

SÜNNIEELNE DIAGNOSTIKA

METOODILINE JUHEND

Versioon 3
Kinnitatud ENS juhatuses
Kehtib kuni 2014. a

Juhendi on kooskõlastanud:

- Eesti Inimgeneetika Selts
- Eesti Laborimediitsiini Ühing
- Eesti Perinatoloogia Selts

Koostajad/toimetajad: Mari Sitska, Aivar Ehrenberg, Karin Asser, Kai Haldre, Tiia Reimand, Kai Muru

Kasutatavate lühendite loetelu:

AC – amniotsentees, lootevee võtmine
AFP – α -fetoproteiin
DR – (*detection rate*) – avastamismäär
DS – Downi sündroom (trisoomia 21)
ES – Edwardsi sündroom (trisoomia 18)
FMF - *Fetal Medicine Foundation*
FPR – (*false positive rate*) – valepositiivsuse määr
hCG – koorionigonadotropiin
KB – koorionibiopsia, koorionikoe võtmine
NT (*nuchal translucency*) – kuklapiirkonna poolläbipaistvus, läbikumavus
PAPP-A (*pregnancy associated plasma protein-A*) – rasedusega seotud plasma proteiin A
SeD – sünnieelne diagnostika
E3 unconj (uE3)– östriool (mittekonjugeeritud)
UH – ultraheliuuring
vaba β -hCG – koorionigonadotropiini vaba beetaalaühik

Sissejuhatus

Loote kromosoomiuuringu (geneetiline amniotsentees või koorinibiopsia) peamisteks näidustusteks Eestis on kuni 2008 aastani olnud raseda vanus (>35/37) ja nooremas vanusegrupis sõeltesti (seerumiskriining) positiivne tulemus. Alates 2008 a sügisest tehakse sõeltest kõigile rasedatele, sõltumata vanusest ja määratakse raseda individuaalne risk. Ainult vanuserisk loote kromosoomiuuringu näidustusena ei ole tänapäeval põhjendatud. 2010 a oli vanuseriski osa näidustustest ainult 6,6%.

2010. aastal oli sõeltestiga (nii I kui II trim) hõlmatud kogu Eestis keskmiselt 91,4% kõigist rasedatest, neist ca 50% -le tehti kolmiktest (*triple test*), I ja II trimestri integreeritud sõeltest (NT + II trimestri seerumiskriining) aga ainult 14% rasedatel. I trimestri sõeltest tehti 38% rasedatele, kuid enamikul juhtudel järgnes ka II trimestri skriining.

Takistuseks I ja II trimestri integreeritud testi rakendamisele Eestis on FMF poolt akrediteeritud NT-mõõtjate vähesus. 2011 aasta kevadel oli Eestis 19 akrediteeritud teostajat, kuid kuna enamik neist töötab Tallinnas ja Tartus, siis mitmes maakonnas pole võimalik nõuetele vastavat I trimestri UH uuringut (NT mõõtmist) pakkuda (Virumaa, Läänemaa, Pärnumaa jmt.).

Võttes kokku kogu tööd, mis on tehtud sünnieelse diagnostika (SeD) projekti raamides kromosoomihaiguste ennetamiseks, võib öelda, et tulemused on olnud head. Kogu perioodi vältel (1995-2010) on Eestis sünnieelselt diagnoositud 55% kõigist DS-iga loodetest (sünnieelselt diagnoositi 248 DS-i juhtu, sündis 201). Viimasel viiel aastal (2006–2010), mil rasedate sõeltestiga (seerumiskriininguga) hõlmatus oli keskmiselt 93% ja vanuseriskigrupi hõlmatus 75%, diagnoositi sünnieelselt juba 72% kõigist DS-iga loodetest. 2010 aastal diagnoositi sünnieelselt 78% kõigist DS-iga loodetest, DS sagedus sünnil oli 1:1998. SeD tulemuslikkuse hindamine on aastate jooksul muutunud. Varasematel aastatel peeti SeD efektiivseks siis, kui sünnieelselt diagnoositi vähemalt 50% DS-i juhtudest. Arvestades üha paranevaid sõeltestimise võimalusi, on tänapäeval kehtiv standard 75%.

Järgnevatel aastatel on plaanis rakendada Eestis laiemalt praktikasse I ja II trimestri integreeritud sõeltest (II trimestri seerumiskriining + NT) ja/või I trimestri kombineeritud sõeltesti (I trimestri seerumiskriining + NT). Selle realiseerimiseks on vajalik, et NT mõõtmine akrediteeritud spetsialistide poolt oleks kättesaadav kõikidele rasedatele. Integreeritud/kombineeritud sõeltestide rakendamine võimaldab oluliselt vähendada invasiivsete protseduuride hulka. 2010 aastal tehti Eestis invasiivseid SeD protseduure 9,45% rasedatel, see on tänapäeva nõuete järgi liiga palju – optimaalne oleks poole vähem.

Seoses üha laieneva I trimestri skriiningu rakendamisega tõuseb lähiaastatel vajadus KB järele. Arvestades KB protseduuri tehnilist keerukust ja kõrgemat protseduuri riski võrreldes AC-ga on väga oluline spetsialistide piisav eelnev väljaõpe. Taseme säilitamiseks on vajalik pidev kliiniline praktika, seepärast on nõutav teha KB ainult keskustes kus spetsialistile (protseduuri teostajale) on tagatud piisav patsientide käive.

1.1. Mõisted

- **Sünnieelseks diagnostikaks (SeD)** nimetatakse loote või embrüo geneetiliste haiguste spetsiifiliste ja üldiste aspektide hindamiseks tehtavaid uuringuid e teste.
- **Invasiivne SeD** kasutab 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.
- **NT** (*nuchal translucency*). Kuklapiirkonna poolläbipaistvus, läbikumavus. 10.–14. rasedusnädalani koguneb kõikidel loodetel kuklapiirkonnas mõningal hulgal vedelikku, mis on sonograafiliselt hästi nähtav ja mõõdetav. Eestikeelse tõlkena kasutuses olevale terminile „kuklavolt” vastab inglise keeles *nuchal fold* (NF), mis on morfoloogiliselt erinev mõiste.
- **Kombineeritud sõeltest**. I trimestri sõeltest, mille puhul saadakse riskihinnang, kombineerides UH-uuringu (NT) ja I trimestri seerumiskriiningu tulemused.
- **Integreeritud sõeltest**. Erinevate trimestrite summaarne sõeltest: riskihinnang saadakse I (NT) ja II trimestri (seerumiskriining- kolmiktest e *triple test*) sõeltestide tulemuste liitmisel, vastus saadakse II trimestril.

- **Sõltuvskriining (*contingent screening*)**. Sõelteste tehakse nii I kui ka II trimestril. I trimestri skriining (NT + I trimestri seerumiskriining) jagab rasedad kolme gruppi:
 - a. kõrge risk – näidustatud on invasiivne SeD protseduur loote kromosoomianalüüsi jaoks;
 - b. madal risk – test on korras, skriining lõpetatakse;
 - c. vahepealne risk – naisele pakutakse edasist riskihinnangut II trimestril (seerumiskriining, integreeritud sõeltest).
- **Avastamismäär (*detection rate DR*)**. Downi sündroomiga loodete protsent, mis on avastatud mingit sõeltesti (või sõeltestide kombinatsiooni) kasutades.
- **Valepositiivsete määr (*false positive rate FPR*)**. Positiivsete sõeltestide protsent, mis loote kromosoomianalüüsil ei osutunud DS-iks.

1.2. SeD üldnõuded

SeD peab olema kättesaadav igale rasedale, kes seda vajab.

- SeD kasutamine peab põhinema konsulteeritava naise või (abielu)paari vabal ja informeeritud nõusolekul. Ühtegi sünnieelset testi ei tohi õigusakti, institutsiooni või teise isiku poolt peale suruda.
- Lõplik otsus raseduse jätkamise või katkestamise üle jääb ainult naisele või (abielu)paarile. Meditsiinitöötaja peab tehtud otsust tingimusteta respekterima.
- Testieelne ja -järgne geneetiline konsultatsioon ja tulemuste avaldamine testitavale naisele või (abielu)paarile on SeD lahutamatu osa ja seda ei tohi eraldada materjali kogumisest ja testimisest.
- Kuna informatsiooni tõlgendamine võib olla kõigile osapooltele määrava tähtsusega, siis on eetilisel hädavajalik, et geneetiline konsultatsioon, mis nõuab spetsiifilist kompetentsust, oleks heal tasemel ja kergesti kättesaadav.
- Naise või (abielu)paari nõustamine peab olema mittesuunav, professionaalne ja nõustatavate valikuvabadust austav.
- SeD kasutamine ja SeD-teenuste pakkumine eeldab kõrge kvalifikatsiooniga ja kogenud spetsialistide ning vajaliku aparatuuri olemasolu ning kasutatavate tehnoloogiate usaldatavust, regulaarset kvaliteedikontrolli ning skriiningu tulemuste analüüsi.
- Invasiivne SeD tehakse ainult meditsiinilisel näidustusel.

2. Nõustamine

- Skriiningule ja invasiivsele SeD protseduurile peab eelnema nõustamine ja rasedalt teavitatud nõusoleku saamine. Invasiivseks protseduuriks peab olema kirjalik nõusolek.
- Nõustamist viib läbi geneetik, naistearst või ämmaemand. Geneetiku konsultatsioon on vajalik komplitseeritud juhtudel, samuti siis, kui rase seda soovib.
- Patsienti peab informeerima diagnostilistest võimalustest, mida uuring/analüüs pakub, samuti komplikatsioonidest, mis on seotud invasiivse protseduuriga. Viirusekandjatele (B-hepatiit, C-hepatiit, HIV) rasedatele invasiivseid uuringuid planeerides arvestada loote võimaliku nakatumise ohuga, rakendades eelnevalt kõiki võimalikke mitteinvasiivseid diagnoosimisvõtteid.

3. Skriininguuringud

Skriininguuringute (sõeluuringute) eesmärgiks on kõikide rasedate hulgast välja selgitada riskirühm, kellel on suur risk sünnitada kromosoomihaiguse või kaasasündinud väärarendiga last.

Vastavalt kehtestatud läviväärtustele liigituvad tulemused skriiningpositiivseteks (kõrge risk) või –negatiivseteks (madal risk). Kõrge riskiga rase vajab konsultatsiooni edasiste täiendavate uuringute jaoks (loote kromosoomiuuring jt).

Hetkel on kõikidele rasedatele Eestis kättesaadav **II trimestri seerumiskriining** (kolmiktest). Samas lähtudes skriiningu tõhususest tuleks eelistada **sõltuvskriiningut** – NT+I trimestri seerumiskriining + (näidustusel) II trimestri seerumiskriining.

Juhul, kui NT on mõõdetud, kuid I trimestri seerumiskriining ei ole konkreetsetes oludes võimalik, tuleb rakendada **integreeritud skriiningut** (NT + II trimestri seerumiskriining).

3.1. Ultraheliskriining

3.1.1. I trimestri ultraheliskriining (NT-skriining)

I trimestri skriiningu eesmärgiks on loote kromosoomihaiguste (peamiselt Downi ja Edwardsi sündroomide) riski täpsustamine. Ühtlasi on selle uuringuga võimalik täpsustada raseduse kestust ja diagnoosida olulisi loote väärarendeid.

NB! Mitmikraseduse korral tuleb I trimestri ultraheliskriiningu käigus alati kindlaks teha ja kirjeldada, kas tegemist on mono- või dikoriaalse rasedusega.

I trimestri ultraheliskriiningu nõuetekohase läbiviimise tagab üksnes *Fetal Medicine Foundation*'i (FMF, www.fetalmedicine.com) poolt teostatud väljaõpe, kehtestatud protokollist kinnipidamine ja jätkuv kvaliteedikontroll.

NT-skriining ei asenda teisi skriiningumeetodeid, vaid on üks sünnieelse skriiningu osa.

1. Spetsialistide ettevalmistus

NT-skriiningu teostaja peab olema akrediteeritud FMF poolt.

2. Nõuded ultraheliseadmele:

- a. peab võimaldama piisava suurenduse;
- b. mõõtmistäpsus 0,1 mm;
- c. kaadri tagasikeeramise võimalus (*cineloop*);

3. Uuringu aeg

Uuring tehakse 45–84 mm kehätüve pikkusega lootel, mil raseduse suurus on 11+0 kuni 13+6 nädalat.

4. Uuringu kvaliteedinõuded

NT-skriining ei ole diagnostiline test, vaid loote kromosoomihaiguse riski täpsustamise abinõu. Nimetatud riski saab arvutada üksnes vastava tarkvara abil, mis võtab arvesse ema vanuse, seerumiskriiningu tulemused jm näitajad. NT mittenõuetekohane mõõtmine võib oluliselt mõjutada loote kromosoomihaiguse riski määramise lõpptulemust. Seepärast on seerumiskriiningut teostavatel laboritel õigus eelnevaid NT mõõtmise tulemusi riskikalkulatsioonis eirata, kui uuringu tellija ei suuda tõestada, et NT-d mõõtnud arst on läbinud nõuetekohase koolituse ja asutuses toimub sisemine regulaarne kvaliteedikontroll.

Igal aastal on kohustuslik asutusesiseselt hinnata mõõtmiste vastavust eeldatavale tulemusele (nt kasutades funktsiooni *Audit Tool Prisca 4.0* programmis).

3.1.2.. II trimestri ultraheliskriining

II trimestri ultraheliskriiningul on võimalik avastada enamikku suurtest loote väärarenditest.

1. Uuringu aeg

Parim aeg II trimestri ultraheliskriininguks on 20. (19.–21.) rasedusnädal. Vt lisa 1

3.2. Seerumiskriining

Seerumiskriiningu eesmärgiks on veres leiduvate biokeemiliste markerite alusel välja selgitada rasedad, kelle oodataval lapsel on suurenenud kromosoomihaiguse (eelkõige Downi või Edwardsi sündroom) või mõne arenguhäire (nt seljaaju song) risk. Seerumiskriiningut tehakse nii raseduse I kui ka II trimestril.

3.2.1. Nõuded seerumiskriiningut tegevale laboratooriumile

Arvestades rahvusvahelisi standardeid, on nõuded Eestis seerumiskriiningut tegevale laboratooriumile järgmised:

1. teeb aastas vähemalt 1000 analüüsi;
2. määrab vähemalt 3 markerit;
3. kasutab riski hindamiseks arvutiprogrammi;
4. testi tulemuste interpreteerimise ja õigeaegse edastamise eest vastutab vastava ettevalmistuse saanud laboriarst või laborispetsialist
5. osaleb sisemises ja välises kvaliteedikontrollis.

4. Invasiivsed sünnieelse diagnostika protseduurid (amniotsentees ja koorionibiopsia) loote kromosoomiuuringuks ja geenidiagnostikaks

Soovitav aeg amniotsenteesiks on alates 15+1 rasedusnädalast, koorionibiopsiaks alates 11+0 nädalast.

Nõuded protseduuri tegemiseks

- SeD invasiivseid protseduure (amniotsenteesi ja koorionibiopsiat) võib teostada ainult vastava väljaõppe läbinud naistearst või radioloog. Väljaõppe eesmärgiks on tagada minimaalne protseduuri risk – protseduurist tingitud raseduse katkemisi ei tohiks amniotsenteesi järgselt olla rohkem kui 0,2 - 0,3 % ja koorionibiopsia järgselt 1-2%.
- SeD teenuse planeerimisel on soovitatav tagada vähemalt 150 amniotsenteesi ja/või koorionibiopsia teostamine aastas ühe spetsialisti poolt.
- Rh-negatiivsetel naistel tuleb rakendada meetmeid reesus-sensibilisatsiooni ennetamiseks.

5. Tööprotokollid

1. Enne sõeluuringuid (UH-uuring või vereanalüüs) informeeritakse naist uuringu olemusest ning temalt võetakse teavitatud nõusolek.
2. Raseduse suurus täpsustatakse vajadusel UH abil. Ebatäpne raseduse suurus muudab testi tulemust.
3. Seerumskriiningu saatelehel on vajalikud järgmised andmed raseda kohta: naise isikuandmed, sünniaeg, kehakaal, rass, andmed suitsetamise kohta; raseduse suurus; märgitakse kui on tegemist kaksikrasedusega, IVF rasedusega.
Et laboril oleks võimalik anda kombineeritud/integreeritud riskihinnangut on vajalikud saatelehel UH-uuringu andmed: uuringu kuupäev, uuringu teostaja nimi, loote CRL (mm), NT mõõt (mm).

5.1. II trimestri vereseerumi sõeltest (kolmiktest)

Koosneb:

1. Vereseerumi sõeltestist - kolmiktest: AFP; hCG; E3 unconj(uE3) raseduse 14+0 – 17+6 nädal;
2. Riskihinnang antakse kolmiktesti alusel.

Riskihinnangu tulemused:

Kõrge risk – on näidustatud loote kromosoomiuuring (amniotsentees)

- Downi sündroomi (DS) risk on 1:270 ja suurem;
- Edwardsi sündroomi (ES) risk on 1:100 ja suurem);

Madal risk - edasisi uuringuid ei ole vaja, v.a allpool toodud juhtudel, mil on soovitatav geneetiku konsultatsioon:

- ES risk on vahemikus 1:400 kuni 1:100;
- uE3 alla 0,2 MoM;

AFP väärtusel üle 2,0 MoM on vajalik ultraheliuuring spetsialisti juures. Juhul, kui UH uuringul leitakse loote anomaalia, on näidustatud geneetiku konsultatsioon

5.2. Sõltuvskriiningu protokoll (lisa 2)

5.1.1 I trimestri kombineeritud sõeltest

Koosneb:

1. Vereseerumi sõeltest (PAPP-A ja vaba β - hCG) raseduse 9–12 (13.) nädalal;
2. UH-uuring NT mõõtmiseks raseduse 11+0 – 13+6 nädalal (loote kehatüve pikkus 45–84 mm);
3. Kolme markeri määramise tulemused kombineeritakse üheks riski vastuseks.

Riskihinnangu tulemused:

Kõrge risk – on näidustatud loote kromosoomiuuring (amniotsentees või koorionibiopsia)

- Downi sündroomi (DS) risk on 1:270 ja suurem;
- Edwardsi sündroomi (ES) risk on 1:100 ja suurem.

Madal risk - skriining lõpetatakse, edasisi uuringuid ei ole vaja

- Downi sündroomi (DS) risk on 1:1500 ja väiksem;
- Edwardsi sündroomi (ES) risk on 1:400 ja väiksem.

Vahepealne risk - skriining jätkub II trimestri vereseerumi sõeltestiga (AFP, hCG, E3unconj(uE3) ; 14+0.–17+6 rasedusnädalal)

- Downi sündroomi (DS) risk on 1:270 - 1:1500;
- Edwardsi sündroomi (ES) risk on 1:100 - 1:400.

Geneetiku konsultatsioon edasiste uuringute planeerimiseks on näidustatud **igal juhul**, kui NT on suurem kui 3 mm.

5.1.2. II trimestri vereseerumi sõeltest (kolmiktest)

II trimestri riskihinnang antakse integreeritud riskihinnanguna, kasutades I trimestri UH skriiningu (NT) tulemust – vt. punkti 5.3.

5.3. I ja II trimestri integreeritud sõeltest

Koosneb:

1. I trimester: UH-uuring NT mõõtmiseks raseduse 11+0 – 13+6 nädalal (loote kehätüve pikkus 45–84 mm);
2. II trimester: vereseerumi sõeltest (kolmiktest: AFP, hCG, E3unconj) raseduse 14+0 – 17+6 nädalal;
3. Nelja markeri määramise tulemused integreeritakse üheks riski vastuseks.

Riskihinnangu tulemused:

Kõrge risk – on näidustatud loote kromosoomiuuring (amniotsentees)

- Downi sündroomi (DS) risk on 1:270 ja suurem;
- Edwardsi sündroomi (ES) risk on 1:100 ja suurem.

Madal risk - edasisi uuringuid ei ole vaja, v.a allpool toodud juhtudel, mil on soovitatav geneetiku konsultatsioon:

- ES risk on vahemikus 1:400 kuni 1:100;
- uE3 alla 0,2 MoM;

AFP väärtusel üle 2,0 MoM on vajalik ultraheliuuring spetsialisti juures. Juhul, kui UH uuringul leitakse loote anomaalia, on näidustatud geneetiku konsultatsioon.

Geneetiku konsultatsioon edasiste uuringute planeerimiseks on näidustatud **igal juhul**, kui NT on suurem kui 3 mm.

6. Loote kromosoomi- ja geenihaiguste uuringu (s.o. invasiivse SeD uuringu) näidustused

1. Raseda sõeluuringul leitud kõrge risk loote kromosoomihaigusele
2. Ultraheliuuringul on leitud loote väärarend
3. Ühel vanematest on kromosoomide struktuurne muutus
4. Kromosoomipatoloogia eelmisel lapsel (eriti autosoomi trisoomia, nt Downi sündroom)
5. Ioniseeriva kiirguse või tsütotoksilise ravi toime ema ja isa sugurakkudele või embrüole/lootele organogeneesi perioodil (esimesed 8 rasedusnädalat)
6. Pärilikud X-liitelised haigused perekonnas (loote soo määramiseks, geenidiagnostikaks)
7. Geenihaigused perekonnas (kui on olemas test haiguse sünnieelseks diagnoosimiseks)
8. Muud geneetiku poolt kindlakstehtud põhjused

Kasutatud kirjandus

1. Euroopa komisjoni nõuandva grupi arvamus biotehnoloogia eetilistest aspektidest, nr 6, 20.02.1996, Sünnieelse diagnostika eetilised aspektid
2. Quality Guidelines and Standards for Genetic Laboratories/Clinics in Prenatal Diagnosis on Fetal Samples Obtained by Invasive Procedures. Eur. J Hum. Genet.1997; 5: 342–350
3. Fetal Medicine Foundation, <http://www.fetalmedicine.com>
4. Elias S. E. Amniocentesis and Fetal Blood Sampling. In: Genetic Disorders and the Fetus. Ed. by Milunsky A. Wiley-Blackwell 2010, 63–93
5. Monni G., Ibba R.M., Zoppi M.A. Prenatal Genetic Diagnosis through Chorionic Villus Sampling. In: Genetic Disorders and the Fetus. Ed. by Milunsky A. Wiley-Blackwell 2010, 160–193
6. Winberger LD, van der Schouw YT, Christiaens GC. Learning in medicine: chorionic villus sampling. Prenatal Diagnosis 2000, v20: 241-246
7. Aneupoidy Screening: a position statement from a committee of behalf of the Board of the International Society for Prenatal Doagnosis, January 2011. Prenatal Diagnosis 2011, v 31: 519-522

LISAD

Lisa 1

RASEDUSE II TRIMESTRI ULTRAHELISKRIINING

Raseduse II trimestri ultraheliskriiningut pakutakse kõikidele rasedatele. Uuring on vabatahtlik.

Skriining tuleks soovitatavalt teha 19.–20. rasedusnädalal. Kui mingil muul põhjusel on ultraheliuuring tehtud enne 17. rasedusnädalat, siis see ei asenda skriiningut.

Miinimumstandard

1. Loote biomeetria.

Loote biparietaalmõõde, selle vastavus rasedusnädala 50. protsentiilile.

Loote reieluu pikkus, selle vastavus rasedusnädala 50. protsentiilile.

Uuringu kokkuvõttes dokumenteeritakse ultraheliaparaadi programmi poolt arvutatud loote (loodete) suuruse vastavus rasedusnädalatele (täpsusega nädal + päev) ja oletatav sünnituse kuupäev.

2. Loote anatoomia.

Visualiseeritakse ja hinnatakse järgmised anatoomilised struktuurid:

kolju;

aju struktuurid (ajuvatsakeste paiknemine ja suurus);

lülisammas;

südame töö;

südame nelja kambri läbilõige;

mao paiknemine;

neerude paiknemine ja struktuur;

kusepõie täitumine;

kõhu eessein, nabaväädi sisenemine kõhtu;

diafragma terviklikkus;

jäsemed (pikad toruluud, liikuvus).

Normileidu pole vaja eraldi kirjeldada/dokumenteerida, v.a südame töötamine.

Dokumenteerida ja täpselt kirjeldada tuleb kõik normist kõrvalekalded.

3. Platsenta.

Lokalisatsioon ja struktuur.

4. Lootevee hulk.

Hinnatakse subjektiivselt. Normist kõrvalekallete korral määratakse lootevee indeks.

ISUOG avaldas 2011 a jaanuaris uued juhtnöörid II trimestri UH-skriininguks. Need on plaanis eraldi avaldada ENS teatajas 2012.

Lisa 2. Sõltuskriiningu tööprotokoll skemaatiliselt

