

SÜNNIEELSE DIAGNOSTIKA JUHEND: LOOTE KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURIMINE JA DIAGNOOSIMINE. LOOTE ULTRAHELIUURINGUD

Juhendi koostajad: Eva-Liina Ustav, Karin Asser, Kai Haldre, Kai Muru, Konstantin Ridnõi, Ksenia Buts, Liina Rajasalu, Tiia Reimand

Eetikaosa on kommenteerinud Tartu Ülikooli eetikakeskuse dotsent Kadri Simm.

Loote südamerikete käsitle on heaks kiitnud TÕ Kliinikumi südamekliiniku kardiokirurg Toomas Aro ja kardioloog Silvia Virro.

Juhendi on kooskõlastanud:

- Eesti Naistearstide Selts
- Eesti Ämmaemandate Ühing
- Eesti Meditsiinigeneetika Selts
- Eesti Radioloogia Ühing
- Eesti Perinatoloogia Selts
- Eesti Laborimediitsiini Ühing

Antud juhendi eesmärgiks on tagada kõigile rasedatele ühtsetele põhimõtetele ja tõenduspõhiste teadmisele toetuv loote kromosoomhaiguste sõeluurimine ja kromosoomhaiguste diagnoosimine ning loote ultraheliuuringud Eestis.

Juhend on koostatud, läbi vaadatud ja heaks kiidetud Eesti Naistearstide Seltsi, Eesti Ämmaemandate Ühingu, Eesti Meditsiinigeneetika Seltsi, Eesti Radioloogia Ühingu, Eesti Perinatoloogia Seltsi ja Eesti Laborimediitsiini Ühingu poolt. Juhend on soovitusliku iseloomuga ja selle järgimine tagab rasedatele tervishoiuteenuse ühtsed põhimõtted, kuid ei vabasta tervishoiutöötajat vastutusest võimalike jälgimis- või ravivigade eest.

Käesolev juhend asendab Eesti Naistearstide Seltsi juhatuse poolt kinnitatud „Sünnieelse diagnostika“ juhendi versiooni 3.

SISUKORD

SISSEJUHATUS.....	5
LÜHENDID	7
MÕISTED	8
1. EETIKA JA NÕUSTAMINE	10
2. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURING JA DIAGNOOSIMINE.....	13
2.1. KROMOSOOMHAIGUSTE KOMBINEERITUD SÕELUURING.....	13
2.1.1. SÕELUURINGU PÕHIMÕTTED	13
2.1.2. NÕUDED SEERUMMARKERITE ANALÜÜSI JA SEERUMISKRIININGUT TEGEVALE LABORILE	14
2.1.3. NÕUDED SÕELUURINGU PROTOKOLLI VALIMISEL	15
2.1.4. LOOTE RAKUVABA DNA ANALÜÜS RASEDA VEREST ehk MITTEINVASIIVNE SÜNNIEELNE TEST (NIPT)	17
2.2. LOOTE KROMOSOOMIUURINGU JA GEENDIAGNOSTIKA INVASIIVSED PROTSEDUURID.....	20
2.2.1. KOORIONIBIOPSIA	20
2.2.2. AMNIOTSENTEES	21
2.2.3. KORDOTSENTEES	21
2.2.4. PROTSEDUURIDE PRAKTILISED ASPEKTID	22
2.2.5. INVASIIVSETE PROTSEDUURIDE AUDITEERIMINE	24
2.3. SÜNNIEELSE DIAGNOSTILISED UURINGUD	25
2.3.1. KLASSIKALINE KROMOSOOMIANALÜÜS	25
2.3.2. SUBMIKROSKOOPILINE KROMOSOOMIANALÜÜS	26
2.3.3. FISH-ANALÜÜS.....	27
2.3.4. GEENHAIGUSTE SÜNNIEELNE DIAGNOOSIMINE	28
2.4. SÕELUURINGUTE ERIPÄRA MITMIKUTE KORRAL	29
3. LOOTE ULTRAHELIUURINGUD.....	32
3.1. ULTRAHELI OHUTUS	32

3.2.	NÕUDED APARATUURILE	32
3.3.	NÕUDED UURINGU TEOSTAJALE.....	32
3.4.	UURINGU DOKUMENTEERIMINE	33
3.5.	VARASRASEDUSE ULTRAHELIDIAGNOSTIKA. PEETUNUD RASEDUSE DIAGNOOSIMISE KRITERIUMID RASEDUSE 1. TRIMESTRIL	33
3.6.	I TRIMESTRI ULTRAHELISÕELUURING	35
3.6.1.	I TRIMESTRI UHLTRAHELISÕELUURINGU EESMÄRGID JA LÄBIVIIMINE	35
3.6.2.	I TRIMESTRI ULTRAHELIIUURINGU TÖÖPROTOKOLL	35
3.6.3.	NT (<i>nuchal translucency</i>) MÕÕTMINE KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGU KONTEKSTIS	44
3.6.4.	I TRIMESTRI SONOGRAAFILISED LISAMARKERID KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGUS	46
3.6.4.1.	LOOTE NINALUU	46
3.6.4.2.	TRIKUSPIDAALKLAPI VEREVOOL	48
3.6.4.3.	VENOOSJUHA PULSATIILSUSE INDEKS.....	50
3.7.	II TRIMESTRI ULTRAHELISÕELUURING	52
3.7.1.	NÕUDED II TRIMESTRI ULTRAHELIIUURINGULE.....	53
3.7.2.	II TRIMESTRI ULTRAHELIIUURINGU TÖÖPROTOKOLL	53
	LOOTE EHHOKARDIOGRAAFIA	69
3.7.1.	EGHOKARDIOGRAAFIA NÄIDUSTUSED	69
3.7.2.	NÕUDED LOOTE EHHOGRAAFIALE	71
3.7.3.	TEGUTSEMINE LOOTE SÜDAMERIKKE KORRAL	73
4.	LISAD.....	76
4.1.	ABIKS NÕUSTAJALE.....	76
4.2.	SÕELUURINGU PROTOKOLLID	78

SISSEJUHATUS

Kromosoomide arvulised ja ehituslikud muutused on sagedased vead viljastumisel. Nende esinemissagedus varieerub raseduse eri staadiumites. Erinevad uuringud on kinnitanud, et umbes 50%-l juhtudel on I trimestril raseduse katkemise põhjuseks loote kromosoomianomaalia. Sel perioodil diagnoositud kromosoomiaberratsioonidest moodustavad trisoomiad umbes 60%, triploidid või tetraploidid umbes 20%, kariotüüp 45,X leitakse umbes 18%-l ning 2%-l tuvastatakse kromosoomide struktuurne muutus – mikroleetsioonid või duplikatsioonid. Sünni järel diagnoositakse kromosoomhaigus 0,2–0,93%-l lastest. Loote kromosoomhaigust on võimalik sünni eel diagnoosida vaid loote kromosoomiuringu alusel, kasutades protseduuriks koorionbiopsiat või amniotsenteesi.

Sõeluuringud on testid, mille alusel on võimalik hinnata, milline on tõenäosus, et rase naine kannab kromosoomhaigusega last. Tõenäosus arvutatakse kolme pärast sündi kõige sagedamini esineva trisoomia suhtes: trisoomia 21, trisoomia 18 ja trisoomia 13. Sõeluuringuid peab pakkuma kõikidele rasedatele, samas on sõeluuring vabatahtlik. Enne sõeluuringut on vaja naist nõustada nii sõeluuringu kui ka sünnieelse diagnostika suhtes ning naise eelistustest lähtudes saab pakkuda sünnieelseid uuringuid.

Sünnieelsete sõeluuringute eesmärk on hinnata käesoleva raseduse ajal kromosoomhaigusega lapse sünni riski. Seerumisõeluuring raseduse II trimestril (kaksik- või kolmiktest: AFP – α -fetoproteiin, HCG – inimese kooriongonadotropiin, uE3 – vaba östriool) võeti kasutusele kliinilises praktikas 1990. aastate algul. Juba mõne aasta pärast lisandusid sõeluuringusse ka I trimestri markerid: nii ultraheli (NT – *nuchal translucency* ehk kuklapiirkonna läbikumavus) kui ka vereseerumi markerid (nt PAPP-A – rasedusega seotud plasmaproteiin-A, f β -HCG – HCG vaba β -alaühik). Samuti on välja töötatud väga erinevaid sõeluuringu protokolle ja strateegiad. Tänapäeval on laialt kasutusel I trimestri kombineeritud sõeltestid. Lisaks on juba ka täiesti uudsel meetodikal põhinevad sõeltestid (nt loote rakuvaba DNA analüüs ema verest) tulemas kasutusse kliinilises praktikas.

Eestis alustati loote kromosoomianalüüside tegemist 1990. aastal dr Mari Sitska eestvedamisel. Alates 1995. aastast hakati pakkuma sünnieelseid uuringuid sõeluuringuna riskirühma rasedatele (nt vanus üle 35 aasta) ning 1998. aasta lõpul juurutati II trimestri seerumisõeluuring (kaksik- või kolmiktest). Esimese trimestri ultrahelisõeluuringuga (NT mõõtmisega) alustati suuremates keskustes 2001. aastal. Rasedusaegsed sõeluuringud on Eestis laialdaselt kasutusel: II trimestri seerumiskriininguga oli 2006. aastal kuni 37aastastest naistest hõlmatud 91%. Ajavahemikul 1999–2006 oli kasutatud sõeluuringuprotokolli puhul Downi sündroomi avastamise määr 57,8% (valepositiivsuse määr 4,7%); 2006. aastaks oli see määr tõusnud juba 67%-ni, samas on uute markerite ja sõeluuringu strateegiate kasutusele võtmisega suurenenud ka eeldatav avastamismäär 75–90%-ni. Uute sõeluuringu meetodite kasutuselevõtmise eesmärgiks on viia miinimumini invasiivsete protseduuride vajadus.

Sünni eel loote haiguste diagnoosimiseks kasutatavate meetodite valik ja täpsus on viimastel aastakümnetel hüppeliselt suurenenud. Sünnieelses diagnostikas on kasutusel

järgmised meetodid: koorionihattude biopsia, lootevee analüüs, kordotsentees; diagnoosimiseks kasutatakse tsütogeneetikat (klassikaline kariotüübi analüüs), molekulaargeneetikat (DNA-l põhinevad analüüsid), ultraheliuuringut, magnetresonantstomograafiat jm.

I trimestri ultraheliuuringu eesmärgid on viimase 20 aasta jooksul oluliselt muutunud: lihtsast raseduse suuruse täpsustamisest on nüüdseks I trimestri uuringust kujunenud struktureeritud looteuuring. Juba 15 aastat tagasi ilmusid esimesed artiklid, kus kirjeldati loote edukat anatoomilist uuringut 12. rasedusnädalal. Nüüdseks on avaldatud mitmed juhtnöörid, kus on käsitletud süstemaatilist I trimestri UH-uuringu läbiviimist, millest olulisemal kohal ISUOG (*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*) 2011. aastal ilmunud juhend.

Loote II trimestri plaanilise UH-uuringuga alustati Eestis 1987. aastal. Praeguseks on selle uuringuga hõlmatud peaaegu kõik rasedad, kes on selleks ajaks rasedusaegsele jälgimisele pöördunud. Käesolevas juhendis on antud täpsem kirjeldus, milliseid elundisüsteeme ja kuidas selle protseduuri käigus uurida. Järjest suuremat tähelepanu pööratakse loote südamerikete avastamisele ja diagnostikale: uue nõudena on II trimestri uuringule lisandunud suurte veresoonte südamest lähtumise visualiseerimine. Samuti on eraldi välja toodud loote ehhokardiograafia näidustused.

Nüüdseks on loote kromosoomhaiguste sõeluuring saanud raseda jälgimises tavapraktikaks, kuid kuna võimalused laienevad pidevalt, on vajalik, et kasutusel olev sõeluuring uueneks koos ajaga. Esimene sünnieelseid sõeluuringuid käsitletud juhend koostati 2005. aastal ning iga kolme aasta järel on juhendit ajakohastatud. Käesolev juhend on juba neljas uuendatud versioon. Olulisimaks muudatuseks võrreldes juhendi 3. versiooniga on kromosoomhaiguste sõeluuringu viimine I trimestrisse – seega peab kõigile naistele, kes jõuavad naistearsti vastuvõtule I trimestril, pakkuma kombineeritud I trimestri sõeluuringut. Lisaks on juhendi IV versioonis enam rõhku pandud UH-sõeluuringu nõuetele ja läbiviimisele.

LÜHENDID

AC (<i>abdominal circumference</i>)	kõhu ümbermõõt
AC (<i>amniocentecis</i>)	amniotsentees, lootevee võtmine
AFP	alfafetoproteiin
BPD (<i>biparietal diameeter</i>)	biparietaalne diameeter
cffDNA (<i>cell-free fetal DNA</i>)	loote rakuvaba DNA
CRL (<i>crown-rump lenght</i>)	loote keha pikkus
DR (<i>detection rate</i>)	avastatismäär
DS	Downi sündroom (trisoomia 21)
EFW (<i>estimation of fetal weight</i>)	loote eeldatav kaal
ES	Edwardsi sündroom (trisoomia 18)
FDL (<i>femoral diaphysis lenght</i>)	reieluu diafüüsi pikkus
FMF (<i>Fetal Medicine Foundation</i>)	Lootemeditsiini Sihtasutus
FPR (<i>false positive rate</i>)	valepositiivsuse määr
ß-hCG	kooriongonadotropiini vaba beetaalaühik
HC (<i>head circumference</i>)	pea ümbermõõt
HCG	koorioni gonadotropiin
KB (<i>chorionic biopsy</i>)	koorionibiopsia, koorionikoe võtmine
MoM (<i>multiple of medians</i>)	mediaanide kordne
NB (<i>nasal bone</i>)	ninaluu
NF (<i>nuchal fold</i>)	kuklavolt
NIPT (<i>noninvasive prenatal test</i>)	mitteinvasiivne sünnieelne test
NT (<i>nuchal translucency</i>)	kuklapiirkonna poolläbipaistvus, läbikumavus
OFD (<i>ocipitofrontal diameter</i>)	oksipitofrontaalne mõõt
PAPP-A	rasedusega seotud plasmaproteiin A
PIV (<i>pulsatility index for veins</i>)	venoosse pulsatiivsuse indeks
SED	sünnieelne diagnostika
SKA	submikroskoopiline kromosoomianalüüs
uE3	östriool (mittekonjugeeritud)
UH	ultraheli
FISH	<i>in situ</i> fluorestsentshübriidimine

MÕISTED

ALARA-printsip (*As Low As Reasonably Achievable*) – väikseima võimaliku aparatuurivõimsuse põhimõtte diagnostilise info saamiseks.

Amniotsentees – protseduur amnionivedeliku saamiseks rasedalt naiselt. Võimalike haiguste diagnoosimiseks määratakse vedeliku keemiline koostis ja seal olevate rakkude kultiveerimisel kariotüübi anomaaliad (nt trisoomiad).

Aneuploidsus – organism või rakk, mille kromosoomistik ei korda täpselt genoomi haploidset kromosoomiarvu. Hüperploididel on see suurem ($nt\ 2n + 1$) ja hüpoploididel aga väiksem ($nt\ 2n - 1$). Mõistet kasutatakse ka juhul, kui kromosoomi mingi osa on duplitseerinud või puudujäägiga.

Avastamismäär (*detection rate, DR*) – Downi sündroomiga loodete protsent, mis on avastatud mingit sõeltesti (või sõeltestide kombinatsiooni) kasutades.

Downi sündroom – inimese 21. kromosoomi trisoomiast tingitud sündroom.

Edwardsi sündroom – inimese 18. kromosoomi trisoomiast tingitud sündroom.

Geen – spetsiifilise bioloogilise funktsiooniga geneetiline determinant, pärilikkuse üksus, mis asub kromosoomi kindlas punktis (lookuses). DNA segment, mis kodeerib mingit kindlat RNAd ja mRNA kaudu kindlat polüpeptiidi ning mida saab eksperimentaalselt eristada *cis-trans*- või komplementatsioonitestiga.

Geenikiip – väike silikoonplaat või muu tahke kandja, mis sisaldab oma pinnal kindla mustrina (mikroreastusena) suurt hulka sünteetilisi oligonukleotiidseid või cDNA-proove hübriidimiseks uuritava DNAGA.

In situ fluorestsentshübriidimine (FISH) – otse kromosoomipreparaadil hübriidimine fluorestseeruva ainega märgistatud DNA- või RNA-proovidega.

Integreeritud sõeltest – erinevate trimestrite summaarne sõeltest: riskihinnang saadakse I (NT) ja II trimestri (seerumisõeluuring, kolmiktest ehk *triple-test*) sõeltestide tulemuste liitmisel, vastus saadakse II trimestril.

Invasiivne sünnieelne diagnostika – meetod, mille puhul kasutatakse uuringuks invasiivsel meetodil (amniotsentees, koorioni biopsia ja kordotsentees) saadud lootematerjali. See võimaldab anda geneetilise haiguse või loote vääramendi riskiga rasedale teavet nimetatud haiguse või vääramendi olemasolu välistamiseks või kinnitamiseks lootel.

Kariotüüp – raku või indiviidi kromosoomistik. Kromosoomi kujutised korrastatakse järjekorda nende pikkuse ja tsentromeeri asukoha järgi. Väljendatakse ka kromosoomide koostise valemiga, nt 47, XX, +21 tähistab tüdruku 21. kromosoomi trisoomiat (Downi sündroom).

Kombineeritud sõeltest – I trimestri sõeltest, mille puhul saadakse riskihinnang, võttes kokku UH-uuringu (NT) ja I trimestri seerumiskriiningu tulemused.

Koorioni biopsia – protseduur loote koorionirakkude võtmiseks platsenta piirkonnast meditsiinilisel eesmärgil, et testida geneetiliselt loote rakke.

Kromosoomianomaalia ehk kromosoomiaberratsioon – kromosoomide ebanormaalne struktuur või nende arvu muutus rakus. Näiteks kromosoomsed puudujäägid

(deletsioonid), duplikatsioonid, inversioonid, translokatsioonid, aneuploidsus, polüploidsus jt.

Kromosoomid – eukarüootsetes rakkudes mitoosi või meioosi aja nähtavad valkudega kondenseerunud DNA-molekulid (nukeloproteiinsed keppjad kehakesed). Kromosoomide arv rakkudes on liigispetsiifiline. Igas kromosoomis paiknevad geenid lineaarses järjestuses.

NT (*nuchal translucency*) – kuklapiirkonna poolläbipaistvus, läbikumavus. 10.–14. rasedusnädalani koguneb kõikidel loodetel kuklapiirkonna naha alla mõningal hulgal vedelikku, mis on ultraheliuuringul hästi nähtav ja mõõdetav. Eesti keeles kasutuses olevale terminile „kuklavolt” vastab inglise keeles termin „*nuchal fold*” (NF), mis tähistab morfoloogiliselt teist mõistet.

Patau sündroom – inimese 13. kromosoomi trisoomiast tingitud sündroom.

Sõeluuring (skriining) – test, mille eesmärk on kõikide rasedate hulgast välja selgitada riskirühm, kellel on suur risk sünnitada kromosoomhaiguse või kaasasündinud väärarendiga last. Sõeluuring ei ole diagnostiline uuring.

Sünnieelne diagnostika (SED) – loote või embrüo geneetiliste haiguste spetsiifiliste ja üldiste aspektide hindamiseks tehtavad uuringud ehk testid.

Trisoomia – isikul ühe liigse kromosoomi esinemine (normaalselt on inimesel 46 kromosoomi, mis on paarides, s.t 23 paari kromosoomi, trisoomia korral on 47 kromosoomi ehk siis ühe paari asemel on kolm kromosoomi).

Valepositiivsuse määr (*false positive rate, FPR*) – positiivsete sõeltestide protsent, mil loote kromosoomianalüüsil leiti normaalne loote karüotüüp.

1. EETIKA JA NÕUSTAMINE

Nõustamise puhul tuleb lähtuda järgmistest põhimõtetest:

1. Sünni eel loote haiguste diagnoosimiseks kasutatavate meetodite valik ja täpsus on viimastel aastakümnetel hüppeliselt suurenenud. Sünnieelses diagnostikas on kasutusel järgmised meetodid: implantatsiooni eel embrüo rakkude geneetiline diagnostika, loote DNA määramine ema verest, koorionihattude biopsia, lootevee uurimine, kordotsentees, ema vereseerumist biokeemiliste markerite määramine. Diagnoosimiseks kasutatakse molekulaarbioloogial, molekulaargeneetikal ja ultrahelil põhinevaid uurimismeetodeid, magnetresonantstomograafiat jm (1). Uute tehnoloogiate rakendamisega kaasnevad uued eetilised küsimused eeskätt informeeritud nõusoleku kontseptsiooni puhul, tulevase lapse õiguse puhul infole, arengurikke ja normi piiride hindamisel, arsti osaluses otsustamisel (2–7).

2. Sünni eel **loote haiguste diagnoosimiseks** võimaluste loomise eesmärk on tagada naiste õigus nende reproduktiivsele autonoomiale (valikutele) (1). Kõrvalekallete leidmise korral on õigus oma raseduse suhtes otsustada vaid naisel endal, keegi ei tohi sundida või survestada naist tema otsustusvabaduses (1). Sünnieelne diagnostika hõlmab ka embrüo rakkude implantatsioonieelseid uuringuid kehavälise viljastamise protsessis (1). Kehavälise viljastamise ja implantatsioonieelse diagnostika kontekstis, kus peamine eetiline printsiip on tagada võimaliku tulevase lapse heaolu ja raseduse saavutamisel osaleb ka arst, muutub viimane ka otsustavaks ja moraalselt vastutavaks osapoolaks (2).

3. **Rasedusaegsete sõeluuringute** eesmärk on selgitada välja rasedad, kellel on suurenenud risk sünnitada vääraarendiga laps. Sõeluuringud peavad olema kättesaadavad kõigile rasedatele, kes seda soovivad. Kõiki rasedaid tuleb teavitada nende testide olemasolust.

4. Sõeltesti tegemine on vabatahtlik ja põhineb informeeritud nõusolekul. Nõustaja kohus on kindlaks teha, et rase on saanud teabe sõeltesti olemasolu, tähenduse (tegu ei ole diagnostilise testiga) ja testimise vabatahtlikkuse kohta (1). Muu hulgas tuleb selgitada kasutatavate tehnoloogiate olemust, eeliseid ja puudusi ning usaldusväärset, teave peab olema tõenduspõhine ja austama naise vaateid (1). Raseda otsus tuleb dokumenteerida.

5. Sõeltesti ja diagnostilise testi tulemus on konfidentsiaalne – on vaid naise enda otsus, kas ja kellega ta seda soovib jagada (1).

6. Sõeltesti tegema suunates peab nõustaja selgitama, milline on edasine tegevusplaan väikese tõenäosuse ja suurenenud tõenäosusega vastuse korral (võimalus teha diagnostiline invasiivne protseduur, võimalus loote haiguse korral rasedus katkestada) (8). Sõeltesti tegemise õigus on ka juhul, kui rase on juba ette otsustanud, et ta invasiivset protseduuri ei soovi või lootel diagnoositud haiguse korral rasedust ei katkesta (1, 8).

7. Kui sõeluuringu tulemus viitab väikese tõenäosusega riskile, tuleb rasedat teavitada, et see ei taga terve lapse sündi, samas pole selle testi alusel edasised süvendatud uuringud näidustatud (8).

8. Kui sõeltesti vastus viitab suurenenud tõenäosusele, tuleb nõustamine korraldada ilma viivitusega, nõustamisel peab naisele olema antud piisavalt aega küsimuste esitamiseks, nõustaja peab teadvustama, et otsuse tegemiseks võib rase vajada aega (päevi) info ja tunnete läbitöötamiseks; vajaduse korral tuleb pakkuda rasedale psühholoogilist tuge. Tuleb selgitada testi (suurenenud riski) tähendust ning informeerida võimalusest teha diagnostiline protseduur ja selgitada sellega kaasnevaid riske (8).
9. Kui sõeltesti tulemus näitab suurenenud tõenäosusega riski, tuleb rasedale selgitada, et loote kromosoomide määramisel ei hinnata geneetiliste haiguste olemasolu (kui see pole eraldi eesmärk, arvestades isiklikku või perekondlikku anamneesi); et võidakse leida trisoomiatest erinevaid kromosoomimuutusi (s.o leitakse kromosoomhaigus, mida sõeltesti abil ei otsitud); et harvadel kordadel võib lisanduda vajadus määrata mõlema vanema kromosoomid.
10. Invasiivne diagnostiline protseduur on vabatahtlik. Nõustamisel käsitletud teemad ja raseda otsus tuleb dokumenteerida. Invasiivne protseduur on lubatav vaid meditsiinilisel (mitte sotsiaalsel, nt isaduse tuvastamine, loote soo määramine) näidustusel. Invasiivset diagnostilist protseduuri tuleb rasedale võimaldada ka juhul, kui rase on otsustanud, et loote haiguse leidmisel ta rasedust ei katkesta (8).
11. Enne invasiivset diagnostilist protseduuri tuleb naiselt küsida, kas on mingit tüüpi infot, mida ta ei soovi raseduse ajal teada (nt loote sugu, teatud tüüpi väärearend) või lähedastele teatada (1).
12. Loote arenguhäire diagnoosimisel tuleb rasedale tagada igakülgne, vajaduse korral multidistsiplinaarne nõustamine, kus selgitatakse diagnoositud arengurikke olemust, prognoosi, mõju lapse elukvaliteedile, abi võimalusi, selle häire kordumise tõenäosusest. Kus kohane, tuleb kaasata geneetik, lastearst, lastekirurg, patoloog, psühholoog; kus kohane, teavitada vastava haigusega inimeste ühingu või tugisüsteemide olemasolust. On vaid raseda enda otsus, kas loote haiguse diagnoosimisel soovib ta raseduse katkestada või sünnitada. Ei ole eetiline, kui raseduse katkestamise kasuks otsustamisel saab määravaks loote sugu (1).
13. Mitmikraseduse korral, kui on leitud ühe loote kromosoomhaigus, tuleb edasistes otsustes arvestada eeskätt terve loote heaolu (1).
14. Kui loote väärearendi diagnoosi korral otsustab rase sünnitada, tuleb tagada igakülgne abi ja toetus nii raseduse ajal kui ka pärast sünnitust (vajaduse korral loote arengu, anatoomilise ehituse süvendatud jälgimine, abi vastsündinule jm) (1).
15. Kui lootel diagnoositud arengurikke korral soovib naine raseduse katkestada, siis peab tal olema võimalus soovi korral loodet näha, hoida ja see ka matta. Igati tuleb toetada leinaprotsessi (1). Raseduse katkestamist ei esitleta naisele kui aborti, vaid kui raseduse enneaegset lõpetamist, kuna lootel esineb parandamatu väärearend või haigus. Uut planeeritud rasedust ei tohi kunagi käsitleda kui asendust toimunud kaotusele (1).
16. Loote UH-uuringud on õigustatud vaid meditsiinilisel näidustusel. Mittemeditsiinilisel põhjusel UH-uuringud on vastuolus eetiliste põhimõtetega (9). Mittemeditsiinilised (meelelahutuslikud) ultraheliuuringud on sellised, mille teostamise eesmärgiks ei ole ravi või diagnostilise probleemi lahendamine (10).

1. FIGO Committee for the Study of Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. Ethical issues in obstetrics and gynecology. London: FIGO 2012.
2. Pennings G, de Wert G, Shenfield F, Cohen J, Tarlatzis B, Devroey P. ESHRE Task Force on Ethics and Law 13: the welfare of the child in medically assisted reproduction. *Hum Reprod* 2007;22:2585–2588.
3. Babkina N, Graham JM. New genetic testing in prenatal diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:214–219.
4. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:15–33.
5. Dickens BM. Ethical and legal aspects of noninvasive prenatal genetic diagnosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:181–184.
6. Hens K, Dondorp W, Handyside AH, Harper J, Newson AJ, Pennings G, Rehmann-Sutter C, de Wert G. Dynamics and ethics of comprehensive preimplantation genetic testing: a review of the challenges. *Hum Reprod Update*, 2013;19:366–375.
7. Lutgendorf MA, Stoll, KA, Knutzen DM, Foglia LM. Noninvasive prenatal testing: limitations and unanswered questions. *Genet Med* 2014;16:281–285.
8. Committee opinion. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Counselling Considerations for Prenatal Genetic Screening. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:489–493.
9. Leung JLY, Pang SMC. Ethical analysis of non-medical fetal ultrasound. *Nurs Ethics* 2009;16:637–646.
10. De Crespigny L, Douglas T, Wilkinson D, Savulescu J. Risky business: applying risk/benefit analysis consistently in entertainment ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:613-615.

2. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURING JA DIAGNOOSIMINE

2.1. KROMOSOOMHAIGUSTE KOMBINEERITUD SÕELUURING

2.1.1. SÕELUURINGU PÕHIMÕTTED

Sõeluuringuid pakutakse üldjuhul tervetele inimestele ning nende eesmärk on leida isikud, kellel on suurem tõenäosus teatud haiguse või seisundi esinemise suhtes. Seetõttu ei ole sõeltestid mitte ainult üks test, vaid on üks osa diagnostilisest süsteemist, mis hõlmab nii testimist, nõustamist kui ka diagnostilisi uuringuid ja analüüse (1). Sünnieelsete sõeltesti eesmärk on leida rasedad, kellel on suurem tõenäosus, et oodataval lapsel on arengurike või kromosoomhaigus (eelkõige Downi sündroom).

Sünnieelses sõeluuringus kombineeritakse erinevate markerite (α -fetoproteiin (AFP), inimese kooriongonadotropiin (HCG) jt) väärtused ning nende alusel arvutatakse vastava haiguse esinemise tõenäosus raseduse ajal. Riskihinnang antakse suhtarvuna (1 : n) ja piirväärtus, millest alates peetakse testi tulemust suurenenud tõenäosuseks, on kokkuleppeline. Riskikalkulatsioon sõltub kasutatavast statistilisest mudelist ning igal mudelil on oma piirid: sõeltestiga ei tuvastata kõiki kromosoomhaigusega looteid (valenegatiivne tulemus) ning osal rasedatel, kelle oodatav laps on terve, hinnatakse riski suuremaks (valepositiivne tulemus). Statistiliselt arvutuslik mudel töötab kromosoomhaigusega loote ja terve loote sõeluuringumarkerite standarddeviatsioonide ning erinevate koefitsientide korrelatsioonide kombinatsioonis, kus ühesuuruse rasedusega naiste iga markeri väärtused jaotatakse mediaanväärtuse järgi ning riskihinnang arvutatakse mediaanide kordsena (MoM). See arvutus võimaldab määrata markereid raseduse eri järgus ning neid omavahel võrrelda (2). Sõeluuringuprogrammi edukust hinnatakse nii avastamismäär (DR, protsent kromosoomhaigusega loodetest, kelle haiguse suurenenud tõenäosus tuvastatakse sõeltesti alusel) kui ka valepositiivse tulemuse (FPR, protsent naisi, kellel sõeltesti alusel oli suurem risk kromosoomhaigusega lapse sünniks, kuid sünnieelsetel uuringutel leiti lootel normaalne kariotüüp) alusel.

Sünnieelne sõeluuring on olnud kliinilises praktikas kasutusel pea 25 aastat ning see areneb pidevalt eesmärgiga viia miinimumini invasiivsete protseduuride vajadus.

Seost raseda veres suurenenud AFP-sisalduse ning loote neuraaltoru defektide vahel kirjeldati esimest korda 1972. aastal (3) ning 1984. aastal avaldati esimesed artiklid madala AFP-sisalduse kohta raseduse ajal, kui naine kandis Downi sündroomiga last (4). Kombineerides ema vanust ning AFP väärtusi ema veres, oli võimalik tuvastada 35% Downi sündroomiga loodetest (FPR 5%) (5). Esimesed artiklid HCG kõrgele tasemele kohta, kui ema kannab Downi sündroomiga last, avaldati mõned aastad hiljem (6). Peatselt lisandus kolmas marker – vaba östriool (*unconjugated oestriol* (uE3)), mille tase on keskmisest madalam, kui naine kannab Downi sündroomiga last (7, 8). Kombineerides neid kolme

markerit ning naise vanust, suurenes Downi sündroomi DR kuni 60%-ni (FPR 5%) (9). Teise trimestri seerumiskriining juurutati kliinilisse praktikasse 1990ndate algul (10). Lisades sõeluuringu kombinatsiooni neljanda markeri – dimeerse inhibiini-A (*dimeric inhibin A*) – kasvas DR kuni 76%-ni (FPR 5%) (11).

Lisaks eelmainitud markeritele on leitud muutusi paljude teiste markerite väärtustes, kui ema kannab Downi sündroomiga last: vaba beeta HCG (β -HCG), vaba alfa HCG (α HCG), *seminal plasma protein 2* (SP2), *carbohydrate antigen 125* (CA125), troponiin, rasedusega seotud plasmaproteiin A (PAPP-A), platsenta kasvufaktor (PLGF) ja *proform of eosinophil major basic protein* (ProMBP) (12). Vaid üksikud nendest on aga jõudnud kliinilisse kasutusse, näiteks PAPP-A, β -HCG ja PLGF on kasutusel Downi sündroomi seerumiskriiningus I trimestril.

Kromosoomhaiguste sõeluuringud hakati I trimestril tegema juba 1990. aastate esimeses pooles (13, 14). Enamikku II trimestri seerumiskriiningu markereid on testitud ka I trimestri markeritena (11); nendest kaks – PAPP-A ja β -HCG – osutusid kõige efektiivsemaks (15, 16). Kasutades kombinatsioonis PAPP-A-d ja β -HCG-d koos ema vanusega, suurenes Downi sündroomi sõeluuringu DR 78,9%-ni (FPR 5%) (16). Avastamismäär suurenes veelgi, kui seerumiskriiningule lisati I trimestri UH-marker NT (kuklapiirkonna poolläbipaistvus) (26), ja juba mõned aastad hiljem jõudis I trimestri kombineeritud sõeluuring (NT + PAPP-A ja β -HCG) kliinilisse praktikasse (17). Kombineerides vereproovi ja UH-uuringu erinevat ajastatust, suurenes Downi sündroomi DR 79–93%-ni väiksema FPRi (3%) juures (18, 19).

On oluline meeles pidada, et sõeluuringutes hinnatavad markerid ei ole spetsiifilised mitte ainult kromosoomhaiguste suhtes, vaid märgatavad muutused hinnatavates markerites võivad viidata raseduse halvale prognoosile (nt raseduse katkemine, enneaegne sünnitus, üsasisene kasvupeetus) või olla loote päriliku haiguse näitajaks (20–32).

2.1.2. NÕUDED SEERUMMARKERITE ANALÜÜSI JA SEERUMISKRIININGUT TEGEVALE LABORILE

- Laboris tehakse aastas vähemalt 1000 analüüsi.
- Laboris määratakse vähemalt kaks markerit.
- Labor osaleb sisemises ja välises kvaliteedikontrollis.
- **I trimestri sõeluuringu** markerite määramiseks kasutatakse laboris meetodit, mille on heaks kiitnud loote meditsiini sihtasutus (FMF) ning mis võimaldab saadud tulemuste alusel kalkuleerida riskihinnangu FMFi aktsepteeritud tarkvaraga. I trimestri kombineeritud sõeluuringu riskihinnangu kalkuleerib UH-skriiningut tegev spetsialist.
- **II trimestri sõeluuringu** markerite määramiseks kasutatakse laboris meetodit, mis on rahvusvaheliselt heaks kiidetud, ning riskikalkulatsiooniks maailmas üldiselt aktsepteeritud arvutiprogrammi. Testi tulemuste tõlgendamise ja õigeaegse edastamise eest arstile või ämmaemandale vastutab vastava ettevalmistuse saanud laboriarst või -spetsialist.

2.1.3. NÕUDED SÕELUURINGU PROTOKOLLI VALIMISEL

Tabelis 1 on toodud ülevaade erinevatest sõeluuringuprotokollidest.

Tabel 1. Sõeluuringuprotokollid ja nende lühiiseloostus

Sõeluuringu protokoll	Protokolli kirjeldus
I trimestri UH-sõeluuring	I trimestri UH-sõeluuring hõlmab loote arengu morfoloogilist hindamist ning loote kuklapiirkonna läbikumavuse ehk NT (<i>nuchal translucency</i>) mõõtmist. Lisandunud on mitmed I trimestri UH-markereid, nt ninaluu, trikuspidaalklapi regurgitatsioon (uuring tehakse 11.–13. rasedusnädalal)
I trimestri seerumisõeluuring	Riskihinnang kalkuleeritakse I trimestri seerummarkerite – PAPP-A ja fβ-HCG – ning naise vanuseriski alusel (uuring tehakse 9.–13. rasedusnädalal)
II trimestri seerumisõeluuring	Riskihinnang kalkuleeritakse II trimestri seerummarkerite, AFP, HCG, uE3 (kolmiktest) ja naise vanuseriski alusel (uuring tehakse 15.–18. rasedusnädalal)
Kombineeritud sõeluuring	Riskihinnang kalkuleeritakse, kombineerides I trimestri markereid: UH-markerid (nt NT), loote südame löögisagedus ja seerummarkerid PAPP-A ja fβ-HCG koos naise vanuseriskiga (vastuse saab 12.–13. rasedusnädalal)
Integreeritud sõeluuring	Riskihinnang kalkuleeritakse, ühendades raseduse eri perioodidel (I ja II trimestril) mõõdetud tulemused üheks riskihinnanguks. Erinevate sõeluuringuprotokollide puhul liidetakse erinevaid markereid (vastuse saab 15.–18. rasedusnädalal)
Järjestikune sõeluuring	Tegemist on mitmeetapilise sõeluuringuga. Esimene riskihinnang saadakse pärast I trimestri kombineeritud testi või seerumisõeluuringut (12.–13. rasedusnädalal). Kui I trimestri sõeluuring näitab suuremat tõenäosust trisoomiaga lapse sünniks, pakutakse naisele kohe diagnostilisi uuringuid; kui I trimestri sõeluuringu tulemus on väikese tõenäosusega, jätkuvad sõeluuringud II trimestril ning lõpliku tulemuse saab pärast II trimestri sõeluuringut (uuring tehakse 15.–18. rasedusnädalal)
Sõltuv sõeluuring	Tegemist on mitmeetapilise sõeluuringuga. Pärast I trimestri kombineeritud testi jaotatakse tulemused kolme alarühma: suur tõenäosus trisoomiaga lapse sünniks , need on naised, kellele pakutakse kohe diagnostilist protseduuri; väike tõenäosus trisoomiaga lapse sünniks , naised, kellele lisasõeluuringuid ei pakuta (vastuse saab 12.–13. rasedusnädalal); vahepealne riskihinnang , naised, kellele pakutakse ka II trimestri sõeluuringuid (uuring tehakse 15.–18. rasedusnädalal)

Tänapäeval on aktsepteeritud vaid sellised rahvusvahelised sõeluuringuprotokollid, mille korral on avastamismäär vähemalt 75% ja valepositiivsus 3%. Seda võimaldab I trimestri kombineeritud sõeluuring (seerumisõeluuring + UH-sõeluuring) (33).

Käesoleva juhendiga sätestatakse, et alates 01.03.2016 on Eestis sünnieelse sõeluuringu standardprotokolliks kombineeritud sõeluuring, s.o I trimestril raseda seerumis määratavad markerid koos UH-uuringul määratavate markeritega kalkuleeritakse ühtseks riskihinnanguks ja naine saab vastuse raseduse 11.–13⁺⁶ rasedusnädalal UH-spetsialisti juures.

(Vt.skeem lisas: Sõeluuringu tööprotokoll 1)

- **Rasedatele, kes jõuavad arsti, ämmaemanda või pereõe vastuvõtule raseduse I trimestril, tuleb võimaldada I trimestri kombineeritud sõeluuringut.**
- **Ainult seerumimarkeritel põhinev sõeluuring I trimestril ei ole enam aktsepteeritav.**

Seerumisõeluuring II trimestril on riskikalkulatsiooniks aktsepteeritav vaid nendele rasedatele,

- **kes jõudsid arsti, ämmaemanda või pereõe vastuvõtule, kui raseduse kestus oli 14 nädalat ja rohkem;**
- **kellel muul põhjusel ei ole tehtud I trimestri kombineeritud sõeluuringut**

(Vt skeem lisas: Sõeluuringu tööprotokoll 2)

Tööprotokoll 1 (naine tuleb arsti, ämmaemanda või pereõe vastuvõtule enne 14. rasedusnädalat)

1. Selgitada sõeluuringu võimalusi (I ja II trimestril).
2. Vereanalüüs 9.–11. (13.) rasedusnädalal, kui naine soovib sõeluuringuid. Määratavad vereseerumi markerid on PAPP-A, vaba β -HCG.
3. UH-uuring, kui loote CRL on 45–84 mm UH-spetsialisti juures, kellel on FMF-sertifikaat NT ja teiste vajalike lisamarkerite vaatamiseks (vt peatükk 3.6.4). Sertifitseeritud spetsialistide nimekiri on avalik ja kättesaadav aadressil <https://fetalmedicine.org/certificates-of-competence>.
4. Riskihinnang kalkuleeritakse, kasutades FMFi heaskiidetud arvutiprogrammi
 - a. **Väike tõenäosus trisoomiaga lapse sünniks:** tõenäosus trisoomia 21/18/13 suhtes on seerumimarkerite ja NT alusel väiksem kui 1 : 1001, lisamarkereid ei ole vaja hinnata, lisauuringud ei ole näidustatud.
 - b. **Vahepealne riskihinnang:** tõenäosus trisoomia 21/18/13 suhtes seerumimarkerite ja NT alusel on 1 : 101 – 1 : 1000, määratakse lisaks teised UH-markerid (vt ptk 3.6.4) ja rekalkuleeritakse riskihinnang. Kui UH-spetsialistil puudub lisamarkerite mõõtmise litsents, peab raseda suunama edasi litsentseeritud UH-spetsialisti juurde.
 - c. **Suurenenud tõenäosus trisoomiaga lapse sünniks:** tõenäosus trisoomia 21/18/13 suhtes seerumimarkerite ja NT (ja vahepealse riski korral

juurdevaadatud lisamarkerite) alusel on võrdne või suurem kui 1 : 100, näidustatud on sünnieelne diagnostika.

5. Testijärgne nõustamine. Kui on tehtud I trimestri kombineeritud sõeluuring, ei ole näidustatud II trimestri sõeluuring.

Tööprotokoll 2 (naine tuleb arsti, ämmaemanda või pereõe vastuvõtule esimest korda raseduse suuruses enam kui 14 nädalat; naisele ei ole muul põhjusel tehtud I trimestri kombineeritud sõeluuringut)

1. Selgitada sõeluuringu võimalusi II trimestril.
2. Määrata täpne raseduse suurus UH-uuringul.
3. Vereanalüüs 14.–17. rasedusnädalal, kui naine soovib sõeluuringuid. Hinnatavad vereseerumi markerid on AFP, HCG, uE3.
4. Riskihinnangu kalkuleerimine.
 - a. **Väike tõenäosus trisoomiaga lapse sünniks:**
 - i. tõenäosus trisoomia 21 suhtes väiksem kui 1 : 270;
 - ii. tõenäosus trisoomia 18 suhtes väiksem kui 1 : 400;
 - iii. AFP < 2,0 MoM.
 - b. **Suur tõenäosus trisoomiaga lapse sünniks:**
 - i. tõenäosus trisoomia 21 suhtes suurem kui 1 : 270, näidustatud on sünnieelne diagnostika;
 - ii. tõenäosus trisoomia 18 suhtes:
 - tõenäosus vahemikus 1 : 100 – 400, näidustatud on süvendatud UH-uuring spetsialisti juures esimesel võimalusel alates 16. rasedusnädalast;
 - tõenäosus suurem kui 1 : 100, näidustatud on sünnieelne diagnostika;
 - iii. AFP suurem kui 2,0 MoM, vajalik süvendatud UH-uuring ja geneetiku konsultatsioon UH-uuringu järel, kui lootel diagnoositakse arengurike.
5. Testijärgne nõustamine.

2.1.4. LOOTE RAKUVABA DNA ANALÜÜS RASEDA VEREST ehk MITTEINVASIIVNE SÜNNIEELNE TEST (NIPT)

Tegemist on testiga, kus uuritakse raseda veres leiduvaid loote rakke või fragmente loote rakuvabast DNast (*cell-free fetal DNA* ehk cffDNA). Nüüdseks on maailmas mitmeid cffDNA-l põhinevaid kromosoomianalüüse pakkuvaid firmasid, mille testidel on erinevad kommertsnimed (nt Panorama, Harmony, MaterniT21 Plus, Verify).

NIPT head omadused:

- võime suhteliselt täpselt tuvastada loote mõningaid kromosomaalseid arengurikkeid. Uue põlvkonna meetodite avastamismäär loote kromosoomide arvuanoomaaliat

määramisel on suur: trisoomia 21 korral üle 99%, trisoomia 18 puhul 97–99%, trisoomia 13 puhul 87–99% ning 45,X korral 95%;

- vähene valepositiivsus (0,03–0,07%) ja valenegatiivsus (0,01%);
- võimalus teha analüüs alates 9.–10. rasedusnädalast.

NIPT puudujäägid:

- kõikide firmade pakutavate analüüside abil saab tuvastada trisoomia 21, 18 ja 13 esinemist ning sugukromosoomide anomaaliaid. Mõned firmad pakuvad lisaks ka sagedasemate mikrodeletsioonide cffDNA-analüüsi. Samas moodustavad testitavad haigused vaid 2/3 sünni eel invasiivsel protseduuril leitud kromosoomimuutustest;
- nagu igal sõeluuringul, võib analüüsi tulemus olla nii valenegatiivne kui ka valepositiivne. Positiivse testi korral on praegu diagnoosi kinnitamiseks vaja teha invasiivne protseduur;
- test võib ebaõnnestuda kuni 4%-l juhtudest, tulenevalt naise veres ringleva rakuvaba loote DNA hulga varieeruvusest;
- sõltuvalt meetodikast ei võimalda NIPT vahet teha, kas kromosoomianomaalia esineb emal või lootel;
- kõrge hind (praegu), mida ei kompenseeri Eesti Haigekassa.

Praeguse seisuga ei rahasta Eesti Haigekassa NIPT tegemist. Seda on võimalik kasutada naise soovil alternatiivse sõeluuringuna või teise etapina pärast positiivse vastusega sõeluuringut.

Soovitav tööprotokoll NIPT uuringuks:

1. Selgitada uuringu võimalusi, eesmärgi ja piiranguid ning võtta kirjalik nõusolek.
2. Kui ei ole varem UH-uuringut tehtud, määrata täpne raseduse suurus UH-uuringul.
3. Vereanalüüs võtta spetsiaalsetesse katsutitesse, mille on koostööpartner heaks kiitnud.
4. Tulemus:
 - a. Suur tõenäosus trisoomia või mikrodeletsiooni esinemiseks: näidustatud on sünnieelne diagnostika.
 - b. Väike tõenäosus trisoomia või mikrodeletsiooni esinemiseks: sünnieelne diagnostika ei ole näidustatud.
5. Testijärgne nõustamine:
 - a. Suure tõenäosuse korral nõustada invasiivse protseduuri osas
 - b. Väikese tõenäosuse korral
 - i. Vajalik on II trimestri UH-sõeluuring võimalike vääramistite suhtes.
 - ii. Loote kromosoomhaiguste sõeluuring ei ole vajalik

Kasutatud kirjandus:

1. Raffle, A. and M. Gray, *Screening: Evidence and Practice*. 2009, Oxford University Press.
2. Wald, N.J., et al., *Antenatal screening for Down's syndrome*. *J Med Screen*, 1997. 4(4): p. 181-246.
3. Brock, D.J. and R.G. Sutcliffe, *Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida*. *Lancet*, 1972. 2(7770): p. 197-9.

4. Merkatz, I.R., et al., An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 1984. 148(7): p. 886-94.
5. Cuckle, H.S. and N.J. Wald, Low maternal serum alpha-fetoprotein and Down syndrome. *Prenat Diagn*, 1987. 7(8): p. 611-2.
6. Bogart, M.H., M.R. Pandian, and O.W. Jones, Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn*, 1987. 7(9): p. 623-30.
7. Canick, J.A., et al., Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988. 95(4): p. 330-3.
8. Wald, N.J., et al., Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988. 95(4): p. 334-41.
9. Wald, N.J., et al., Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*, 1988. 297(6653): p. 883-7.
10. Haddow, J.E., et al., Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med*, 1992. 327(9): p. 588-93.
11. Van Lith, J.M., et al., Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn*, 1992. 12(10): p. 801-6.
12. Alldred, S.K., et al., Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 6: p. CD009925.
13. Nicolaides, K.H., et al., Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 1992. 304(6831): p. 867-9.
14. Snijders, R.J., et al., UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*, 1998. 352(9125): p. 343-6.
15. Brambati, B., et al., Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol*, 1993. 100(4): p. 324-6.
16. Brambati, B., et al., Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn*, 1994. 14(11): p. 1043-7.
17. Wapner, R., et al., First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*, 2003. 349(15): p. 1405-13.
18. Benn, P., et al., Aneuploidy screening: a position statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, January 2011. *Prenat Diagn*, 2011. 31(6): p. 519-22.
19. Baer RJ, Flessel MC, Jelliffe-Pawlowski LL, Goldman S, Hudgins L, Hull AD, Norton ME, Currier RJ. Detection Rates for Aneuploidy by First-Trimester and Sequential Screening. *Obstet Gynecol*. 2015 Oct;126(4):753-9.
20. Souka, A.P., et al., Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 18(1): p. 9-17.
21. Dugoff, L. and M. Society for Maternal-Fetal, First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 2010. 115(5): p. 1052-61.
22. Gagnon, A., et al., Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC*, 2008. 30(10): p. 918-49.
23. Goetzl, L., Adverse pregnancy outcomes after abnormal first-trimester screening for aneuploidy. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2010. 30(3): p. 613-28.
24. Summers, A.M., et al., The implications of a false positive second-trimester serum screen for Down syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 2003. 101(6): p. 1301-6.
25. Benn, P.A., et al., Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with low unconjugated estriol and the risk for lethal perinatal outcome. *J Matern Fetal Med*, 2000. 9(3): p. 165-9.
26. Sayin, N.C., et al., The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2008. 277(1): p. 47-53.
27. Aitken, D.A., et al., Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*, 1999. 19(8): p. 706-10.

28. Spaggiari, E., et al., Management strategy in pregnancies with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein based on a second assay. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. 208(4): p. 303 e1-7.
29. Kashork, C.D., et al., Low or absent unconjugated estriol in pregnancy: an indicator for steroid sulfatase deficiency detectable by fluorescence in situ hybridization and biochemical analysis. *Prenat Diagn*, 2002. 22(11): p. 1028-32.
30. Dugoff, L., et al., Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 2005. 106(2): p. 260-7.
31. Androutsopoulos, G., P. Gkogkos, and G. Decavalas, Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. *Int J Endocrinol Metab*, 2013. 11(2): p. 102-6.
32. Kowalczyk, T.D., M.L. Cabaniss, and L. Cusmano, Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 1998. 91(3): p. 396-400.
33. Chitayat D1, Langlois S, Wilson RD; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Jul;33(7):736-50.

2.2. LOOTE KROMOSOOMIURINGU JA GEENDIAGNOSTIKA INVASIIVSED PROTSEDUURID

Invasiivses sünnieelses diagnostikas kasutatakse uuringuteks invasiivsel meetodil (amniotsentees, koorionibiopsia ja kordotsentees) saadud loote geneetilist materjali. Invasiivseid protseduure tehakse konkreetse meditsiinilise näidustuse korral (vt ptk 2.3 „Sünnieelsed diagnostilised uuringud“).

2.2.1. KOORIONIBIOPSIA

Koorionibiopsia on ambulatoorne protseduur, mille käigus punkteeritakse koorioni hattude saamiseks. Koorionibiopsiat tehakse tavaliselt 11.–14. rasedusnädalal. Protseduuri ei tehta üldjuhul enne 10. rasedusnädalat, kuna on võimalik, et varasem invasioon suurendab loote jäsemete ja oromandibulaarsete defektide tekke riski (1). Pärast 11. nädalat tehtavate protseduuride korral langeb defektide tekke risk üldpopulatsiooni baasriski tasemele (2). Koorionibiopsiat on võimalik teha ka raseduse hilisemas järgus, aga siis võivad platsenta hatud osutuda materjali kättesaamiseks liiga jämedaks (3).

Protseduuri on võimalik teha nii transtservikaalselt kui ka transabdominaalselt. Levinuimaks meetodiks on transabdominaalne punktsioon, kuna see on tehniliselt lihtsam, sellega kaasneb vähem protseduurist tingitud raseduste katkemisi (4) ning veritsuste ja infektsiooniliste tüsistuste risk on väiksem.

Nahatorkel valu vähendamiseks võib koorionibiopsia eel kasutada lokaalanesteetikumi (5). Protseduur tehakse ultraheli kontrolli all, et määrata punktsiooni koht ja jälgida protseduuri kestel nõela kulgu. Platsentast aspireeritakse süstlaga negatiivse rõhu all koorionihatud, mis pannakse spetsiaalsesse toitelahusesse.

Platsenta mosaiiksust leitakse koorionibiopsia materjalis 1%-l juhtudest (3), mille esinemisel on näidustatud diagnoosi täpsustamiseks amniotsentees. Koorionibiopsia rakukultuuris võib esineda ema rakkude kontaminatsiooni.

Pärast protseduuri võib esineda emakalihase toonuse tõusu, emakakontraktsioone ja tupest määrivat eritist. Enamasti kaovad need sümptomid spontaanselt paari päeva jooksul.

Koorionibiopsiaga võivad kaasneda järgmised tüsistused: raseduse katkemine, veritsus, lootevee eritumine, infektsioon ja fetomaternaalsest veritsusest tingitud ema isoimmunisatsioon (6). Tüsistused võivad tekkida enamasti esimese 5–7 protseduurijärgse päeva jooksul.

2.2.2. AMNIOTSENTEES

Sobiv aeg amniotsenteesiks ehk diagnostiliseks lootevee proovi võtmiseks on 15.–19. rasedusnädal, vastava näidustuse puhul ka hiljem. Loote kromosoomide uurimiseks eemaldatakse transabdominaalse punktsiooninõelaga 15–20 ml lootevett, milles sisalduvad loote rakud. Protseduur tehakse ambulatoorselt ultraheli kontrolli all, et leida punktsiooniks piisav lootevee tasku ja jälgida nõela liikumise kulgu. Kui lootekestad ei ole emakaseinale liitunud, siis on näidustatud protseduuri edasilükkamine 1–2 nädala võrra.

Lokaalanesteesikumi kasutamine ei vähenda patsientidel protseduuriga kaasnevat valuaistingut (7). Seega pole lokaalanesteesikumi rutiinne kasutamine soovitatav. Antibakteriaalne profülaktika ei ole amniotsenteesi eel näidustatud (8).

Kui vähegi võimalik, tuleks vältida punktsiooni läbi platsenta, kuigi uuringute alusel ei suurenda transplatsentaarne punktsioon raseduse katkemise riski (9).

Varase amniotsenteesiga, mida tehakse 9.–14. rasedusnädalal, kaasneb oluliselt suurem protseduurist tingitud raseduse katkemise risk (2,5% võrreldes 0,7% riskiga hilisema amniotsenteesi puhul). Lapse komppöia tekkerisk on 1,4% võrra suurem ja varase protseduuriga kaasneb ka suurem lootevee puhkemise risk. Samuti on oluliselt suurem mittekasvava (puudub mitootiline aktiivsus) rakukultuuri võimalus. Seega ei ole varane amniotsentees näidustatud (10).

Amniotsenteesi on tehniliselt võimalik teha ka raseduse hilisemas järgus. Kuna pärast 24. nädalat on lootevees olevate rakkude mitootiline aktiivsus vähenenud, on hilisema amniotsenteesi materjalil suurem risk kujuneda mittekasvavaks rakukultuuriks (11).

Amniotsenteesiga võivad kaasneda järgmised tüsistused: raseduse katkemine, lootevee eritumine, harvem ka koorionamnioniit, sepsis või loote kahjustamine (ileokutaanne fistul, silmatrauma, jäsemegangreen jt) (12). Tüsistused võivad tekkida sagedamini esimese 10 protseduurijärgse päeva jooksul.

2.2.3. KORDOTSENTEES

Kordotsentees on nabaveeni punktsioon ultraheli kontrolli all. Karüotüübi saab määrata kiiresti, kuna rakkude kultiveerimiseks kuluv aeg on oluliselt lühem. See protseduur osutub

vajalikuks harva, näiteks koorionibiopsia materjalist kromosomaalse mosaiiksuse edasiseks uuringuks (13) või loote kariotüübi määramiseks raseduse III trimestril.

2.2.4. PROTSEDUURIDE PRAKTILISED ASPEKTID

Patsiendi nõustamine. Patsienti, kellele pakutakse invasiivset protseduuri, peab eelnevalt nõustama ja teavitama protseduuri eesmärgist, kulust, testi võimalikest tulemustest ja protseduuriga kaasnevatest riskidest. Invasiivne diagnostiline protseduur on patsiendile vabatahtlik, rase peab protseduuri eel andma selleks oma kirjalikult vormistatud nõusoleku (14).

Protseduuri eel tehakse UH-uuring raseduse kestuse, loodete arvu, asendi ja südametegevuse, lootevee hulga ja platsenta lokalisatsiooni määramiseks. Protseduuri eel puhastatakse naise kõht antiseptilise vahendiga, ultraheliandur kaetakse steriilse kaitsmega ja kasutatakse steriilseid kindaid ning protseduuri tarvikuid (15).

Invasiivse protseduuri valik sõltub raseduse kestusest ja patsiendi eelistustest. Kui invasiivne protseduuri vajadus selgub raseduse I trimestril, on esmavalikuks koorionibiopsia. Võrreldes amniotsenteesiga on selle käigus võimalik kinnitada loote kromosoomianomaalia raseduse varasemas järgus ja arengurikke korral rasedus varasemas järgus ka katkestada. Pärast 15. rasedusnädalat on eelistatud protseduuriks amniotsentees, kuna seda on tehniliselt lihtsam teha, see on patsiendile vähem valulik ja selle korral ei esine koorionibiopsiast tingitud platsenta mosaiiksusega kaasneda võivaid diagnostilisi raskusi. Raseduse kolmandal trimestril on kasutusel kordotsentees.

Infektsioonirisk HIV, B- ja C-hepatiidi korral. Invasiivseid protseduure ei tohi teha enne verega ülekanduvate infektsioonide tavapäraseid sõeluuringuid. HIV-positiivseid, B- ja C-hepatiidiga patsiente, kellel on näidustus invasiivseks protseduuriks, peab nõustama potentsiaalse vertikaalse ülekande riski suhtes. Transmissiooniriski vähendamiseks tuleb HIV, B- ja C-hepatiidi infektsiooni korral ekspertide sõnul eelistada invasiivsetest protseduuridest amniotsenteesi ja vältida transplatsentaarset punktsiooni (16, 17). Olemasolevad uuringud kinnitavad, et B- ja C-hepatiidi korral on vertikaalse ülekande risk väga väike ning invasiivsete protseduuride teostamine on näidustuse olemasolu korral lubatud (16). Kui rase ei ole saanud invasiivse protseduuri eel kombineeritud antiretroviirusravi on HIV nakkuse vertikaalse ülekande risk emalt lootele, võrreldes antiretroviirusravi saavate patsientidega, 2–4 korda suurem. Patsientidel, kellel HIV viiruskoopiate arv ei ole detekteeritav ja kes on saanud kombineeritud antiretroviirusravi vähemalt kahe eelneva nädala jooksul, on invasiivsest protseduurist tingitud vertikaalse transmissiooni risk olematu. Rasedad, kellel on näidustatud invasiivne protseduur ja vereplasmas on HIV viiruskoopid detekteeritavad, on soovitatav eelnevalt suunata infektsionisti konsultatsioonile (16, 17).

RhD kuuluvus (Reesusstaatus). Invasiivsele protseduurile suunatud naisel peab olema määratud RhD, ja kuna invasiivse protseduuri korral on võimalik fetomaternaalsest veritsusest tingitud ema isoimmunisatsioon, siis tuleb riski vähendamiseks RhD negatiivsetele naistele manustada anti-D-immunoglobuliini (1250 IU) (15).

Invasiivsed protseduurid mitmikraseduste korral. Mitmikraseduse korral on vaja teada koriaalsust. Dikoriaalse raseduse korral on üldiselt näidustatud punktsioonid eraldi nõeltega, et vähendada eri loodete materjali kontaminatsiooni (18). Monokoriaalse raseduse korral on soovituslik teha mõlema amnioniõõne punktsioon, et välistada harva esinev kaksikutevaheline kariotüübi mosaiiksus (19). Raseduse katkemise summaarne risk on mitmike puhul suurem kui üksikraseduse korral (2,59 vs. 1,53%) (20). Uuringute andmetel on kaksikraseduse katkemise lisanduv risk nii amniotsenteesi kui ka koorionibiopsia järel 1–1,8% (20, 21).

Protseduuri järel ei pea patsient piirama oma tavalist füüsilist aktiivsust, kuid 24 tunni jooksul soovitatakse hoiduda tugevast füüsilisest koormusest. Naist tuleb nõustada kontrolli pöördumise näidustuste suhtes (palavik 38 °C, veritsus või lootevee eritumine tupest, tugev alakõhuvalu) (15).

Raseduse katkemise risk, mis on põhjustatud invasiivsest protseduurist. Invasiivse protseduuri tegemisest tingitud raseduse katkemise riski hindamine on kompleksne. Raseduse katkemise riski suurendavad näitajad (naise vanus, suurenenud NT, negatiivne verevool loote venoosjuhas ja madal PAPP-A tase), mis muudavad kromosoomhaiguste sõeltesti positiivseks (22). Samuti on suurem risk, et rasedus katkeb, kui esineb loote arenguhäire. Kuna naistele, kelle sõeltest on positiivne või lootel esineb arenguhäire, tehakse invasiivne protseduur, on neil juba protseduuri eel tavapärasest suurem raseduse katkemise baasrisk. Raseduse katkemise risk on suurem ka raseduse varasemas järgus, seega, kuna koorionibiopsia tehakse raseduse I trimestril, on varem tehtava protseduuri järel raseduste katkemiste arv summaarselt suurem kui II trimestril tehtava amniotsenteesi korral.

1986. aastal avaldati juhuslikustatud kontrolluuring, kus leiti, et pärast 16. rasedusnädalat tehtud amniotsenteesi võrreldes ainult UH-uuringuga suurendab raseduse katkemise riski 1% (23). Juhuslikustatud uuringut, kus oleks võrreldud raseduse katkemise riski koorionibiopsia läbinud ja mitteläbinud rühmade vahel, ei ole siiani tehtud. Võrdlevates uuringutes ja kirjanduse süstemaatilise analüüsi tulemusel on leitud, et transabdominaalse koorionibiopsia puhune raseduse katkemise risk on võrreldav amniotsenteesijärgse riskiga (4), milleks on 0,5–1% (3). Neid raseduse katkemise riski näitajaid tutvustatakse invasiivse protseduuri eel patsientidele nende nõustamisel.

Kõige värskemad tulemused on esitatud 2015. aasta jaanuaris ja need põhinevad suuremahulisel metaanalüüsil, mis hõlmas enam kui 1000 invasiivse protseduuriga uuringut, mis olid tehtud suurtes uuringukeskustes vilunud spetsialistide poolt. **Analüüsi tulemusel leiti, et protseduurist tingitud risk raseduse katkemise suhtes ei erine rasedate omast, kellele invasiivset protseduuri ei tehtud.** Uuringu alusel on 24. rasedusnädalaks amniotsenteesi teostamisel raseduse katkemise risk 0,1% ja koorionibiopsia järel 0,2%. Järeldatakse, et see suurenenud risk ei ole tekitatud tõenäoliselt mitte invasiivsest protseduurist, vaid on tingitud rasedusaegsetest ilmingutest, mis olid invasiivse protseduuri näidustuseks (24). Raseduse katkemise ja tüsistuste tekkimise risk invasiivse protseduuri korral on otseses seoses protseduuri tegija vilumusega. Raseduse katkemise risk on pöördvõrdelises seoses arsti poolt teostatud protseduuride arvuga (25).

2.2.5. INVASIIVSETE PROTSEDUURIDE AUDITEERIMINE

Invasiivsete protseduuride õppimine ja nõuded:

- Protseduuride läbiviimiseks peab naistearst või radioloog läbima spetsiaalse väljaõppe, mille üheks osaks on protseduuride tegemine juhendaja jälgimisel.
- Protseduuri teostamise kogemuse hoidmiseks peab tegema vähemalt 30 invasiivset protseduuri aastas.
- Invasiivse protseduuri tegija pädevust on soovitatav korduvalt hinnata, kui invasiivse protseduuri tegijal esineb pärast uuringut rohkem kui 4 raseduse katkemist 100 amniotsenteesi ja/või 8 katkemist 100 koorionibiopsia kohta (14).

Asutusesisene kvaliteedikontroll. Iga protseduuri tegev asutus peab registreerima järgmised näitajad:

- raseduse kestus invasiivse protseduuri tegemise ajal;
- protseduuri näidustus;
- protseduuride arv, mis vajasid rohkem kui ühekordset nõelatorget;
- protseduuride arv, mille käigus ei õnnestunud saada adekvaatselt materjali või esines rakukultuuri negatiivne kasv;
- katkenud raseduste arv 14 päeva jooksul pärast protseduuri;
- muud tüsistused.

Kasutatud kirjandus:

1. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet* 1992; 44:856-864.
2. Froster UG, Jackson L: Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992–1994. *Lancet* 1996; 347: 489–494. Firth H. Chorion villus sampling and limb deficiency-cause or coincidence? *Prenat Diagn* 1997; 17:1313-1330.
3. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27:1–7.
4. Alfirevic Z, Mujezinovic F, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;(3), Art No CD003252.
5. NHS Fetal Anomaly Screening Programme Chorionic villus sampling (CVS) and amniocentesis–Informationforhealthprofessionals. [päring 28.08.2015] Kättesaadav: http://www.educationscotland.gov.uk/Images/Health_cvs_amnio_tcm4-670556.pdf
6. Prenatal Genetic Diagnosis through Chorionic Villus Sampling GENETIC DISORDERS AND THE FETUS, SIXTH EDITION Monni G, Ibba RM, Zoppi MA. Pages 160-193, 2010. Published Online : 18 MAY 2010, DOI: 10.1002/9781444314342.ch5
7. van Schonbrock D, Verhaeghe J. Does local anaesthesia at midtrimester amniocentesis decrease pain experience? A randomized trial in 220 patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;16:536–8.
8. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, et al. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; 27:956.
9. Müngen E, Tütüncü L, Muhcu M, Yergök YZ: Pregnancy outcome following secondtrimester amniocentesis: a case-control study. *Am J Perinatology* 2006; 23: 25–30.
10. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis.. *Lancet* 1998;351:242-7.
11. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007;11:1000–4.

12. Amniocentesis and Fetal blood Sampling GENETIC DISORDERS AND THE FETUS, SIXTH EDITION Sherman E. Pages 63-93, 2010 Published Online : 18 MAY 2010, DOI: 10.1002/9781444314342.ch5
13. Invasive prenatal testing for aneuploidy. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2007 Dec;110(6):1459-67.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green Top Guideline No.8. RCOG Press: London, 2010. [päring 28.08.2015] Kättesaadav: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gt8amniocentesis0111.pdf>
15. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, et al. How to perform an amniocentesis. Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 44: 727–731.
16. Gagnon A, Davies G, Wilson RD et al. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C and/or human immunodeficiency virus infections. J Obstet Gynecol Can. 2014 Jul;36(7):648-55.
17. AIDS info Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States; 2015 [päring 28.08.2015]. Kättesaadav: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
18. Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, Kavalakis Y, Michalas S. Second-trimester amniocentesis vs. chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in multiple gestations. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20:476–81.
19. Audibert F, Gagnon A. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. J Obstet Gynaecol Can. 2011 Jul;33(7):754-67.
20. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40:128-34.
21. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, et al. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009;200:257.
22. Akolekar R, Bower S, Flack N, et al. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. Prenat. Diagn. 2011; 31:38–45.
23. Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. Lancet 1986;1:1287–1293 amniocentesis in 4,606 low-risk women. Lancet 1986;1: 1287–1293.
24. Akolekar, R., Beta, J., Picciarelli, G., Ogilvie, C. and D'Antonio, F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015.45:16–26.
25. Tabor A, Vestergaard CHF, Lidegaard O. Fetal loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:19–24.

2.3. SÜNNIEELSEAD DIAGNOSTILISED UURINGUD

2.3.1. KLASSIKALINE KROMOSOOMIANALÜÜS

Klassikaline kromosoomianalüüs on analüüs, mis võimaldab uurida nii kromosoomide arvulisi muutusi kui ka suuremaid ehituslikke muutusi (lahutuvuse piir alates 5 Mb) – kromosoomilõikude lisandumist (duplikatsioon) või kadumist (deletsioon) – ning kromosoomide tasakaalustatud ehituslikke muutusi. Loote kromosoomianalüüsiks on vajalik loote materjal, mida saadakse koorionibiopsia või amniotsenteesi abil.

Loote klassikalise sünnieelse kromosoomianalüüsi näidustused:

1. Positiivne sõeluuringuvastus (I või II trimestril).
2. Varem peres diagnoositud (eelmise raseduse ajal, sünni järel) kromosoomhaigus.
3. Üks vanematest kannab näiliselt tasakaalustatud kromosoomide ehituslikku muutust (balansseeritud translokatsioon).

Tööprotokoll

1. Selgitada protseduuri, loote kromosoomiuuringu eesmärgi, uuringu võimalusi ja piiranguid ning alternatiivsed uuringud.
2. Võtta kirjalik nõusolek või keeldumine.
3. Analüüsitava materjali saamiseks on vaja teha invasiivne protseduur: koorionibiopsia või amniotentes.
4. Tulemus (2–3 nädala pärast) ja uuringujärgne nõustamine:
 - a. Lootel on kromosoomhaigus, mis on tuvastatav klassikalisel kromosoomianalüüsil – vajalik on nõustamine, näidustatud on geneetiku konsultatsioon.
 - b. Loote kariotüüp on normaalne – vajalik on naistearsti poolt anamneesi üle vaatamine ja hinnata, kas lisauuringud on vajalikud.

2.3.2. SUBMIKROSKOOPILINE KROMOSOOMIANALÜÜS

Submikroskoopiline kromosoomianalüüs (SKA) võimaldab DNA-tasandil tuvastada muutusi nii kogu kromosoomide kui ka väiksemate kromosoomilõikude arvus (deletsioonid ja duplikatsioonid). Tihtipeale põhjustavad sellised muutused kaasasündinuid väärarendeid, arengupeatust, neuroloogilisi ja psühhiaatrilisi haigusi. Võrreldes kasutatava klassikalise kromosoomianalüüsiga on SKA lahutusvõime palju suurem (vähemalt 10–20 korda), kuid samas ei ole võimalik tuvastada balansseeritud translokatsioone.

Kirjanduse alusel on tõenäosus UH-uuringul diagnoositud arengurikke etioloogia tuvastamiseks SKA-l lisaks klassikalisel kromosoomianalüüsil leitavate kromosoomide arvulistele muutustele 3–10%, kuid samas ilmneb ebaselge tähendusega leide 2–12%-l (1–5). Samuti sõltub avastamismäär UH-uuringul diagnoositud arengurikke iseloomust (6). NT suurenemisel üle 3,5 mm on tõenäosus tuvastada SKA-l kromosoomide arvulised muutused 28%, haigusseoselised submikroskoopilised muutused 12%, ebaselge tähendusega leiud 3% (7).

Ajavahemikul 2009–2012 analüüsiti TÜ Kliinikumi geneetikakeskuses 60 loote DNA proovi, milles klassikalise kromosoomianalüüsiga ei tuvastatud kõrvalekaldeid. Muutusi, mille kohta anti tagasiside arstile, tuvastati kaheksal juhul (13%). Neist tõeliselt patogeenseks osutusid aga kaks (3% kõikidest uuritutest), ülejäänud olid ebaselge tähendusega leiud. Seega on SKA tulemuste tõlgendamine selle analüüsi kõige kriitilisem etapp ja seda eriti sünnieelse diagnostika puhul, mil loote fenotüübi andmed on minimaalsed (8).

Loote submikroskoopiliseks kromosoomianalüüsiks on vajalik loote materjal, mida saadakse koorionibiopsia või amniotsenteesi abil. Lisaks on vaja uuritavat materjali testida võimaliku kontaminatsiooni suhtes ema DNAGA (selleks on vaja võtta ema vereanalüüs kontaminatsiooni määramiseks).

Loote submikroskoopilise kromosoomianalüüsi näidustused:

1. UH-uuringul on diagnoositud loote arengurike, sagedasemad trisoomiad on eelnevalt klassikalise kromosoomianalüüsiga välistatud. Klassikalise kromosoomianalüüsi saatelehele on sellisel juhul vajalik teha märge, et normaalse tulemuse korral jätkataks edasi submikroskoopilise kromosoomianalüüsiga.
2. Peres on varem tuvastatud (vanemal, õel või vennal, eelmise raseduse ajal lootel) haigusseoseline submikroskoopiline muutus kromosoomides.
3. Klassikalisel kromosoomianalüüsil on leitud *de novo* balansseeritud translokatsioon.
4. NT on 3,5 mm ja suurem, sagedasemad trisoomiad on eelnevalt välistatud.

Tööprotokoll

1. Selgitada protseduuri, uuringu eesmärgi, uuringu võimalusi ja piiranguid ning alternatiivseid uuringuid.
2. Võtta kirjalik nõusolek või keeldumine.
3. Analüüsitava materjali saamiseks on vajalik invasiivne protseduur: koorionibiopsia või amniotsentees.
4. Vaja on võtta rasedalt veri (EDTA-katsutisse) rakkude võimaliku kontaminatsiooni analüüsiks.
5. Tulemus ja uuringujärgne nõustamine:
 - a. Lootel ei tuvastata kromosoomide koopiaarvu muutusi, mida oleks võimalik seostada kliiniliste probleemidega – vajalik on nõustamine.
 - b. Lootel tuvastatakse varem kirjeldatud kromosoomide koopiaarvu muutus, mida on võimalik seostada kliiniliste probleemidega – vajalik on nõustamine, näidustatud on geneetiku konsultatsioon naisele.
 - c. Lootel tuvastatakse kromosoomide koopiaarvu muutus, mida ei ole võimalik seostada kliiniliste probleemidega – vajalik on nõustamine, näidustatud on geneetiku konsultatsioon.
 - d. Lootel tuvastatakse ebaselge tähendusega muutus – vajalik on nõustamine, näidustatud on geneetiku konsultatsioon.

2.3.3. FISH-ANALÜÜS

FISH (*fluorescence in situ hybridization*) analüüs on kindla kromosoomipiirkonna uurimine fluorestsentsmärgiste abil. Seda meetodit on võimalik kasutada interfaasi ja metafaasi kromosoomidel.

Interfaasi FISH-analüüsi kasutatakse sünnieelse diagnostika kiirmeetodina, millega on võimalik diagnoosida 13, 18, 21, X ja Y kromosoomi arvu anomaaliaid. Kordusriski hindamiseks leiub korral ning teiste arvuliste ja struktuursete kromosoomianomaaliatega välistamiseks on vaja jätkata klassikalise kromosoomianalüüsiga.

Näidustus interfaasi FISH-uuringuks:

1. I trimestri sõeluuringul riskihinnang trisoomiate suhtes 1 : 10 või suurem.
2. Raseduse kestus invasiivse protseduuri hetkel 20 nädalat ja enam.

Metafaasi FISH-analüüsi kasutatakse täiendava ja täpsustava uurimismeetodina karüotüübi analüüsil. Metafaasi FISH-analüüsi abil on võimalik kindlaks teha konkreetseid mikrodeletsioone ning -duplikatsioone. Sünni eel kasutatakse kõige sagedamini regioonide 22q11.2 ja 22q13.3 analüüse. Vastuse saab reeglina 1–2 päeva jooksul pärast klassikalise kromosoomianalüüsi vastust.

Näidustus metafaasi FISH analüüsiks sünni eel:

kahtlus kindla mikrodeletsiooni või duplikatsiooni sündroomi suhtes.

2.3.4. GEENHAIGUSTE SÜNNIEELNE DIAGNOOSIMINE

Sünnieelset diagnostikat kindla geneetilise haiguse suhtes on võimalik rasedale pakkuda, kui peres esineva haiguse põhjus on kinnitatud DNA diagnostika alusel. Sünnieelse geendiagnostika planeerimiseks on vaja suunata rase geneetiku konsultatsioonile raseduse planeerimisel või kohe, kui rasedus on kinnitatud.

Kasutatud kirjandus:

1. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenat Diagn.* 2012 Oct;32(10):976-85. PubMed PMID: 22865506. Pubmed Central PMCID: 3491694.
2. D'Amours G, Kibar Z, Mathonnet G, Fetni R, Tihy F, Desilets V, et al. Whole-genome array CGH identifies pathogenic copy number variations in fetuses with major malformations and a normal karyotype. *Clin Genet.* 2012 Feb;81(2):128-41. PubMed PMID: 21496010.
3. Srebniak M, Boter M, Oudesluijs G, Joosten M, Govaerts L, Van Opstal D, et al. Application of SNP array for rapid prenatal diagnosis: implementation, genetic counselling and diagnostic flow. *European journal of human genetics : EJHG.* 2011 Dec;19(12):1230-7. PubMed PMID: 21694736. Pubmed Central PMCID: 3230359.
4. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jun;41(6):610-20. PubMed PMID: 23512800.
5. de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, Van Opstal D, Galjaard RJ, Go AT. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Feb;43(2):139-46. PubMed PMID: 23897843.

6. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, Grobman WA, Wapner RJ. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):83-90. PubMed PMID: 24901266. Pubmed Central PMCID: 4111105.
7. Lund IC, Christensen R, Petersen OB, Vogel I, Vestergaard EM. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jan;45(1):95-100. PubMed PMID: 25393210.
8. Zilina O, Teek R, Tammur P, Kuuse K, Yakoreva M, Vaidla E, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test: Estonian experience. *Molecular genetics & genomic medicine.* 2014 Mar;2(2):166-75. PubMed PMID: 24689080. Pubmed Central PMCID: 3960059.

2.4. SÕELUURINGUTE ERIPÄRA MITMIKUTE KORRAL

Kaksikraseduse loodete kromosoomhaiguste riski ja selle, kas mõlemal lootel on kromosoomianomaalia või mitte, määrab loodete sügootsus. Kaksikud võivad olla monosügootsed (ühemunaraku- ehk identsed kaksikud) või disügootsed (erimunaraku- ehk mitteidentsed kaksikud). Kuna loodete sügootsust ei saa ilma invasiivse protseduurita otseselt hinnata, saab kaudse viite loodete sügootsuse kohta, hinnates UH-uuringul korjaalsust.

Monokoriaalsed kaksikrasedused on eranditult alati monosügootsed. Enamik (90%) dikoriaalsetest kaksikrasedustest on disügootsed. 10% dikoriaalsetest rasedustest on monosügootsed, pärinedes algselt ühest munarakust ja jagunedes 3 esimese viljastumisjärgse päeva jooksul kaheks eraldi arenevaks organismiks.

Monokoriaalse (eeldatavalt monosügootse) kaksikraseduse korral on kromosoomide arvuanomaalia esinemise tõenäosus sama, mis sama vanusega üksikrasedusega naisel. Dikoriaalse raseduse (eeldatavalt disügootse) korral määrab ema vanus sarnaselt üksikrasedusega mõlema loote kromosoomhaiguse riski ja seega võimalus, et vähemalt ühel lootel on kromosoomianomaalia, on kaks korda suurem kui üksikraseduse korral (1, 2).

NT jaotus ei erine mitmikraseduse korral üksikraseduse loodete mõõtudest ja NT on lootespetsiifiline. Dikoriaalse raseduse korral annab NT mõõtmine viite, millisel lootel on suurenenud risk trisoomia esinemise suhtes ja summaarne raseduse risk on mõlemal lootel esineva riski summa. Monokoriaalse kaksikraseduse korral mõõdetakse mõlema loote NT, ja kasutades NT mõõtude keskmist, leitakse raseduse summaarne risk kromosoomhaiguse esinemise suhtes. Monokoriaalse kaksikraseduse korral võib kaksikutevaheline NT mõõtude erinevus olla transfusioonisündroomi (TTTS, *twin-to-twin transfusion syndrome*) varaseks väljenduseks (3).

Ema seerumimarkerite tõlgendamine on kaksikraseduse korral keerulisem, kuna seerumimarkerid ei ole loote suhtes spetsiifilised ja mõlemad looted määravad seerumimarkerite summaarse taseme (4).

Kaksikraseduse puhul on trisoomiate sõeluuringuks näidustatud I trimestri kombineeritud sõeltest. Monokoriaalse kaksikraseduse korral saab nii kalkuleerida raseduse spetsiifilist riski ja dikoriaalse kaksikrasedusega saab arvutada loote spetsiifilist riski

kromosoomiarvu muutusega laste sünniks (5). Monokoriaalse kaksikraseduse korral on kromosoomhaiguse sünnieelne diagnostika näidustatud riski juures, mis on suurem või võrdne 1 : 200, ja dikoriaalse kaksikraseduse korral, kui kummagi loote individuaalne risk on suurem või võrdne 1 : 100. Aastal 2014 läbiviidud I trimestri kombineeritud sõeluuringu süstemaatiline analüüs näitas, et dikoriaalse kaksikraseduse korral on trisoomiate avastamismäär 86% ja monokoriaalse kaksikraseduse korral 87% ning valepositiivsuse määr 5,4% (6).

Kaksikraseduse korral on uuritud ka täiendavate markerite lisamist I trimestri kombineeritud sõeluuringu protokollis. On leitud, et lisamarkerite (nt venoosjuha verevool) kasutamisel suureneks dikoriaalse kaksikraseduse korral väheselt trisoomiate avastamise määr, aga monokoriaalse kaksikraseduse korral jääks see näitaja samaks. Kuna lisamarkerite määramine võib olla tehniliselt raske ja ajamahukas, ei ole nende rakendamine kaksikraseduse UH-uuringutes rutiinselt vajalik (7).

Teise trimestri seerumisõeluuringul põhinev trisoomiate riskihinnang on aktsepteeritav rasedatel, kes pöörduvad arsti, ämmaemanda või pereõe vastuvõtule esimest korda raseduse suurus üle 14 nädala või kellel on muul põhjusel jäänud I trimestri kombineeritud sõeluuring tegemata (5).

NIPT ja kaksikrasedus. Testimine trisoomia 21, 13 ja 18 suhtes on kommertsiaalselt võimalik, kuigi valideeritud andmeid on avaldatud vähem kui üksikraseduste kohta. Testimisel on võrreldes üksikrasedustega trisoomiate avastamise määr väiksem ja testi ebaõnnestumise tõenäosus suurem. Rakuvaba loote DNA testi alusel ei ole võimalik kindlaks teha, kummal lootel esineb kromosoomhaigus. ja see tuleb positiivse NIPT korral tuvastada invasiivse protseduuri käigus (8, 9).

Kolmikraseduste kromosoomhaiguste riskihinnang antakse UH-uuringul mõõdetava NT alusel, mis on kasutatav riskihinnangus koos naise vanusega. Seerumisõeluuring ei ole kolmikute puhul rakendatav (5). Enamaid mitmikuid kui kaksikud ei ole võimalik ka loote rakuvaba DNAGA testida (8, 9).

Kasutatud kirjandus:

1. Odibo AO, Lawrence-Cleary K, Macones GA. Screening for aneuploidy in twin and higher-order multiples: is first-trimester nuchal translucency the solution? *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:609-14.
2. Gagnon A, Audibert F. Prenatal screening and diagnosis of aneuploidy in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Feb;28(2):285-94.
3. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod*. 2000;15(9):2008-10.
4. Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2008;28:49-52.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011; CG129 [päring 01.09.2015]. Kättesaadav: <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG129>

6. Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014; 34:1077.
7. Prants P, Rodriguez I, Comas C, Puerto B. Analysis of three different strategies in prenatal screening for Down's syndrome in twin pregnancies. *J Matern Fetal Med*, 2013; 26(14):1404-09.
8. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, et al. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:204–11.
9. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H, Willems PJ, Jani JC. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 61–66.

3. LOOTE ULTRAHELIIUURINGUD

Eestis on kujunenud olukord, kus suurele osale rasedatest tehakse raseduse jooksul 3–4 ultraheliuuringut:

- varasraseduse ultraheliuuring,
- I trimestri ultrahelisõeluuring,
- II trimestri ultrahelisõeluuring,
- III trimestri ultraheliuuring näidustuse korral (vt raseduse jälgimise juhend).

Nende uuringute näidustusi ja sisu ei ole varem täpsemalt kirjeldatud.

3.1. ULTRAHELI OHUTUS

Toetudes tänapäeval kättesaadavale infole, ei ole reaalses töötava ultraheli kasutamine loote uuringuks vastunäidustatud. Loote kahjustamine on teoreetiliselt võimalik raseduse I trimestril, kui vaginaalse anduri pinnal tekib uuringu ajal soojus. Pulss- ja värvidopleri puhul kasutatakse kõrgemat heliintensiivsust, kuid embrüonaalses perioodis on nende uuringumooduste kasutamine harva näidustatud.

Uuringu kestust ei tohi põhjuseta pikendada, samuti tuleb kasutada aparatuuri võimalikku väikseimat võimsust (*ALARA*-printsip – *as low as reasonably achievable*) diagnostilise info saamiseks.

Piirduda tuleb meditsiiniliselt näidustatud uuringutega ja perekonna soovil loote piltide tegemiseks ei tohi ultraheli kasutada.

3.2. NÕUDED APARATUURILE

- Reaalses töötav UH-aparaat, mis sisaldab loote mõõtmiseks vajalikke programme.
- Transabdominaalne andur sagedusega vähemalt 3–5 MHz.
- Transvaginaalne andur.
- Soovitav kaadrite suurema sagedusega programm loote südame uuringuks.
- Akustilise võimsuse reguleerimise võimalus, vastavate näitajate olemasolu monitoril.
- Elektrooniline mõõtmissüsteem.
- Andmete (kujutiste) salvestamise või printimise võimalus.
- Aparatuuri regulaarne hooldus.

3.3. NÕUDED UURINGU TEOSTAJALE

Varasraseduse uuringu teeb ämmaemand või naistearst. Vajalik koostöö on ette nähtud erialase väljaõppe raames.

Raseduse I ja II trimestri UH-uuringu teeb vastava koolituse saanud naistearst, radioloog või ämmaemand. Piisava kogemuse omandamiseks ja säilitamiseks on soovitatav teha vähemalt 100 uuringut aastas.

Selleks et NT mõõtmise tulemust ning kromosoomhaiguste lisamarkerite hindamist raseduse I trimestri UH-uuringul saaks arvestada kromosoomhaiguste riski hindamise sõeluuringuprogrammis, peab uuringu tegijal olema FMFi sertifikaat iga markeri kohta eraldi.

Sertifitseeritud teostajate nimekiri on kättesaadav <https://fetalmedicine.org/certificates-of-competence>.

3.4. UURINGU DOKUMENTEERIMINE

Uuringu protokoll vormistatakse elektroonselt või paberil. UH-uuringul saadud kujutisel peab olema nähtav patsiendi nimi või isikukood, uuringu tegemise kuupäev ja uuringu teinud meditsiinasutuse nimi.

I ja II trimestri uuringul tuleb standardile vastavad kujutised loote anatoomilisest ehitusest säilitada elektroonselt UH-aparaadi mälus või haigla infosüsteemis. **Elektroonselt tuleb salvestada ka NT ja kõigi teiste lisamarkerite näitajad.**

Infot loote südame ehituse kohta on soovitatav säilitada videoklippidena.

3.5. VARASRASEDUSE ULTRAHELIDIAGNOSTIKA. PEETUNUD RASEDUSE DIAGNOOSIMISE KRITERIUMID RASEDUSE 1. TRIMESTRIL

Normaalselt areneva raseduse korral on transvaginaalsel ultraheliuuringul võimalik kirjeldada tüüpilist raseduse kulgu. Umbes viiendal rasedusnädalal on nähtav lootemuna, mis kujutab endast väikest ümarat selgelt piirdunud vedelikukogumit hüperehhogeense emaka limaskestast (detsiidua) taustal. Rebukott on ümar 3–5 mm läbimõõduga struktuur lootemuna sees, mis muutub nähtavaks, kui rasedus on kestnud umbes 5 ½ nädalat. Embrüo on nähtav rebukoti kõrval, kui raseduse kestus on 6 nädalat, samuti embrüo südametegevus.

Individuaalne erinevus nimetatud aegades võib olla $\pm 1/2$ nädalat, kõrvalekalded sellisest kulust võivad viidata raseduse peetumisele.

Sagedasemad kriteeriumid, mida kasutatakse peetunud raseduse diagnoosimiseks on südametegevuse puudumine kindla pikkusega embrüol, embrüo puudumine kindla suuruseni kasvanud lootemunas ja kindlal ajavahemikul kirjeldatavad muutused (lootemuna kasvamine, embrüo südametegevuse nähtavaks muutumine) (tabel 2).

Lootemuna mõõt raseduse peetumise kriteeriumina

Raseduse kestuse hindamiseks mõõdetakse lootemuna (ainult hüpoehhogeenne ala) 3 ristavas tasapinnas ning arvutatakse saadud mõõtude keskmine väärtus. Raseduse edenedes suureneb lootemuna keskmine mõõt 1 mm päevas.

Kui embrüo koos südametegevusega ei ole nähtav lootemunas, mille keskmine läbimõõt on ≥ 25 mm, on tegemist peetunud rasedusega; kui embrüo koos südametegevusega ei ole nähtav lootemunas, mille keskmine läbimõõt on 16–24 mm, on tõenäosus raseduse peetumisele suur, kuid lõpliku otsuse tegemiseks on vajalik kordusuuring.

Embrüo pikkus (CRL) raseduse peetumise kriteeriumina

Kui embrüo pikkus (CRL) on ≥ 7 mm ning embrüo südametegevus ei visualiseeru, on tegemist raseduse peetumisega (spetsiifilisus ja positiivne ennustav väärtus 100%). Tavaliselt on embrüo südametegevus nähtav kohe tema visualiseerimisel, seega on südametegevuse puudumise korral embrüol pikkusega < 7 mm kahtlus raseduse peetumise suhtes ning vajalik on kordusuuring.

Ajategur

Mitte kõigi peetunud raseduste korral ei kasva lootemuna keskmine läbimõõt 25 mm-ni ega embrüo pikkus 7 mm-ni, seega on vaja lisakriteeriume peetunud raseduse diagnoosimiseks. Kõige kasulikum kriteerium sellisel juhul on embrüo mittevisualiseerumine teatud aja möödudes. Raseduse peetumise diagnoosimine lootemuna keskmise läbimõõdu või embrüo pikkuse ebapiisava kasvu alusel ei ole osutunud õigeks.

Kui esmasel uuringul on nähtav lootemuna ilma rebukotita, siis peetunud rasedust saab diagnoosida juhul, kui ≥ 2 nädala möödumisel tehtud uuringul puudub embrüo koos südametegevusega. Kui rebukott on esmasel uuringul nähtav, siis on peetunud raseduse diagnoos kindel, kui ≥ 11 päeva möödumisel tehtud uuringul puudub embrüo südametegevus.

Tabel 2. Peetunud rasedusele või selle kahtlusele viitavad tunnused

Peetunud raseduse kriteeriumid transvaginaalsel UH-uuringul	Peetunud raseduse kahtlusele viitavad tunnused transvaginaalsel UH-uuringul (peetumise kinnitamiseks tehakse kordusuuring 7–10 päeva möödumisel)
- CRL ≥ 7 mm, embrüo südametegevus puudub - Lootemuna keskmine läbimõõt ≥ 25 mm, embrüo südametegevus puudub - Embrüo südametegevuse puudumine ≥ 2 nädalat pärast esmast uuringut, kus oli näha lootemuna ilma rebukotita - Embrüo südametegevuse puudumine ≥ 11 päeva pärast esmast uuringut, kus oli nähtav lootemuna koos rebukotiga	- CRL < 7 mm, embrüo südametegevus puudub - Lootemuna keskmine läbimõõt 16–24 mm, embrüo südametegevus puudub - Embrüo südametegevuse puudumine 7–13 päeva pärast esmast uuringut, kus oli nähtav lootemuna ilma rebukotita - Embrüo südametegevuse puudumine 7–10 päeva pärast esmast uuringut, kus oli nähtav lootemuna koos rebukotiga - Embrüo puudumine, kui viimase menstruatsiooni 1. päevast on möödunud > 6 nädala - Tühi amnion (amnion ilma embrüota)

	nähtav rebukoti kõrval) - Suur rebukott (> 7 mm) - Väike lootemuna võrreldes embrüoga (vahe lootemuna keskmise läbimõõdu ja CRL vahel on < 5 mm)
--	--

3.6. I TRIMESTRI ULTRAHELISÕELUURING

3.6.1. I TRIMESTRI UHLTRAHELISÕELUURINGU EESMÄRGID JA LÄBIVIIMINE

I trimestri ultraheliuuringu eesmärgid on viimase 20 aasta jooksul drastiliselt muutunud. Raseduse suuruse lihtsast täpsustamisest ultraheli abil on nüüdseks I trimestri uuringust saanud raseduse esimene struktureeritud looteuuring.

I trimestri ultraheliuuringu põhieesmärgid on (1) järgmised:

- gestatsiooniea täpsustamine ja kinnitamine,
- kromosoomhaiguste sõeluuring (NT ja teised markerid),
- põhiliste anatoomiliste struktuuride kirjeldamine ja arengurikete tuvastamine,
- mitmikraseduse korral koriaalsuse ja amniaalsuse täpsustamine.

Juba 15 aastat tagasi ilmusid esimesed publikatsioonid, kus kirjeldati loote edukat anatoomilist uuringut 12. rasedusnädalal (2–4). Nüüdseks on välja antud mitmeid juhendeid, kus on käsitletud süstemaatilist I trimestri UH-uuringu läbiviimist, millest olulisemal kohal on ISUOG (*International Society of Ultrasound in obstetrics and gynecology*) 2011. aasta juhend (1).

Arengurikete avastamise määra I trimestri uuringu ajal on analüüsinud mitmed autorid. Avastamismäärade suur varieeruvus on tingitud mitmetest teguritest ja jääb vahemikku 10–55% (5–8). Põhilisteks mõjuteguriteks on kogemus, vastava aparatuuri olemasolu ja struktureeritud protokollide olemasolu keskuses.

Oluline ei ole mõista mitte ainult varajase sõeluuringu võimalusi, vaid tunda ka selle piiranguid. On olemas arengurikked, mida on võimalik peaaegu alati diagnoosida esimese trimestri uuringu ajal (anentsefaalia, gastroskiis, omfalotseele), kuid mitmed arenguanomaaliad muutuvad nähtavaks alates teisest (teatud südamerikked, aju struktuursed anomaaliad) ja mõned ainult kolmandast trimestrist (mikrotsefaalia, aju arengu anomaaliad).

Siinkohal tuleb toonitada uuringueelse nõustamise tähtsust. Rasedale tuleb selgitada, et uuringu tulemusena võidakse tuvastada nii struktuurselt normaalne loode kui ka raske arengurikkega loode. Rasedale tuleb selgitada uuringu piiranguid, et arengurikete 100% avastamist ei saa lubada.

3.6.2. I TRIMESTRI ULTRAHELIIUURINGU TÖÖPROTOKOLL

Esimese trimestri ultraheliuuring tehakse eelistatult abdominaalselt, kuid arengurikke kahtluse korral või tehniliste raskuste korral võib kasutada ka transvaginaalset teed (1).

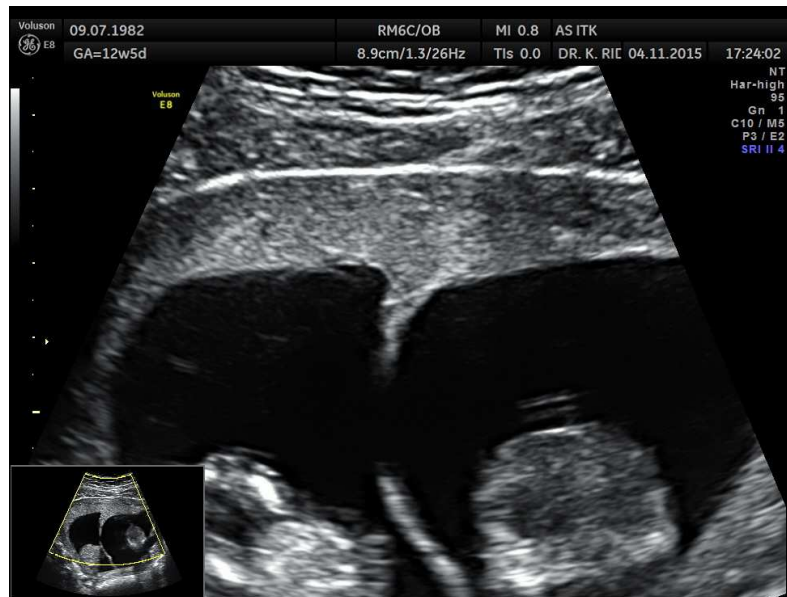
Struktureeritud protokoll peaks olema kinnitatud igas asutuses ja sisaldama põhiliste loote elundisüsteemide kirjeldamist, mida peab nägema I trimestril (1, 5, 6, 8).

Soovituslik uuringuprotokoll:

1. CRLi (*crown-rump length*) mõõtmine, lähtudes kehtivast standardist (ISUOG 2011) (1).
 - a. CRLi võib mõõta nii abdominaalse kui ka transvaginaalse anduriga.
 - b. Keskagitaalne läbilõige peab olema saavutatud ja loode suurendatud nii, et ta hõlmab suurema osa ekraanist. Loode peab olema mõõdetud nn neutraalses positsioonis.
 - c. Loote pealagi (*crown*) ja lootekeha alumine punkt (*rump*) peaksid olema selgelt määratavad.
 - d. Vältida lisastruktuuride, nt rebukoti arvamist mõõdetava hulka.



2. Mitmikraseduse korral koriaalsuse ja amniaalsuse kinnitamine: λ - või T-tunnuste visualiseerimine:
 - a. Dikoriaalse mitmikraseduse korral on igal lootel oma platsenta. Loodetevaheline membraan koosneb I trimestris nii kahest amnionikihist kui ka kahest koorionikihist. UH-uuringul on võimalik visualiseerida kolmnurkne koorioni projektsioon lootekestade ühinemiskohal platsenta peal ehk λ -tunnus.



- b. Monokoriaalse mitmikraseduse korral jagavad looted ühte platsentat. Loodetevaheline membraan koosneb ainult kahest amnionikihist ning on oluliselt õhem kui dikoriaalse raseduse korral. Lootekestade ühinemiskohal platsenta peal ei ole võimalik koorioni visualiseerida. Visualiseerub amnionikiht, mis on perpendikulaarne platsenta suhtes, ehk T-tunnus.



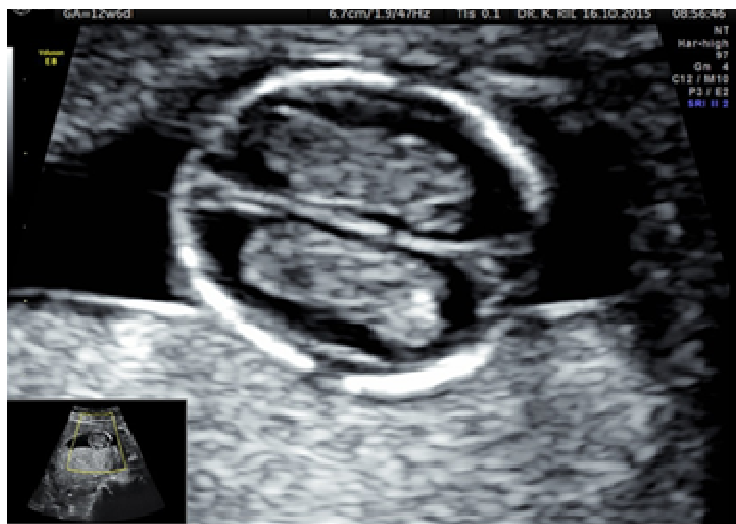
3. Loote elundisüsteemid:

- a. Kolju, aju areng ja näostruktuurid (joonis A):
- Transversaalne läbilõige: visualiseeritakse aju keskjoon, soonepõimikute tüüpiline struktuur, kolju tavapärane ovaalne kuju.

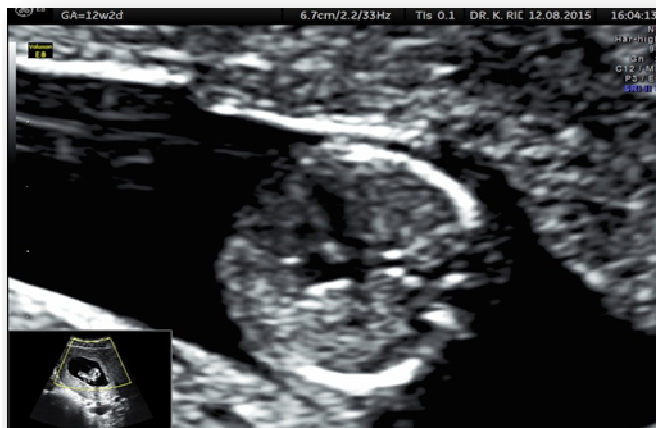
- ii. Sagitaalne läbilõige: dientsefalon, loote näoprofiil. Ninaluu olemasolu, NT (kui uuringu tegijal on olemas FMFi litsents). Täpsem kirjeldus on toodud NT-peatükis ja UH-uuringu markerite kirjelduses.
 - iii. Eraldi hinnatakse silmade olemasolu koos läätsedega, eelistatult transversaalselt, visualiseerides mõlemad silmad ühel ajal. Kui tehniliselt on võimalik, siis hinnata ülemist ja alumist lõualuud, huuli.
- b. Rindkere (joonised B/C)
- i. Transversaalne läbilõige: visualiseeritakse sümmeetrilised kopsud. Fikseeritakse süda keskjoonel, tipp vasakule, kinnitatakse neljakambrilise struktuuri olemasolu. Soovitav on mõõta ka südame löögisagedust, kuna see võib anda viiteid kromosoomhaiguste suhtes (loote tahhükardia). Rindkeres ei tohiks olla vedelikku, tsüstilisi ega soliidseid masse.
Värvidoppleri kasutamine rutiinse I trimestri uuringu ajal ei ole kohustuslik.
 - ii. Sagitaalne või koronaarne läbilõige: hinnatakse vahelihase terviklikkust nii paremal kui ka vasakul
- c. Loote kõht (joonised D/E/F/F2):
- i. Transversaalne läbilõige: magu ja kusepõis on hüpoehhogeensed struktuurid, mis peaks olema nähtavad alates 11. rasedusnädalast.
 - ii. Nabaväadi abdominaalset sisenemiskohta võib hinnata nii transversaalselt kui ka sagitaalselt lõigetes. Oluline on välistada kõhu eesseina defektid selles piirkonnas, kuna need on sageli seotud loote kromosoomhaigustega. Kui tehniliselt on võimalik, siis tuleb hinnata nabaarterite arvu. Parim viis selleks on kasutada värvidopplerit.
- d. Jäsemed ja luulised struktuurid (joonis G/H):
- i. Igas uuringus peaks kinnitama üla- ja alajäsemete olemasolu, nende kolm segmenti. Sõrmede ja varvaste lugemine ei ole I trimestri uuringu ajal kohustuslik, kuid kui tehniliselt on võimalik, võib seda teha.
- e. Loote sugu (joonis F2):
- i. Loote soo määramine I trimestris põhineb suguelundite kõbrukese kesksagitaalsel läbilõikel. Meetodi ebatäpsus ei luba kasutada seda kliinilisel eesmärgil. Loote soo määramine ei pea kuuluma I trimestri UH-uuringusse.
- f. Teised struktuurid:
- Platsenta lokaliseerimise määramine ja visuaalne kirjeldus peaks olema iga uuringu osa. Tuleb kirjeldada ebatavalised struktuurid sisemistes suguorganites (müoomid, tsüstilised struktuurid munasarjades jm).

Joonised: (tehtud dr. K. Ridnõi poolt)

Joonis A: loote kolju, nõi profiil, silmad

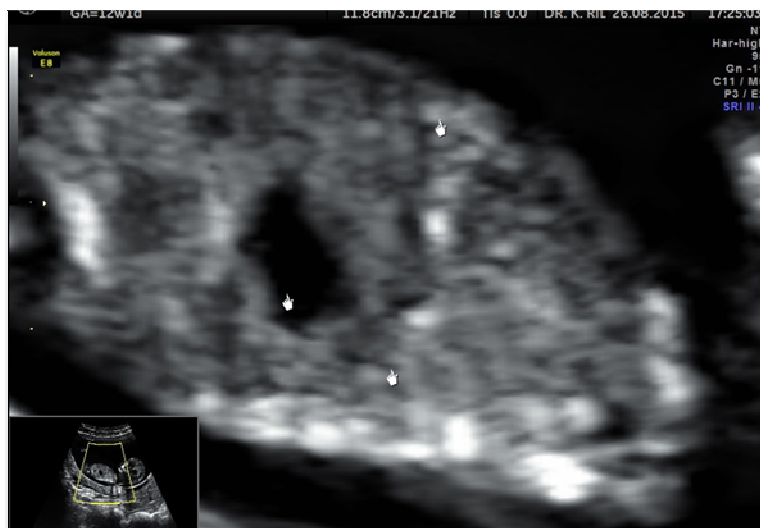


Joonised B: Loote rindkere

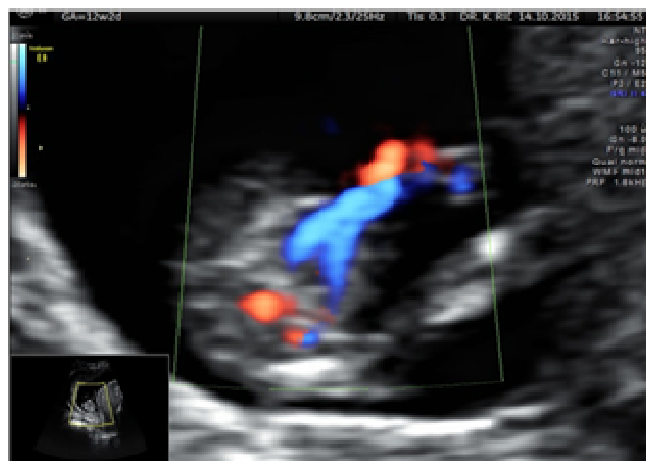


Joonis C: Loote vahelihas paremal ja vasakul

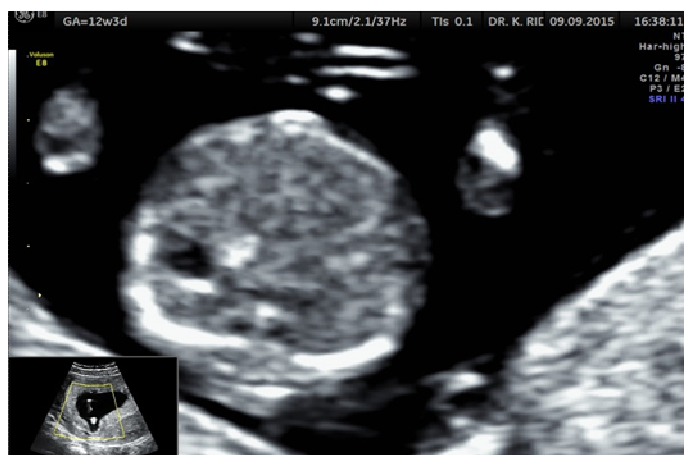




Joonis D Nabaväädi kinnituskoht kõhu eesseinas ja nabaväädi veresooned



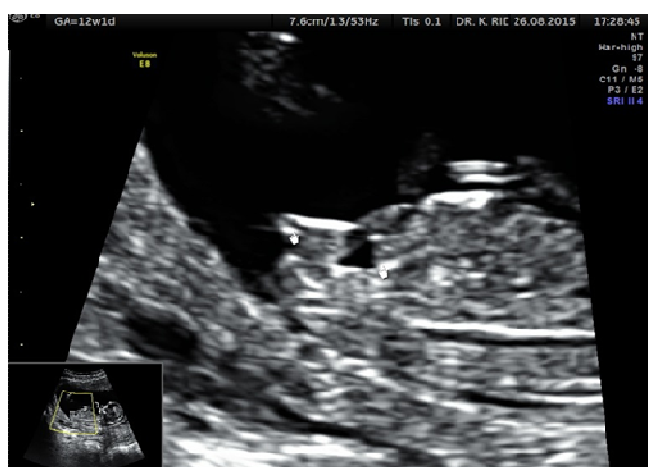
Joonis E: Loote magu ja kusepõis



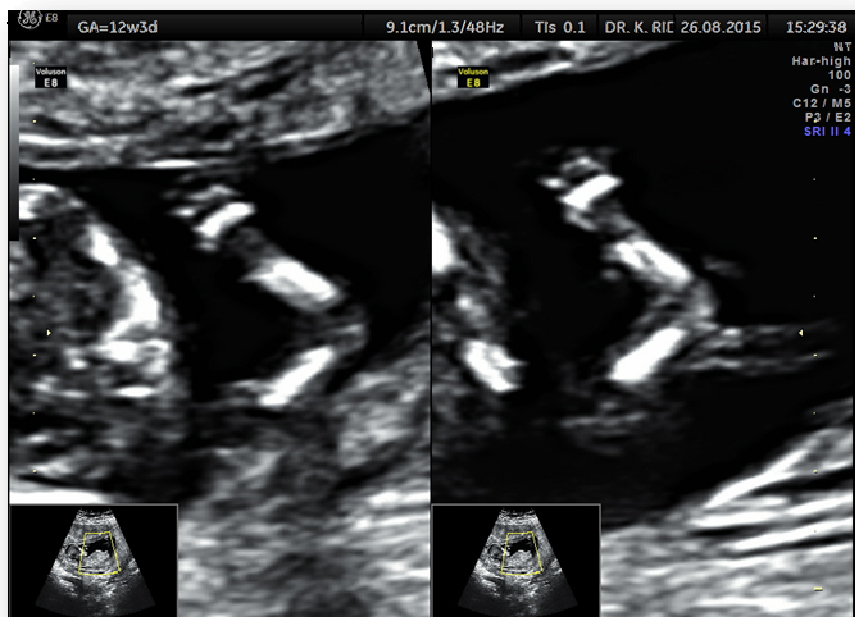
Joonis F: Loote kusepõis



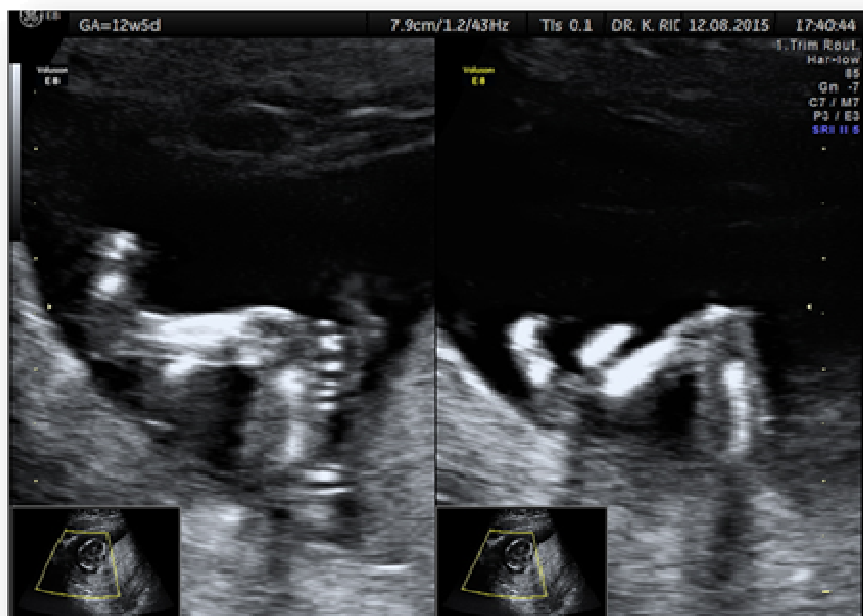
Joonis F2 loote sugukõbruke ja kusepõis



Joonis G Loote käed



Joonis H. Lootel jalad



Kasutatud kirjandus:

1. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Volume 41, Issue 1, January 2013, Pages: 102–113.
2. Achiron R, Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 186–191.
3. Economides DL, Braithwaite JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 53–57.
4. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11–14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1–4.
5. D. Iliescu, S. Tudorache, A. Comanescu, P. Antsaklis, S. Cotarcea, L. Novac, N. Cernea and A. Antsaklis. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Volume 42, Issue 3, September 2013, Pages: 300–309
6. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 90–102.
7. Cedergren M, Selbing A. 2006. Detection of fetal structural abnormalities by an 11–14-week ultrasound dating scan in an unselected Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85: 912–915.
8. M. Grande, M. Arigita, V. Borobio, J. M. Jimenez, S. Fernandez and A. Borrell. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Volume 39, Issue 2, February 2012, Pages: 157–163.

3.6.3. NT (nuchal translucency) MÕÕTMINE KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGU KONTEKSTIS

Kromosoomhaiguste riskikalkulatsiooni programmis võib kasutada ainult selliste UH-uuringu teostajate tulemusi, kellel on FMFi sertifikaat. Iga kromosoomhaiguse markeri jaoks (NT, ninaluu, verevoolu väärtused *ductus venosus*’es ja trikuspidaalklapil) peab olema eraldi litsents. Sertifitseeritud uuringuteostajate nimekiri on kättesaadav aadressil <https://fetalmedicine.org/certificates-of-competence>.

Loote NT on kõige efektiivsem UH-uuringu marker trisoomia 21 ja teiste kromosoomhaiguste avastamiseks. NT all mõistetakse vedelikukihti, mis on loote kuklapiirkonnas nähtav ja UH-uuringul mõõdetav raseduse suuruses 11⁺⁰ kuni 13⁺⁶ nädalat (CRL 45–84 mm). Seost suurenenud NT ja trisoomia 21 vahel on kirjeldatud juba 1992. aastal (8). Seevastu, kui NT mõõt on normi piires, väheneb ka trisoomia 21 esinemise vanusega seotud *a priori* risk.

Praeguseks on teada ka seos suurenenud NT ja teiste kromosoomianomaaliatega ning samuti suurte väärtustega, eelkõige südamerikete vahel (3). Seetõttu on suurenenud NT ($\geq 3,5$ mm) ja normaalse karüotüübi korral näidustatud loote ehk kardioograafia 20.–22. rasedusnädalal lisaks tavapärasele loote anatoomilise ehituse uuringule (4).

NT mõõtmine ja selle praktilised aspektid

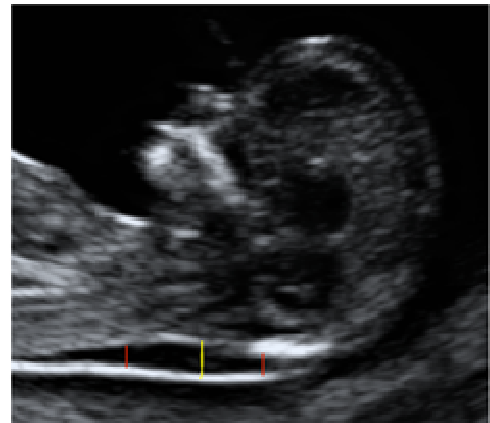
NT mõõtmiseks on parim aeg raseduse suuruses 11⁺⁰ kuni 13⁺⁶ nädalat (loote CRL 45–84 mm). Optimaalne on seda teha raseduse suuruses 12–13 nädalat, sest siis on sama uuringu

käigus võimalik usaldusväärselt teha ka loote anatoomilise ehituse esmane uuring. NT mõõtmine õnnestub enam kui 99%-l loodetest (2).

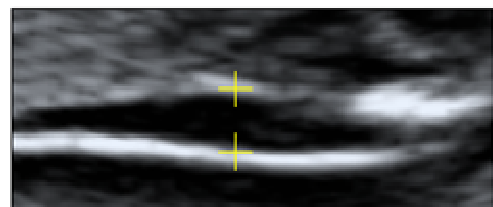
FMFi kriteeriumid NT mõõtmiseks (<https://fetalmedicine.org/nuchal-translucency-scan>)

- CRL 45–84 mm.
- Kujutise suurendamine – loote pea ja rindkere ülemine osa peavad hõlmama suurema osa ekraanist.
- Loote asend peab olema neutraalne, pea läbilõige kesksagitaaltasapinnas, lülisambaga ühel joonel. Kui loote pea on liiga sirutatud (kuklas), võib NT mõõt tulla tegelikust suurem, ning kui loote pea on liiga painutatud (lõug vastu rinda), võib NT mõõt tulla tegelikust väiksem.
- Tuleb eristada loote nahka ja amnioni.
- NT tuleb mõõta kõige laiemast kohast.
- NT mõõtmisel tuleb ristikesed paigutada vedelikukihti piiravate horisontaalsete joonte sisepiirile nii, et risti horisontaalne haru sulandub joonega ühte, mitte ei ole eristatav vedelikukihi sees. Kui vedelikukihti piiravad jooned on paksud, tuleb ristikesed paigutada joonte keskele.
- Uuringu vältel tuleb NTd mõõta rohkem kui üks kord ning arvesse võtta kõige suurem eeltoodud kriteeriumide järgi tehtud mõõtmise tulemus.
- Umbes 5%-l loodetest võib nabaväät kulgeda ümber kaela ning NT mõõt võib tulla tegelikust suurem. Sellisel juhul on NT mõõt nabaväädist ülal- ja allpool erinev ning arvesse tuleb võtta kahe mõõtmise keskmine.

NT – mõõtmine vedelikukihi kõige laiemast kohast



Ristikeste paigutamine vedelikukihti piiravate joonte sisepiirile



www.fetalmedicine.com

Kaustatud kirjandus:

1. Kagan K. O., Wright D., Baker A., Sahota D., Nicolaides K. H. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 618–624
2. Nicolaides K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Review. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7–15
3. Atzei A., Gajewska, K., Huggon, I.C., Allan, L., Nicolaides, K.H., Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 154-157
4. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1330-1335
5. Wright D., Kagan K. O., Molina F. S. Gazzoni A., Nicolaides K. H., A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 376–383
6. Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies. Joint SOGC – CCMG clinical practice guideline No. 261 (Replaces No. 187, February 2007)
7. Nicolaides K.H. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67
8. Nicolaides K.H., Azar G., Byrne D., Mansur C., Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304: 867-869

3.6.4. I TRIMESTRI SONOGRAAFILISED LISAMARKERID KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGUS

3.6.4.1. LOOTE NINALUU

Trisoomia 21 on seotud ninaluu hüpoplaasiaga nii postnataalselt kui ka prenataalselt. Lagdon Down kirjeldas 1866. aastal Downi sündroomiga lastel tüüpilist väikest nina. Uuringutes, kus on käsitletud aborteerunud Downi sündroomiga looteid, on ligikaudu pooltel juhtudel kirjeldatud ninaluude ossifikatsiooni puudumist või ninaluu hüpoplaasiat (1, 2).

Uuringute tulemusena on selgunud, et ninaluu puudumine avastatakse UH-uuringul 1–2%-l normaalse kariotüübiga loodetest. Trisoomia 21 korral on UH-uuringul kinnitatud ninaluu puudumine 60%-l loodetest, trisoomia 18 ja 13 puhul puudub ninaluu pooltel juhtudel (3, 4, 6).

Ninaluu olemasolu hindamine võib olla kaasatud I trimestri kombineeritud sõeltesti juurde kahel moel:

- ninaluu olemasolu hinnatakse kõigil loodetel;
- ninaluu olemasolu hinnatakse ainult vahepealse kombineeritud riskiga rühmas.
- **Käesolev juhend sätestab loote ninaluu hindamise kasutamist kromosoomhaiguste riskikalkulatsioonis ainult vahepealse kombineeritud riskihinnanguga rasedate rühmas (vt. tööprotokoll 1)**

FMF on välja töötanud reeglid, kuidas hinnata ninaluu I trimestri uuringu ajal:

- **Loote CRL 45,0–84,0 mm.**
- **Lootepea ja ülemine osa rindkerest peavad olema suurendatud nii, et need hõlmavad tervet pilti.**
- **Lootepea kesksagitaalne läbilõige peaks olema saavutatud:**
 - **visualiseerub ehhogeenne ninatipp;**
 - **ristkülikukujuline ülemine lõualuu ja kõva suulagi anterioorselt;**
 - **lābipaistev keskaju (dientsefalon) posterioorselt;**
 - **lābipaistev kukla membraan inferioorselt ning**
 - **deviatsioon õigest läbilõikest tekitab olukorra, kus ninaots ei visualiseeru või visualiseerub ehhogeenne ülemise lõualuu *processus zygomaticus*.**
- **Ultraheliandurit peaks hoidma paralleelselt loote ninaga ning kergete kaldliigutustega ühest küljest teisele küljele visualiseeritakse ninaluu, mida peaks nägema eraldi ninanahast.**
- **Ninaluu ehhogeensus peaks olema kõrgem ninanaha omast, mis paikneb ninaluust kõrgemal. Lähtudes sellest, peaks ninaluu hindamise korrektne vaade sisaldama 3 punkti või joont. Proksimaalselt loote otsmiku suhtes on 2 horisontaalset paralleelset joont, mis meenutavad võrdusmärki: need on ehhogeenne ninaluu ja nahajoon, mis on ninaluust kõrgemal ja väiksema ehhogeensusega. 3. joon, mis on diastaalsemal ja kõrgemal ning ühendatud nahajoonega, kuid on ehhogeensem, on ninaots.**
- **Juhul kui ninaluu visualiseerub peenjoonena, mis on ninanahaga sama või vähem ehhogeenne, ei ole ninaluu luustunud ning sellisel juhul klassifitseeritakse seda kui ninaluu puudumist.**

Ninaluu hinnangu võib lisada riskikalkulatsiooni vaid juhul, kui uuringuspetsialistil on olemas FMFi litsents. Vastav nimekiri on avalik ning seda saab FMFi koduleheküljelt <https://fetalmedicine.org/map/certified/NB> vaadata. Minimaalne uuringute arv ninaluu hindamise pädevuse saavutamiseks on keskmiselt 80 (5). Litsentsi peab uuendama igaaastaselt.

Ninaluu hinnangu lisamine I trimestri kromosoomhaiguste riskikalkulatsiooni vähendab valepositiivsete uuringute hulka ja mõõdukalt suurendab trisoomiate, eelkõige trisoomia 21 avastamise määra. Kõgriski fikseeritud piiri juures 1 : 100 on kombineeritud sõeltesti (ema vanus, loote südame löögisagedus, NT, fβ-hCG ja PAPP-A) korral Downi sündroomi avastamise määr 90% ja valepositiivsete vastuste hulk 4%. Ninaluu hinnangu lisamine kõigile juhtudele suurendab avastamismäära kuni 92% ja kahandab valepositiivsust kuni 2,9% (6).

Arvestades riskide jaotumist euploidsetel ja aneuploidsetel loodetel, on pakutud nn sõltuvussõelumise mudelit, kus ninaluu hindamist pakutakse ainult vahepealse riski rühmas. Selline strateegia lubab avastada 92,8% Downi sündroomiga loodetest valepositiivsuse määraga 2,4% (6).

Loote ninaluu olemasolu õige hindamine sõltub otseselt uuringuprotokolli täpsest järgimisest. Protokolli mittejärgimine või selle vale tõlgendamine võib põhjustada diagnostilisi vigu. Seega on mõistlik lisada ninaluu hindamine riskikalkulatsiooni vaid keskustes, kus on olemas sobiva ettevalmistusega spetsialistid, ning teha seda uuringut vahepealse kombineeritud riskiga rasedatele (7).

Kasutatud kirjandus:

1. Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22: 22 – 26.
2. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11 – 14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 27–30
3. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7
4. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-23
5. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:135-7
6. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:259-64
7. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6

3.6.4.2. TRIKUSPIDAALKLAPI VEREVOOL

Kolmikhõlmaline atrioventrikulaarne klapp ehk trikuspidaklapp asub parema koja ja vatsakese vahel, takistades oma tööga vere tagasivoolu kotta vatsakeste kokkutõmbe ajal ja lastes läbi verd kojast vatsakesse diastoli ajal.

Suurel osal südamerikkega loodetest (32,9–59%) on trikuspidaalne regurgitatsioon I trimestri UH-uuringu ajal olemas (1,2). Samamoodi on trikuspidaalne regurgitatsioon sage leid kromosoomhaigustega loodete seas I trimestri UH-uuringu ajal (2, 4).

Falcon jt (2006) uurisid prospektiivselt kõrgriskiga looteid enne koorionibiopsiat. Trikuspidaklapi regurgitatsioon oli leitud 67,5%-l Downi sündroomiga loodetest, 33%-l Edwardsi sündroomiga loodetest ja 4,4%-l euploidsetest loodetest.

Kagan jt (2009) uurisid prospektiivselt trikuspidaklapi verevoolu umbes 20 000 naisel I trimestri UH-sõeluuringu käigus. Uuring näitas, et trikuspidaalne regurgitatsioon esineb 0,9%-l euploidsetest loodetest, 55,7%-l Downi sündroomiga loodetest, 33,3%-l Edwardsi sündroomiga loodetest ja 30%-l Patau sündroomiga loodetest.

Trikuspidaalklapi verevoolu hindamine kromosoomhaiguste sõeltesti lisana kõigil rasedatel suurendab Downi sündroomi avastamise määra kuni 96%, kui fikseeritud valepositiivsuse määr on 3%. Sõltuvusskriiningu mudelis, kus kolmikhõlmalise klapi verevoolu hinnatakse ainult vahepealse riskiga loodetel, on Downi sündroomi avastamise määr 95,7% valepositiivsuse juures 2,4% (5)

Käesolev juhend sätestab kolmikhõlmalise klapi verevoolu hindamise kasutamist kromosoomhaiguste sõeluuringus ainult vahepealse kombineeritud riskiga rasedate rühmas (tööprotokoll 1).

FMF on välja töötanud protokollid, kuidas hinnata I trimestri UH-uuringu ajal trikuspidalklapi verevoolu (6):

1. CRL 45,0–84,0 mm.
2. Loote rindkere peab olema suurendatud nii, et see hõlmab suurema osa ekraanist.
3. Südame apikaalne vaade peaks olema saavutatud.
4. Doppleri värav laiusega 2,0 kuni 3,0 mm asetatakse nii, et see kataks tervet kolmikhõlmalist klappi. Insonatsiooninurk ei tohiks ületada 30 kraadi vatsakeste vaheseina suunast.
5. Salvestamise kiirus (*sweep speed*) peaks olema suur, et korraga analüüsida 3–6 voolukõverat.
6. Trikuspidalklapi regurgitatsiooni diagnoositakse juhul, kui regurgitatsiooni vool kestab rohkem kui pool süstolit ning voolukiirus ületab 60 cm/s. Aordi- ja kopsuarteriklapid võivad anda I trimestri raseduse korral voolukiiruseks maksimaalselt 50 cm/s.
7. Verevoolu hinnatakse vähemalt kolm korda, et hinnata tervet klappi suurema täpsusega, kuna n-ö lekkida võib nii üks kui ka mitu klapihõlma.

Trikuspidaalklapi verevoolu hindamine kromosoomhaiguste sõeltesti lisana kõigil rasedatel suurendab Downi sündroomi avastamise määra kuni 96%, kui fikseeritud valepositiivsuse määr on 3%. Sõltuvusskriiningu mudelis, kus kolmikhõlmalise klapi verevoolu hinnatakse ainult vahepealse riskiga loodetel, on Downi sündroomi avastamise määr 95,7% valepositiivsuse juures 2,4% (5)

Trikuspidaalklapi verevoolu võivad lisada riskikalkulatsiooni ainult sertifitseeritud ultrahelispetsialistid. Nimekiri kehtivate sertifikaatidega inimestest on avalik (vt <https://fetalmedicine.org/map/certified/TR>).

Regulaarne resertsitiseerimine on kohustuslik. Kui I trimestri uuringu ajal avastatakse trikuspidaalregurgitatsioon, on kohustuslik naise nõustamine selle leiu tähenduse ja edasise jälgimise suhtes.

Trikuspidaalklapi verevoolu peavad hindama spetsialistid, kellel on loote anatoomilise arengu hindamise ja soovitatavalt ka loote ehokardiograafia tegemise kogemus. Südame ehituse täpne teadmine parandab uuringu kvaliteeti. Kuna ultrahelispetsialiste, kellel on vastav kogemus, on vähe ning trikuspidalklapi verevoolu vale hindamine võib viia diagnostiliste vigadeni, on soovitatav, et

- kolmikhõlmalise klapi verevoolu hinnatakse I trimestri UH-uuringu ajal vaid keskustes, kus on olemas vastava ettevalmistusega spetsialistid;
- kolmikhõlmalise klapi verevoolu hindamine lisatakse sõltuvusskriiningu mudelina vahepealse kombineeritud riskiga looterühma hindamisse;
- kolmikhõlmalise klapi regurgitatsiooni diagnoosimise korral I trimestri UH-uuringu ajal peab olema tagatud võimalus nii varajaseks (14.–16. nädalal) kui ka tavapäraseks loote ehk kardioograafiaks (19.–22. nädalal).

Kasutatud kirjandus:

1. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH
Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. Obstet Gynecol 2011;117:1384-91
2. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD.
Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11 – 14 weeks of gestation. Heart 2003; 89: 1071 – 1073
3. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH
Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:151-5
4. Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH
Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:609-12
5. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH
Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:18-22
<https://fetalmedicine.org/tricuspid-flow>

3.6.4.3. VENOOSJUHA PULSATIILSUSE INDEKS

Venoosjuha (*ductus venosus*) on lootele ainulaadne venoosne šunt, mis ühendab nabaveeni intraabdominaalse osa alumise õõnesveeniga. *D. venosus* suubub alumisse õõnesveeni vahetult enne v. *cava inferior*'i suubumist paremasse kotta. Venoosjuha ülesanne on suunata hapnikuga rikastatud veri nabaveenist läbi *foramen ovale* looteaju poole. Venoosjuha sulgub minutite jooksul pärast sündi (1).

Suurenenud voolutakistus venoosjuhas seostub südame arengurikete, kromosoomhaiguste ja teiste rasedusaegsete komplikatsioonidega (2, 3). Venoosjuha verevoolu muutusi ja nende seost loote NT suurenenud väärtuse ja südame arenguriketega on selgelt näidanud mitmed autorid (4, 5).

I trimestri kromosoomhaiguste sõeluuringu ajal on kasutatud venoosjuha verevoolu algul kategoorilisel moel: positiivne α -laine vähendab riski ning negatiivne α -laine suurendab riski kromosoomhaiguste suhtes (6). Reversiibel α -laine venoosjuhas oli visualiseeritud 3,2%-l euploidestest loodetest, 66,4%-l Downi sündroomiga loodetest, 58,3%-l Edwardsi sündroomiga loodetest ja 55,0% Patau sündroomiga loodetest (6).

Selle näitaja lisamine riskikalkulatsiooni suurendab Downi sündroomi avastamise määra kuni 96%, kui fikseeritud valepositiivsuse määr on 3%. Sõltuvusskriiningu mudelis, kus venoosjuha verevoolu hinnatakse ainult valitud rühmas, on Downi sündroomi avastamise määr samuti 96% valepositiivsuse juures 2,6% (6).

Maiz jt (2012) uurisid venoosjuha verevoolu pulsatiilsuse indeksit ning arendasid välja uue algoritmi, mida nüüdseks kasutatakse FMFi riskikalkulatsioonis loote kromosoomhaiguste puhul. Kindlaks on tehtud venoosjuha pulsatiilsuse indeksi (PIV, *pulsatility index for veins*) bimodaalne jaotumine erinevate trisoomiate korral (7).

Venoosjuha PIV lisamine riskikalkulatsiooni suurendab Downi sündroomi avastamise määra kuni 95%-ni, vähendades valepositiivsust kuni 2,5%.

Käesolev juhend sätestab venoosjuha pulsatiilsuse indeksi kasutamist kromosoomhaiguste sõeluuringus ainult vahepealse kombineeritud riskiga rasedate rühmas (vt. Lisa: sõeluuringu tööprotokoll 1).

FMF on välja töötanud reeglid, kuidas I trimestri uuringu ajal hinnata venoosjuha verevoolu (9):

1. CRL 45,0–84,0 mm.
2. Uuring toimub ainult loote rahuoleku ajal.
3. Loote rindkere ja kõht hõlmavad tervet ekraani.
4. Parempoolne kesksagitaalne ventraalne vaade on saavutatud ning värvidopplerit kasutatakse nabaveeni, venoosjuha ja loote südame visualiseerimiseks.
5. Doppleri värav peaks olema 0,5–1,0 mm, et vältida maksaveenide signaali. Värav asetatakse kollaka turbulentsuse kohale, mis on venoosjuha (venoosjuha verevool on kiirem kui nabaveeni oma).
6. Insonatsiooninurk ei tohi ületada 30 kraadi.
7. Signaali salvestamise kiirus on suur, selleks et paremini eristada voolukõveraid.
8. Signaalifilter on madal, s.o 50–70 MHz, et aidata eristada α -lainet.
9. Kui kõik ülaltoodud tingimused on täidetud, on võimalik hinnata kvalitatiivselt, kas venoosjuha α -laine verevool on positiivne, puuduv või reversiivne.
10. Ultraheliaparaat mõõdab venoosjuha pulsatiilsuse indeksit pärast voolukõvera joone manuaalset määramist.

Venoosjuha verevoolu hindab ainult vastava väljaõppe saanud spetsialist. Sertifitseeritud spetsialistide nimekiri on avalik (vt <https://fetalmedicine.org/map/certified/DV>). Keskmine õppimiskõver on 80 uuringut (8). Venoosjuha pulsatiilsuse indeks on väga tundlik marker ning FMFi protokoll järgimine on kohustuslik. Puudulikult teostatud uuring või valesti hinnatud venoosjuha verevool võib põhjustada diagnostilisi vigu. Seega tuleb venoosjuha verevoolu hinnata vaid vastava ettevalmistuse saanud ja regulaarselt resertifitseeritud spetsialistidega keskustes.

Kasutatud kirjandus:

1. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn.* 2004 Dec 30;24(13):1049-59. Review
2. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:65-71
3. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GHA. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564–70

4. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, Tanghe M, Cancellier M, Nisand I. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11 – 14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 003;21:239 – 243.
5. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:256-60
6. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:512-7
7. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:221-9
8. Maiz N, Kagan KO, Milovanovic Z, Celik E, Nicolaides KH. Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:503-6
9. <https://fetalmedicine.org/ductus-venosus-flow>

3.7. II TRIMESTRI ULTRAHELISÕELUURING

Ajalooliselt on II trimestri UH-uuring sageli olnud ainuke raseduse käigus tehtud UH-uuring. Selle uuringu eesmärk on olnud raseduse kestuse hindamine (sünnitusaja täpsustamine), mitmikraseduse kirjeldamine, platsenta hindamine ning loote anomaaliade avastamine. Tänapäeval on enamikul rasedatest esmase visiidi käigus arsti või ämmaemanda juurde tehtud varane UH-uuring ning plaaniline I trimestri uuring koos NT mõõtmisega. Nende uuringute käigus on täpsustatud raseduse kestust ning kirjeldatud mitmikrasedust. Kuigi I trimestri UH-uuringuga on võimalik avastada olulisi loote anomaaliaid, jääb II trimestri uuringu peamiseks ülesandeks siiski hinnata loote anatoomilist ehitust ning avastada väärearendid, samuti kirjeldada platsenta lokalisatsiooni ning võimalikke patoloogilisi ilminguid.

Olgugi et paljusid loote väärearendeid on võimalik enne sündi kindlaks teha, jääb osa ka parimates tingimustes ja parimatel spetsialistidel avastamata. Erinevad rahvusvahelised uuringud on näidanud, et enne 22. rasedusnädalat avastatakse UH-uuringu käigus umbes 40% väärearenditest, 30% avastatakse raseduse 3. trimestris ja 30% pärast sündi.

Väärearendite avastamine sõltub raseduse kestusest uuringu ajal, uuringu teostaja kogemusest, kasutatavast aparatuurist ja naise kehamassi indeksist.

Osa anomaaliaid areneb või süveneb alles hilisemas rasedusjärgus (seedetraktihaigused, ajuvatsakeste laienemine, mõned neeruhaigused, kasvajak, infektsioonidest põhjustatud muutused, mõned südamerikked) või kujunevad pärast sündi.

Rootsis 2009. aastal avaldatud uuringu (*Romosán et al 2009*) põhjal oli väärearendite avastamise sagedus enne 22. rasedusnädalat järgmine:

- anentsefaalia 100%
- meningomüelotseele 86%
- kõhu eesseina defektid 80%
- rasked südamerikked 63%

- diafragma song 37%
- huule-suulaelõhed 30%
- urotrakti arengurikked 31%
- seedetrakti atreesiad 0%

3.7.1. NÕUDED II TRIMESTRI ULTRAHELIUURINGULE

Uuringu teostamine:

- Parim aeg loote II trimestri UH-uuringu tegemiseks on 19.–21. rasedusnädal. See aeg on kompromiss raseduse kestuse parima hindamise aja ja väärendite avastamise vahel. Arengurikke avastamise korral peaks jääma piisavalt aega lisauuringuteks ja konsultatsioonideks enne 22. rasedusnädalat. Uuring, mis on mingil põhjusel tehtud enne 18. rasedusnädalat, ei asenda II trimestri uuringut.
- Uuring tuleb teha süstemaatiliselt, et tagada kõikide vajalike elundisüsteemide visualiseerimine.
- Uuringuks on soovitatav planeerida vähemalt 20–30 minutit.
- Kordusuuringu teostamise vajaduse piiratud nähtavuse korral otsustab uuringuarst.

Uuringu eesmärk:

- Loote II trimestri UH-uuringu eesmärk on anda vajalikku diagnostilist informatsiooni sünnieelseks jälgimiseks ja sünnituseks, et saavutada parim lõpptulemus emale ja lootele.

Peamised ülesanded:

- Täpsustada raseduse kestust, kui seda ei ole tehtud varasematel uuringutel.
- Avastada kaasasündinud väärendid.
- Kirjeldada platsenta lokaliseerimist ja võimalikke patoloogilisi ilminguid.
- Hinnata mitmikrasedust.

3.7.2. II TRIMESTRI ULTRAHELIUURINGU TÖÖPROTOKOLL

1. Loote biomeetria

Raseduse kestust ja loote suurust saab hinnata järgmiste ultraheliparameetrite alusel:

- pea biparietaalne läbimõõt (BP),
- kõhu ümbermõõt (AC) või läbimõõt,
- reieluu diafüüsi pikkus (FDL).

Mõõtmised tuleb teha vastavuses standarditega, jälgides kõiki kvaliteedikriteeriumeid. Kui raseduse kestust ei ole varem määratud, tehakse seda sellel uuringul loote pea (BPD) suuruse ja reieluu (FDL) pikkuse järgi. Järgnevatel uuringutel ei tohi selliselt määratud sünnituse tähtaega enam muuta. Järgmistel mõõtmistel (optimaalselt mitte enne 3 nädalat) saadud tulemusi väljendatakse deviatsioonina oodatavast suuruselt.

Lisaks võib mõõta erinevaid loote parameetreid: teiste toruluude, tavaliselt õlavarreluu pikkus (HL), ninaluu (NB), kuklavolt (NF), väikeaju, *cisterna magna* jpt.

- Pea biparietaalne läbimõõt (BPD) (joonis 1)

Sobiv tasapind BPD mõõtmiseks on järgmine:

- pea aksiaalne läbilõige talamuste kõrgusel;
- ideaalne on heli liikumise suund 90° aju keskjoone kaja suhtes;
- aju poolkerad nähtavad sümmeetriliselt;
- keskjoone (*falx cerebri*) pidev kaja, mis katkeb vaid *septum pellucidum*'i õõne ja talamuste kohal;
- väikeaju ei ole nähtav.

Mõõtetärnide paigutus: tavaliselt kasutatakse nn väljast sisse tehnikat, kus mõõtetärnid paigutatakse lähemal oleva luu välispinnalt kaugemal oleva luu sisepinnale kolju kõige laiemas kohas risti keskjoone kajaga. Ebanormaalne koljukuju võib olla seotud erinevate sündroomidega, samuti võib see põhjustada vea loote vanuse määramises. Sellisel juhul soovitatakse BPD asemel mõõta pea ümbermõõd.

- Pea ümbermõõt (HC) (joonis 1)

Kasutatakse sama tasapinda, mis BPD mõõtmiseks.

Mõõtetärnide paigutus: kui UH-aparaadil on ellipsi funktsioon, saab seda kasutades paigutada ellipsi otse kolju väliskontuurile. Pea ümbermõõdu arvutamiseks mõõdetakse BPD nagu eespool kirjeldatud ning oksipitofrontaalne (OFD) mõõt, paigutades mõõtetärnid luu kaja keskele nii otsmiku- kui ka kuklaluul. HC arvutatakse järgmise valemi järgi: $HC = 1,62 \times (BPD + OFD)$.

- Kõhu ümbermõõt (AC) (joonis 2)

Sobiv tasapind kõhu ümbermõõdu mõõtmiseks on järgmine:

- kõhu ristiläbilõige nii ümar kui võimalik,
- nabaveen nähtav portaalsiinuse kõrgusel,
- magu nähtav,
- neerud ei tohi samal ajal vaateväljas olla.

Mõõtetärnide paigutus: AC mõõdetakse naha välispinnalt ellipsimeetodil või kasutades kaht üksteisega ristuvat läbimõõtu, s.o eest taha läbimõõtu (APAD) ja ristimõõtu (TAD). Eest taha läbimõõdu mõõtmiseks paigutatakse mõõtetärnid kõhu väliskontuurile lülisamba ja kõhu eesseina kohal, ristiläbimõõdu mõõtmiseks asetatakse tärnid eelneva mõõduga risti kõhu kõige laiemas kohas. AC arvutamiseks kasutab UH-aparaat valemit $AC = \pi (APAD + TAD) / 2$.

- Reieluu diafüüsi pikkus (FDL) (joonis 3)

Reieluu pikkuse mõõtmiseks peavad luustunud metafüüsi mõlemad otsad olema selgelt nähtavad. Nurk heli liikumise ja reieluu vahel peab olema $45-90^\circ$.

Mõõtetärnide paigutus: mõõtetärnid paigutatakse luustunud diafüüsi otstele, distaalset epifüüsi, kui see on nähtav, ei tohi mõõta. Vältida tuleb luu otstel tekkivaid kolmnurkseid artefakte.

- Loote kaal (EFW)

Eestis kasutatakse loote kaalu hindamiseks tavaliselt Hadlocki valemit, mis on olemas UH-aparatuuri standardpaketis ning milles kasutatakse mõõtudest pea biparietaalset

läbimõõtu, kõhu ümbermõõtu ja reieluu pikkust. II trimestri uuringul ei ole loote kaalu määramine kohustuslik.

2. Loote anatoomiline ehitus

Miinimumnõuded loote anatoomilise ehituse hindamiseks on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Loote anatoomilise ehituse miinimumnõuded

Pea	Intaktne kolju <i>Septum pellucidum</i> 'i õõs Keskjoone kaja (<i>falx</i>) Talamused Ajuvatsakesed Väikeaju <i>Cisterna magna</i>
Nägu	Mõlemad <i>orbita</i> 'd Profiil keskjoonel Suu olemasolu Ülahuule terviklikkus
Kael	Lisamasside puudumine
Rindkere, süda	Rindkere normaalne kuju Regulaarne südametegevus Südame 4 kambri vaade Aordi ja kopsuarteri lähtumine südamest 3 veresoone vaade Diafragma terviklikkus
Kõht	Magu vasemal Soolestikus laienemisi ei ole Mõlemad neerud olemas Nabaväadi lähtumine kõhust
Skelett	Spinaalsete defektide ja lisamasside puudumine Pikad luud, labakäed ja -jalad normaalses asendis
Platsenta	Lokalisatsioon Lisamasside puudumine Lisasagarate olemasolu
Nabaväät	Normaalne veresoonte arv
Suguelundid	Mees- või naissugu (avaldatakse raseda soovil)

ANATOOMILISTE STRUKTUURIDE HINDAMINE

- Kolju

Hinnata tuleb kolju suurust (mõõdetakse nagu eespool kirjeldatud), kuju, terviklikkust ja luu tihedust.

Kolju kju on tavaliselt ovaalne, lokaalsete protrusioonide ja defektideta, v.a kitsad kajavabad jooned kolju õmbluste kohal. Kju muutused („sidrun“, „maasikas“, „ristikheinaleht“) tuleb dokumenteerida ning põhjus selgitada.

Luudefekte ei tohi esineda. Normaalsed koljuluud on ühtlase hüperehhogeense kajaga. Hüperehhogeensuse puudumine või aju struktuuride erakordselt selge nähtavus võib viidata koljuluude hüpominalisatsioonile nii nagu ka kolju kompressioon anduriga.

- Aju (joonis 4)

Aju struktuuride terviklikkuse hindamiseks kasutatakse 3 aksiaalset tasapinda: transventrikulaarne, transtalaamine ja transterebellaarne tasapind. Luust tekkiv kaja neeldumine ning artefaktid võivad takistada andurile lähemal asuva poolkera visualiseerimist. Kuna suurem osa raskeid aju väärendeid on bilateraalsed või põhjustavad olulist keskjoone nihet, eeldatakse rutiinsel uuringul, et aju poolkerad on sümmeetrilised.

Hindamisele kuuluvad aju struktuurid on järgmised:

- Külgvatsakesed koos *plexus choroideus*'tega.
- *Septum pellucidum*'i õõs.
- Keskjoon (*falx cerebri*).
- Talamused.
- Väikeaju.
- *Cisterna magna*.
- Transventrikulaarne tasapind (joonis 5). See on loote pea aksiaalne tasapind pisut kõrgemal biparietaalse läbimõõdu mõõtmise tasapinnast. Transventrikulaarne tasapind võimaldab hinnata aju külgvatsakeste eesmisi ja tagumisi sarvi ja *septum pellucidum*'i õõnt. Külgvatsakeste eessarved on nähtavad 2 komakujulise hüpoehhogeense moodustisena aju eesmises osas. Mediaalselt eraldab külgvatsakeste eessarvi *septum pellucidum*'i õõs, mis on kahe õhukese membraani vahel paiknev vedelikuga täidetud õõs. *Septum pellucidum*'i õõs on tavaliselt nähtav alates 16. rasedusnädalast ning oblitereerub raseduse lõpul. Õõs peab olema nähtav, kui BPD on 44–88 mm (raseduse kestuse korral 18–37 rasedusnädalat).

Külgvatsakeste tagumised sarved moodustuvad aatriumist, mis sisaldab ehogeenset *plexus choroideus*'t, ja vedelikku sisaldavatest vatsakeste kuklasagaratest. Vatsakeste tagumise sarve mediaalne ja lateraalne sein kulgevad paralleelselt aju keskjoonega. *Plexus choroideus*'ed täidavad peaaegu täielikult vatsakeste aatriumi osa, mõnikord võib vatsakese mediaalse seina ja *plexus*'e vahele jääda pisut vedelikku.

- Transterebellaarne tasapind (joonis 6). See tasapind asub pisut madalamal transventrikulaarsest tasapinnast ning andur on vaja suunata loote kukla poole. Nähtavad on külgvatsakeste eesmised sarved, *septum pellucidum*'i õõs, talamused, väikeaju ja *cisterna magna*. Väikeaju poolkerad on sümmeetrilised ning nende vahele jääb pisut ehogeensem *vermis*. *Cisterna magna* ehk *cisterna cerebello-medullaris* on vedelikuga täidetud ruum väikeaju taga, mis võib

sisaldada õhukesti septe. *Cisterna magna*'t mõõdetakse *vermis*'e tagumiselt pinnalt koljuluu sisepinnani ning raseduse II ja III trimestril on tema läbimõõduks 2–10 mm. Enne 20. rasedusnädalat ei pea *vermis* täielikult katma IV ajuvatsakest ning võib jääda mulje väikeaju anomaaliast.

- Transtalaamiline tasapind. Nähtavad on külgvatsakeste eessarved, *septum pellucidum*'i õõs, talamused ja *gyrus hippocampus*. See tasapind ei lisa kahele eespool nimetatule olulist anatoomilist infot ning on kasutusel BPD ja HC mõõtmiseks.

- Lülisammas (joonis 7)

Lülisamba visualiseerimine sõltub loote asendist. Soovitav on hinnata lülisammast sagitaalsel ja transversaalsel läbilõikel. Sagitaalsel tasapinnal peab olema nähtav intaktne nahapind, ei tohi olla deformatsioone. Sagedasim lülisamba raske arenguhäire – avatud *spina bifida* – on tavaliselt seotud ebanormaalse intrakraniaalse anatoomilise ehitusega (laienenud külgvatsakesed, väikeaju deformatsioonid, banaanikujuline väikeaju, *cisterna magna* obliteratsioon).

- Nägu

Näo struktuure on võimalik hinnata nii koronaarsel kui ka aksiaalsel tasapinnal.

Võimaluse korral tuleb nähtavaks teha ülahuul huulelõhe välistamiseks. Kui loote asend võimaldab, tuleb hinnata *orbita*'id, nina ja ninasõõrmeid ning profiili sagitaalsel keskjoone tasapinnal.

- *Orbita*'d (joonis 8) on hästi jälgitavad aksiaalsel tasapinnal, kui loode on näoga ülespoole. *Orbita*'d peavad olema võrdse suurusega ja ninaselg nende vahel ligikaudu niisama lai.
- Ülahuul ja kõva suulagi (joonis 9) on kõige paremini nähtavad transversaalsel läbilõikel. See tasapind ei anna infot pehme suulae lõhe kohta. Võimaluse korral on soovitatav kasutada koronaarset tasapinda, kus oleks korraga nähtavad ninasõõrmed, ülahuul, alahuul ja lõug (joonis 10), et nii suure tõenäosusega välistada huulelõhe ja mikrognaatia.

Sagitaalne läbilõige keskjoonel on parim, kui hüperhogeenne nahapind ninaseljal paikneb võimalikult horisontaalselt (joonis 11). Nina otsa, üla- ja alahuule ning lõua peab saama ühendada ühe kujuteldava joonega. Sellisel kujutisel on võimalik hinnata ninaluu olemasolu, otsmiku ettevõlvumist, ülahuule protrusiooni ulatusliku huulelõhe korral ja mikrognaatiat.

- Kael

Normaalne kael on ühtlase kontuuriga, ei sisalda vedelikukogumeid ega lisamasse. Harva võivad kaela piirkonnas esineda tsüstiline hügroom või tuumorid.

- Rindkere (joonis 12)

Rindkere kontuur on ühtlane, roided deformatsioonideta. Mõlemad kopsud on homogeense kajaga. Diafragma on sageli nähtav hüpoehogeense joonena rindkere ja kõhuõõne vahel.

- Süda

Südame uuringul on soovitatav kasutada spetsiaalset loote kardioloogilist programmi, selle puudumise korral ühte fookust ning võimalikult kitsast vaatevälja, mis suurendab

kaadrite sagedust. Kujutis tuleb suurendada, nii et see täidaks $\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$ ekraani vaateväljast.

Värvidopleri kasutamine ei ole kohustuslik, kuid selle lisamine rutiinsele loote südameuuringule on soovitatav. Värvidopleri kasutamine kergendab paljude südamestruktuuride hindamist, eriti halva nähtavuse või loote ebasoodsa asendi korral, samuti võib ilmestuda ebanormaalne verevool.

Loote südametegevuse sagedus on 120–160 korda minutis. Normaalsel lootel võib II trimestris episoodiliselt esineda mõõdukat bradükardiat.

Südameuuring algab *situs*'e hindamisest. Alustada tuleb ülakõhu elundite paiknemisest: magu asub ülakõhus vasemal, alanev aort lülisamba ees keskjoonest pisut vasemal ning alumine õõnesveen paremal (joonis 13).

- Südame 4 kambri vaade (joonis 14) salvestada võimaluse korral videoklipina.

Süda paikneb rindkereõõnes vasemal (samal pool maoga). Normaalne süda täidab $\frac{1}{3}$ rindkereõõnest, südame telg on $45 \pm 20^\circ$ nurga all rindkere eest taha teljega. Perikardi õõnes võib olla pisut vedelikku (kihi paksusega kuni 2 mm).

4 kambri vaade ei tähenda ainult kambrite loendamist, vaid hinnata tuleb allolevas tabelis 4 toodud struktuure.

Tabel 4. Südame nelja kambri vaate korral hinnatavad struktuurid

Kojad	Kojad võrdse suurusega <i>Foramen ovale</i> klapp vasemas kojas <i>Septum primum</i> olemas Kopsuveenid suubuvad vasemasse kotta Alanev aort südame taga keskjoonest pisut vasemal
Vatsakesed	Vatsakesed võrdse suurusega Müokardi hüpertroofiat ei ole Moderaatorlihas parema vatsakese tipus Vatsakeste vahesein terviklik
Atrioventrikulaarsed klapid	Intaktne <i>crux</i> Mõlemad atrioventrikulaarsed klapid avanevad ja liiguvad vabalt Trikuspitaalklapp kinnitub vatsakeste vaheseinale südame tipule lähemal kui mitraalklapp

- Suurte veresoonte lähtumine südamest. Suurte veresoonte lähtumist hinnates on võimalik avastada neid südamerikkeid, mida 4 kambri vaatel diagnoosida ei saa (suurte veresoonte transpositsioon, Fallot' tetraad, kaksikväljumine paremast vatsakesest, *truncus arteriosus*).
- Vasema vatsakese väljavoolutrakt (joonis 15). Roteerides andurit 4 kambri vaatel pisut ülespoole loote parema õla suunas, tuleb nähtavale vasemast vatsakesest väljuv veresoone – aort. Vatsakeste vahesein peab katkematult üle minema aordi eesseinaks. Aordiklapp on vabalt liikuv. Ülenev aort kulgeb loote parema õla suunas.

- Parema vatsakese väljavoolutrakt (joonis 16). Liikudes anduriga edasi loote pea suunas, tuleb nähtavale paremast vatsakesest lähtuv veresoone – kopsuarteri tüvi, mis suundub taha vasemale ja ristub aordiga peaaegu täisnurga all. Kopsuarteri tüvi jaguneb kaheks: *ductus arteriosus* kulgeb otse lüüsisamba suunas, kopsuarteri parem haru paremale üleneva aordi taha. Kopsuarteri vasem haru ei ole sellel tasapinnal tavaliselt nähtav. Kopsuarteri tüve jagunemine on oluline diagnostiline kriteerium, et hinnata suurte veresoonte õiget lähtumist südamest. Lootel võib kopsuarteri tüvi olla ülenevast aordist pisut laiem. Kopsuarteri klapp liigub vabalt.
- 3 veresoone ja trahhea vaade (joonis 17). Liikudes anduriga edasi loote pea suunas, tuleb vasemalt paremal nähtavale 3 veresoont: *ductus arteriosus*, aordikaar ja ülemine õõnesveen. Trahhea paikneb aordist paremal ülemise õõnesveeni taga ja võrreldes veresoontega on tema seinad ehhogeensemamad. Aordikaar ja *ductus arteriosus* moodustavad V-tähe kuju, kus *ductus arteriosus* võib olla pisut laiem.

- Kõht (joonis 13 ja 18)

Tuleb hinnata kõhuõõne elundite asukohta. Magu asub ülakõhus vasemal, soolestik paikneb täies ulatuses kõhuõõnes ega sisalda laienenud osi. Sapipõis on nähtav ülakõhus paremal. Nabaväädi kinnituskohd peab olema nähtav, et hinnata kõhu eesseina terviklikkust.

- Neerud ja kusepõis (joonis 19 ja 20)

Loote kusepõis ja mõlemad neerud peavad olema nähtaval. Laienenud neeruvaagnad tuleb mõõta ja dokumenteerida. Neeruvaagnate läbimõõd mõõdetakse aksiaalsel tasapinnal eest taha suunaga. Raseduse II trimestris on neeruvaagnate läbimõõd ≤ 4 mm. Nabaväädi veresoonte arvu on kõige kergem hinnata värvidopleri abil, kui kummalgi pool kusepõit on nähtav 1 nabaväädi arter.

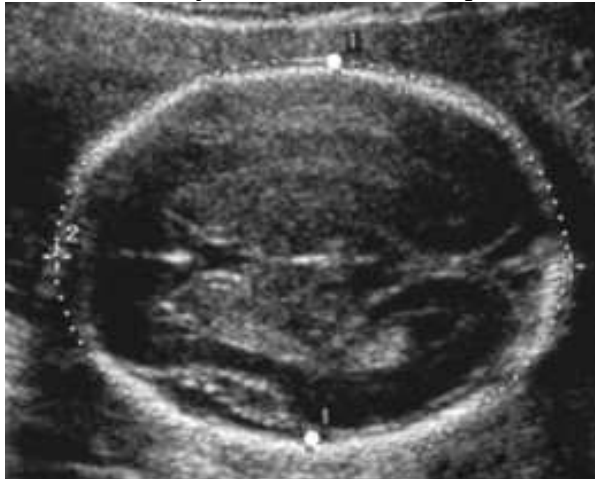
- Loote sugu

Loote sugu tohib avaldada vanemate nõusolekul.

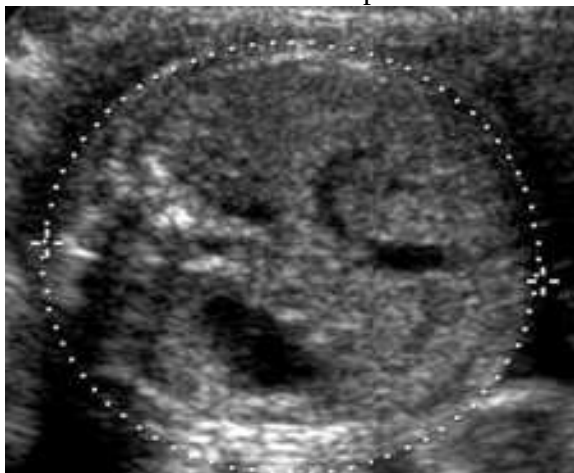
- Jäsemed (joonis 21 ja 22)

Nähtavad peavad olema kõik jäsemete pikad toruluud. Sõrmede ja varvaste loendamine ei ole rutiinsel uuringul kohustuslik. Vähemalt ühe korra uuringu jooksul peab olema nähtav jäsemete painutamine ja sirutamine, samuti sõrmede sirutamine.

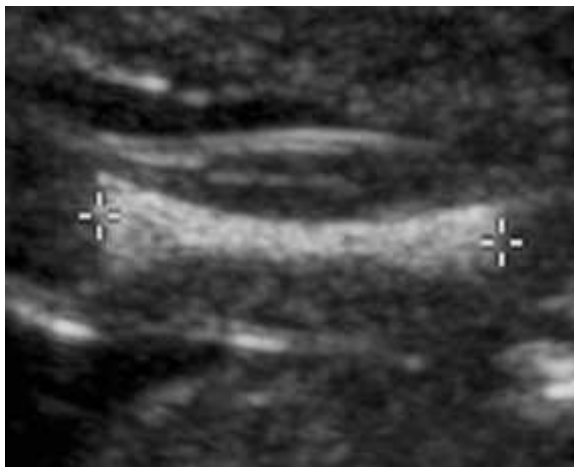
Joonis 1. BPD ja HC mõõtmise tasapind



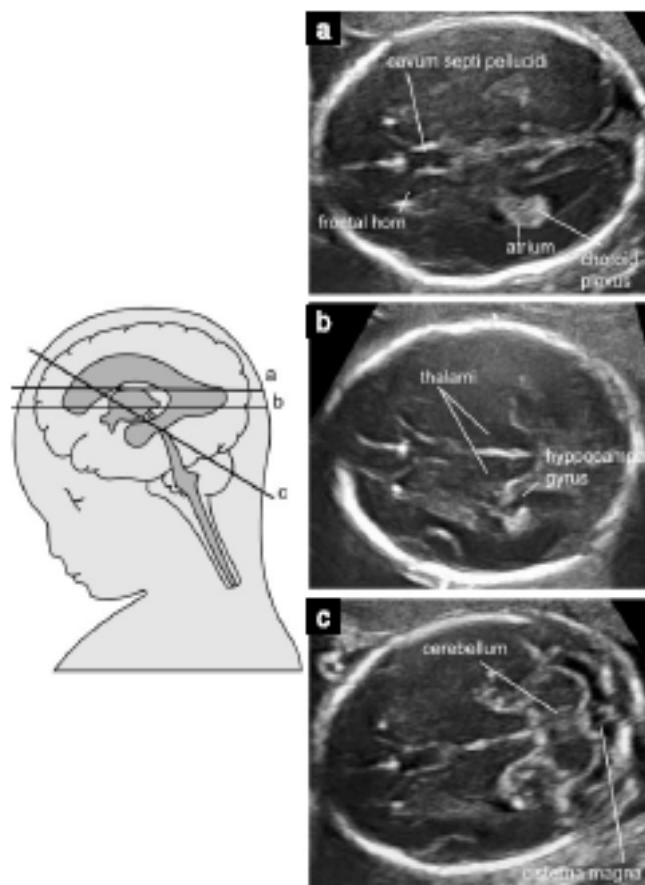
Joonis 2. AC mõõtmise tasapind



Joonis 3. FDL mõõtmine



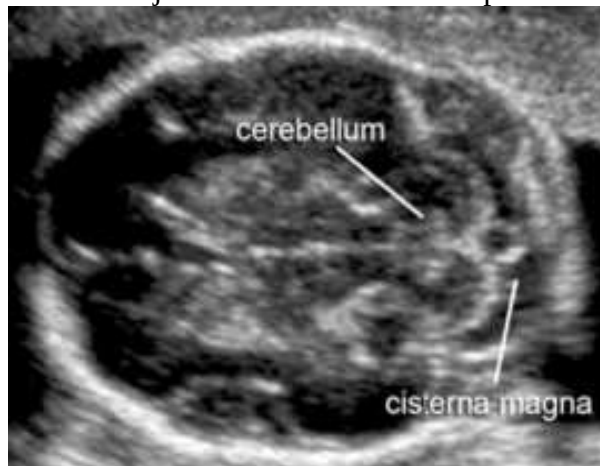
Joonis 4. Uuritavad aju tasapinnad



Joonis 5. Aju transventrikulaarne tasapind



Joonis 6. Aju transterebellaarne tasapind



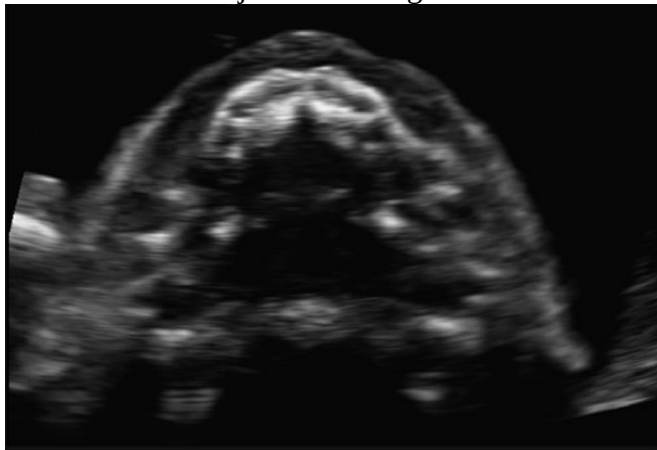
Joonis 7 Lülisammas



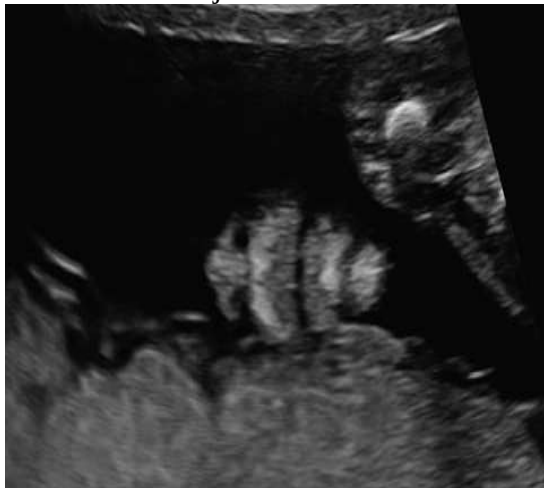
Joonis 8. Orbitad



Joonis 9. Ülahuul ja kõva suulagi



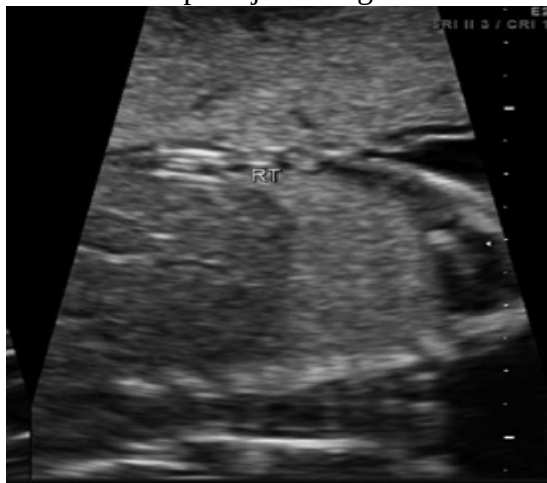
Joonis 10. Nina ja huuled – koronaarne tasapind



Joonis 11 Profiil ja ninaluu



Joonis 12. Kopsud ja diafragma



Joonis 13. Ülakõht situse hindamiseks



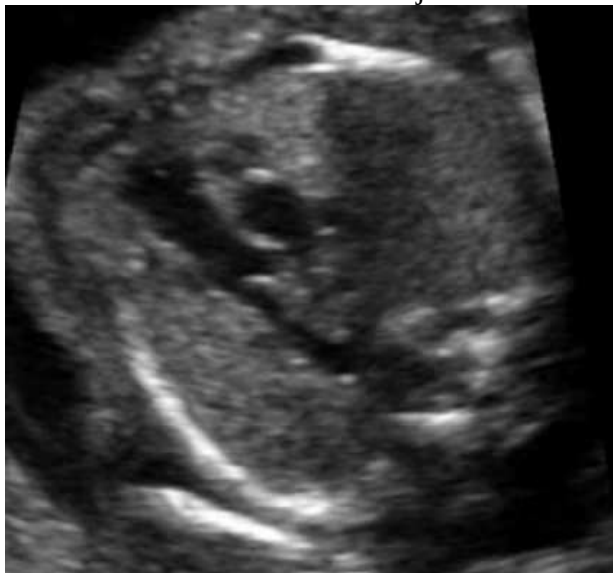
Joonis 14. Südame 4 – kambri vaade



Joonis 15. Vasema vatsakese väljavoolutrakt



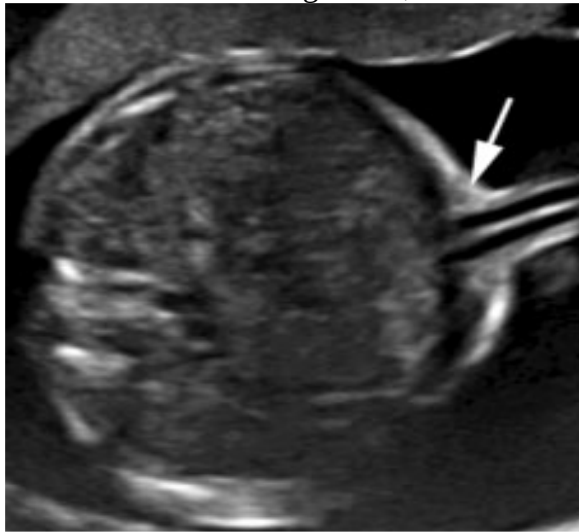
Joonis 16. Parema vatsakese väljavoolutrakt



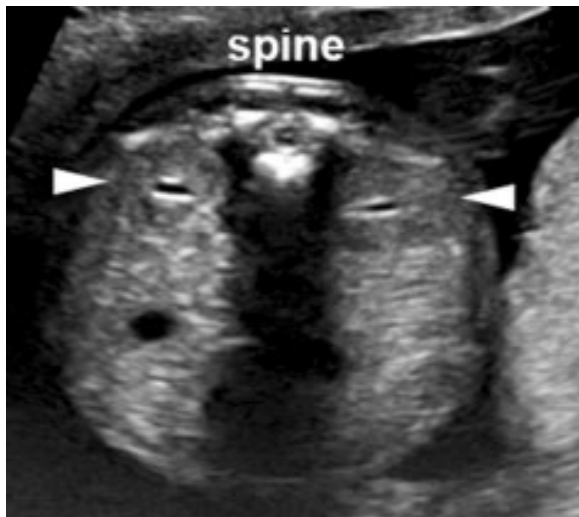
Joonis 17. 3 veresoone ja trahhea vaade



Joonis 18 Nabaväädi alguskoht, kõhu eessein



Joonis 19. Neerud



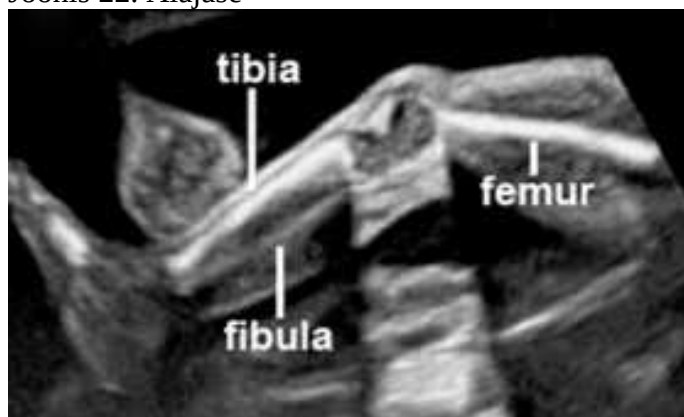
Joonis 20. Kusepõis ja nabaväädi arterid



Joonis 21. Ülajäse



Joonis 22. Alajäse



3. Platsenta

Hinnata tuleb platsenta üldist kajalisust, asukohta ja suhet emakakaela sisesuudmega. Võimalikud arenguhäired on hemorraagiad, tsüstilised muutused triploidiate korral ning tuumorid. Enamikul juhtudest on transabdominaalsel uuringul võimalik hinnata platsenta paiknemist emaka sisesuudme suhtes. Kui platsenta serv ulatub sisesuudmeni või katab selle, võib täpsustamiseks kasutada transvaginaalset uuringut.

Suurenenud riskiga rasedatel (korduvad emakaõõne abrasioonid, armiga emakas, platsenta madal kinnitus või eesasetsus) tuleb platsentat hinnata võimaliku sissekasvu (*placenta accreta*) suhtes, mille kõige iseloomulikumaks tunnuseks on rohkete intraplatsentaarsete arteriaalset või segatüüpi verevoolu sisaldavate *lacuna* olemasolu. Emaka alumise segmendi ja kusepõie vahelise piirkonna ebaharilik struktuur (kajavaba piiri kadumine) on *placenta accreta* väga spetsiifiline tunnus, kuid seda esineb harva.

4. Lootevee hulka

Lootevee hulka võib hinnata subjektiivselt või kasutada mõõtmisi (suurim veetasku, lootevee indeks). Kogenud uuringuteostaja antud subjektiivne hinnang ei ole halvem mõõdetud tulemusest. Lootevee hulga muutuste korral on vaja loote anatoomilist ehitust põhjalikult uurida ja edaspidi jälgida.

5. Verevoolu hindamine

Verevoolu hindamine nabaväädi või emaka arterites II trimestri rutiinsel uuringul ei ole näidustatud.

6. Mitmikraseduse hindamine

Mitmikraseduse puhul on vaja lisaks hinnata (vt mitmike eripärade kohta täpsemalt ptk 2.4) järgmist:

- Uurida tuleb nabaväätide kinnitumist platsentale (võimalik servmine kinnitus või kinnitumine kestadele, *vasa praevia*).
- Hinnata tuleb loodete asendit emakas.
- Võimaluse korral hinnatakse koriaalsust, kui seda ei ole tehtud varasematel uuringutel (erinev sugu, eraldi platsentad, λ - või T-tunnus).
- Monokoriaalse kaksikraseduse korral tehakse UH-uuring 16., 18., 20., 22., 26., 30., 34. ja 36/37. rasedusnädalal. Jälgida tuleb kolmanda etapi raviasutuses.
- Dikoriaalse kaksikraseduse korral tehakse UH-uuring 20., 24., 28., 32., 36. ja 38/39. rasedusnädalal.
- Trikoriaalseid kolmikuid jälgitakse dikoriaalse kaksikraseduse skeemi järgi ja dikoriaalse kolmikraseduse korral lähtutakse monokoriaalse kaksikraseduse skeemist.
- Iga UH-uuringu ajal tehakse loote biomeetria, hinnatakse lootevee hulka ja vajaduse korral verevoolu loodete nabaväädis, aju keskarteris, ja kui võimalik, venoosjuhas. Kui loodete biomeetrias on erinevus suurem kui 15%, loodete kasv jääb alla 5 protsentiili, lootevee hulk erineb või esineb kõrvalekaldeid verevoolu näitajates, siis tuleb patsient suunata jälgimisele kolmanda etapi raviasutusse.

Emakakaela pikkuse mõõtmine rutiinsel II trimestri UH-uuringul ei ole vajalik. Emaka müoomid ja nähtavad tuumorid emakamanuste piirkonnas tuleb dokumenteerida.

Kui II trimestri UH-uuringul esineb kõrvalekaldeid (nt ventrikulomegalia, neeruvaagnate laienemine), tuleb rase kindlasti saata edasi kõrgema etapi süvendatud UH-uuringule.

Kasutatud kirjandus:

1. *Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116 - 126
2. Bethune M, Alibrahim E, Davies B, Yong E *A pictorial guide to second trimester ultrasound* *AJUM* 2013; 16: 98 - 113
3. Romosan G, Henriksson E, Rylander A, Valentin L *Diagnostic performance of routine ultrasound screening in an unselected Swedish population in 2000 – 2005* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 526 – 533
4. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. *ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348 – 359
5. *Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the „Basic examination“ and the „fetal neurosonogram“* *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109 – 116

LOOTE EHHOKARDIOGRAAFIA

Kaasasündinud südamerikked hõlmavad 1/3 kaasasündinud arenguriketest, olles esikohal vastsündinute ja imikute haigestumuse ning suremuse kaasasündinud põhjustest (1, 2). Erinevate autorite järgi jääb kaasasündinud südamerikete esinemissagedus vahemikku 6–9 juhtu 1000 elussünni kohta (3–6). Juhul kui haigus jääb prenataalselt diagnoosimata, diagnoositakse 46% juhtumitest esimese elunädala jooksul, 88% esimese aasta ning 98% esimese 4 eluaasta jooksul (2). Sünni eel avastatud südamerikked võimaldavad varakult anda vajalikku infot perekonnale, planeerida sünnieelset jälgimist ning lisauuringuid, ajastada sünnitus ning sellega tagada optimaalne tulemus vastsündinu jaoks.

Loote ehhokardiograafia näidustustest eristatakse emapoolseid ning lootepoolseid. Vaatamata riskiteguritele avastatakse rohkem südamerikkeid väikse riskiga populatsioonis, mis näitab südame struktuuride hindamise olulisust rutiinse II trimestri UH-sõeluuringu ajal (1, 3, 7–9).

3.7.1. EHHOKARDIOGRAAFIA NÄIDUSTUSED

Emapoolsed

1. Perekonna anamnees ning kaasasündinud südamehaiguste esinemine lähisugulastel.

70% kaasasündinud südamehaigustest on isoleeritud ning ei ole geneetiliste defektidega seotud, nendest ainult 3–5%-l on leitud perekondlik eelsoodumus. Kordusrisk erinevate kaasasündinud südamerikete puhul on erinev, näiteks ühe haige lapse ja tervete vanemate puhul on vatsakeste vaheseina defekti kordusrisk 4,2% (10, 11).

2. Ema metaboolne haigus.

2.1. Diabeet.

Emapoolne diabeet suurendab kaasasündinud südamerikete esinemise riski viis korda. Halb glükeemiline kontroll I trimestril on otseses korrelatsioonis loote südame väärarendite esinemissagedusega (12, 13).

2.2. Fenüülketonuuria.

Hüperfenüülalanineemia on seotud erinevate rasedusaegsete tüsistustega, k.a. kaasasündinud väärarendite riski kasvuga. Fenüülalaniini tase ema veres >15 mg/dl suurendab loote südamerikete esinemise riski 10–15 korda (14).

3. Teratogeensete ja potentsiaalselt teratogeensete ravimite kasutamine ema poolt (nt retinoidid, fenütoiin, liitium, valproaat, serotoniini tagasihaarde inhibiitorid).

4. Autoantikehade Anti-Ro/SSA ja Anti-LA/SSB esinemine.

Anti-Ro/SSA-positiivsetel naistel on risk saada kongenitaalse atrioventrikulaarse blokaadiga laps 1–2%, selle kordusrisk on kuni 17–18% (17–19). Anti-Ro/SSA autoantikehade tiiter ei ole neonataalse luupuse südamepoolsete tüsistustega otseses korrelatsioonis (20). Seetõttu soovitatakse Anti-Ro/SSA autoantikehade positiivsetel naistel alates 16. rasedusnädalast teha loote ehk kardioograafia iga 1–2 nädala tagant (18).

5. Tõestatud äge viirusinfektsioon raseduse ajal (parvoviirus B19 infektsioon, punetised).

Lootepoolsed

1. NT $\geq 3,5$ mm.

NT suurenenud läbimõõt korreleerub otseselt südamerikete esinemisega. Normaalse kariotüübiga loodetel kasvab südamerikete esinemissagedus NT suurenemisega, olles 3% 3,5–4,4 mm NT läbimõõdu, 7% 4,5–5,4 mm NT läbimõõdu, 20% 5,5–6,4 mm NT läbimõõdu ning 30% $\geq 6,5$ mm NT läbimõõdu puhul (23–25).

2. Muutunud venoosjuha vool raseduse 1. trimestris.

Normaalse kariotüübi, NT suurenenud läbimõõdu ning normaalse *ductus venosus*'e verevooluga loodetel jääb südamerikete esinemissagedus vahemikku 13–20%, abnormse *ductus venosus*'e verevoolu puhul on südamerikete esinemissagedus 46–69% (26, 27).

3. Trikuspidaalklapi regurgitatsioon.

Pereira rühma tehtud uuringus (28) leiti, et normaalse kariotüübiga, kuid suurenenud NT, trikuspidaalklapi regurgitatsiooni või abnormse *ductus venosus*'ega on Doppleri UH-uuringu puhul raskemate südamerikete esinemissagedus vastavalt 35%, 33% ning 28%, normaalseid looteid esineb nendest rühmadest vastavalt 4,8%, 1,3% ning 2,1%.

Ligikaudu 58%-l raskemate südameriketega loodetest esineb NT suurenemine, trikuspidaalklapi regurgitatsioon või abnormne *ductus venosus* Doppleri UH-uuringul (28).

4. Kõrvalekalded II trimestri UH-sõeluuringul:

- ekstrakardiaalsete anomaaliate esinemine;
 - loote südame väärarendi kahtlus.
5. Lootel diagnoositud kromosoomhaigus või geneetiline haigus, millega on suurenenud kaasasündinud südamerikete risk.
- Kõige sagedamini on kromosoomhaigustega seotud atrioventrikulaarne defekt, kodade ning vatsakeste vaheseina defektid. 40–50%-l Downi sündroomiga loodetest ning 80%-l Patau ja Edwardsi sündroomiga loodetest esinevad kaasasündinud südamerikked (31, 32).
6. Loote hüdrops.
- Loote hüdropsi esinemissagedus jääb vahemikku 1 : 1700 – 1 : 3000, neist 80–90%-l juhtudest on tegemist mitteimmuunse hüdropsiga. Mitteimmuunse hüdropsi põhjustest omakorda 20% moodustavad südamerikked (33).
7. Monokoriaalne kaksikrasedus.
- Monokoriaalse-diamniaalse raseduse puhul on 7% risk, et vähemalt ühel kaksikul on südamerike, ning monoamniaalsete kaksikute korral on see 57%.
8. Loote südame rütmihäired.
- Loote kardiaalsetest arütmiatest 90% on isoleeritud ekstrasüstolid ning ainult 1% arütmiatest on seotud kaasasündinud südameriketega. Atrioventrikulaarse blokaadi puhul esineb kuni 40%-l anatoomiline anomaalia ning ülejäänud 60% on seotud autoantikehadega (18).

Loote ehk kardioograafia näidustuste olemasolu korral nõustatakse patsienti ning suunatakse ta täiendavaks uuringuks väljaõpet saanud arsti (naistearsti/radioloogi) juurde. Väikse riski korral (nt kaasasündinud südamerikete esinemine lähisugulastel) tuleb uuring teostada 18.–22. rasedusnädalal. Vajaduse korral võib uuringu teha ka juba I trimestril (nt suurenenud NT puhul) ning ka korduvalt kogu raseduse vältel.

Syngelaki rühma korraldatud uuringus (35) oli I trimestril diagnoositud raskemate südamerikete avastamise määr keskmiselt 34%. Selle uuringu põhjal oli I trimestril avastatud näiteks ligikaudu 50% vasaku südamepoole hüpoplaasia ja suurte veresoonte transpositsiooni juhtudest ning ainult kolmandik Fallot' tetraadi juhtudest (35).

11. rasedusnädalal õnnestub südame väljavoolutrakte ning kolme soone vaadet visualiseeruda 20%-l juhtudest ning 13. rasedusnädalal juba 92%-l (36).

Esimesel trimestril tehtud ehk kardioograafia peab kindlasti järgnema kordusuuring II trimestril, sest mõned südamerikked, näiteks aordi või kopsuarteri stenoos, progresseeruvad raseduse jooksul ning kujunevad alles hilisemas rasedusjärgus või pärast sündi.

3.7.2. NÕUDED LOOTE EHHOGRAAFIALE

Loote ehk kardioograafia ajal peab hindama ning kirjeldama järgmist:

- südame telg ning *situs*;
- vatsakeste morfoloogia;
- perikardi efusioon;
- südame atriovenoossed, atrioventrikulaarsed ning ventrikuloarterioossed ühendused;

- vasaku ning parema vatsakeste väljavoolutraktid, nende suhe ja suurus;
- arterioosjuha ning aordikaar;
- vatsakeste vahesein
- kodade vahesein, kodade suurus, *foramen ovale*;
- atrioventrikulaar- ning semilunaarklapid;
- verevoolud südame veresoontes, arteriovenoossete, atrioventrikulaarsete ning ventrikuloarterioossete ühenduste tasemel.

Kui rutiinsel II trimestri UH-sõeluuringul ei ole südame struktuuride hindamiseks Doppleri meetodi kasutamine ilmtingimata vajalik, siis loote ehhokardiograafias mängib Doppleri meetod olulist rolli.

Vaatamata sellele, et vatsakeste ning veresoonte mõõtmine loote ehhokardiograafia ajal ei ole kohustuslik, võib mõõtmine teatud juhtudel olla abiks mõne südamerikke raskusastme tõlgendamisel või dünaamika hindamisel, eriti siis kui ehhokardiograafiat teevad raseduse jooksul eri spetsialistid.

Uuring peab olema korrektselt dokumenteeritud koos piltide ning videoklippidega. 3D- või 4D-salvestusi võib vajaduse korral ka hiljem analüüsida.

Uuringuspetsialist (naistearst/radioloog) peab olema kompetentne ka ekstrakardiaalsete anomaaliate hindamisel. Teatud juhtudel võib südamerikke diagnoosi kinnitamisel olla näidustatud invasiivne protseduur ning geneetiku konsultatsioon. Korrektne sünnieelne diagnoos on oluline rasedusaegse jälgimise ning sünnituse planeerimisel.

Tabelis 5 on toodud loote ehhokardiograafia tegemise soovitusel.

Tabel 5. ISUOG (*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*) üldised soovitusel loote ehhokardiograafia teostamise kohta (7)

Uuringu osa	Hindamine
Südame ehitus Asetsus, <i>situs</i> , struktuur jm	Kohustuslik
Biomeetria Südame normaalne ehitus Südame muutunud ehitus	Ei ole kohustuslik Sõltuvalt südamerikke soovituslik
Südame rütm (<i>M-mode</i> või <i>Spectral Doppler</i> ehk pulssdopler) Südame normaalne rütm 2D-ultraheliuuringul Südame rütmihäire esinemine 2D-ultraheliuuringul	Ei ole kohustuslik Kohustuslik
Südame töö (<i>M-mode</i> või dopler) Südame normaalne töö 2D-ultraheliuuringul Südame muutunud töö 2D-ultraheliuuringul	Ei ole kohustuslik Sõltuvalt südamerikke soovituslik
<i>Color Doppler</i> ehk värvidopler	Kohustuslik
<i>Power Doppler</i> ehk võimsusdopler	Ei ole kohustuslik
<i>Spectral Doppler</i> ehk pulssdopler	

Südame normaalne ehitus	Ei ole kohustuslik
Südame muutunud ehitus	Sõltuvalt südamerikkest soovituslik
<i>Continuous-wave Doppler</i> ehk pideva laine dopler	Ei ole kohustuslik
<i>Tissue Doppler</i> ehk koedopler	Ei ole kohustuslik
3D-/4D-ultraheliuuring	Ei ole kohustuslik

Lisaks võib loote ehhokardiograafia nõuete kohta lugeda ISUOG avaldatud tekstist: *ISUOG Consensus Statement: what constitutes a fetal echocardiogram? UOG: Volume 32, Issue 2, Date: August 2008, Pages: 239-242*. Kättesaadav:

<http://www.isuog.org/StandardsAndGuidelines/Statements+and+Guidelines/Consensus+Statements/Consensus+Statements.htm>

3.7.3. TEGUTSEMINE LOOTE SÜDAMERIKKE KORRAL

Loote südamerikke kahtluse korral suunatakse rase vastava koolituse saanud spetsialisti (naistearsti/radioloogi) juurde. Patsienti tuleb eelnevalt nõustada tehtavatest uuringutest ja võimalikest tagajärgedest.

Loote südamerikke diagnoosi kinnitamisel on vaja teha loote ehituse süvendatud UH-uuring, vajaduse korral invasiivne protseduur jt lisauuringud, konsultatsioonid.

Diagnoosi täpsustamiseks või kinnitamiseks tuleb saata patsient TÜ Kliinikumi naistekliiniku päevastatsionaari, kus südamerikke ravi võimaluste ja tulemuste suhtes konsulteerib patsienti laste kardioloog või laste kardiokirurg.

Enamik südamerikkega lapsi ei vaja esimestel elupäevadel operatsiooni, küll aga võib olla vajalik kohene sünnijärgne diagnostika ning mõned invasiivsed protseduurid (balloondilatatsioon vms). Sellised lapsed peaksid sündima TÜ Kliinikumi naistekliinikus.

Ravivajaduse üle välisriigis saab otsustada ainult laste kardiokirurg! Kui rase soovib sünnitada ja saada lapsele ravi välisriigis, peab ta esitama haigekassale taotluse plaanilise välisravi finantseerimise eeloa saamiseks. **Haigekassa rahastamisotsuse aluseks on arstliku konsiiliumi otsus, mille tegemises peab osalema ka laste kardiokirurg.**

Kasutada kirjandus:

1. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–359
2. Abuhamad A, Chaoui R. *A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010; 1-22
3. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 1067–1082
4. Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindberg H, Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects – a population based study. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1344-1351

5. Ferencz c, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JJ, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121:31-36
6. Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1978; 42: 641-647
7. Lee W, Allan L, Carvalho J.S, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Munoz H, Nelson T, Paladini D, Yagel S H. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 239-242
8. Alves Rocha L, Araujo Junior E, Rolo LC, Barros FS, Silva KP, Martinez LH, Nardoza LM, Moron AF. Screening of congenital heart disease in the second trimester of pregnancy: current knowledge and new perspectives to the clinical practice. *Cardiol Young*. 2014; 24(3): 388-396.
9. Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J. Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(2):123-128
10. Nora JJ, Berg K, Nora AH. Cardiovascular diseases: genetics, epidemiology and prevention. New York: Oxford University Press, 1991; 53-58
11. Calcagni G, Digilio CM, Sarkozy A, et al. Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2007;166:111-116
12. Wren G, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003;89(10):1217-1220
13. Narchi H, Kulaylat N. Heart disease in infants of diabetic mothers. *Images Paediatr Cardiol*. 2000;2(2):17-23
14. American Academy of Pediatrics. Policy Statement: Maternal Phenylketonuria. *Pediatrics*.2008;122(2):445-449
15. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(3):159-170
16. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38(1):55-63
17. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, Buyon JP. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(10):3091-3097
18. Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, Buyon J. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 40(1):27-41
19. Buyon JP. Updates on lupus and pregnancy. *Bull NYU Hosp. Jt Dis* 2009; 67(3):271-275
20. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kindom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *Jam Coll Cardiol*. 2010; 55(24):2778-2784
21. Giorgio E, De Oronzo MA, Iozza I, Di Natale A, Cianci S, Garofalo G, Giacobbe AM, Politi S. Parvovirus B19 during pregnancy: a review. *J Prenat Med*. 2010; 4(4): 63-66
22. DONTINNY L, ARSENAULT MY, MARTEL MJ. SOGC Clinical Practice Guidelines. Rubella in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(2):152-158
23. Sairam S, Carvalho J.S. Early fetal echocardiography and anomaly scan in fetuses with increased nuchal translucency. *Early Hum Dev*. 2012; 88(5):269-272

24. Ghi T, Huggon I. C, Zosmer N, Nicolaides K.H. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:610–614
25. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijeders R, Nicolaides KH. Using fetal nochal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318:81-85
26. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaides KH Contribution of ductus venosus doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:127-134
27. Martinez JM, Comas M, Borell A, Bennasar M, Gomez O, Puerto B, Gratacoc E. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35(3):267-272
28. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol* 2011;117:1384-1391
29. Alves Rocha L, Araujo Junior E, Rolo LC, Barros FS, Silva KP, Martinez LH, Nardoza LM, Moron AF. Screening of congenital heart disease in the second trimester of pregnancy: current knowledge and new perspectives to the clinical practice. *Cardiol Young.* 2014; 24(3): 388-396.
30. Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J. Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(2):123-128
31. Harri JA, Francannet C, Pradat P. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatr Cardiol* 2003;24:222-235
32. Pierpont ME, Basson C, Woodrow Benson D, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge. *Circulation* 2007; 115:3015-3038
33. Mary E. Norton, Suneet P. Chauhan, Jodi S. Dashe. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J of Obstet Gynecol.* 2015; 212(2):127-139
34. Manning N, Archer N. A study to determine the incidence of structural congenital heart disease in monochorionic twinning. *Prenat Diagn* 2006;11:1062-1064
35. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11 -13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:90-102
36. Haak MC, Twisk JWR, Van Vught MG. How successful is fetal echocardiography examination in the first trimester of pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:9-13
37. Khalil A, Nicolaides KH. Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Neonatal Med* 2013;18:251-260
38. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1993;12(11):659-663.

4. LISAD

4.1. ABIKS NÕUSTAJALE

Loote trisoomiate sõeluuringu eelse nõustamise käigus tuleb rasedale anda järgmist infot:

- Kõigil rasedatel on võimalus, et lootel on kromosoomide hulga anomaalia – kõige sagedamini esinevad trisoomia 21, 18, 13. See võimalus suureneb naise vanusega.
- Sõeltesti tegemisel võetakse arvesse erinevaid andmeid (naise vanus, raseduse suurus, biokeemilised markerid või ained ema verest, loote UH-uuringu tulemused jm) ja vastava valemi järgi arvutatakse iga naise risk. Teavitage naist, millal ja kuidas ta saab teada sõeluuringu vastuse.
- Sõeluuringu negatiivse tulemuse korral pole kromosoomhaiguste riski hindamiseks lisauuringud vajalikud. Samas pole garanteeritud terve lapse sünd (alati on võimalik, et ilmnevad muud terviseprobleemid, mida sõeluuringuga ei hinnata).
- Sõeluuringu positiivne tulemus ei näita, et lootel on ka tegelikult kromosoomhaigus, see näitab vaid kokkuleppelisest piirist suuremat riski kromosoomhaiguse esinemiseks. Selgitage riski kajastamist vastuses: nt risk 1 : 100 tähendab, et saadud andmete põhjal on tõenäosus, et ühel lootel on kromosoomhaigus ja ülejäänud 99-l seda ei ole.
- Teavitage naist, millised on võimalikud järgnevad tegevused sõeluuringu positiivse vastuse korral, s.o et naisel on võimalus geneetiku konsultatsiooniks ning invasiivseks diagnostiliseks protseduuriks, mille eesmärk on hinnata loote kromosoome (karüotüüp). Loote rakkude saamiseks tehakse kas koorionibiopsia või amniotsentees (looteveeuuring). Mõlema protseduuriga kaasneb väike lisarisk raseduse katkemiseks – koorionibiopsia korral 1 : 100 ja looteveeuuringu korral 1 : 100 kuni 1 : 175. Invasiivne diagnostiline protseduur on rangelt vabatahtlik.
- Kui diagnostilise uuringu tulemusena diagnoositakse lootel kromosoomhaigus, siis on vaid naise otsus, kas ta soovib rasedust edasi kanda või selle katkestada. Kui naine otsustab raseduse lõpuni kanda, siis tagatakse talle ja lootele parim abi.
- Naisel on õigus igas etapis loobuda nii sõeluuringutest kui ka diagnostilisest testist.

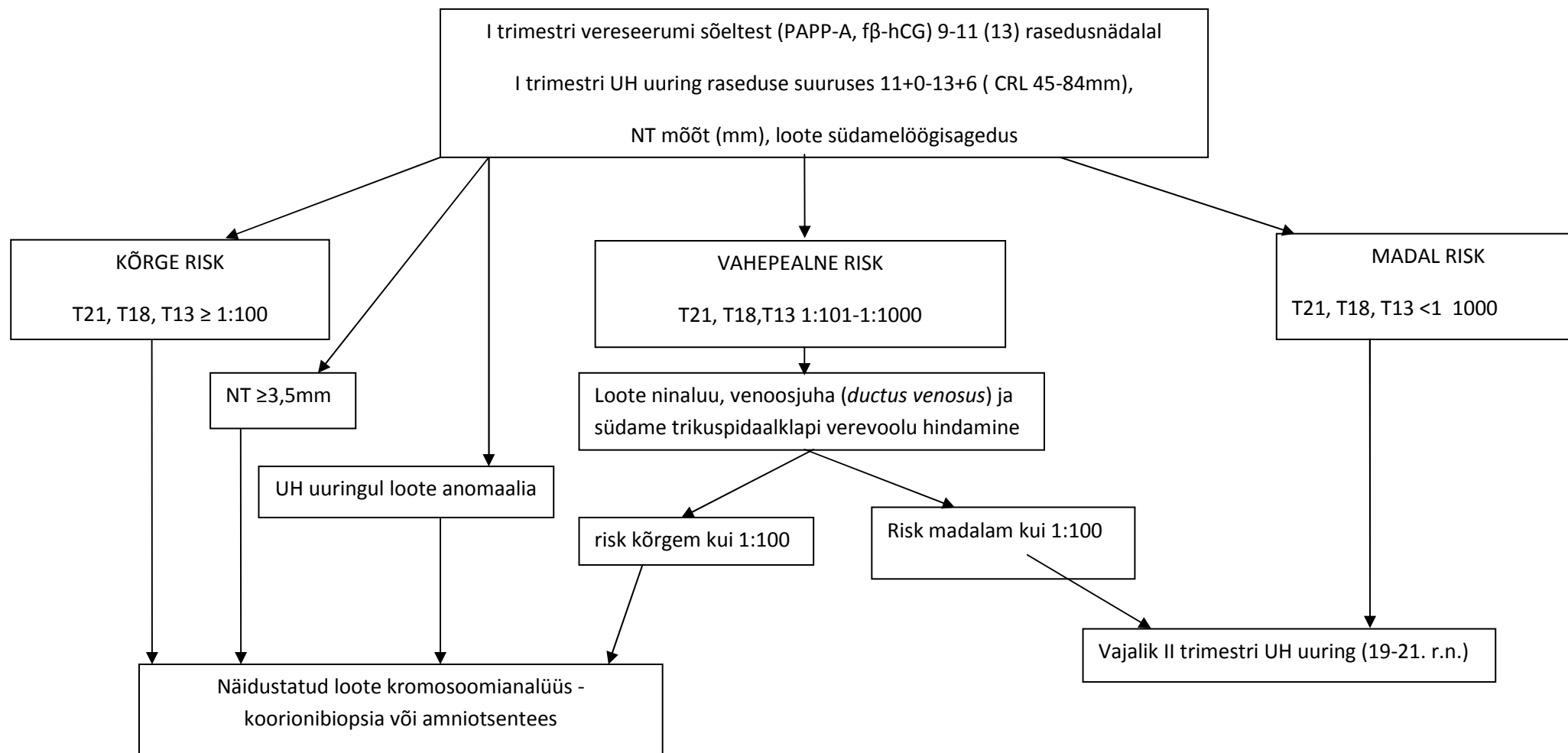
Loote trisoomiate sõeluuringu positiivse tulemuse korral tuleb rasedale tagada kohene vahetu nõustamine (nt tulemust ei teatata reedel, kui samas pole võimalust kohe vastuvõtule kutsuda), piisav aeg esitada küsimusi ning anda järgmine info:

- Sõeluuringu positiivne tulemus ei ole diagnoos. Selgitada tuleb sõeluuringu valepositiivsete vastuste esinemissagedust.
- Tulemust selgitada pigem protsentidena: näiteks 1 : 100 tähendab, et võimalus konkreetse kromosoomhaigusega loote olemasoluks on 1%, tulemus 1 : 200, et võimalus on 0,5% ehk võimalus, et lootel pole kromosoomhaigust, on 99,5% jne.

- Nõustamise käigus võrrelda sõeluuringu tulemust naise vanusriskiga (taustariskiga). Vahel võib sõeluuringu tulemusel individuaalne risk olla väiksem kui vanusrisk, aga testi tulemus kuuluda siiski positiivsete hulka.
- Selgitada edasisi võimalusi – koorionibiopsia või amniotsenteesi tegemist loote rakkude saamiseks. Selgitada nende protseduuride olemust, milline on lisanduv raseduse katkemise risk, ebamugavustunne, protseduurirežiim, kunas saab uuringu vastuse.
- Nõustada, et loote kromosoomide määramisel võidakse leida trisoomiatest erinevaid kromosoomimuutusi (s.o leitakse arenguhäire, mida sõeltestiga ei otsita). Tuleb selgitada, et harva võib lisanduda vajadus määrata mõlema vanema kromosoomid.
- Selgitage, et loote kromosoomide kaardistamine ei anna infot võimalike geneetiliste haiguste kohta. Geneetilisi haigusi saab diagnoosida, kui on teada vastav näidustus.
- Kromosoomhaiguse avastamise korral on vaid naise valik, kas ta soovib raseduse katkestada või selle lõpuni kanda.

4.2. SÕELUURINGU PROTOKOLLID

4.2.1. Tööprotokoll 1



1.1.1. Tööprotokoll 2

