakaalulistel emadel on vanusele kohandades suurenenud risk nii kõikideks kaasasündinud anomaaliateks kui huule-suulaelõhedeks, kuseteede anomaaliateks ja närvisüsteemi anomaaliateks. Ülekaaluliste seas leiti, et madal haridustase suurendab olulisel määral närvisüsteemi anomaaliate riski võrreldes kõrgharitud emadega.

Raseduseelne haigus esines 1,1% kõikidest emadest, kellest üle pooltel oli varem diagnoositud hüpertensioon ning teistel esines insuliinsõltuv diabeet. Kaasasündinud anomaaliaid esines 5,4% emadest, kellel oli diagnoositud üks kahest raseduseelsest haigusest. Kuigi juhtude arv oli haiguste lõikes sama, oli kaasasündinud anomaaliate osakaal insuliinsõltuva diabeedi (6,7%) korral suurem kui hüpertensiooni puhul (4,6%).

Ema raseduseelsed haigused suurendasid oluliselt riski kaasasündinud anomaaliate esinemiseks lapsel ka ema vanuselist jaotumust arvestades. Haigusi eraldi vaadeldes ei esinenud olulist seost kaasasündinud anomaaliate ja insuliinsõltuva diabeedi ega hüpertensiooni vahel. Samas väärarendeid ja geneetilisi anomaaliaid eraldi analüüsid ilmnes, et raseduseelne insuliinsõltuv diabeet suurendas olulisel määral riski väärarendite esinemiseks lapsel ka ema vanuselist jaotumust arvestades.

Varem läbiviidud uuringute tulemused viitavad nii raseduseelse hüpertensiooni (14, 15) kui diabeedi (12, 16, 21) seosele kaasasündinud anomaaliate suurenenud esinemisega. Käesoleva töö raames kaasasündinud anomaaliad organsüsteemi põhjal ei analüüsitud, kuid on teada, et raseduseelse diabeedi korral on suurenenud risk südame- ja kesknärvisüsteemi anomaaliate tekkeks (12, 16) ning raseduseelse hüpertensiooni korral on risk suurem neeru-, jäsme-anomaaliate ja huule-suulaelõhede erinevate vormide esinemiseks (14).

Antud tööst selgub, et kuigi väärarendid ei olnud ema kõrge vanusega seotud esines enamik kaasasündinud anomaalia juhte raseduseelsete haiguste korral ≥ 30 aastaste naiste hulgas (v.a üks väärarendi juht). Seega võib vanematel naistel, kellel esineb tõenäoliselt rohkem raseduseelseid haigusi, esineda ka rohkem väärarendeid.

Edaspidi on asjakohane analüüsida lisaks kaasuvatele haigustele ka naise KMI seost kaasasündinud anomaaliatega. Mitme uuringu tulemused peegeldavad ülekaalulistel ja/või rasvunud emadel suurenenud riski kaasasündinud anomaaliate esinemiseks lapsel (9–11). Emal alakaalu ja teatud tüüpi anomaaliate vahel on samuti leitud seoseid (9, 11).

Antud töö analüüsis kasutati ema raseduseelsete haiguste ja haridustaseme seose hindamisel kaasasündinud anomaaliatega sünnitajate andmeid, sest päringute raames ei olnud võimalik koguda infot kõikide laste emade haridustaseme, pikkuse, kehakaalu ning raseduseelsete haiguste osas. Kõikide laste emade haridustaseme ja raseduseelsete haiguste

teabe puudumise tõttu ei olnud võimalik kaasata kõiki uuritavaid tegureid ühte mudelisse, sest olemasolevaid andmeid ei olnud võimalik kõrvutada. Avalikult ligipääsetavas tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasis olid naiste haridustase ning raseduseelsed haigused esitatud üldistatud kujul naisest lähtuvalt, mistõttu ei olnud võimalik siduda naisi ja lapsi omavahel ega tuvastada naisi, kellel esinesid mõlemad raseduseelsed haigused samal ajal. Ema raseduseelset kehakaalu ja pikkust ei olnud avalikus andmebaasis avaldatud, kuigi sünnikaartide raames neid registreeritakse, mistõttu ei saanud ema KMI seost kaasasündinud anomaaliatega hinnata.

Magistritöö puudused ja tugevused

Antud töös esines mitmeid puudusi. Esiteks ei saanud mitme seose hindamisel kaasata kaasasündinud anomaaliaga aborteerunud looteid, sest raseduse katkemise/katkestamise andmekaardiga ei registreerita antud töö analüüsiks vajalikke (nt isa andmed, ema raseduseelsed haigused) andmeid. Sellest tulenevalt võivad suhtelised riskid olla ala- või ülehinnatud.

Isa andmete mitte-registreerimise tõttu ei olnud võimalik hinnata geneetiliste anomaaliatega seost isa vanusega, sest valdav osa geneetilisest juhtudest olid aborteerunud looted. Arvestades 40aastaste ja vanemate emade seas esinevat suurenenud riski geneetiliste anomaaliatega esinemiseks, võib sarnane seos esineda ka vanemate isade hulgas. Samuti ei registreerita andmekaardi raames ema raseduseelseid haigusi, mis võivad kaasasündinud anomaaliatega, sh geneetiliste anomaaliatega esinemist mõjutada. Eelnevale tuginedes on soovituslik tulevikus raseduse katkemise/katkestamise andmekaarti kohandada (sh registreerida anomaalia diagnoosikoodiga) või registreerida täiendavad andmed kui rasedus katkeb/katkestatakse raseduskestuses 12 nädalat ja 0 päeva kuni 21 nädalat ja 6 päeva.

Ligikaudu poolte (48,7%) aborteerunud loodete kohta puudus teave kaasasündinud anomaaliatega esinemise kohta, sest paljudel juhtudel ei saadud aborteerunud looteid täiendavatele uuringutele. Sellest tulenevalt on edaspidi soovituslik saata täpsustavatele uuringutele suurem hulk aborteerunud loodetest, et hinnata paremini nende seas kaasasündinud anomaaliatega esinemist ja anomaaliatega tüüpe.

Teiseks võis saadud tulemusi mõjutada piiratud andmete kättesaadavus päringute raames. Ema haridustaseme, raseduseelsete haiguste ning pikkuse ja kehakaalu andmed olid kättesaadavad ainult nende emade kohta, kelle lapsel/lastel esines kaasasündinud anomaalia. Teiste laste emade vastavad andmed saadi üldistatud kujul tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasist. Sellest tulenevalt ei olnud võimalik teostada kõikide tunnuste samaaegset analüüsi. Andmete erinev detailsus võis mõjutada saadud tulemusi.

Kolmandaks kaasati kaasasündinud anomaaliate ja erinevate tegurite seoste hindamisel ka kaksikute ja kolmikute andmed. Kaasasündinud anomaalia esines kahel juhul mõlemal lapsel kaksikute paarist, teistel kordadel esines anomaalia ainult ühel lapsel kaksikutest/kolmikutest. Selle tulemusena kordusid ema ja isa andmed mitmikute korral ning üks ema ja isa võis olla korraga nii juhtude rühmas kui võrdlusrühmas. Mitmikute hulka arvestades otsustati vanemate andmete dubleerimise kasuks, sest kaasasündinud anomaaliate juhud olid olulised nende vähese hulga tõttu ning teistele epidemioloogilistele uuringutele tuginedes ei leitud paremat lahendust mitmikute kaasamiseks (nt ainult esmasündinu kaasamine). Saadud tulemused võivad seetõttu olla ülehinnatud.

Käesoleva töö tugevuseks on andmete kogumine kolmest erinevast andmebaasist, mille tulemusena on andmete kvaliteet väga hea. Raseduse infosüsteem kogub isikustatud andmeid kõikide sündide ja raseduste katkemiste/katkestamiste kohta Eestis. Vorobjov jt (61) hinnangul oli 1997. aasta andmetele tuginedes meditsiinilise sünniregistri andmete kvaliteet küll hea, kuid mitmed raseduse ja sünnitusega seotud protseduurid ja diagnoosid olid alaraporteeritud. Sellest johtuvalt kaasati andmete kogumisse ka Tervisekassa infosüsteem (raviarved diagnoosikoodidega), sest mõningal juhul täpsustub kaasasündinud anomaalia diagnoos sünnijärgselt pärast täiendavaid uuringuid. Raseduse infosüsteemi ja Tervisekassa andmete lahknevusel teostati diagnoosi täpsustamiseks täiendavad päringud haiglate infosüsteemidesse.

Rahvastikupõhistest registritest ja riiklikest andmebaasidest kogutud ja omavahel lingitud andmed võimaldasid saada maksimaalse üleriikliku hõlmatuse ning annavad seega ülevaate Eesti emade ja laste tervisest. Kõikide 2020. aasta sündide ja katkenud/katkestatud raseduste kaasamise tõttu saab töö tulemusi üldistada kogu Eesti rahvastikule.

Eestis ei ole seni laialdasi uuringuid kaasasündinud anomaaliate ja nende riskitegurite osas läbi viidud. Antud töö on esmane sellelaadne teadustöö, mis keskendub kaasasündinud anomaaliate (sh väärarendite ja geneetiliste anomaaliate) seoste hindamisele erinevate teguritega. Töö tulemusena saab parendada naiste ja perede nõustamist seoses kaasasündinud anomaaliate riskiteguritega (nt pere planeerimise raames) ning rasedusaegset jälgimist ja sünnieelse diagnostika koordineerimist Eestis suurendades tähelepanu riskirühma kuuluvatele naistele.

7 Järeldused ja ettepanekud

Magistritöö raames uuriti kaasasündinud anomaaliade levimust ning nende seoseid erinevate teguritega Eestis 2020. aastal. Töö tulemustel põhinevad järgnevad järeldused:

1. Kaasasündinud anomaaliaid tuvastati 2,6% sündinud lastest ja 51,3% aborteerunud loodetest (raseduskestuses 12 nädalat + 0 päeva kuni 21 nädalat + 6 päeva). Kaasasündinud anomaaliade üldlevimus oli 377,9 juhtu 10 000 sünni kohta, väärarendite ja geneetiliste anomaaliade üldlevimused olid vastavalt 285,3 ja 92,6 juhtu 10 000 sünni kohta.
2. Ema kõrgem vanus (≥ 40 aasta) suurendas olulisel määral kaasasündinud anomaaliade, eriti geneetiliste anomaaliade esinemist lapsel/lootel. Väärarendite esinemise risk lapsel oli väiksem 25–29aastaste emade seas.
3. Oluliselt väiksem risk väärarendite esinemiseks lapsel esines 25–29aastaste emade seas. Isa vanus ei olnud seotud väärarendite esinemisega lapsel.
4. Mitmikrasedus suurendas olulisel määral riski kaasasündinud väärarendite esinemiseks.
5. Ema haridustase ei olnud seotud kaasasündinud anomaaliade esinemisega lapsel. Ema raseduseelsed haigused suurendasid olulisel määral riski kaasasündinud anomaaliade esinemiseks lapsel, sealhulgas suurendas raseduseelne insuliinsõltuv diabeet väärarendite tekkeriski.

Käesoleval töö põhinevad ettepanekud ning töö tulemuste rakendamine:

1. Jätkata kaasasündinud anomaaliade registreerimist ja analüüsi tõendus põhise teabe saamiseks, teadustöö tegemiseks, trendide hindamiseks ning rahvusvahelise koostöö edendamiseks.
2. Täiendada raseduse katkemise/katkestamise andmekaarti, et registreerida kaasasündinud anomaaliad diagnoosikoodiga ning kaardistada ema riskitegurid ja isa andmed, et saada ülevaade kaasasündinud anomaaliade kohta katkenud/katkestatud raseduste korral.
3. Parendada ≥ 35 aastaste, raseduseelsete haiguste ja/või mitmikrasedusega naiste raseduseelset ja/või -aegset nõustamist ja jälgimist arvestades sünnitaja vanuse tõusutendentsi ning kaasuvate haiguste laialdast esinemist sünnitusealiste naiste hulgas.
4. Suurendada naiste ja meeste teadlikkust kaasasündinud anomaaliade riskitegurite osas (ema vanus ≥ 40 aasta, mitmikrasedus ja raseduseelsete haiguste esinemine), et soodustada pereplaneerimist nooremas eas, kus erinevaid riskitegureid esineb tõenäoliselt vähem.

8 Kasutatud kirjandus

1. Congenital anomalies. World Health Organization. (https://www.who.int/health-topics/congenital-anomalies#tab=tab_1). [04.09.2022].
2. GBD compare. The Institute for Health Metrics and Evaluation. (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>). [13.10.22].
3. The Global Health Observatory. Distribution of causes of death among children aged < 5 years (%). World Health Organization. ([https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/distribution-of-causes-of-death-among-children-aged-5-years-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/distribution-of-causes-of-death-among-children-aged-5-years-(-))). [07.02.2023].
4. 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;34:6015–26.
5. What are birth defects? Centers for Disease Control and Prevention. (<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/facts.html>). [04.09.2022].
6. Loane M, Dolk H, Morris JK. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. *BJOG* 2009;116:1111–9.
7. Ahn D, Kim J, Kang J, et al. Congenital anomalies and maternal age: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *AOGS* 2022;101:484-498.
8. Pethő B, Mátrai A, Agócs G, et al. Maternal age is highly associated with non-chromosomal congenital anomalies: analysis of a population-based case-control database. *BJOG* 2023;00:1–9.
9. Mezzasalma L, Santoro M, Coi A, et al. Association between maternal body mass index and congenital anomalies: a case-control study in Tuscany (Italy). *Birth Defects Res* 2022;114:116–23.
10. Block SR, Watkins SM, Salemi JL, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013;27:521–31.
11. Rankin J, Tennant PWG, Stothard KJ, et al. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study. *Int J Obes* 2010;34(9):1371–80.
12. Garne E, Loane M, Dolk H, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:134–40.
13. Wu Y, Yao J-W, Xu L-J, et al. Risk of congenital malformations in offspring of women using β -blockers during early pregnancy: an updated meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:806–815.

14. Bellizzi S, Ali MM, Abalos E, et al. Are hypertensive disorders in pregnancy associated with congenital malformations in offspring? Evidence from the WHO multicountry cross sectional survey on maternal and newborn health. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:198.
15. Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, et al. Maternal hypertension during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol* 2015;36:1442–51.
16. Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, et al. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: national birth defects prevention study, 1997–2011. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:176.e1–176.e11.
17. Bacino CA. Birth defects: epidemiology, types, and patterns. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2022. (<https://www.uptodate.com/contents/birth-defects-epidemiology-types-and-patterns#H3259849168>). [05.09.2022].
18. Queremel Milani DA, Tadi P. Genetics, chromosome abnormalities. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/?report=classic>). [07.09.2022].
19. Heinaru A. Sõnastik geneetikahuvilistele. (<https://geneetika.ee/encyclopedia/>). [02.11.2022].
20. Tantibanchachai C. Teratogens. Arizona: Embryo Project Encyclopedia; 2014. (<https://embryo.asu.edu/pages/teratogens>). [26.02.2023].
21. Demirtaş MS. The pathogenesis of congenital anomalies: roles of teratogens and infections. In: Verma P, ed. *Congenital anomalies in newborn infants - clinical and etiopathological perspectives*. London: IntechOpen Limited; 2020. p. 1–26.
22. Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations and syndromes: early diagnosis and prognosis. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, eds. *Neonatology: a practical approach to neonatal diseases*. Milano: Springer-Verlag Italia; 2012. p. 31–45.
23. Genetic disorders. National Human Genome Research Institute. (<https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders>). [15.03.2023].
24. Genetic Alliance, The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. *Understanding genetics: a New York, Mid-Atlantic guide for patients and health professionals*. Washington DC: Genetic Alliance; 2009. (<http://www.resourcerepository.org/documents/1247/understandinggenetics:anewyork-mid-atlanticguideforpatientsandhealthprofessionals/>). [15.03.2023].
25. Raby BA. *Inheritance patterns of monogenic disorders (Mendelian and non-Mendelian)*. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2021.

<https://www.uptodate.com/contents/inheritance-patterns-of-monogenic-disorders-mendelian-and-non-mendelian>). [26.04.23].

26. Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae* 2012;4:59–71.
27. Lacamara C, Ortega C, Villa S, et al. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprodu* 2017;21:251–9.
28. Qin J, Sheng X, Wang H, et al. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292:777–98.
29. Wataganara T, Nawapun K, Phithakwatchara N. Fetal anomalies in twin pregnancies. *DSJUOG* 2016; 10:308–312.
30. Piro E, Schierz IAM, Serra G, et al. Growth patterns and associated risk factors of congenital malformations in twins. *Ital J Pediatr* 2020;46:73.
31. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 2008;23:1306–11.
32. Fetal alcohol spectrum disorders (FASDs). Centers for Disease Control and Prevention. (<https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/index.html>). [26.02.2023].
33. Smoking, pregnancy, and babies. Centers for Disease Control and Prevention. (<https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/pregnancy.html#three>). [26.02.2023].
34. Nicoletti D, Appel LD, Neto PS, et al. Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2014;30:2491–529.
35. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, et al. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reprod Health* 2014;11:S6.
36. Core commitments for children humanitarian action. United Nations Children’s Fund. (<https://www.unicef.org/emergencies/core-commitments-children>). [26.02.2023].
37. Maternal nutrition. United Nations Children’s Fund. (<https://www.unicef.org/nutrition/maternal>). [15.03.2023].
38. Vaas P, Rull K, Pöllumaa S, et al. Raseduse jälgimise juhend 2018. (<https://rasedajalgimine.weebly.com/>). [05.11.2022].

39. Cheng Z, Gu R, Lian Z, et al. Evaluation of the association between maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2022;21:20.
40. Jaan A, Rajnik M. TORCH complex. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560528/>). [26.02.2023].
41. Joinau-Zoulovits F, Bertille N, Cohen JF, et al. Association between advanced paternal age and congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2020;35:2113.
42. Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, et al. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018;24:320–89.
43. Fang Y, Wang Y, Peng M, et al. Effect of paternal age on offspring birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Aging* 2020;12:25373–94.
44. Peng J, Meng Z, Zhou S, et al. The non-genetic paternal factors for congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2019;42:684–91.
45. Ustav E-L, Asser K, Haldre K, et al. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomhaiguste sõeluurimine ja diagnoosimine. *Loote ultraheliuuringud* 2016. (www.ens.ee/ravijuhendid). [05.11.2022].
46. Sitska M. Pärilike haiguste sünnieelne diagnoosimine Eestis aastatel 1990-2016. *Eesti Arst* 2018;97:615–22.
47. Sitska M. Pärilike haiguste ja kaasasündinud väärarengute ennetamine - rasedate sõeltestprogrammid riskirühma selgitamiseks. *Eesti Arst* 2007;86:992–6.
48. Allvee K, Karro H. Eesti Meditsiiniline Sünniregister 1992–2016. *Eesti Abordiregister 1996-2016*. (<https://www.tai.ee/et/valjaanded/eesti-meditsiiniline-sunniregister-1992-2016-eesti-abordiregister-1996-2016>). [05.11.2022].
49. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Tervise Arengu Instituut. (<https://statistika.tai.ee/index.html>). [05.11.2022].
50. Ridnõi K, Muru K, Ustav E-L, et al. Loote kromosoomhaiguste esimese trimestri sõeluuringutulemused Eestis kahe aasta jooksul. *Eesti Arst* 2021;100:674–9.
51. Ely DM, Driscoll AK. Infant mortality in the United States, 2020: data from the period linked birth/infant death file. *Natl Vital Stat Rep* 2022;71:1–18.
52. EUROCAT network. European Registration of Congenital Anomalies and Twins. (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-network/eurocat-network-overview_en#inline-nav-1). [07.02.2023].

53. Prevalence charts and tables. European Registration of Congenital Anomalies and Twins. (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en). [07.02.2023].
54. The National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service. NCARDRS congenital anomaly official statistics report, 2020. (<https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/ncardrs-congenital-anomaly-statistics-annual-data/ncardrs-congenital-anomaly-statistics-report-2020#>). [27.03.2023].
55. RHK-10. Sotsiaalministeerium. (<https://rhk.sm.ee/>). [19.02.2023].
56. Overview of EUROCAT Approach to Coding and Classification. European Registration of Congenital Anomalies and Twins. (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/Guide_1.5_Chapter_3.1.pdf). [02.02.2023].
57. Calculation of prevalence and their 95% confidence intervals. European Registration of Congenital Anomalies and Twins. (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/Calculations%20of%20Prevalence%20and%20CIs.pdf>). [02.02.2023].
58. StataCorp. Stata statistical software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP; 2015.
59. Dingemann C, Sonne M, Ure B, et al. Impact of maternal education on the outcome of newborns requiring surgery for congenital malformations. *PLoS One* 2019;14:e0214967.
60. Anele CR, Goldani MZ, Schüler-Faccini L, et al. Prevalence of congenital anomaly and its relationship with maternal education and age according to local development in the extreme south of Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:8079.
61. Vorobjov S, Rahu M, Rahu K, et al. Eesti Meditsiinilise Sünniregistri andmete kvaliteet. *Eesti Arst* 2008; 87:608–14.

Congenital anomalies and their risk factors in Estonia, 2020

Sale-Liis Teesalu

Summary

Background: Congenital anomalies can cause miscarriage, stillbirth, neonatal death or permanent disability in later life. In most anomalies, no single cause leading to the abnormal development of the fetus can be found. Congenital anomalies have often multifactorial origin involving gene mutations, chromosomal aberrations, teratogens, certain vitamin deficiencies, maternal detrimental lifestyle, etc).

Objectives: The main purpose of this master's thesis was to estimate the prevalence of congenital anomalies and their association with various factors in Estonia in 2020. The specific aims were to find association between congenital anomalies and parental age, multiple pregnancy, the maternal education and pre-pregnancy diseases (insulin-dependent diabetes or hypertension).

Methods: The data was obtained from the Estonian Medical Pregnancy Information System (Estonian Medical Birth Register and Estonian Abortion Register) and the Health Insurance Fund information system. In case of data discrepancy and to obtain more detailed information, an additional query was made to the hospital databases. Additional data from the Health Statistics and Health Research Database were used to analyse the association with the risk factors that were not included into queries. Three prevalence rates were calculated: 1) total prevalence (including all live births, stillbirths and terminations of pregnancy between 12 and 22 weeks), 2) livebirth prevalence, and 3) TOPFA prevalence (termination of pregnancy for congenital anomaly). Frequency tables were used to describe the results. Poisson regression analysis was used to assess the association of congenital anomalies in the child/fetus with several risk factors. The association was presented as relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CI).

Results: In 2020, 13,073 children were born in Estonia, of which 2.5% had a congenital anomaly. During the study period there were 308 cases of spontaneous abortions or therapeutic termination of pregnancies from gestational age 12 weeks + 0 days to 21 weeks + 6 days. A congenital anomaly was detected in 51.3% of cases. In most of the other cases, neither autopsy nor genetic test was performed. The majority of isolated malformations resulted in live birth (84.2%), while the majority of genetic anomalies resulted in miscarriage/termination (82.6%). The total prevalence of congenital anomalies in 2020 was 377.9 cases per 10,000 births.

Advanced maternal age (≥ 40 years) increased the risk of congenital anomalies, especially genetic anomalies in the child/fetus (RR 8.36; 95% CI 3.42–20.45). The risk of genetic anomalies in the child/fetus increased significantly from the age of 35 (RR 4.21; 95% CI 1.79–9.90). Compared to mothers aged ≤ 24 , those aged 25–29 had fewer congenital anomalies, especially isolated malformations (RR 0.64; 95% CI 0.45–0.90). Both multiple pregnancy (RR 1.88; 95% CI 1.21–2.93) and maternal pre-pregnancy diseases (hypertension or insulin-dependent diabetes) (RR 2.12; 95% CI 1.05–4.28) increased the risk of congenital anomalies. Pre-pregnancy insulin-dependent diabetes significantly increased the risk of isolated malformations in the child (RR 2.74; 95% CI 1.02–7.36). Father's age and mother's educational level were not significantly associated to the occurrence of congenital anomalies.

Conclusions: The results indicate that the risk factors for congenital anomalies were mother's high age (≥ 40 years), multiple pregnancy and the presence of pre-pregnancy diseases (insulin-dependent diabetes or hypertension). This study provides a comprehensive overview of congenital anomalies in 2020 and is a good starting point for further research to assess congenital anomalies and risk factors in Estonia over several years.

Tänuavaldus

Soovin avaldada siirast tänu järgnevatele inimestele:

1. juhendajatele Kristiina Rullile ja Kersti Pärnale pideva konstruktiivse tagasiside, igakülgse toetuse ja motiveerimise ning pühendunud juhendamise eest;
2. õppejõud Inge Ringmetsale andmete analüüsiga seonduva nõustamise eest;
3. SA TÜK Naistekliiniku kolleegidele ja magistriõppe kursusekaaslastele igakülgse toetuse, motiveerimise ja huvitavate arutelude eest;
4. lähedastele ja elukaaslasele hindamatu emotsionaalse toe eest kogu õpingute perioodil.

Curriculum vitae

Üldandmed

Ees- ja perekonnanimi: Sale-Liis Teesalu
Sünniaeg ja -koht: 14.01.1997, Tartu
Kodakondsus: Eesti
E-post: saleliisteesalu@gmail.com

Haridus

2021–2023 Tartu Ülikool, magistriõpe (rahvatervishoid)
2016–2021 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, rakenduskõrgharidus (ämmaemand)
2013–2016 Tartu Jaan Poska Gümnaasium

Keelteoskus

eesti keel emakeel
inglise keel C2
vene keel A2
soome keel A2

Töökogemus

05.2022–... Tartu Ülikooli ravijuhendite püsisekretariaat, sekretariaadi liige
11.2020–... SA TÜK Naistekliinik, ämmaemand
09.2022–03.2023 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, õppejõud-lektor
05.2019–03.2021 SA TÜK Südamekliinik, intensiivraviõde
10.2017–05.2021 MTÜ Veeriku Badminton, abitreener

Erialane enesetäiendus

2021 Immuniseerimisealane täiendusõpe, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut
2019 Lastemassaaži algkursus, Põlistarkuste ja Rahvaravi Kool

Kuulumine erialaseltsidesse

Eesti Ämmaemandate Ühing

Kuupäev: 04.05.2023

Lisad

Lisa 1. Valimisse kaasatud kaasasündinud anomaaliad

Alljärgnevalt on välja toodud EUROCAT-i lingid, mis kirjeldavad magistritöösse kaasatud kaasasündinud anomaaliade kriteeriume. Antud linkidelt leiab kõige uuemad dokumentide versioonid, mis uuenevad jooksvalt. Sealhulgas muutusid ka töö kirjutamise käigus. Töö raames on kaasasündinud anomaaliad kodeeritud juhendi 1.5 põhjal.

- 1) Ülevaade EUROCATi kodeerimise ja klassifitseerimise lähenemisviisist: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/Guide_1.5_Chapter_3.1.pdf
- 2) Väiksemad kaasasündinud anomaaliad ja muud anomaaliade välistamistingimused: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/Guide_1.5_Chapter_3.2.pdf
- 3) EUROCAT-i kaasasündinud anomaaliade alarühmad: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/Guide_1.5_Chapter_3.3.pdf

Rohkem informatsiooni, sh kaasasündinud anomaaliade kodeerimise üksikasjalikud juhised leiab järgnevalt veebilehelt: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/data-collection/guidelines-for-data-registration_en#inline-nav-2.

Lisa 2. Andmepäringute kirjeldused

Tabel 1. Esitatud päringute kirjeldused

Andmeallikas	2020. aastal Eestis sündinud lapsed ja aborteerunud looted raseduskestuses 12 näd + 0 päeva kuni 21 näd + 6 päeva	2020. aastal Eestis sündinud kaasasündinud anomaaliatega lapsed ja aborteerunud looted raseduse kestuses 12 näd + 0 päeva kuni 21 näd + 6 päeva
Raseduse Infosüsteem Meditsiiniline raseduse katkemise ja katkestamise register	<ul style="list-style-type: none"> • ema sünnikuupäev • raseduse aborti kuupäev • raseduskestus aborti hetkel 	RHK-10 koodid: Q00-Q99, O28.3, O28.4, O28.5, O28.8, O28.9, O35, O36 <ul style="list-style-type: none"> • ema sünnikuupäev ja isikukood • raseduse katkemise/katkestamise kuupäev • raseduskestus katkemise/katkestamise hetkel • RHK-10 koodid ja aborti liik
Raseduse Infosüsteem Meditsiiniline sünniregister	<ul style="list-style-type: none"> • elus- ja surnultsündide koguarv • varase neonataalperioodi surmade koguarv • ema, isa, lapse sünnikuupäev • laps sündis elusalt või surnult (surma kuupäev) • lapse sugu • raseduskestus sünnituse hetkel • sündinud laste arv • platsentatsiooni tüüp • ema pikkus – andmeid ei edastatud • ema kaal (enne rasedust) – andmeid ei edastatud • ema haridustase (lõpetatud) – andmeid ei edastatud 	RHK-10 koodid: Q00-Q99 <ul style="list-style-type: none"> • ema, isa, lapse sünnikuupäev • ema ja lapse isikukood • laps sündis elusalt või surnult (surma kuupäev) • lapse sugu • raseduskestus sünnituse hetkel • sündinud laste arv, mitmiku puhul järjekorra täht • platsentatsiooni tüüp • ema pikkus • ema kaal (enne rasedust) • ema haridustase (lõpetatud) • sünnieelne diagnostika • rasedusaegsed riskitegurid • rasedusaegsed uuringud ja ravi • ema raseduspuhused diagnoosid, sh kaasnevad haigused • väärarend (diagnoosikoodid) <ul style="list-style-type: none"> ○ antenataalselt diagnoositud

		○ kombineeritud väärend
Tervisekassa Raviteenuste arвете andmebaas (01.01.20–28.02.21)	• päringut ei teostatud	1) Andmed laste kohta: Päring perioodi 01.01.2020–28.02.2021 kohta <ul style="list-style-type: none"> • lapse isikukood, tervishoiuasutus ja RHK-10 koodid • RHK-10 koodid: Q00–Q99, P35, P37, P95, P96 • lapse isikukood, tervishoiuasutus ja RHK-10 koodid • lapse isikukoodi päringul rakendati filtrit: 5200101.... kuni 5201231..../6200101.... kuni 6201231.... 2) Andmed abortide kohta: <ul style="list-style-type: none"> • RHK-10 koodid: O01–O05, Q00–Q99, O35, O36, O28.3, O28.4, O28.5, O28.8, O28.9 • ema isikukood, tervishoiuasutus ja RHK-koodid 3) Andmed raviteenuste kohta: <ul style="list-style-type: none"> • raviteenuse koodid: 66816, 66814, 66815, 7890, 7891, 66622, 66623, 66625, 66626, 66627, 66628, 66636, • ema ja lapse isikukood (kui on olemas), tervishoiuasutus ja RHK-koodid
Haiglate andmebaasid	<ul style="list-style-type: none"> • isikupõhine lisapäring diagnoosi täpsustamiseks, kui andmebaaside linkimisel esines lahknevusi (sh RHK-koodid) • kõikide sünnieelselt potentsiaalselt avastatavate väärendite korral täpsustati diagnoosimise aeg • isikupõhine lisapäring patoloogiateenistusse (TÜK, ITK, LTKH), et saada täpsustatud andmed aborteerunud loodete anomaaliate kohta, sest diagnoosides (O35, O36 ja O28.3, O28.4; O28.5; O28.8; O28.9) ei kajastu anomaalia tüüp 	
Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas	<ul style="list-style-type: none"> • Sünnid, elussünnid, surnultsünnid (SR001) • Ema vanuseline jaotumus elussündide näitel (SR01) • Isa vanuseline jaotumus (SR57) • Ema haridustaseme jaotumus vanuse põhjal (SR52) • Ema raseduseelsete riskitegurite jaotumus vanuse põhjal (SR421) • Mitmikute esinemine ema vanuselise jaotumuse põhjal (SR51) 	

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Sale-Liis Teesalu,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Kaasasündinud anomaaliad ja nende riskitegurid Eestis 2020. aastal”, mille juhendaja on Kristiina Rull ja Kersti Pärna, 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.

Sale-Liis Teesalu

29.05.2023