

<b>Partea generală</b>	
<b>Capitolul 1</b>	
<b>Dezvoltarea aparatului digestiv.....</b>	<b>1</b>
<i>1.1.Evoluția tubului intestinal primitiv.....</i>	<i>1</i>
<i>1.2. Derivatele proenteronului.....</i>	<i>3</i>
<i>1.3. Derivatele mezenteronului.....</i>	<i>4</i>
<i>1.4. Derivatele metenteronului.....</i>	<i>4</i>
<b>Capitolul 2</b>	
<b>Anomaliile congenitale ale tubului digestiv și glandelor anexe.....</b>	<b>5</b>
<b>Partea specială.....</b>	<b>8</b>
<b>Capitolul 3</b>	
<b>Examinarea ultrasonografică prenatală a tubului digestiv.....</b>	<b>8</b>
<b>Capitolul 4</b>	
<b>Studiul personal.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1. Studiul prevalenței malformațiilor tubului digestiv din totalul malformațiilor congenitale.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1.1. Studiul clinic.....</b>	<b>13</b>
<i>4.1.1.1. Material și metodă.....</i>	<i>13</i>
<i>4.1.1.2. Rezultate.....</i>	<i>13</i>
<i>4.1.1.3. Discuții.....</i>	<i>14</i>
<b>4.1.2. Studiul tipurilor de malformații ale tubului digestiv în lotul studiat.....</b>	<b>16</b>
<i>4.1.2.1. Material și metodă.....</i>	<i>16</i>
<i>4.1.2.2. Rezultate.....</i>	<i>16</i>
<i>4.1.2.3. Discuții.....</i>	<i>25</i>
<b>4.2. Studiul morfometric</b>	
<b>4.2.1. Studiul dimensiunilor stomacului în timpul dezvoltării intrauterine.....</b>	<b>26</b>
<i>4.2.1.1.Introducere.....</i>	<i>26</i>
<i>4.2.1.2. Material și metodă.....</i>	<i>27</i>
<i>4.2.1.3. Rezultate.....</i>	<i>27</i>

4.2.1.4. <i>Discuții</i> .....	31
<b>4.2.2. Studiul diametrelor intestinului subțire și colonului în timpul dezvoltării intrauterine.....</b>	<b>32</b>
4.2.2.1. <i>Introducere</i> .....	32
4.2.2.2. <i>Material și metodă</i> .....	33
4.2.2.3. <i>Rezultate</i> .....	33
4.2.2.4. <i>Discuții</i> .....	36
<b>Concluzii .....</b>	<b>41</b>
Bibliografie.....	44

## Partea generala

### 1.1. Evoluția tubului intestinal primitiv

Evoluția tubului digestiv se referă la diferențierea, diviziunea, fuziunea, creșterea, migrarea și atrofia unora din componentele sale.

Prin procesele de cudare, apropiere craniocaudale și latero-laterale ale discului embrionar, din săptămâna a patra, o porțiune din sacul vitelin este încorporată în embrion. Partea încorporată a sacului vitelin din cavitatea endodermală devine tub digestiv primitiv, iar restul cavității endodermale, sacului vitelin și alantoida, rămân în exteriorul embrionului<sup>1,2</sup>.

(Figura 1)

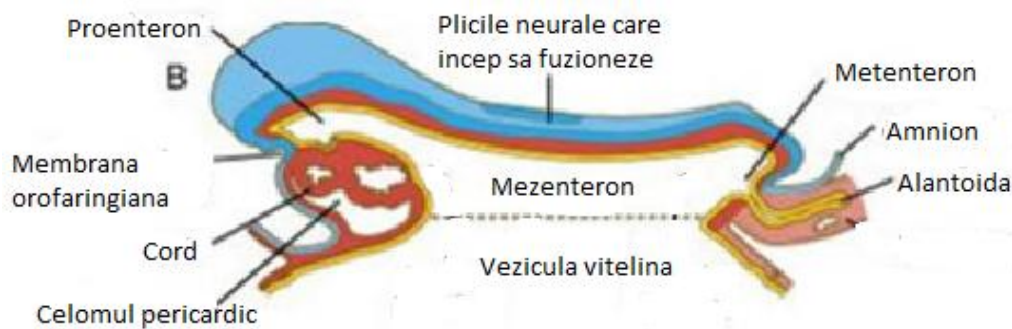


Figura 1. Aspectul tubului intestinal primitiv la 18 zile<sup>3</sup>

Tubul intestinal primitiv rămâne închis la capătul cranial de membrana orofaringiană și la capătul caudal de membrana cloacală. Ambele membrane sunt formate din staturi didermice ecto-endodermale. Absența mezodermului din dreptul acestora face ca ele să se resoarbă: membrana orofaringiană la sfârșitul săptămânii patru și apare stomodeum, iar membrana cloacală din luna a treia de viață intrauterină și apare comunicarea între tubul digestiv și proctodeum. Astfel, fătul înghite lichid amniotic din luna a treia – a cincea și îl elimină prin intestin, proctodeum și aparatul renal, în cavitatea aminiotică. În partea ventrală, embrionul păstrează o comunicare între sacul vitelin extraembrionar și porțiunea mijlocie a tubului digestiv numită canal vitelin. Pe măsură ce embrionul se dezvoltă, apar modificări și la nivelul canalului vitelin, acesta este cuprins între elementele cordonului ombilical, se îngustează treptat, se alungește și în cursul lunii a doua împreună cu artera mezenterică superioară dirijează hernierea fiziologică a anselor intestinale în cordon<sup>3,4,5</sup>.

Din cele trei foițe embrionare derivă structuri specifice aparatului digestiv. Din ectoderm la capătul cranial și caudal al tubului digestiv se formează epiteliul ce tapetează stomodeum și, respectiv, proctodeum. Din endoderm derivă mucoasa tubului digestiv, glandele mucoasei tubului digestiv. Stroma glandelor (țesutul conjunctiv) se diferențiază din

mezodermul splahnopleural împreună cu alte structuri, cum ar fi: submucoasa, musculara și tunica seroasă a tubului digestiv primitiv. Din crestele neurale derivă celulele sistemului APUD și plexurile submucos și mienteric (Meissner și Auerbach)<sup>1,2,5</sup>.

Tubul intestinal primitiv poate fi împărțit din punct de vedere al dezvoltării în tubul digestiv faringian/faringele, intestinul anterior/proenteron, intestinul mijlociu/mezenteron și intestinul posterior/metenteron. Faringele este cuprins între membrana orofaringiană și diverticulul traheobronșic. Proenteronul continuă caudal tubul faringian și se extinde până la limita jumătății superioare a duodenului. Mezenteronul se întinde de la a doua jumătate a duodenului până la 2/3 drepte din colonul transvers, la adult. Metenteronul începe de la treimea stângă a colonului transvers și sfârșește la membrana cloacală.(Figura 2)

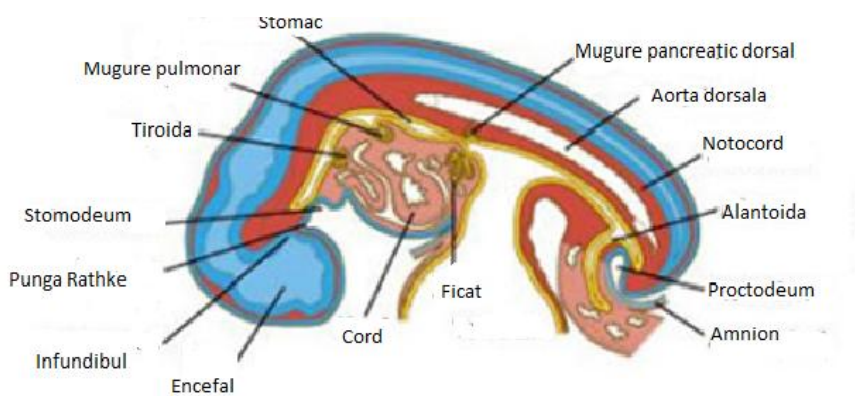


Figura 2. Aspectul tubului intestinal primitiv la sfârșitul primei luni de viață intrauterină<sup>3</sup>

Porțiuni din tubul digestiv primitiv și derivatele sale sunt suspendate de pereții corpului embrionar de mezourile comune ventral și dorsal. Ele sunt straturi duble de peritoneu care acoperă organele și le fixează de pereții corpului embrionar. Astfel organele care sunt acoperite de ambele mezentere devin intraperitoneale iar organele care se formează și rămân lipite de peretele posterior vor fi acoperite de peritoneu doar pe suprafața lor anterioară, fiind considerate retroperitoneale. Ligamentele peritoneale sunt formate dintr-un strat dublu de peritoneu care trece de la un organ spre peretele corpului embrionar sau de la un organ către altul. Aceste ligamente devin căi de acces pentru vasele sanguine, nervii și limfaticile viscerelor abdominale.

Inițial, tubul intestinal anterior, mijlociu și posterior se află în strânsă legătură cu peretele abdominal posterior. În săptămâna a cincea segmentele tubului digestiv sunt suspendate de peretele abdominal prin mezoul dorsal care se întinde de la porțiunea inferioară a esofagului la regiunea cloacală. La nivelul stomacului, mezoul dorsal formează mezoastrul dorsal care, inițial, se află în planul median, iar ulterior este trășionat către stânga în timpul

rotației stomacului și formează bursa omentală și omentul mare, la adult. La nivelul duodenului mezoul dorsal formează mezoduodenul dorsal. Marginea anterioară are dezvoltare mai lentă, din ea rezultă mica curbură a stomacului, care se plasează la dreapta și care e legată de perete prin mezogastrul ventral. Marginea posterioară crește foarte rapid în lungime și rezultă marea curbură a stomacului, situată la stânga, legată de perete prin mezogastrul dorsal. Mezoul ventral este o membrană subțire formată din două straturi ce se întâlnesc la regiunea terminală a esofagului la nivelul stomacului și în partea superioară a duodenului. Mezenterul ventral derivă din septul transvers. Creșterea ficatului înspre mica curbură a stomacului împarte mezoul ventral astfel: omentul mic (de la porțiunea inferioară a esofagului, stomac până la ficat și de la porțiunea superioară a duodenului până la ficat se formează ligamentele hepatoesofagian, hepatogastric și, respectiv, hepatoduodenal; ligamentul falciform (de la nivelul peretelui ventral al cavității abdominale spre ficat) în baza căruia se găsește vena ombilicală. Fiecare segment al intestinului primitiv are un vas propriu: cel anterior – trunchiul celiac, cel mijlociu – artera mezenterică superioară și cel posterior – artera mezenterică inferioară<sup>6,7</sup>. (Figura 3)

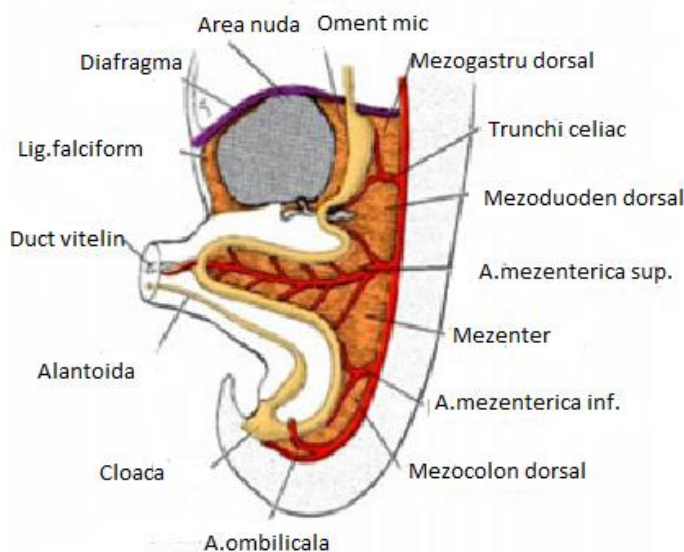


Figura 3. Derivatele tubului intestinal primitiv și sursele lor de vascularizare<sup>3</sup>

### 1.2. Derivatele proenteronului

Proenteronul este delimitat superior de membrana orofaringiană și inferior de ansa duodenală, mugurele hepatocistic.

Derivatele proenteronului sunt:

- Esofagul;
- Stomacul;
- Duodenul;

- Porțiunea distală a canalului biliar;
- Ficatul;
- Caile biliare intra și extrahepatice;
- Pancreasul.

### 1.3. Derivatele mezenteronului

Mezenteronul se întinde de la mijlocul ansei duodenale (limită superioară) până la flexura colică dreaptă (2/3 drepte din colonul transvers). Din extremitatea distală a intestinului anterior și din partea superioară a intestinului mijlociu se formează ansa duodenală din care se va dezvolta duodenul, în legătură cu intestinul mijlociu.

Derivatele mezenteronului sunt:

- Jumătatea inferioară a duodenului;
- Jejun-ileon;
- Cec, apendicele vermiform;
- Colonul ascendent;
- 2/3 drepte din colonul transvers

Derivatele intestinului primitiv mijlociu sunt irigate de către artera mezenterică superioară.

### 1.4. Derivatele metenteronului

Metenteronul are ca limită superioară flexura colică primară (la unirea 2/3 drepte cu 1/3 stânga a colonului transvers) și se termină la nivelul membranei cloacale. După resorbția membranei cloacale metenteronul comunică liber cu canalul alantoidian la nivelul cavității noi formate – cloaca.

Derivatele metenteronului sunt:

- 1/3 stângă a colonului transvers;
- Colonul descendent;
- Colonul sigmoid;
- Rectul;
- Partea superioară a canalului anal.

## Capitolul 2

### Anomaliile congenitale ale tubului digestiv și glandelor anexe

Anomaliile congenitale apar ca probleme sau complicații în timpul dezvoltării embrionare. Structurile și segmentele aparatului digestiv trec prin numeroase procese de diferențiere și maturare, deci anomaliile se produc, în general, prin procese de dezvoltare deficitară sau în exces, prin oprirea unor segmente în dezvoltare, prin procese de malrotație sau prin defecte histogenetice. Unele anomalii sunt genetice, însă cauzele de multe ori rămân necunoscute.

Prin procese de dezvoltare deficitară pot să apară agenezii, aplazii sau atrezii. Prin procese de dezvoltare în exces pot să apară duplicații segmentare ale tubului digestiv. Procesele de malrotație pot asocia sau nu defecte de coalescență iar în urma lor apar diverse anomalii de poziție. Printre anomaliile congenitale care au ca etiologie defecte histogenetice se numără: boala Hirschprung (anomalia plexurilor nervoase intramurale) și mucoviscidoza (care la nivel digestiv poate duce la ileus meconial, fibroză chistică congenitală a pancreasului etc.)

Unele din defectele sau anomaliile congenitale pot fi tratate sau ameliorate, altele sunt incurabile și prezintă șanse mici de supraviețuire.

Anomaliile congenitale ale aparatului digestiv pot fi grupate în:

#### 1) Anomalii ale proenteronului

- Atrezie esofagiană
- Stenoza esofagiană congenitală
- Fistule traheo – esofagiene
- Sd. Plummer – Vinson
- Inelul lui Schatzki
- Hernia hiatală
- Stomac bilocular, diverticuli
- Atrezia și stenoza congenitală hipertrofică a pilorului
- Ectopia gastrică
- Stenoza și atrezia duodenală
- Dedublări duodenale
- Situs inversus

## 2) Anomalii ale Mezenteronului

- Atrezia și stenoza intestinală
- Duplicații intestinale
- Vestigii ale canalului vitelin: diverticulul congenital ileal (Meckel), fistula omfaloenterică, chistul vitelin, sinus ombilical
- Ileus meconial
- Boala Hirschprung (megadolicocolonul congenital)
- Insule heterotopice de țesut pancreatic sau gastric în intestinul subțire sau colon
- Omfalocel
- Gastroshizis/laparoschizis (eviscerație congenitală)
- Hernii congenitale: ombilicală, internă, hiatală
- Invaginația (telescoparea) intestinală congenitală
- Malpoziții cec, apendice
- Malrotatii intestinale

## 3) Anomalii ale metenteronului

- Imperforația anală
- Atrezii anorectale
- Agenezie anală cu/fără fistulă
- Deschideri anormale ale rectului: fistule recto-vezicale, recto-uretrale, recto-vaginale
- Stenoze congenitale ale anusului și rectului
- Teratomul sacrococgian

## 4) Anomalii ale ficatului, colecistului și cailor biliare

- Anomalii al ficatului: ficat polilobat, lobi accesori hepatici, atrofii de lobi hepatici
- Anomalii colecist: atrezia vezicii biliare, vezică biliară dublă, colecist septat, colecist flotant, dilatații congenitale ale veziculei biliare
- Anomalii de căi biliare intra- și extrahepatice: stenoze congenitale de coledoc, chisturi coledociene, atrezie coledociană intra- sau extrahepatică, agenezia canalului cistic, căi biliare accesorii

## 5) Anomalii ale pancreasului

- Insule heterotopice de țesut pancreatic în intestin sau stomac

- Pancreas inelar
- Pancreas insular
- Ductul pancreatic accesori (Santorini)

## Partea specială

### Capitolul 3

#### Examinarea ultrasonografica prenatala a tubului digestiv

##### Introducere

Ecografia prenatală este capabilă să detecteze o gamă foarte variată de anomalii ale tractului gastrointestinal. Suspiciunea de diagnostic a unei astfel de anomalii trebuie privită cu precauție, deoarece exista o mare variabilitate a aspectelor ultrasonografice normale ale segmentelor tubului digestiv, unele dintre ele putând fi confundate cu aspecte patologice. În același fel, procesele patologice localizate la nivelul altor organe, pot apărea în timpul examenului ultrasonografic similar cu imaginea unui intestin dilatat<sup>228,229</sup>.

Imaginile au fost obtinute cu ajutorul

Esofagul normal se poate identifica ecografic ca o structură tubulara ecogenica, la nivelul epigastrului și în partea posterioară a toracelui, deseori cu un perete pluristratificat.



Figura 4. Esofag – aspect normal



Figura 5. Stomacul- imagine normala (trimestrul I de sarcina)



Figura 6. Stomac – imagine normala (trimestrul II de sarcina)

Diagnosticul ecografic prenatal al stenozei duodenale se bazează pe identificarea poli hidramniosului asociată cu imaginea de "balon dublu" în partea superioară a abdomenului superior. Imaginea de "balon dublu" se datorează unui stomac hiper dilatat plin cu fluid în cadranul superior stâng, asociat cu un bulb duodenal și el dilatat, situat la dreapta stomacului.



Figura 7. Stenoza duodenala<sup>356</sup>

Această imagine corespunde "balonului dublu" cu conținut gazos vizualizat postnatal pe imagini radiologice la nou-născuții cu atrezie duodenală.

Prezența celor două "baloane" cu conținut fluid în porțiunea superioară a abdomenului fetal nu indică neapărat existența unei atrezii duodenale. Pentru a întări suspiciunea de atrezie duodenală, cel de-al doilea "balon" trebuie să fie situat în poziția bulbului duodenal, de obicei imediat la dreapta liniei mediane. Dacă cel de-al doilea "balon" nu este localizat în poziția clasică a bulbului duodenal, termenul de "balon dublu" nu trebuie utilizat, deoarece acesta

presupune existența unei obstrucții duodenale. Diagnosticul diferențial în acest caz depinde de aspectul și localizarea celui de-al doilea "balon". De exemplu, deși un chist în partea stângă a abdomenului fetal, vizualizat în același plan cu stomacul, poate da impresia de "balon dublu", cel de-al doilea balon este mai degrabă un chist renal, chist splenic sau duplicație gastrică<sup>238</sup>.

Chiar dacă al doilea "balon" este situat în cadranul superior drept, în poziția aproximativă a bulbului duodenal, pentru a exista imaginea de "balon dublu" trebuie demonstrată conexiunea dintre cele două structuri cu conținut lichid, pentru a putea afirma că acestea reprezintă un stomac dilatat care se evacuează într-un duoden și el dilatat. Dacă această conexiune nu poate fi vizualizată, trebuie luate în calcul alte diagnostice posibile.



Figura 8. Atrezie duodenala-se observa imaginea de "balon dublu"(17 saptamani)

Ansele intestinale nu sunt de obicei vizualizate la fătul normal, dacă nu se depune un efort special în acest sens. Diametrul unei anse intestinale nu depășește 7 mm, iar lungimea 15 mm, deși valorile sunt în majoritatea cazurilor mai mici<sup>241,242</sup>.



Figura 9. Intestinul subtire – imagine normala (trimestrul I de sarcina). Se observa aspectul hiperecogen la nivelul abdomenului inferior fetal

Colonul poate fi observat începând cu săptămâna 22 de viață intrauterină ca un organ tubular de-a lungul perimetrului cavității abdominale, care se conformează configurației clasice a colonului în cavitatea abdominală și a rectosigmoidului în pelvis. Prin comparație, ansele intestinului subțire sunt situate mai central, au mișcări peristaltice care pot fi observate în timpul examinărilor în timp real și deasemenea calibrul lor este mai redus. În examenul ultrasonografic prenatal din timpul celui de-al treilea trimestru, colonul poate fi foarte proeminent, de aceea examinatorul trebuie să fie foarte familiarizat cu aspectul normal al colonului, pentru a nu confunda un aspect normal cu unul anormal. Conținutul colonului are de obicei o ecogenitate mai redusă decât a structurilor abdominale învecinate, deși uneori colonul poate fi hiperecogen în ultima parte a trimestrului al treilea. Diametrul colonului crește o dată cu vârsta gestatională, dar valorile acestuia sunt incluse în intervale destul de largi, care se pot suprapune parțial cu valorile întâlnite în cazul unui colon dilatat. Diametrul mediu al colonului este de 18 mm.

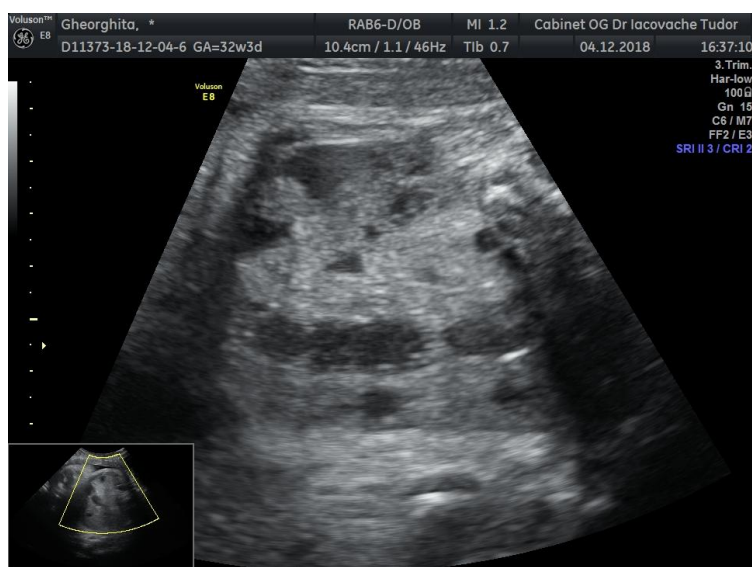


Figura 10. Intestinul gros – imagine normală (trimestrul III de sarcină)

Diagnosticul obstrucției de intestin gros trebuie realizat cu precauție, din cauza mării variabilități a diametrului și proeminenței segmentelor colonului. Calcificări colonice intraluminală sau segmente în formă literei V sau U au fost asociate în unele studii cu atrezia anorectala, dar în absența acestora sau a altor anomalii fetale, obstrucția colonului nu trebuie afirmată decât dacă pot fi evidențiate clar segmente colonice foarte dilatate<sup>259-261</sup>. Rectul plin cu meconiu poate fi uneori confundat cu o masă presacrală, eroare care poate fi prevenită dacă se urmărește conexiunea cu sigmoidul supraiacent<sup>262,263</sup>.

Boala Hirschsprung se caracterizează prin absența congenitală a ganglionilor parasimpatici intramurali într-un segment al colonului. Aceasta derivă din eșecul migrării neuroblastelor din

crestele neurale până la segmentul intestinal respectiv, care are loc în general între săptămâna a 6-a și a 12-a de gestație. O altă teorie sugerează că boala este cauzată de degenerarea neuroblastelor migrate în mod normal în timpul vieții prenatale sau postnatale.

Boala apare la aproximativ 1 din 3000 de nașteri. Este considerată o boală sporadică, deși în aproximativ 5% din cazuri există o moștenire familială. Într-un număr mic de cazuri, boala Hirschsprung este asociată cu trisomia 21. Segmentul aganglionar nu poate transmite o undă peristaltică și, prin urmare, meconiul se acumulează și provoacă dilatarea lumenului intestinului.

### **Cavitatea peritoneală**

În urma perforației intestinale intrauterine apare peritonita meconială. Perforarea percutantă a intestinului poate duce la o peritonită chimică locală sterilă, cu dezvoltarea unei mase dense de țesut fibros, prin care se etanșează perforația. Perforarea intestinală apare de obicei în apropierea unei anumite forme de obstrucție, deși acest lucru nu poate fi întotdeauna demonstrat. Stenoza intestinală sau atrezia și ileusul meconial reprezintă 65% din cazuri.

Peritonita periferică se găsește la aproximativ 1 din 3000 de nașteri. Ileusul meconial și intestinul fetal hiperecogen la 16-18 săptămâni de gestație pot fi prezente la 75% din feteșii cu fibroză chistică. Prevalența fibrozei chistice la fete cu diagnostic prenatal de obstrucție intestinală poate fi de aproximativ 10%. Prin urmare, atunci când au fost excluse alte cauze ale hiperecogenității intestinale, trebuie luate în considerare studiile ADN pentru fibroza chistică.

Peritonita meconială este asociată cu o mortalitate de peste 50% în perioada neonatală.



Figura 11. Peritonita meconială la un făt de 24 de săptămâni. Se observa ascita, ansele intestinale dilatate post-obstrucție și calcificări focale

## **Capitolul 4**

### **Studiul personal**

Studiul personal este împărțit într-un studiu clinic și un studiu morfometric.

Studiul clinic de tip retrospectiv este la rândul lui alcătuit dintr-o parte inițială, ce urmărește să evidențieze procentul de malformații ale tubului digestiv raportat la celelalte tipuri de malformații congenitale. Ce-a de-a doua parte a studiului este dedicată prezentării principalelor tipuri de malformații ale tubului digestiv și repartitia lor procentuala în cadrul lotului studiat, ce a inclus 136 de cazuri de anomalii congenitale ale tubului digestiv.

Studiul morfometric constă în măsurători ale dimensiunilor stomacului, intestinului subțire și colonului, realizate pe imagini ultrasonografice fetale la diferite vârste gestationale. Datele obținute au fost prelucrate cu ajutorul programului de analiza statistică SPSS v.19.

#### **4.1.Studiul prevalentei malformatiilor tubului digestiv din totalul malformatiilor congenitale**

##### **4.1.1. Studiul clinic**

La rândul lui, studiul clinic este împărțit într-o parte care ilustrează prevalenta malformațiilor localizate la nivelul tractului gastrointestinal comparativ cu ale localizări, și o a doua parte care ilustrează prevalenta tipurilor de malformații ale tubului digestiv și caracteristicile demografice ale acestora.

Prima parte a studiului, de tip descriptiv, a fost efectuată în perioada 2014-2018 și a inclus cazuri internate și diagnosticate în Spitalul "M S Curie".

În fiecare an, au fost înregistrate principalele tipuri de malformații ale tractului gastrointestinal.

##### *4.1.1.1. Material si metoda*

Studiul de tip retrospectiv, a cuprins cazuri internate in perioada 2014-2018 in Spitalul "MS Curie". Graficele au fost realizate cu ajutorul Microsoft Excel 2007.

##### *4.1.1.2. Rezultate*

Pe primul loc în cadrul malformațiilor de tub digestiv se găsesc cele localizate la nivelul intestinului subțire, cu un procent de 40-44%. Acestea sunt urmate de malformațiile congenitale ale esofagului, cu un procent de 20- 24%, alte malformații ale cailor digestive superioare, cu un procent de 14-17%, absentă, atrezia și stenoza intestinului gros, cu un procent aproape constant, de 13-14%, și malformațiile ficatului și cailor biliare, prezente în 8-9% din cazuri. Având în vedere faptul că malformațiile congenitale ale intestinului subțire se manifestă în primele zile de viață și că ar putea fi diagnosticate în mod fiabil cu investigații imagistice de rutină, incidența mai mare a acestui tip de malformații și creșterea ratei de prevalență sunt o reflectare reală a epidemiologiei sale. Această prevalență crescândă a fost, de asemenea, principalul factor care a contribuit la creșterea generală a numărului tuturor malformațiilor congenitale majore ale sistemului digestiv.

#### *4.1.1.3. Discuții*

Deși se depun eforturi pentru standardizarea informațiilor privind malformațiile congenitale, este bine cunoscut faptul că prevalența raportată a malformațiilor congenitale prezintă o mare variabilitate populațională și geografică, deși nu întotdeauna datele prezentate sunt în totalitate corecte<sup>279</sup>. Unii dintre factorii recunoscuți pentru variația prevalenței raportate includ definiția malformațiilor congenitale și metoda clasificării acestora, tipul studiului și lotul inclus, durata perioadei de studiu și perioada de observație longitudinală a cazurilor<sup>280,281</sup>. Într-un studiu efectuat de Kumar<sup>279</sup> în perioada 1993-2012, ce a urmărit prevalența malformațiilor congenitale ale tubului digestiv în cadrul populațiilor din Caraibe, au fost prezentate date statistice extinse în legătură cu acest tip de malformații. Astfel, prevalența globală a MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE TUBULUI DIGESTIV în această țară din Caraibe<sup>279</sup>, în perioada de 20 de ani, a fost de 7,3 la 10 000 de născuți vii. Prevalența raportată a MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE TUBULUI DIGESTIV din alte regiuni ale lumii variază între 1 și 15 la 10.000 de născuți vii<sup>282-288</sup>. Alte studii au raportat o prevalență asemănătoare din țările din Orientul Mijlociu<sup>286,288</sup>, iar cele din Europa<sup>280, 283,285,289,290</sup> variază între 10 și 15 la 10.000 de născuți vii. Țările din Asia Centrală și din Asia de Sud-Est au raportat o rată de prevalență de 5 până la 10 la 10 000 de născuți vii<sup>281,291</sup>. Țările din Africa au raportat o rată de prevalență a MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE TUBULUI DIGESTIV de la una la cinci la 10 000 de născuți vii<sup>282,292</sup>. Prevalența raportată a MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE TUBULUI DIGESTIV din întreaga lume variază de la 3,3 la 10.000 de născuți vii din Egipt la 15,3 la 10.000 de născuți vii în Danemarca<sup>279,281,285</sup>. Cu toate acestea, interpretările și comparațiile acestor

rezultate sunt adesea dificile datorită diferențelor de constatare a cazurilor și a modului de conducere a studiului. Studii mai recente din America de Nord au raportat, de asemenea, o rată de prevalență mai scăzută<sup>293</sup>.

Proporția malformațiilor congenitale de la nivelul tractului gastro-intestinal a arătat, de asemenea, o variație largă în rândul diferitelor țări, dar a fost de 5 până la 10% în majoritatea rapoartelor<sup>282,283,294-301</sup>. Într-un studiu din Egipt proporția MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE TUBULUI DIGESTIV a fost de 1,1%<sup>282</sup>, iar un alt studiu din Nigeria a raportat o proporție de 45,2%<sup>302</sup>. Proporția de 12,5% detectată la naștere a fost raportată în studiul din Caraibe (prevalența de 7,21 cazuri la 10000 de nou-născuți), procent mai mare comparativ cu cele raportate în unele țări din Asia, Africa și Europa<sup>279,282,283,294-301</sup>. Un studiu similar pe termen lung, care a inclus nou-născuții din Glasgow, a raportat că peste 7% din toate malformațiile majore au fost cele ale sistemului digestiv<sup>294</sup>. Una dintre principalele concluzii ale studiului prezentat a fost o tendință crescătoare înregistrată în prevalența generală a MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE TUBULUI DIGESTIV. La această creștere a prevalenței globale a contribuit în mare măsură la creșterea prevalenței malformațiilor intestinului subțire. O tendință similară s-a observat și în cazul Finlandei<sup>280</sup>. În această populație, sistemul digestiv, excluzând regiunea orofacială, a fost cel de-al treilea sistem implicat în malformații congenitale majore detectate în perioada de nou-născut<sup>303</sup>.

În studiul nostru, procentele pe ani arata astfel:

- 8% în 2014
- 8% în 2015
- 9% în 2016
- 8% în 2017
- 9% în 2018

Procentul rezultat este ușor mai ridicat decât în cazul țărilor din Africa și Caraibe, dar mai redus decât în cazul unor țări europene. Se observa, ca și în cazul altor țări, tendința de creștere ușoară a procentului de malformații congenitale ale tubului digestiv, fapt explicat atât prin creșterea adresabilității la medic a pacienților, cât și prin evoluția mijloacelor de diagnostic. De asemenea, la creșterea acestui procent a contribuit și standardizarea criteriilor de diagnostic, mai bună în ultimii ani.

În studiul lui Kumar<sup>279</sup>, absența congenitală, atrezia și stenoza intestinului subțire au fost cele mai frecvente (32,6%). Acesta este un rezultat interesant, deoarece majoritatea

studiilor anterioare din Europa și Asia au raportat o proporție mai mică de obstrucție a intestinului subțire în cadrul malformațiilor congenitale ale tubului digestiv<sup>285,286,300,301,304</sup>. A reprezentat aproape o treime din toate malformațiile majore ale sistemului digestiv la nou-născuți, cu o prevalență de 2,4 la 10 000 de nașteri vii. O tendință de creștere semnificativă a fost observată în prevalența malformațiilor intestinului subțire. O observație similară a fost făcută într-un studiu de 10 ani din Finlanda, din anii 1970<sup>280</sup>. Având în vedere faptul că leziunile obstructive ale intestinului s-au manifestat invariabil în primele zile de viață și că ar putea fi diagnosticate în mod fiabil cu tehnici de imagistică simple și metode consecvente și destul de fiabile de colectare a datelor pe întreaga perioadă de studiu, incidența mai mare a malformațiilor intestinului subțire și creșterea ratei de prevalență a fost o reflectare reală a epidemiologiei sale în această populație. Această prevalență crescândă a fost, de asemenea, principalul factor care contribuie la creșterea generală a prevalenței tuturor malformațiilor congenitale majore ale sistemului digestiv.

În studiul personal, malformațiile localizate la nivelul intestinului subțire au ocupat în fiecare an primul loc printre malformațiile de tub digestiv, însă atrezia și stenoza au fost prezente într-un procent mult mai redus fata de studiul lui Kumar.

#### **4.1.2. Studiul tipurilor de malformații ale tubului digestive în lotul studiat**

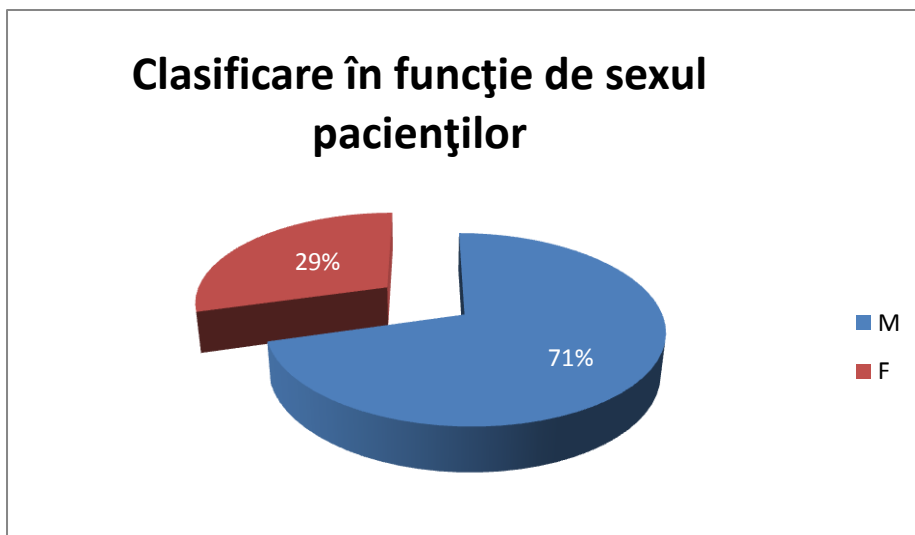
##### *4.1.2.1. Material și metodă*

Studiul realizat este una de tip descriptiv, însumând 136 de pacienți cu malformații digestive internați în secția de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență pentru copii Maria Sklodowska Curie București în decursul a opt ani de zile, de la 01.01.2011 până la 31.12.2018.

Cei 272 de pacienți însumează un număr de 402 anomalii congenitale ale tubului digestiv.

Criteriile de clasificare luate în considerare sunt: sexul pacienților, mediul de proveniență al pacienților, greutatea la naștere, prematuritatea ( $VG \leq 37$ ) și scorul Apgar la 1 min. Pe lângă aceste criterii malformațiile au fost clasificate în funcție de tipul malformației, unicitatea malformației, complicații postoperatorii și deces.

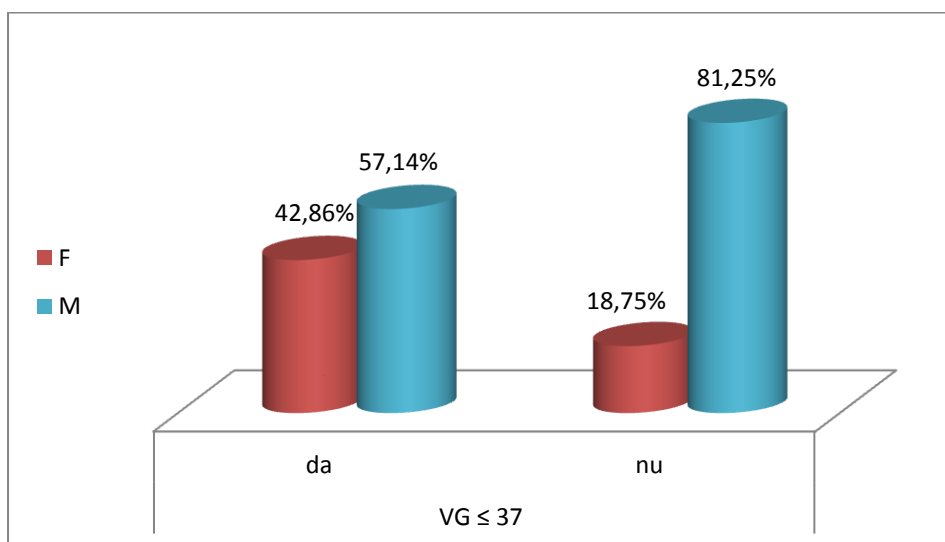
##### *4.1.2.2. Rezultate*



Grafic 1

Dintre cei 272 de pacienți majoritatea, 71%(192), sunt de sex masculin, iar restul de 29% (80) de sex feminin (grafic 1).

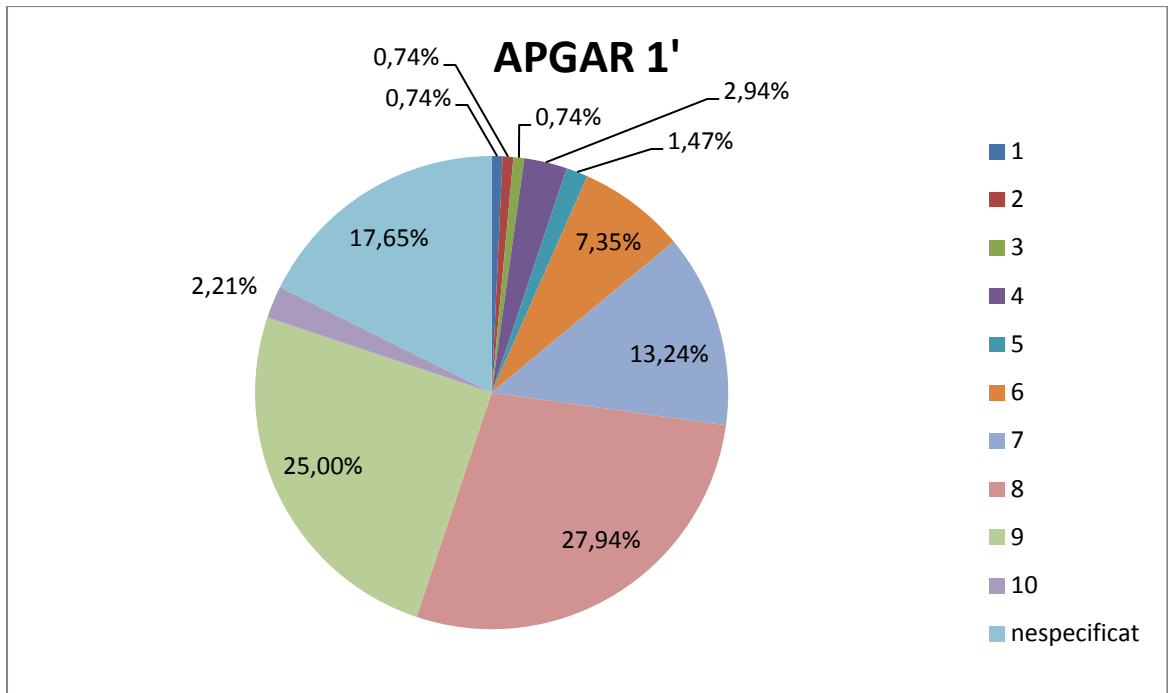
Unul din criteriile de prematuritate pentru un bebeluș este vârsta gestațională mai mică sau egală cu 37 de săptămâni. Luând în considerare acest criteriu se observă că mai mult de jumătate din copii cu malformații digestive care fac parte din anchetă provin din sarcini duse la termen.(grafic 2)



Grafic 2

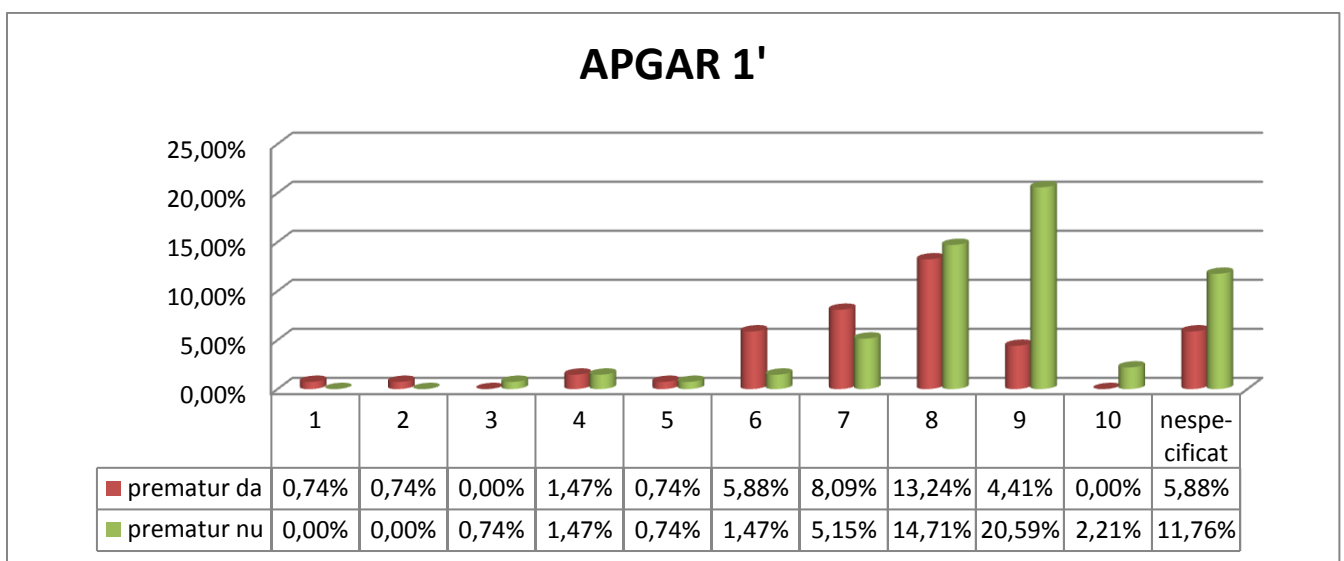
Proporția pe sexe a nou-născuților în funcție de vârsta gestațională. Se observă o diferență semnificativă în prevalența malformațiilor congenitale digestive la sexul masculin la copii născuți la termen.(grafic 2)

Scorul Apgar poate avea valori între 0 și 10. Un scor mai mic de 3 este considerat un scor critic scăzut, între 4-6 destul de scăzut, iar între 7-10 în general normal.



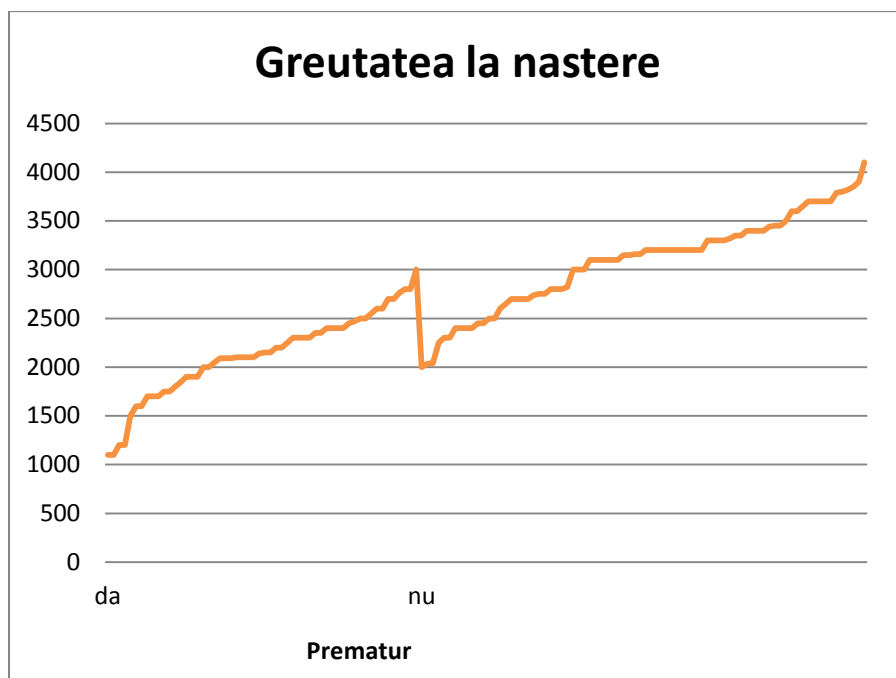
Grafic 3

Dacă luăm în considerare scorul Apgar la un minut 68,38% din nou-născuți au obținut un scor mai mare de 7. Cele mai mici procentaje există la cei cu un scor Apgar  $\leq 3$ . La 17,65% din pacienți scorul Apgar nu a fost precizat în fișa clinică și nici alte documente atașate. (grafic 4)



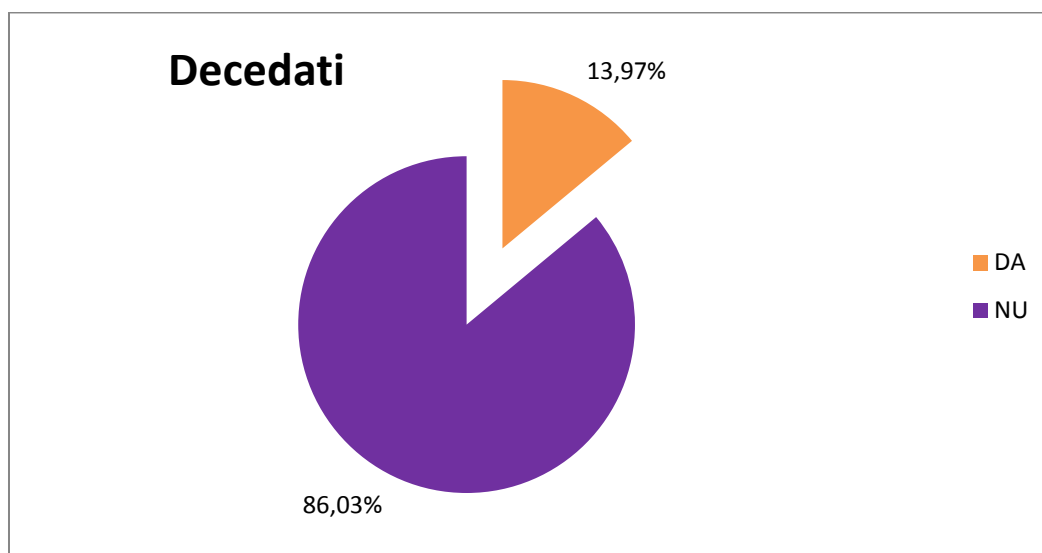
Grafic 4

Pacienții incluși în anchetă au avut o greutate la naștere cuprinsă între 1100g și 4100g.(grafic 5)



Grafic 5

Dintre aceștia prematurii au avut greutatea la naștere cuprinse între 1100g și 3000g, iar nou-născuții la termen între 2000g și 4100g.

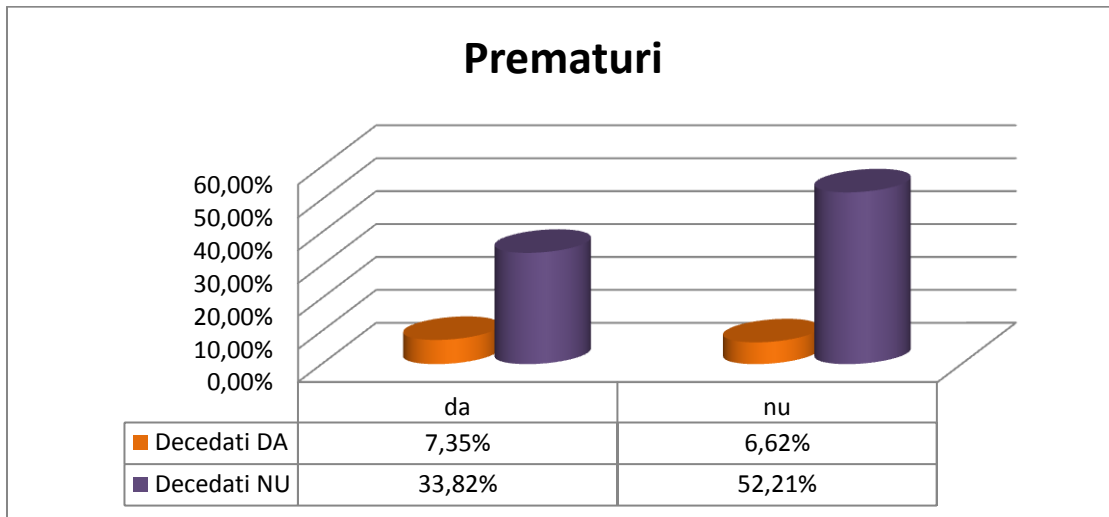


Grafic 6

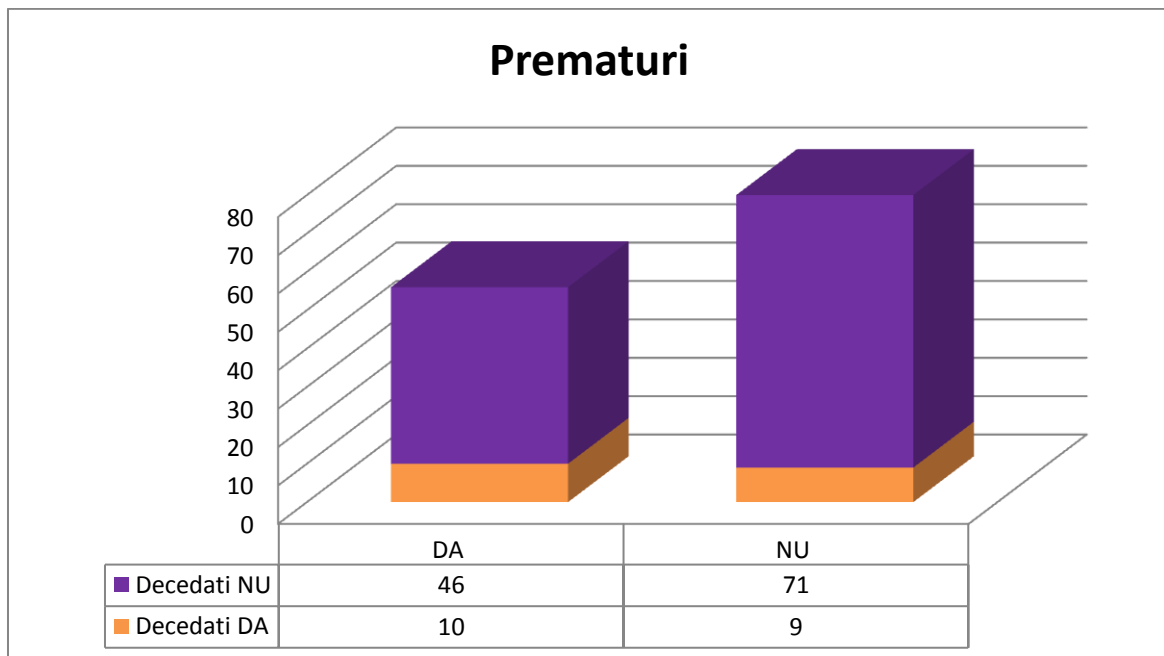
Dintre cauzele de deces cele mai frecvente au fost stopul cardiorespirator și sepsisul. Pe lângă acestea au mai fost identificate ca și cauze de deces pneumonia sau

bronhopneumonia de aspirație, șocul septic, insuficiența respiratorie și/sau insuficiența cardiacă.

Din cei 272 de pacienți în urma tratamentului chirurgical corector al defectului de tub digestiv 13,97% au decedat.(grafic 6) Dintre aceștia 20 (7,35%) erau născuți prematur, iar 18 (6,62%) erau născuți la termen. Deci prematuritatea( VG<37 săptămâni) nu poate fi considerat un factor important în determinarea prognosticului.(grafic 7,8)



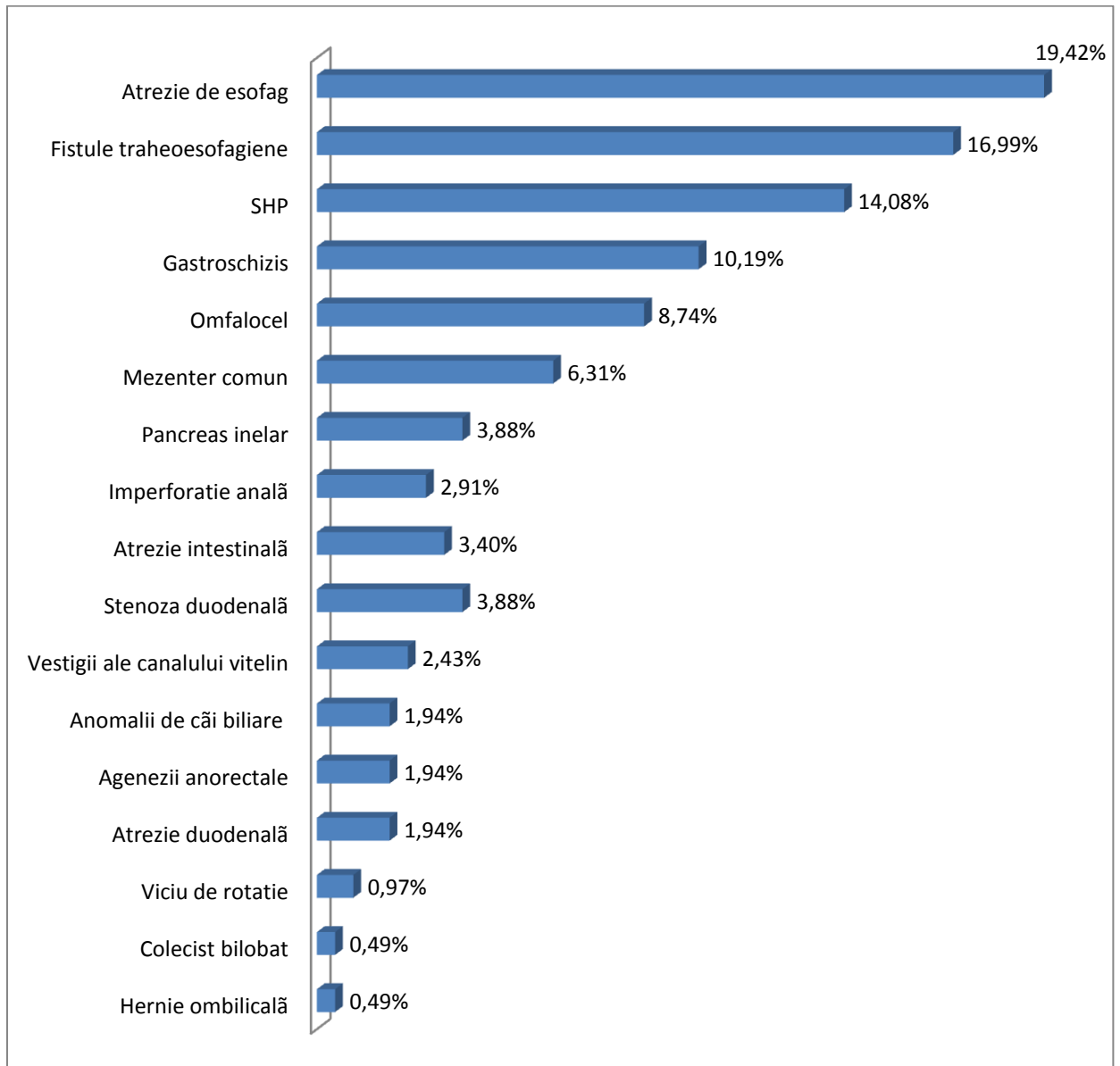
Grafic 7



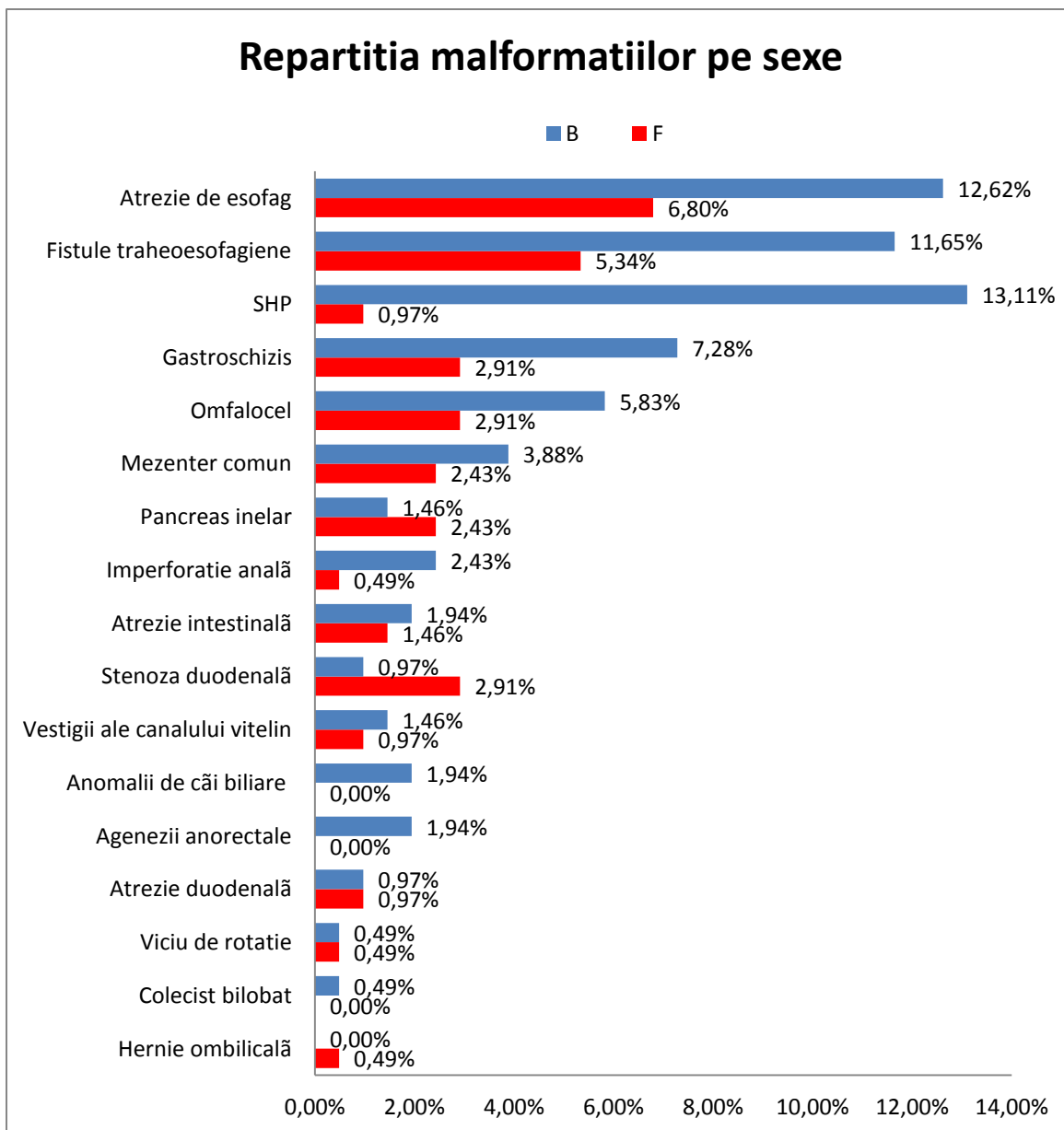
Grafic 8

Malformațiile congenitale ale tubului digestiv au incidențe diferite, unele fiind întâlnite în practica medicală mai des datorită factorilor favorizanți: anomalii genetice, rasă, anumite medicamente, droguri sau substanțe chimice, infecții, stări alterate ale sănătății materne ș.a.

Dintre cele 406 de malformații cea mai frecvent întâlnită este atrezia de esofag. Atrezia de esofag este des asociată cu o altă malformație congenitală a tubului digestiv: fistula traheoesofagiană. (grafic 9)



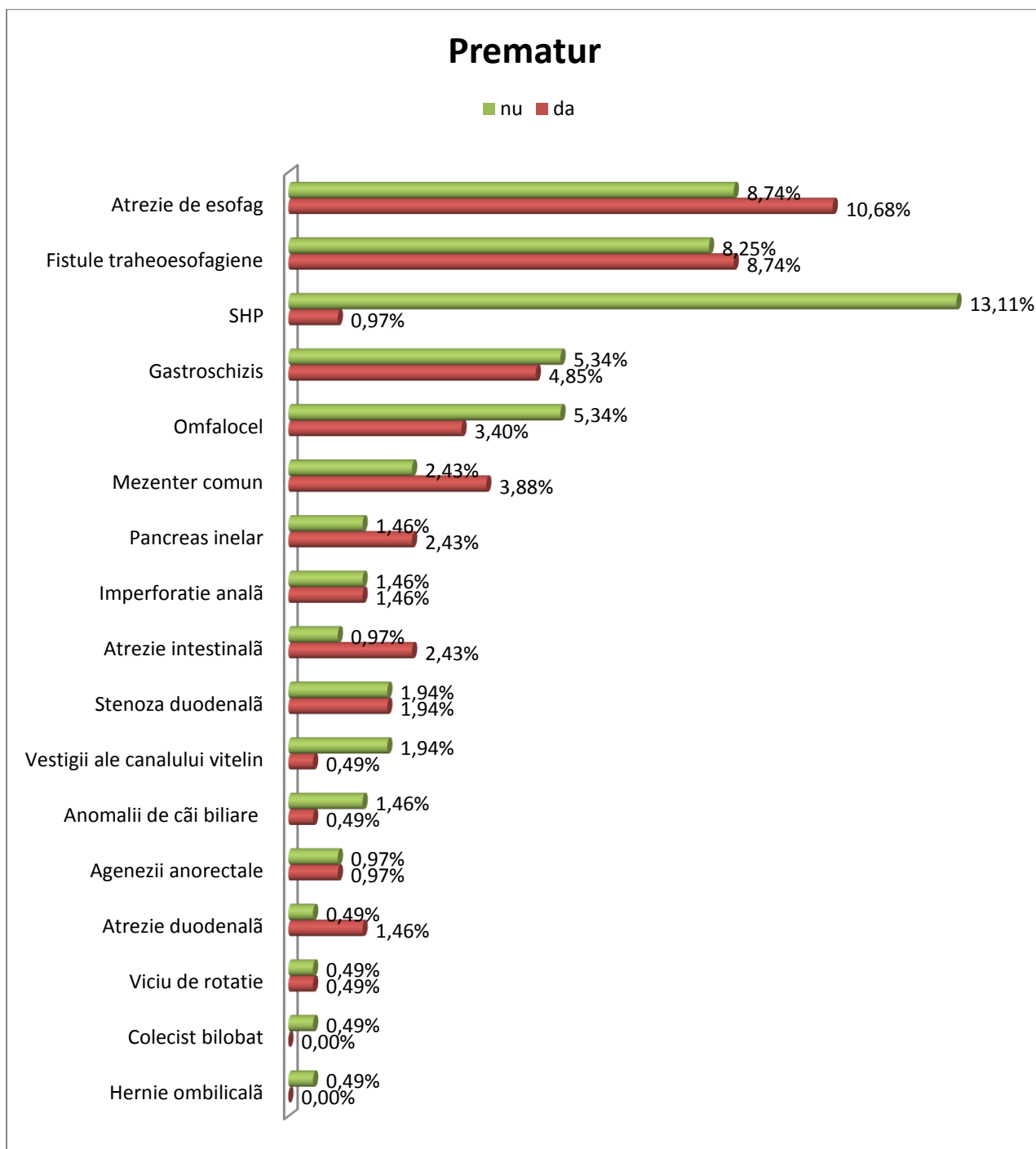
Grafic 9



Grafic 10

Cum incidența totală a malformațiilor congenitale de tub digestiv predomină la sexul masculin, este logic ca și incidența pe sexe a anomaliilor să fie predominant mai mare la sexul masculin. Această majoritate este evidentă în cazul atreziei de esofag, fistulei traheoesofagiene, stenozei hipertrofice de pilor, defectelor parietale, imperforației anale, ageneziei anorectale și anomaliilor de colecist și cai biliare. În cazul ageneziei anorectale și anomaliilor de colecist și cai biliare nu au fost înregistrate cazuri și la sexul feminin. Totuși există anomalii congenitale digestive care predomină la sexul feminin, dintre acestea în graficul de mai sus se evidențiază: pancreasul inelar, stenoza duodenală și hernia ombilicală.

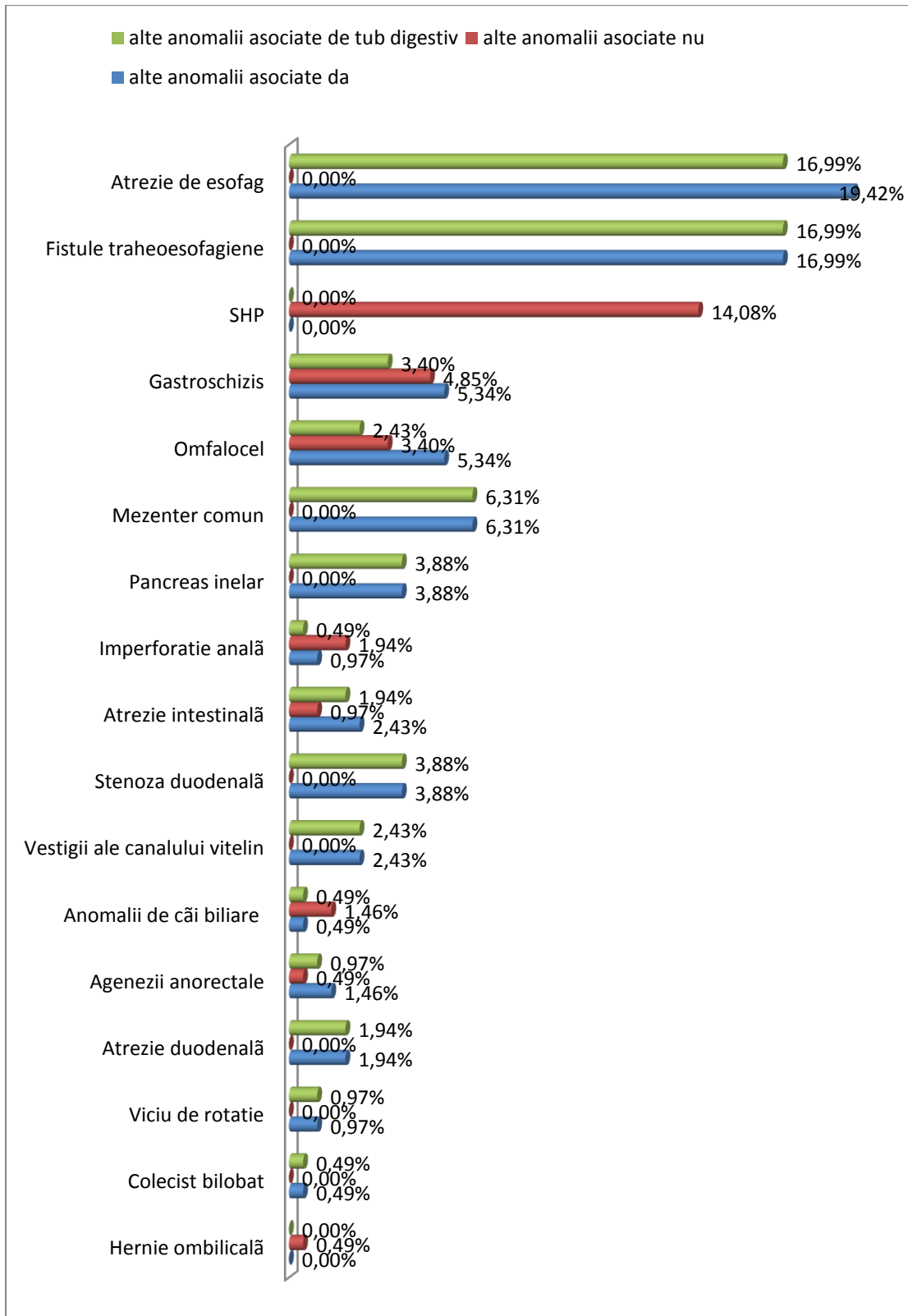
În cazul atreziei duodenale și viciilor de rotație se observă o predispoziție egală a malformației, indiferent de sexul pacientului. (grafic 10)



Grafic 11

În conformitate cu graficul de mai sus se poate afirma că în cazul prematurilor cea mai frecventă malformație a tubului digestiv este stenoza hipertrofică de pilor, cu o incidență de 13,11% din totalul de 406 de malformații congenitale ale tubului digestiv. La prematuri mai

sunt frecvente și anomaliile de perete abdominal (omfalocel, gastroschizis), vestigiile ale canalului vitelin și anomaliile ale cailor biliare.(grafic 11)



Grafic 12

#### 4.1.2.3. Discutii

Atrezia esofagiană, cu sau fără fistulă, a fost, în studiul personal, cea mai frecventă malformație la nivelul tubului digestiv. În studiul lui Kumar, același tip de malformație a fost cea de-a doua cea mai comună (28,3%) dintre malformațiile congenitale ale tubului digestiv la nou-născuți<sup>279</sup>. Prevalența (2,06 la 10.000 de nașteri vii) la această populație a fost similară celei raportate în literatură<sup>304-306</sup>. Mai puțin de o treime din cazurile de fistulă traheoesofagiană observată în această serie au avut alte malformații congenitale asociate. Nu a fost observată o tendință de timp semnificativă în perioada de studiu. Niciunul dintre cazurile din studiul lui Kumar nu a fost diagnosticat în perioada antenatală. Rata generală a mortalității de 15,2%, pentru nou-născuții cu malformații congenitale ale tubului digestiv<sup>279</sup>, a fost similară celei raportate în Arabia Saudită, dar ușor mai crescută decât în studiul personal, în care am obținut un procent de 13,97%. Dintre cauzele de deces cele mai frecvente au fost stopul cardiorespirator și sepsisul. Pe lângă acestea au mai fost identificate ca și cauze de deces pneumonia sau bronhopneumonia de aspirație, șocul septic, insuficiența respiratorie și/sau insuficiența cardiacă.

Rata mortalității (30,08%) pentru copiii cu atrezie esofagiană în studiul lui Kumar<sup>279</sup> a fost mai mare decât cea raportată în ultimii ani din alte țări dezvoltate<sup>304-306</sup>. Două cazuri de deces au avut și alte boli cardiace congenitale asociate. Rata mortalității în atrezia esofagiană cu fistula traheoesofagiană a fost raportată că variază foarte mult în funcție de malformația asociată<sup>304-306</sup>. Studiile efectuate de țările dezvoltate au raportat mortalitate mai mică de 10% pentru cazurile izolate și o mortalitate de până la 50% pentru cazurile cu alte malformații asociate<sup>306,307</sup>. Cu toate acestea, un studiu mai recent a raportat o mortalitate totală mai mică de 5%<sup>308</sup>. Rata mortalității (13,3%)<sup>279</sup> pentru obstrucția intestinului subțire, care a apărut la copii cu alte malformații congenitale asociate, a fost comparabilă cu cea raportată în alte studii de specialitate<sup>280,309</sup>.

Diagnosticul prenatal este foarte important pentru prognosticul ulterior al copiilor cu malformații de tub digestive. Imediat postnatal, unele dintre malformații, cum ar fi stenoza intestinală, boala Hirschprung cu segment ultrascort, fistula traheoesofagiană de tip H, sunt leziuni care pot să nu fie evident simptomatice, existând, din acest motiv, posibilitatea de a nu fi diagnosticate în acest moment. Acesta este și motivul pentru care statisticile efectuate doar pe baza cazurilor diagnosticate după naștere sunt subestimate<sup>286</sup>.

În studiul lui Asindi<sup>286</sup>, 12,4% din cazurile admise în unitățile de primiri urgent pentru nou-născuți prezentau o malformație de tract gastrointestinal, ceea ce înseamnă că

aproximativ 1:1000 de nou-născuți din regiunea Asser se nasc cu o anomalie congenital de tub digestiv, contribuind astfel semnificativ la morbiditatea și mortalitatea din această regiune<sup>286</sup>.

## 4.2. Studiul morfometric

### 4.2.1. Studiul dimensiunilor stomacului in timpul dezvoltarii intrauterine

#### 4.2.1.1. Introducere

Stomacul joacă un rol cheie în timpul vieții intrauterine în circulația lichidului amniotic. După ce este înghițit de către făt, acesta ajunge în stomac, unde este fie absorbit, fie transferat către intestinul subțire, și va ajunge din nou în cavitatea amniotică în urma activității aparatului urinar fetal. Din acest motiv, o malformație gastrică ce duce la deficiențe funcționale, va afecta nu doar dimensiunile și aspectul stomacului, ci și cantitatea de lichid amniotic. Atunci când este plin cu lichid amniotic, stomacul se poate vizualiza în cadranul superior stâng al abdomenului fetal<sup>322,323</sup>.

Deoarece imposibilitatea de a vizualiza stomacul fetal este asociată cu un număr mare de anomalii congenitale cu un prognostic nefavorabil, iar un stomac dilatat este un marker de obstrucție gastrointestinală (de exemplu atrezie duodenală), examinarea ultrasonografică a stomacului fetal este obligatorie.

Într-un studiu al lui McKenna din 1995<sup>324</sup> se afirmă că 52% din feții care au prezentat un stomac cu dimensiuni reduse la examenul ultrasonografic, au avut o evoluție anormală. Din acest motiv, măsurarea dimensiunilor stomacului este importantă și nu trebuie să lipsească dintr-o evaluare ultrasonografică standard. Millener și colab<sup>325</sup> au raportat un procent de 48% de feți cu malformații la feții la care stomacul nu a putut fi vizualizat la vârsta de 14 săptămâni de VIU, dar acest procent a scăzut la 43% dacă absența vizualizării a persistat după 48 de săptămâni. Spre deosebire de aceste studii. Pretorius și colab<sup>326</sup> au raportat un procent de 100% evoluție anormală la feții la care stomacul nu a putut fi vizualizat.

Cea mai precoce vizualizare ecografică a stomacului fetal este posibilă începând cu săptămână a nouă de VIU, iar măsurarea dimensiunilor gastrice este posibilă începând cu săptămână a zecea de VIU. Curburile stomacului, fundul, corpul și pilorul, pot fi vizualizate începând cu săptămână a paisprezecea. Nu doar aspectul și dimensiunile stomacului sunt importante, ci și demonstrarea prezenței mișcărilor peristaltice. Dimensiunea stomacului poate

fi considerată un marker pentru malformațiile congenitale ale tractului digestiv, ca și pentru tulburările de motilitate intestinală<sup>322,327,328</sup>.

Scopul acestui studiu este acela de a prezenta valorile dimensiunilor stomacului fetal și dinamica acestora pe parcursul sarcinii.

#### *4.2.1.2. Material și metoda*

În studiu au fost incluse 135 de gravide urmărite ultrasonografic în perioada ianuarie 2016-ianuarie 2019. Precizez că atât evoluția sarcinii cât și a gravidei au fost normale pe tot parcursul sarcinii. Au fost măsurate în fiecare caz diametrele longitudinal, transversal și sagital ale stomacului fetal, precum și diametrul biparietal și circumferința abdominală. Vârsta gestatională a fost calculată de la data ultimei menstruații. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul SPSS v.19.

Grupele de vârsta gestatională (vârsta gest, V) au fost notate astfel:

- Grupa 1- săptămânile 13-15
- Grupa 2 – săptămânile 16-18
- Grupa 3 – săptămânile 19-21
- Grupa 4 – săptămânile 22-24
- Grupa 5 – săptămânile 25-27
- Grupa 6 – săptămânile 28-30
- Grupa 7 – săptămânile 31-33
- Grupa 8 - săptămânile 34-36
- Grupa 9 – săptămânile 37-40

Variabilele incluse în studiu au fost:

- Lungimea stomacului (diametrul longitudinal) – Lungstom, L
- Diametrul transversal – transvstom, T
- Diametrul sagital – apstom, S
- Diametrul biparietal – DBP
- Circumferința abdominală – CA

#### *4.2.1.3. Rezultate*

Fiecare grupa de vârsta gestatională a inclus câte 15 cazuri.

Grupa 1

Pentru diametrul longitudinal, valorile masurate sunt intre 3,5 si 8,4 mm, cu o medie de  $6,18 \pm 1,51$  mm.

Pentru diametrul transversal, valorile masurate sunt intre 2 si 6 mm, cu o medie de  $4,38 \pm 1,25$  mm.

Pentru diametrul sagital, valorile masurate sunt intre 1,6 si 5,4 mm, cu o medie de  $3,4 \pm 1,07$  mm.

## Grupa 2

- Media pentru diametrul longitudinal al stomacului este  $9,84 \pm 2,85$  mm, valorile fiind cuprinse in intervalul 6-15,5 mm
- Media pentru diametrul transversal este de  $5,95 \pm 2,1$  mm, valorile fiind cuprinse in intervalul 2,7-9,5 mm
- Media pentru diametrul sagital este de  $7,78 \pm 3,77$  mm, valorile fiind cuprinse in intervalul 3-15,1 mm

Se observa ca toate valorile medii au crescut fata de intervalul precedent de varsta gestationala.

Pentru saptamanile 19-21, rezultatele arata astfel:

Pentru diametrul longitudinal, valoarea medie este de  $11,62 \pm 3,52$  mm, cu valoare minima de 6,7mm si valoare maxima de 17,5 mm.

Pentru diametrul transversal, valoarea medie este de  $8,16 \pm 3,03$  mm, cu un minim de 3,8 mm si un maxim de 13,8 mm.

Pentru diametrul sagital, valoarea medie este de  $10,8 \pm 3,18$  mm, valoarea minima fiindde 6,1 mm, iar valoarea maxima este de 16,2 mm.

Pentru saptamanile 22-24, rezultatele analizei statistice sunt rezumate in tabelul urmator (tabel 4):

Diametrul longitudinal in acest interval are valoarea medie de  $15,33 \pm 5,95$  mm, valorile fiind cuprinse in intervalul 7,3-26,3 mm.

Diametrul transversal are valoarea medie  $8,92 \pm 3,32$  mm, valorile fiind cuprinse in intervalul 4,3-14,3 mm.

Diametrul sagital are valoarea medie de  $11,57 \pm 4,09$  mm, valorile fiind cuprinse in intervalul 5,5-20,1 mm.

Pentru saptamanile 25-27, rezultatele arata astfel:

- Valoarea medie a diametrului longitudinal este de  $17,46 \pm 6,37$  mm, cu un minim de 8,9 si un maxim de 28,5 mm.
- Valoarea medie a diametrului transversal este de  $8,24 \pm 2,63$  mm, cu un minim de 4,7 mm si un maxim de 12,9 mm
- Valoarea medie a diametrului sagital este de  $14,72 \pm 6,26$  mm, cu un minim de 5,80 mm si un maxim de 24,8 mm

Pentru saptamanile 28-30, valorile obtinute in urma analizei statistice sunt prezentate mai jos

- Valorile diametrului longitudinal sunt cuprinse in intervalul 8,2-37,2 mm, cu o medie de  $20,98 \pm 9,81$  mm.

Valorile diametrului transversal sunt cuprinse in intervalul 5,6-24,8 mm, cu o medie de  $13,54 \pm 6,34$  mm.

Valorile diametrului sagital sunt cuprinse in intervalul 7,2-27,5 mm, cu o medie de  $18,79 \pm 6,69$  mm.

Pentru saptamanile 31-33, rezultatele arata astfel:

Valorile diametrului longitudinal sunt cuprinse in intervalul 9,3-43,6 mm, cu o medie de  $25,54 \pm 10,19$  mm.

Valorile diametrului transversal sunt cuprinse in intervalul 6,5-22,7 mm, cu o medie de  $12,49 \pm 4,65$  mm.

Valorile diametrului longitudinal sunt cuprinse in intervalul 8,3-33,4 mm, cu o medie de  $19,24 \pm 7,81$  mm.

Pentru saptamanile 34-36, rezultatele sunt prezentate in tabelul de mai jos:

Valorile diametrului longitudinal sunt cuprinse in intervalul 10,4-44,7 mm, cu o medie de  $24,98 \pm 10,62$  mm.

Valorile diametrului transversal sunt cuprinse in intervalul 7,2-20,9 mm, cu o medie de  $15,55 \pm 4,76$  mm.

Valorile diametrului sagital sunt cuprinse in intervalul 8,8-39,2 mm, cu o medie de  $22,12 \pm 9,12$  mm.

Pentru saptamanile 37-40, rezultatele analizei statistice a variabilelor incluse in studiu sunt prezentate mai jos:

Valorile diametrului longitudinal sunt cuprinse in intervalul 19,6-43,1 mm, cu o medie de  $30,45 \pm 7,39$  mm.

Valorile diametrului transversal sunt cuprinse in intervalul 10,4-16,7 mm, cu o medie de  $12,84 \pm 1,84$  mm.

Valorile diametrului sagital sunt cuprinse in intervalul 14,5-32,5 mm, cu o medie de 24,89± 6,04 mm.

Am analizat statistic si corelatiile dintre varsta gestationala, dimensiunile stomacului, diametrul biparietal si circumferinta abdominala. Evaloarea semnificatiei statistice a corelatiilor s-a realizat pe baza coeficientului Pearson. (tabel 1)

**Correlations**

		varstages	lungst	Transvst	apst	DBP	CA
varstages	Pearson Correlation	1	,733**	,651**	,751**	,891**	,851**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,000	,000
	N	135	135	135	135	135	135
Lungst	Pearson Correlation	,733**	1	,919**	,979**	,879**	,779**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,000	,000	,000
	N	135	135	135	135	135	135
Transvst	Pearson Correlation	,651**	,919**	1	,924**	,724**	,667**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000	,000
	N	135	135	135	135	135	135
Apst	Pearson Correlation	,751**	,979**	,924**	1	,794**	,794**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000		,000	,000
	N	135	135	135	135	135	135
DBP	Pearson Correlation	,891**	,879**	,724**	,794**	1	,989**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000		,000
	N	135	135	135	135	135	135
CA	Pearson Correlation	,851**	,779**	,667**	,794**	,989**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	135	135	135	135	135	135

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

## Tabel 1

Se poate observa ca toate variabilele sunt corelate semnificativ statistic la o valoare a  $p \leq 0,01$ .

Dintre acestea, cea mai puternica corelatie este intre varsta gestationala si diametrul sagital, urmata de cea cu diametrul longitudinal respectiv transversal. In ceea ce priveste diametrul biparietal, cea mai puternica corelatie este intre acesta si diametrul longitudinal, iar in cazul circumferintei abdominale, cea mai puternica corelatie este tot cu diametrul longitudinal.

### 4.2.1.4. Discutii

Studiul evoluției dimensiunilor stomacului în funcție de vârsta gestationala a fost realizat cu ajutorul examenului ultrasonografic în timp real. Există mai multe studii care au măsurat dimensiunile stomacului pe parcursul sarcinii, ca un indice al evoluției normale sau patologice a tractului digestiv. Feții la care, în urma unor investigații repetate, stomacul nu poate fi vizualizat, au o incidență crescută a malformațiilor congenitale și valori anormale ale cantității de lichid amniotic. Brumfield și colab<sup>327</sup> au observat că din cei 26 de feți la care stomacul nu a putut fi vizualizat, 65% au avut malformații de tract digestiv, iar rata de supraviețuire a fost de doar 29%. Restul de 35% la care nu s-au putut detecta anomalii structurale au avut valori anormale ale volumului de lichid amniotic, iar supraviețuirea în rândul acestora a fost de 50%. Cu toate acestea, nu există un standard unanim acceptat referitor la capacitatea de predicție a dimensiunilor stomacului în ceea ce privește existența și prognosticul malformațiilor congenitale ale tractului digestiv<sup>322</sup>.

În studiul lui Kumral<sup>322</sup> există o corelație semnificativă statistic între dimensiunile stomacului fetal și vârsta gestationala și circumferința abdominală. Aceeași corelație a fost observată și în studiul lui Goldstein și colab<sup>328</sup> care a inclus 152 de feți evaluați în săptămânile 9-40 de vârsta gestationala. Sase și colab<sup>329</sup>, într-un studiu care a inclus 386 de feți cu vârste gestationale între 18 și 39 de săptămâni, au constatat că suprafața stomacului se corelează atât cu vârsta gestationala, cât și cu diametrul biparietal și cu volumul stomacului. Cu toate acestea, coeficientul de corelație între aria stomacului și vârsta gestationala are cea mai mică valoare. Autorii au afirmat că se poate folosi raportul suprafeței gastrice (gastric area ratio), definit ca raportul dintre suprafața stomacului și suprafața secțiunii transversale a abdomenului măsurată la nivelul stomacului, pentru urmărirea evoluției stomacului fetal, deoarece acest raport este constant pe toată durata sarcinii. Mai mult, aceștia au observat că deviația standard a dimensiunilor stomacului crește odată cu vârsta gestationala, ceea ce face ca dimensiunile stomacului să aibă o capacitate predictivă limitată în ceea ce privește

anomaliile congenitale ale tubului digestiv, mai ales în ultima parte a sarcinii<sup>322</sup>. În studiul lui Nagata și colab<sup>330</sup> măsurătorile au fost efectuate pe 618 fete cu vârste gestationale între 16 și 41 de săptămâni, și au fost descrise 4 faze de evoluție a dimensiunilor stomacului pe parcursul sarcinii. Astfel, autorii au raportat o creștere liniară a dimensiunilor stomacului între săptămânile 16/17 și 26/27 (faza 1), apoi dimensiunile au fost constante în perioada 26/27-32/33 de săptămâni (faza 2), au crescut din nou în perioada 32/33-36/37 de săptămâni (faza 3), apoi au scăzut în ultimele săptămâni (faza 4) de sarcină. Kepkep și Kumral<sup>322</sup> au contrazis aceste rezultate, afirmând că, în studiul lor, s-a observat o creștere liniară pe toată durata sarcinii, explicând că rezultatele pot fi datorate motilității gastrice, care a influențat rezultatele măsurătorilor.

În studiul personal am constatat existența acestor corelații între dimensiunile stomacului, vârsta gestatională, diametrul biparietal și circumferința abdominală. De asemenea, ca și în studiile menționate mai sus am constatat că, în ultimele intervaluri incluse în studiu, valorile deviației standard au crescut.

Imposibilitatea de a vizualiza stomacul înainte de săptămâna 14 se poate datora cantității reduse de lichid amniotic pe care fătul o înghite, cantitate ce nu poate umple stomacul. În plus, o unică examinare ecografică transabdominală poate să nu fie suficientă. În studiul lui Kepkep și Kumral<sup>322</sup>, în cazul în care stomacul nu a putut fi vizualizat, examinarea s-a repetat după 15-30 de minute, sau, în câteva cazuri, în ziua următoare, și în toate cazurile stomacul a putut fi vizualizat.

Perkindil și colab<sup>331</sup> au afirmat că valoarea circumferinței abdominale a crescut liniar până în săptămâna 24, după care această valoare a crescut ușor până la sfârșitul sarcinii și au considerat că raportul dintre circumferința stomacului și circumferința abdominală poate fi folosit pentru a aprecia evoluția dimensiunilor stomacului. La aceeași concluzie au ajuns și Kepkep și Kumral<sup>322</sup>, care au afirmat că valoarea acestui raport este 1/3, constantă pe toată durata sarcinii. Același lucru a fost afirmat și despre raportul dintre diametrul anteroposterior al stomacului și vârsta gestatională.

## **4.2.2. Studiul diametrelor intestinului subtire si colonului in timpul dezvoltarii intrauterine**

### *4.2.2.1. Introducere*

Evoluția dimensiunilor tractului gastro-intestinal fetal uman nu este foarte frecvent abordată în literatura de specialitate. Lungimea intestinală și standardele de referință disponibile nu sunt foarte numeroase, nici măcar în rapoarte detaliate privind greutatele

corporale și a organelor<sup>332-334</sup>. Nu există multe studii nici în legătură cu efectele anomaliilor cromozomiale asupra lungimii și diametrului tubului digestiv<sup>335</sup> sau despre complicațiile obișnuite ale sarcinii, cum ar fi restricția de creștere intrauterină (RCIU), asupra dezvoltării tractului gastrointestinal fetal<sup>332,333</sup>. Determinarea lungimilor și greutateilor liniare în comparație cu intervalele de referință standardizate este esențială pentru evaluarea creșterii și dezvoltării fătului și a nou-născutului și face parte integrantă din examinarea postmortem<sup>332,334</sup>. Măsurătorile ultrasonografice pentru evaluarea exactă a vârstei gestaționale sunt incluse în examinările clasice, fiind foarte importante pentru evaluarea prematurității și pentru a stabili cele mai bune direcții de abordare postnatală<sup>336,337</sup>.

Evaluarea corectă a lungimii tubului digestiv și cunoașterea valorilor normale și de referință sunt importante pentru practica clinică, în special în ceea ce privește prognosticul, planificarea adecvată și administrarea postoperatorie după rezecția intestinală majoră care poate fi necesară la nou-născuții prematuri cu enterocolită necrotizantă și volvulus intestinal<sup>332,333,338</sup>. Măsurarea lungimii intestinului fetal ar putea fi, de asemenea, utilă în contextul anomaliilor gastrointestinale fetale asociate cu intestinul scurt, cum ar fi sindromul congenital de colon scurt<sup>339</sup> și sindromul campomelia tip Cumming sau sindromul microcolon megacistic<sup>332,340,341</sup>.

Obiectivele acestui studiu sunt reprezentate de măsurarea lungimii tubului digestiv fetal uman în timpul dezvoltării intrauterine la fete fără anomalii structurale sau cromozomiale.

#### *4.2.2.2. Material și metoda*

Studiul, de tip prospectiv, a inclus 125 de feți cu vârste gestaționale de la 10 săptămâni până la termen (peste 40 de săptămâni). Au fost incluse în studiu doar gravidele cu sarcini cu evoluție normală și care au născut copii fără malformații gastrointestinale. Evidențierea peristalticii intestinale a fost realizată examinând fiecare segment continuu minim 90 de secunde. Diametrul segmentelor tubului digestiv a fost considerat distanța dintre suprafețele interne ale pereților. A fost luat în calcul doar dimensiunea maximă pentru fiecare segment și fiecare făt.

#### *4.2.2.3. Rezultate*

Intestinul subțire a fost vizualizat ca un organ hiperecogen, comparativ cu ficatul, în 60% din cazurile între 10 și 16 săptămâni. În cazul în care intestinul subțire nu a putut fi vizualizat prin ecografie transabdominală, s-a efectuat ecografie transvaginală. Prezența fluidului în ansele intestinale a fost observată începând cu săptămână a treisprezecea de viața intrauterină, ca imagini hipoecogene cu dimensiuni de aproximativ 1 mm, la interiorul ansei

hipoecogene. După 20 de săptămâni de viața intrauterină, conținutul fluid al intestinului subțire este vizibil ca o imagine anecoică în interiorul ansei hiperecogene. Conținutul fluid al anselor intestinale a putut fi vizualizat în 63% din cazuri între săptămânile 10 și 15 de viața intrauterină, în 89% din cazuri între 15 și 20 de săptămâni și în 100% din cazuri după 20 de săptămâni de viața intrauterină.

În ceea ce privește distribuția cazurilor pe grupe de vârstă gestatională, din cei 125 de feți examinați, 16 aveau vârste între 10 și 15 săptămâni de VIU, 17 între 16 și 20 de săptămâni, 20 între 21 și 25 de săptămâni, 23 între 26 și 30 de săptămâni, 18 între 31 și 35 de săptămâni, 26 între 36 și 40 de săptămâni, iar restul de 5 feți aveau peste 40 de săptămâni. (grafic 43)

Valorile măsurătorilor diametrelor intestinului subțire sunt prezentate în tabelul de mai jos (toate valorile sunt exprimate în mm) (tabel 2):

Varsta gestatională	Media	Deviatia standard	Valoare maxima	Valoare minima
10-15 sapt	0,98	0,24	1,34	0,63
16-20 sapt	1,26	0,18	1,67	1,12
21-25 sapt	1,43	0,27	2,46	1,37
26-30 sapt	1,92	0,41	2,9	1,45
31-35 sapt	2,95	0,16	5,2	2,34
36-40 sapt	3,91	0,25	6,82	3,24
Peste 40 sapt	4,83	0,28	8,1	4,07

Tabel 2

Se observa ca valorile diametrului anselor intestinale cresc odata cu varsta gestatională, valoarea minima a diametrului fiind de 0,63 mm, pentru varsta gestatională de 10 săptămâni, iar valoarea maxima este de 8,1 mm, la un fat de 42 de săptămâni.

În ceea ce privește ritmul de creștere, valorile procentuale arată astfel (tabel 3):

Varsta gestatională	Rata de creștere
16-20 sapt	28%
21-25 sapt	13%
26-30 sapt	34%
31-35 sapt	53%

36-40 sapt	32%
Peste 40 sapt	23%

Tabel 3

Colonul se identifica si se diferentiaza fata de ansele intestinului subtire atat datorita aspectului sau caracteristic cat si pozitiei periferice. El este mai dificil de vizualizat intre 10 si 18 saptamani de varsta gestationala<sup>242</sup>. Dupa 18 saptamani, in intervalul 18-22 de saptamani, colonul are dimensiuni reduse, dar a putut fi vizualizat in 76% din cazuri intre 18 si 20 de saptamani, in 90% din cazuri intre 21 si 25 de saptamani, si in 100% din cazuri dupa 25 de saptamani. (tabel 4)

Varsta gestationala	Media	Deviatia standard	Valoare maxima	Valoare minima
10-15 sapt	1,65	0,43	2,17	1,49
16-20 sapt	3,82	0,49	5,23	3,36
21-25 sapt	4,78	0,39	6,7	4,41
26-30 sapt	8,1	0,28	13,41	7,35
31-35 sapt	11,8	0,45	17,1	10,23
36-40 sapt	17,5	0,49	27,44	15,9
Peste 40 sapt	19,8	0,58	29,23	18,2

Tabel 4

Valorile diametrului masurat al colonului creste progresiv o data cu varsta gestationala, de la 1,65 mm in saptamanile 10-15, la 19,8 mm peste 40 de saptamani, valoarea minima fiind de 1,49 mm in saptamana a zecea, iar cea maxima de 29,23 mm in saptamana 42. (tabel 5)

Varsta gestationala	Rata de crestere
16-20 sapt	131%
21-25 sapt	25%
26-30 sapt	69%
31-35 sapt	45%
36-40 sapt	48%
Peste 40 sapt	13%

Tabel 5

Haustrele au fost vizualizate în 8% din cazuri între 21 și 25 săptămâni de vârstă intrauterină, 68% între 26 și 30 de săptămâni, 81% între 31 și 35 săptămâni, 89% între 36 și 40 de săptămâni și 94% la fetele de peste 40 de săptămâni.

Prezența peristalticii la nivelul intestinului este vizualizată ca o modificare rapidă a formei și aspectului anselor intestinale pline cu fluid<sup>242</sup>. Activitatea peristaltică a putut fi observată la 21% din fetele până în 30 de săptămâni, în 52% din cazuri între 31 și 35 de săptămâni, în 76% din cazuri între 35 și 40 de săptămâni și în 88% din cazuri peste 40 de săptămâni.

#### 4.2.2.4. *Discuții*

Între săptămânile 8 și 10 de viață intrauterină, intestinul fetal se găsește în hernia fiziologică, în interiorul cordonului ombilical, în apropierea intrării sale în abdomenul fetal<sup>342</sup>. În săptămâna a zecea, ansele intestinale se reîntorc în cavitatea abdominală. Până în săptămâna a 11-a, majoritatea tubului digestiv s-au reîntors în cavitatea abdominală, iar până în săptămâna a 12-a, reîntoarcerea este completă. Prin ecografie transvaginală, ansele herniate pot fi observate sub forma unei arii hiperecogene la capătul proximal al cordonului ombilical în săptămânile 10-11 de viață intrauterină<sup>242</sup>. Au fost identificate imagini similare chiar și între săptămânile 8-10 de viață intrauterină<sup>343</sup>. Din acest motiv se recomandă ca diagnosticarea defectelor de perete anterior abdominal să nu fie diagnosticate ultrasonografic înainte de săptămâna 14 de VIU<sup>343</sup>.

În săptămânile 10-20 de viață intrauterină, lumenul intestinului subțire este dificil de vizualizat. Regiunea intestinului subțire poate fi identificată ca o regiune hiperecogenă (comparativ cu ficatul fetal) în abdomen și pelvis. Înainte de săptămâna 20, mai ales între săptămânile 12-16 de VIU, această arie hiperecogenă ocupă o mare parte din pelvisul fetal și abdomenul inferior. În săptămânile următoare, aria devine mai puțin extinsă și se localizează în porțiunea centrală a cavității abdominale. Aspectul hiperecogen se poate datora reflecției pereților anselor colabate ale intestinului subțire sau țesutului adipos mezenterial, deoarece, în stadiile tardive de gestație, ansele intestinale umplute cu fluid se observă tot ca structuri hiperecogene. În special înainte de 20 de săptămâni, această regiune hiperecogenă este destul de proeminentă și nu trebuie confundată cu o masă patologică. Investigațiile ulterioare vor demonstra diminuarea acestei arii hiperecogene și modificarea aspectului, excluzând astfel un proces patologic. Ocazional, în interiorul regiunii hiperecogene se pot observa mici zone rotunde hipoecogene, reprezentând lumenul unor anse intestinale. Nici ele nu trebuie confundate cu un proces patologic.

Creșterea ecogenității la nivelul abdomenului fetal a fost asociată cu prezența calcificărilor din peritonita meconială, infecții, neoplasme. Calcificările sunt de obicei localizate în ficat, splina sau cavitate peritoneală, unele prezentând și con de umbră. Masele chistice cu margini hiperecogene pot rezulta în urma transformării pseudochistice a peritonitei meconiale. Aspectul hiperecogen normal al intestinului subțire nu prezintă umbra acustică sau aspect chistic, și nici nu este însoțită de ascita sau polihidramnios.

În stadiile tardive de viața intrauterină, prezența anselor pline cu fluid și cu peristaltica vizibilă, ajută la diferențierea acestora de un proces patologic. Ileusul meconial se poate prezenta ca o arie hiperecogenă la nivelul abdomenului inferior fetal, fiind dificil de diferențiat de un aspect normal în stadiile precoce ale sarcinii. Prezența fluidului normal și a peristalticii, absența dilatației intestinale proximale de presupusă leziune, permit diferențierea intestinului normal de ileusul meconial.

Cunoașterea faptului că ansele goale sunt hiperecogene poate fi de folos în diagnosticarea omfalocelului. În aceste cazuri, radiografia postnatală și intervenția chirurgicală vor putea confirma diagnosticul. Valvulele conivente sunt dificil de vizualizat la o examinare de rutină. Musculatura intestinului fetal este slab dezvoltată iar peristaltica este și ea redusă și discontinuă până la naștere. După săptămână 27 de VIU, peristaltismul poate fi demonstrat cu o frecvență din ce în ce mai mare odată cu creșterea vârstei gestationale. Prin comparație, peristaltica la nivelul colonului poate fi foarte greu detectată pe tot parcursul sarcinii. Acesta poate fi identificat datorită poziției sale periferice la nivelul abdomenului fetal și aspectului său caracteristic. După 30 de săptămâni de vârstă gestatională, întregul colon poate fi vizualizat. Prezența haustrelor îl diferențiază de intestinul subțire și acestea apar ca mici indentații la nivelul lumenului colonic. În stadiile precoce de VIU, haustrele se vizualizează ca linii subțiri în interiorul lumenului colonului. Ocazional, haustrele pot fi destul de proeminente. După 14 săptămâni de VIU, lipidele sunt absorbite din lumenul colonului, iar conținutul rămas va forma meconiul. Acesta are aspect hipoecogen, comparativ cu aspectul ficatului și intestinului subțire. Ecogenitatea meconiului crește o dată cu vârsta gestatională, dar niciodată nu ajunge să fie hiperecogen, doar să se apropie, în ultimele săptămâni de sarcină, de ecogenitatea ficatului. Aspectul de masă hipoecogenă rotundă al colonului sigmoid poate fi confundat cu o formațiune chistică, de exemplu un chist ovarian.

În apropiere de termen, diametrul intestinului subțire nu poate depăși 6 mm, iar cel al colonului 23 mm, după Nyberg<sup>249</sup>, în vreme ce studiul lui Parulekar<sup>242</sup> a raportat valori de 8 mm, respectiv 26 mm. În studiul personal, valorile obținute sunt foarte apropiate de cele ale lui Parulekar<sup>242</sup>, respectiv 8,1 și 27,4 mm.

În studiul lui Lap și colab<sup>354</sup>, diametrul mediu al colonului la gestația de 40 săptămâni a fost de 14,5 mm, cu un maxim de 19,4 mm. Pentru intestinul subțire, diametrul mediu la gestația de 40 săptămâni a fost de 5,1 mm, cu un maxim de 7,6 mm.

În cadrul aceluiași studiu<sup>354</sup>, doar 26% dintre feteșii cu intestin dilatat au fost diagnosticați cu anomalii intestinale la naștere. Studiul arată că dilatarea intestinală fetală se poate rezolva în timpul gestației; 56% dintre feteși la care s-au efectuat măsurători repetate au avut o rezoluție a dilatării intestinale la examinările ultrasonografice consecutive. Rezoluția dilatației intestinale ar trebui să fie considerată liniștitoare pentru un rezultat neonatal normal, deoarece nici unul dintre acești feteși nu a prezentat o patologie intestinală după naștere. În cazurile de dilatare tranzitorie a intestinului, a fost diagnosticat un copil cu atrezie biliară; o afecțiune văzută doar la 1 din 19.000 de nașteri vii<sup>355</sup>. Dilatarea intestinală prenatală nu a fost descrisă în asociere cu atrezia biliară și, prin urmare, aceasta poate fi o simplă coincidentă.

În toate cazurile cu dilatare progresivă a intestinului subțire, patologia intestinului subțire a fost confirmată după naștere. Un diametru redus al intestinului subțire după 25 săptămâni de gestație a fost, de asemenea, asociat cu patologia intestinului subțire. Tipul bolii intestinale diagnosticate după naștere a fost variabil. În toate aceste cazuri, tratamentul chirurgical a fost necesar imediat postnatal.

Acest lucru subliniază importanța diagnosticului antenatal al patologiei intestinale pentru a asigura îngrijirea pediatrică (chirurgicală) imediat după naștere.

S-au scris relativ puține articole în literatura de specialitate despre creșterea tractului gastrointestinal fetal și chiar și studiile extinse despre greutatea corpului și organelor în patologia perinatală nu discută toate despre lungimea intestinală. În plus, standardele de referință pentru lungimea intestinală a fătului nu sunt ușor de găsit<sup>333</sup>. Touloukian și Smith<sup>338</sup> au studiat 30 de feți morți și nou-născuți și au arătat că media lungimii intestinului, a colonului și lungimile duodenale medii cresc cu VG (vârsta gestatională). Din păcate, cifrele și tabelul lungimilor medii ± deviațiile standard au fost prezentate într-un mod care nu este ușor de utilizat, deoarece rezultatele au fost grupate în 3 grupe: 19-27 săptămâni de gestație, 27-35 și peste 35) deși ar fi fost de preferat intervale mai mici. În 1988, FitzSimmons și colab<sup>335</sup>. au studiat 99 de feteși (58 de feteși fără patologie, 5 feteși cu omfalocel, 16 feteși cu malformații cardiace și 20 de feteși cu anomalii cromozomiale, cu vârste gestationale între 12-25 săptămâni) și au raportat o relație lineară între VG și lungimea componentelor tractul

gastrointestinal, precum și cu lungimea totală a tractului gastrointestinal. De asemenea, au raportat tracturi gastrointestinale mai scurte la feteșii cu anomalii cromozomiale<sup>335</sup>. Cifrele (lungimile față de VG în săptămâni și ecuațiile de regresie), precum și tabelul lungimilor medii pentru săptămânile 11 - 24 nu sunt din nou ușor de utilizat în practică de zi cu zi. Shanklin și Cooke<sup>333</sup> au reconfirmat relația de creștere liniară între intestinul subțire și lungimea colonului cu VG arătat de alți cercetători și a furnizat cifre și un tabel (lungimi medii și valori predictive de 10% -90% față de VG în săptămâni) care sunt practic aplicabile numai pentru al treilea trimestru de sarcină (VG  $\geq$  24 săptămâni). Ei au raportat, de asemenea, că lungimile totale mici și mari ale intestinului sunt scăzute în trimestrul III al sarcinii în cazul restricțiilor de creștere intrauterină<sup>333</sup>. O lucrare mai recentă și extinsă privind creșterea tractului gastrointestinal uman fetal realizată de un grup de cercetători. Acești autori nu s-au concentrat asupra măsurătorilor lungimii intestinale, deși arată că lungimea cecului și a apendicelui vermiform cresc cu VG și dau un interval de lungime de 5 până la 45 mm pentru apendice în perioada fetală<sup>344-348</sup>.

Determinarea greutateilor și măsurătorilor în comparație cu intervalele de referință stabilite este esențială pentru evaluarea maturării, creșterii și dezvoltării fătului și a nou-născutului. Intervalele de referință sunt utilizate pe scară largă în medicina de laborator și intervalele de referință pentru greutatea corporală și de organe, precum și măsurătorile liniare, fac parte integrantă din examinarea post-mortem a fătului și a sugarilor<sup>333,335</sup>. Evaluarea precisă a lungimii gastrointestinale este importantă în contextul clinic deoarece rezecția intestinală poate fi necesară la sugarii prematuri cu enterocolită necrotizantă și volvulus la nivelul intestinului mijlociu. Cunoașterea lungimii intestinului rămas poate fi esențială pentru planificarea adecvată a managementului postoperator, pentru definirea mai precisă a sindromului de intestin scurt și pentru prognoză<sup>333</sup>. Mai mult, evaluarea lungimii intestinului fetal conform standardelor de referință este necesară pentru interpretarea corectă a rezultatelor ultrasonografice în sindroame asociate cu anomalii gastro-intestinale și de intestin scurt, cum ar fi sindromul congenital de colon scurt și displazia campomelică Cumming și sindromul microcolon megacistic<sup>332</sup>. În practică de laborator, intervalele de referință sunt de obicei derivate dintr-un număr rezonabil de mare de specimene donate de subiecți sănătoși sau presupuși sănătoși; acest lucru este practic imposibil atunci când se determină intervalele de referință pentru greutatea organelor fetale sau neonatale [4] sau măsurătorile liniare. Trebuie să avem în vedere întotdeauna că diagramele și tabelele dimensiunilor corpului și greutatea organelor trebuie să reflecte greutatea și dimensiunile medii din populația de autopsie examinată. Standardele nu pot reflecta cu exactitate populația normală, deoarece feteșii și

sugarii care au murit practic nu sunt niciodată obișnuiți<sup>334</sup>. Intervalele de referință determinate la o populație de autopsie ar trebui utilizate cu o populație similară și cu înțelegerea faptului că compararea lor cu starea normală nu poate fi complet obiectivă<sup>332</sup>.

În mai multe studii, lungimea intestinului subțire, lungimea colonului și a apendicelui nu au prezentat diferențe între sexe<sup>344,348</sup>. În procesul de macerare, studiile arată că numai lungimea colonului este afectată. Se mărește prin macerare "moderată/marcată". Lungimea intestinului subțire, lungimea totală a intestinului și a apendicelui nu sunt modificate prin macerare. Această constatare este, de asemenea, în acord cu datele publicate anterior<sup>334</sup>, care arată că macerarea nu modifică toate măsurătorile corporale sau greutatea.

Restricția de creștere intrauterină este o problemă comună în timpul sarcinii la om și este asociată cu o creștere a morbidității și mortalității perinatale. Lungimea intestinului subțire și a colonului la purceii cu restricție de creștere intrauterină a fost semnificativ mai mică comparativ cu cea a purceilor fără restricție de creștere ( $P < 0,05$ )<sup>349</sup>. La om, lungimile intestinale totale, ca și cele ale intestinului subțire și gros sunt scăzute la fătul cu restricție de creștere în trimestrul 3 al sarcinii (VG  $\geq$  24 săptămâni)<sup>333</sup>. Acest lucru nu este valabil la fetii cu restricție de creștere în trimestrul II al sarcinii (VG = 14-23 săptămâni). Constatările lui Shanklin și a lui Cooke<sup>333</sup>, indică faptul că efectul restricției de creștere intrauterină asupra lungimilor intestinale fetale umane necesită intervale gestationale mai lungi pentru a fi detectabile și măsurabile în mod obiectiv. Acesta este probabil motivul pentru care lungimile intestinale sunt scăzute în trimestrul III de sarcină, dar nu în al doilea trimestru.

Trisomia 21 (sindromul Down) este cea mai frecventă anomalie cromozomială observată de patologul perinatal. Persoanele cu sindrom Down sunt de statură redusă și au oasele lungi mai scurte. În mod similar, feteșii cu trisomia 21 au femururi și humerusuri mai scurte în utero comparativ cu feteșii normali, în special între 16 și 20 de săptămâni de VG<sup>350,351</sup>. În general, asocierea anomaliilor cromozomiale cu tracturile gastrointestinale fetale umane mai scurte a fost raportată în studii anterioare<sup>335</sup>. Cu toate acestea, nu există prea multe studii specifice referitoare la o asociere între trisomia 21 și lungimea gastrointestinală. Rezultatele studiilor demonstrează clar că intestinul subțire fetal și lungimile intestinale totale la VG între 14 și 23 de săptămâni sunt mai scurte la fetii cu trisomie 21 și că acest lucru este valabil indiferent de sex, restricție de creștere sau macerare. Colonul, deși "alungit" de macerarea "moderată/marcată", este, de asemenea, mai scurt la fetii cu trisomie 21 de la 14 la 23 de săptămâni, indiferent de sex sau de restricția de creștere. Mecanismul care stă la baza intestinului scurt în trisomia 21 nu este clar, dar este posibil legat de atrezia gastrointestinală și este paralel cu mecanismul propus pentru microcolonul

dobândit<sup>352</sup>. Atrezia la nivelul diferitelor părți ale tractului gastrointestinal este crescută la fătul cu trisomie 21 și este diagnosticată prin ultrasunete la mijlocul sarcinii. Aceste afirmații sunt în concordanță cu modelul de creștere fetal în utero femural/humeral (adică femurul și humerusul mai scurt) raportate la fătul cu trisomie 21 din trimestrul ÎI de sarcină<sup>350,351</sup>. Mai mult, rezultatele pot avea semnificație clinică în ceea ce privește investigarea și înțelegerea eventualei baze a constipației cronice, unul dintre simptomele comune cu care se confruntă copiii și adulții cu sindromul Down. Baza congenitală sau dobândită pentru această constipație este neclară<sup>350</sup>.

Estimarea corectă a VG poate îmbunătăți calitatea îngrijirii obstetricale<sup>353</sup>, iar evaluarea corectă a acesteia, în special în cazul travaliului prematur, ar putea contribui la luarea deciziilor esențiale în management<sup>335</sup>. Cu ecografia de screening, VG tinde să fie sistematic ajustată în jos până la jumătatea trimestrului ÎI la sugari care au murit perinatal<sup>353</sup>.

Datele din studiile de specialitate arată clar că lungimea apendicelui nu este afectată de nici unul dintre factorii comentați, și anume sexul, macerarea, restricția de creștere, malformațiile – fără malformațiile gastrointestinale - și bolile cromozomiale la VG 14 – 23 săptămâni. De aceea, lungimea apendicelui ar putea fi folosită ca parametru suplimentar pentru evaluarea postmortem a VG în cazurile din trimestrul ÎI, dar și ca indicator ultrasonografic pentru VG, în special în trimestrul ÎI<sup>322</sup>

## **Concluzii**

1. Tractul gastrointestinal este un sistem de organe extrem de complex și multifuncțional. Decenii de lucru în mai multe discipline au dus la apariția unui cadru pentru înțelegerea dezvoltării structurilor și funcțiilor care cuprind intestinul matur.

Formarea unei imagini integrate și cuprinzătoare a creșterii, dezvoltării și maturării intestinului și a funcției sale dinamice de-a lungul vieții, precum și a fenomenelor ce duc la perturbarea evoluției normale și la apariția malformațiilor, va necesita utilizarea în continuare a unor abordări multidisciplinare și punerea în aplicare a unor noi modele de sisteme care să permită noi modalități de aprofundare a înțelegerii noastre.

2. Un număr mare de anomalii ale tubului digestiv pot fi diagnosticate cu ajutorul ecografiei prenatale. Multe dintre aceste anomalii au un aspect ultrasonografic nespecific, deși de cele mai multe ori zona afectată poate fi localizată, limitând astfel diagnosticele diferențiale. Este important să fie cunoscute diferitele aspecte normale ale tractului gastrointestinal fetal, și luată în considerare posibilitatea unui intestin normal sau a unor

processe patologice cu altă origine decât tubul digestiv, înainte de a diagnostica o malformație gastrointestinală.

3. Studiul personal a fost împărțit într-un studiu clinic și unul morfometric. În prima parte a studiului clinic retrospectiv, efectuat în perioada 2014-2018 pe date statistice înregistrate în cadrul Spitalului "MS Curie" din București, am observat, ca și în cazul altor țări europene, că procentul de malformații congenitale ale tubului digestiv din totalul malformațiilor, variază între 8-9%. Am constatat, în același timp, o creștere a numărului de cazuri de malformații ale tractului gastrointestinal, deși procentele sunt relativ constante, deoarece numărul global de cazuri de malformații a crescut și el în fiecare an.

4. Pe primul loc în cadrul malformațiilor de tub digestiv se găsesc cele localizate la nivelul intestinului subțire, cu un procent de 40-44%. Acestea sunt urmate de malformațiile congenitale ale esofagului, cu un procent de 20- 24%, alte malformații ale cailor digestive superioare, cu un procent de 14-17%, absentă, atrezia și stenoza intestinului gros, cu un procent aproape constant, de 13-14%, și malformațiile ficatului și cailor biliare, prezente în 8-9% din cazuri. Având în vedere faptul că malformațiile congenitale ale intestinului subțire se manifestă în primele zile de viață și că ar putea fi diagnosticate în mod fiabil cu investigații imagistice de rutină, incidența mai mare a acestui tip de malformații și creșterea ratei de prevalență sunt o reflectare reală a epidemiologiei sale. Această prevalență crescândă a fost, de asemenea, principalul factor care a contribuit la creșterea generală a numărului tuturor malformațiilor congenitale majore ale sistemului digestiv.

5. Din cele 272 de cazuri de malformații ale tubului digestiv incluse în cea de-a doua parte a studiului clinic, 71% sunt de sex masculin. Această majoritate este evidentă în cazul atreziei de esofag, fistulei traheoesofagiene, stenozei hipertrofice de pilor, defectelor parietale, imperforației anale, ageneziei anorectale și anomaliilor de colecist și cai biliare. Există anomalii congenitale digestive care predomină la sexul feminin, dintre acestea pancreasul inelar, stenoza duodenală și hernia ombilicală. În cazul atreziei duodenale și viciilor de rotație am observat o predispoziție egală a malformației, indiferent de sexul pacientului.

6. Cea mai frecventă malformație de tub digestiv întâlnită în studiu a fost atrezia esofagiană, cu sau fără fistula traheoesofagiana, urmată de stenoza hipertrofică de pilor, gastroschizis și omfalocel. Trebuie întotdeauna să avem în vedere faptul că malformațiile de tub digestiv pot fi localizate la mai multe niveluri în cazul aceluiași individ, de aceea la cele 136 de cazuri incluse în studiu au fost diagnosticate 206 malformații. O parte din numărul de decese ar fi putut fi evitate dacă s-ar lua în considerare de fiecare dată caracterul polimorf al

malformațiilor congenitale și s-ar continua examinarea cu aceeași acuratețe, chiar și după ce o primă malformație a fost identificată.

7. Cea de-a doua parte a studiului personal consta în evaluarea morfometrică prenatală, efectuată pe imagini ultrasonografice, a dimensiunilor stomacului, intestinului subțire și colonului. Deoarece imposibilitatea de a vizualiza stomacul fetal este asociată cu un număr mare de anomalii congenitale cu un prognostic nefavorabil, iar un stomac dilatat este un marker de obstrucție gastrointestinală, examinarea ultrasonografică a acestuia devine obligatorie. În cazul dimensiunilor stomacului, am constatat o creștere liniară a acestora pe parcursul sarcinii, ca și existența unei corelații semnificative statistice între diametrele stomacului, vârsta gestatională, diametrul biparietal și circumferința abdominală. Astfel, raportul dintre dimensiunile stomacului și ceilalți parametri poate fi folosit pentru aprecierea evoluției normale a stomacului fetal.

8. Evaluarea corectă a lungimii tubului digestiv și cunoașterea valorilor normale și de referință sunt importante pentru practica clinică, în special în ceea ce privește prognosticul, planificarea adecvată și managementul postoperator după rezecția intestinală majoră care poate fi necesară la nou-născuții prematuri cu enterocolită necrotizantă și volvulus intestinal, ca și în cazul anomaliilor gastrointestinale fetale asociate cu intestinul scurt, cum ar fi sindromul congenital de colon scurt sau sindromul microcolon megacistic. Valorile diametrului anșelor intestinale cresc odată cu vârsta gestatională, valoarea minimă a diametrului fiind de 0,63 mm, pentru vârsta gestatională de 10 săptămâni, iar valoarea maximă este de 8,1 mm, la un făt de 42 de săptămâni. Cea mai mare rată de creștere a fost înregistrată în intervalul 31-35 de săptămâni, cu o valoare de 53%. Valorile diametrului măsurat al colonului crește progresiv o dată cu vârsta gestatională, de la 1,65 mm în săptămânile 10-15, la 19,8 mm peste 40 de săptămâni, valoarea minimă fiind de 1,49 mm în săptămâna a zecea, iar cea maximă de 29,23 mm în săptămâna 42. Rata de creștere maximă a fost înregistrată în săptămânile 16-20 de viață intrauterină.

9. Contribuția originală a acestui studiu consta în faptul că a evaluat malformațiile de tub digestiv din mai multe perspective, atât din punct de vedere al etapelor de dezvoltare embriologică, evidențiate pe imagini ultrasonografice normale și patologice, cât și din punct de vedere clinic și morfometric. Cu cât orizontul cunoașterii acestui tip de anomalii congenitale este mai larg, cu cât înțelegerea fenomenelor care au dus la apariția acestora este mai profundă, cu atât diagnosticul va fi mai precoce și mai precis, numărul de cazuri nediate diagnosticate va fi mai redus, iar alegerea conduitei postdiagnostic mai potrivită, toate acestea favorizând o evoluție mai bună, atât intrauterin cât și postnatal.

10. Diagnosticarea prenatală a malformațiilor congenitale a devenit astăzi o parte integrantă a obstetricii moderne. Alături de examenul ultrasonografic prenatal, sfatul genetic preconcepție joacă și el un rol esențial, iar în cazurile cu risc crescut pentru apariția unor astfel de malformații, alături de examenul ecografic se pot efectua amniocenteza și biopsia de vilozități coriale, îmbunătățind astfel calitatea vieții, atât pentru copiii născuți cu o astfel de malformație, cât și pentru părinții acestora.

## Bibliografie

- Sadler Tw. Langman's Embriologie Medicală. 10<sup>th</sup> ed. Medicală Callisto, 2007
- Moore Kl. PERSAUD TVN, The developing Human : Clinical Oriented Embriology, 8<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2007
- <https://web.duke.edu/anatomy/embryology/gi/gi.html>
- Jirásek JE, Keith LG. An atlas of human prenatal development mechanics : anatomy and staging. Londra: Taylor and Francis; 2004. p: 1-17, 49-56
- Dudek RW, Lambert HW. BRS: Embryology. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p: 1-34, 115-130
- Sanderson IR, Walker WA. Development of the Gastrointestinal Tract. Hamilton (Canada): B.C. Decker; 1999. p: 1-12
- Ispas AT, Filipoiu F, Budai M, Tarta-Arsene E. Embriologie: Ghid de lucrări practice de microscopie . Bucuresti: Editura Universitara Carol Davila, 2007
- Pabst R: The anatomical basis for the immune function of the gut. Anat Embryol (Berl), 1986
- Bhargava P, Mahajan JK, Kumar A. Anorectal malformations in children. JIAPS [online] 2006; 11 : 3 : 136-139 [2012 iun 1]
- J.R. Turner, Intestinal mucosal barrier function in health and disease  
Nat. Rev. Immunol., 9 (2009), pp. 799-809, [10.1038/nri2653](https://doi.org/10.1038/nri2653)
- R.E. Ley, D.A. Peterson, J.I. Gordon, Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine, Cell, 124 (2006), pp. 837-848,
- Dethlefsen, M. McFall-Ngai, D.A. Relman An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease Nature, 449 (2007), pp. 811-818
- H.C. Clevers, C.L. Bevins Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts Annu. Rev. Physiol., 75 (2013), pp. 289-311
- N.H. Salzman, D. Ghosh, K.M. Huttner, Y. Paterson, C.L. Bevins Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin Nature, 422 (2003), pp. 522-526,
- H. Chu, M. Pazgier, G. Jung, S.-P. Nuccio, P.A. Castillo, M.F. de Jong, et al. Human  $\alpha$ -defensin 6 promotes mucosal innate immunity through self-assembled peptide nanonets Science (New York N.Y.), 337 (2012), pp. 477-481
- J.L. Round, S.K. Mazmanian The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease Nat. Rev. Immunol., 9 (2009), pp. 313-323,
- H. Cheng, C.P. Leblond Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. I. Columnar cell Am. J. Anat., 141 (1974), pp. 461-479
- Cheng, C.P. Leblond Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types Am. J. Anat., 141 (1974), pp. 537-561
- C.S. Potten, L. Kovacs, E. Hamilton Continuous labelling studies on mouse skin and intestine Cell Tissue Kinet., 7 (1974), pp. 271-28
- B. Creamer, R.G. Shorter, J. Bamforth The turnover and shedding of epithelial cells. I. The turnover in the gastrointestinal tract Gut, 2 (1961), pp. 110-118
- T. Sato, R.G. Vries, H.J. Snippert, M. van de Wetering, N. Barker, D.E. Stange, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche Nature, 459 (2009), pp. 262-265
- N. Barker, J.H. van Es, J. Kuipers, P. Kujala, M. van den Born, M. Cozijnsen, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5 Nature, 449 (2007), pp. 1003-1007
- Chin AM, Hill DR, Aurora M, Spence JR, Morphogenesis and maturation of the embryonic and postnatal intestine, Seminars in Cell and Developmental Biology, Vol.66, June 2017, pp.81-93
- A. Shyer, T. Tallinen, N. Nerurkar, Z. Wei, E. Gil, D. Kaplan, et al. Villification: how the gut gets its villi Science, 342 (2013), pp. 212-218

25. J.W. McAvoy, K.E. Dixon Cell specialization in the small intestinal epithelium of adult *Xenopus laevis*: structural aspects *J. Anat.*, 125 (1978), pp. 155-169
26. H.F. Helander, L. Fändriks Surface area of the digestive tract—revisited *Scand. J. Gastroenterol.*, 49 (2014), pp. 681-689, [10.3109/00365521.2014.898326](https://doi.org/10.3109/00365521.2014.898326)
27. O. Goulet, F. Ruemmele, F. Lacaille, V. Colombr Irreversible intestinal failure *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 38 (2004), pp. 250-269
28. K.D. Walton, A.M. Freddo, S. Wang, D.L. Gumucio Generation of intestinal surface: an absorbing tale, *Development*, 143 (2016), pp. 2261-2272, [10.1242/dev.135400](https://doi.org/10.1242/dev.135400)
29. B.S. de Bakker, K.H. de Jong, J. Hagoort, K. de Bree, C.T. Besselink, F.E.C. de Kanter, et al. An interactive three-dimensional digital atlas and quantitative database of human development, *Science* (New York, N. Y.), 354 (2016),
30. J.R. Spence, J.M. Wells Translational embryology: using embryonic principles to generate pancreatic endocrine cells from embryonic stem cells, *Dev. Dyn.*, 236 (2007), pp. 3218-3227
31. S.R. Finkbeiner, J.R. Spence A gutsy task: generating intestinal tissue from human pluripotent stem cells, *Dig. Dis. Sci.*, 58 (2013), pp. 1176-1184
32. J.M. Wells, J.R. Spence How to make an intestine *Development*, 141 (2014), pp. 752-760
33. J.R. Spence, R. Lauf, N.F. Shroyer Vertebrate intestinal endoderm development, *Dev. Dyn.*, 240 (2011), pp. 501-520
34. K.W. McCracken, J.C. Howell, J.M. Wells, J.R. Spence Generating human intestinal tissue from pluripotent stem cells in vitro, *Nat. Protoc.*, 6 (2011), pp. 1920-1928
35. J.L. Forbester, N. Hannan, L. Vallier, G. Dougan Derivation of intestinal organoids from human induced pluripotent stem cells for use as an infection system, *Methods Mol. Biol.* (2016)
36. D.A. Turner, P. Baillie-Johnson, A. Martinez Arias Organoids and the genetically encoded self-assembly of embryonic stem cells, *Bioessays*, 38 (2016), pp. 181-191
37. S.R. Finkbeiner, D.R. Hill, C.H. Altheim, P.H. Dedhia, M.J. Taylor, Y.-H. Tsai, et al. Transcriptome-wide analysis reveals hallmarks of human intestine development and maturation in vitro and In vivo, *Stem Cell Rep.*, 4 (2015), pp. 1140-1155
38. P.H. Dedhia, N. Bertaux-Skeirik, Y. Zavros, J.R. Spence Organoid models of human gastrointestinal development and disease, *Gastroenterology*, 150 (2016), pp. 1098-1112
39. M. Aurora, J.R. Spence hPSC-derived lung and intestinal organoids as models of human fetal tissue, *Dev. Biol.*, 420 (2016), pp. 230-238
40. T. Sato, H. Clevers Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications, *Science*, 340 (2013), pp. 1190-1194
41. T. Sato, H. Clevers Snapshot growing organoids from stem cells, *Cell*, 161 (2015), p. 1700
42. C.L. Watson, M.M. Mahe, J. Múnera, J.C. Howell, N. Sundaram, H.M. Poling, et al. An in vivo model of human small intestine using pluripotent stem cells, *Nat. Med.*, 20 (2014), pp. 1310-1314
43. D.R. Hill, J.R. Spence Gastrointestinal organoids understanding the molecular basis of the host-microbe interface, *CMGH Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* (2016)
44. R. Fordham, S. Yui, N.F. Hannan, C. Soendergaard, A. Madgwick, P. Schweiger, et al. Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury, *Cell Stem Cell.*, 13 (2013), pp. 734-744
45. A.M. Zorn, J.M. Wells Vertebrate endoderm development and organ formation, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 25 (2009), pp. 221-251
46. L. Le Guen, S. Marchal, S. Faure, P. de Santa Barbara Mesenchymal-epithelial interactions during digestive tract development and epithelial stem cell regeneration, *Cell. Mol. Life Sci.*, 72 (2015), pp. 3883-3896
47. M.N. Shahbazi, A. Jedrusik, S. Vuoristo, G. Recher, A. Hupalowska, V. Bolton, et al. Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues, *Nat. Cell Biol.*, 18 (2016), pp. 700-708
48. A. Deglincerti, G.F. Croft, L.N. Pietila, M. Zernicka-Goetz, E.D. Siggia, A.H. Brivanlou Self-organization of the in vitro attached human embryo, *Nature*, 533 (2016), pp. 251-254
49. S.L. Lewis, P.P.L. Tam Definitive endoderm of the mouse embryo: formation, cell fates, and morphogenetic function, *Dev. Dyn.*, 235 (2006), pp. 2315-2329
50. J.D. Molkentin, D.V. Kalvakolanu, B.E. Markham Transcription factor GATA-4 regulates cardiac muscle-specific expression of the alpha-myosin heavy-chain gene, *Mol. Cell. Biol.*, 14 (1994), pp. 4947-4957
51. C.T. Kuo, E.E. Morrisey, R. Anandappa, K. Sigrist, M.M. Liu, M.S. Parmacek, et al. GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation, *Genes. Dev.*, 11 (1997), pp. 1048-1060
52. M. Kanai-Azuma, Y. Kanai, J.M. Gad, Y. Tajima, C. Taya, M. Kurohmaru, et al. Depletion of definitive gut endoderm in Sox17-null mutant mice, *Development*, 129 (2002), pp. 2367-2379
53. A.J. Roebroek, L. Umans, I.G. Pauli, E.J. Robertson, F. van Leuven, W.J. Van de Ven, et al. Failure of ventral closure and axial rotation in embryos lacking the proprotein convertase Furin, *Development*, 125 (1998), pp. 4863-4876
54. D.B. Constam, E.J. Robertson Tissue-specific requirements for the proprotein convertase furin/SPC1 during embryonic

- turning and heart looping, *Development*, 127 (2000), pp. 245-254
55. S.A. Rankin, J. Kormish, M. Kofron, A. Jegga, A.M. Zorn A gene regulatory network controlling *hhx* transcription in the anterior endoderm of the organizer, *Dev. Biol.*, 351 (2011), pp. 297-310
  56. V.A. McLin, S.A. Rankin, A.M. Zorn Repression of Wnt/beta-catenin signaling in the anterior endoderm is essential for liver and pancreas development, *Development*, 134 (2007), pp. 2207-2217
  57. J.M. Wells, D.A. Melton Early mouse endoderm is patterned by soluble factors from adjacent germ layers, *Development*, 127 (2000), pp. 1563-1572
  58. R.I. Sherwood, T.-Y.A. Chen, D.A. Melton Transcriptional dynamics of endodermal organ formation, *Dev. Dyn.*, 238 (2009), pp. 29-42
  59. R.I. Sherwood, R. Maehr, E.O. Mazzoni, D.A. Melton Wnt signaling specifies and patterns intestinal endoderm, *Mech. Dev.*, 128 (2011), pp. 387-400
  60. J.M. Wells, D.A. Melton Vertebrate endoderm development, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 15 (1999), pp. 393-410
  61. R.M. Arkell, N. Fossat, P.P.L. Tam Wnt signalling in mouse gastrulation and anterior development: new players in the pathway and signal output, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 23 (2013), pp. 454-460
  62. S.S. Tanaka, Y. Kojima, Y.L. Yamaguchi, R. Nishinakamura, P.P.L. Tam Impact of WNT signaling on tissue lineage differentiation in the early mouse embryo. *Dev. Growth Differ.*, 53 (2011), pp. 843-856
  63. J. Que, T. Okubo, J.R. Goldenring, K.-T. Nam, R. Kurotani, E.E. Morrissey, et al. Multiple dose-dependent roles for *Sox2* in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm, *Development*, 134 (2007), pp. 2521-2531
  64. N. Gao, P. White, K.H. Kaestner Establishment of intestinal identity and epithelial-mesenchymal signaling by *Cdx2*, *Dev. Cell*, 16 (2009), pp. 588-599
  65. X. Li, A.M. Udager, C. Hu, X.T. Qiao, N. Richards, D.L. Gumucio Dynamic patterning at the pylorus: formation of an epithelial intestine-stomach boundary in late fetal life, *Dev. Dyn.*, 238 (2009), pp. 3205-3217
  66. D. Dufort, L. Schwartz, K. Harpal, J. Rossant The transcription factor *HNF3beta* is required in visceral endoderm for normal primitive streak morphogenesis, *Development*, 125 (1998), pp. 3015-3025
  67. J.P. Martinez-Barbera, M. Clements, P. Thomas, T. Rodriguez, D. Meloy, D. Kioussis, et al. The homeobox gene *Hex* is required in definitive endodermal tissues for normal forebrain, liver and thyroid formation, *Development*, 127 (2000), pp. 2433-2445
  68. K. Chawengsaksophak, W. de Graaff, J. Rossant, J. Deschamps, F. Beck *Cdx2* is essential for axial elongation in mouse development, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101 (2004), pp. 7641-7645
  69. M.D. Kinkel, S.C. Eames, M.R. Alonzo, V.E. Prince *Cdx4* is required in the endoderm to localize the pancreas and limit beta-cell number, *Development*, 135 (2008), pp. 919-929
  70. S. Grainger, J.G.A. Savory, D. Lohnes *Cdx2* regulates patterning of the intestinal epithelium, *Dev. Biol.*, 339 (2010), pp. 155-165
  71. J.G.A. Savory, N. Pilon, S. Grainger, J.-R. Sylvestre, M. Béland, M. Houle, et al. *Cdx1* and *Cdx2* are functionally equivalent in vertebral patterning, *Dev. Biol.*, 330 (2009), pp. 114-122
  72. E. van den Akker, S. Forlani, K. Chawengsaksophak, W. de Graaff, F. Beck, B.I. Meyer, et al. *Cdx1* and *Cdx2* have overlapping functions in anteroposterior patterning and posterior axis elongation, *Development*, 129 (2002), pp. 2181-2193
  73. M.P. Verzi, H. Shin, L.-L. Ho, X.S. Liu, R.A. Shivdasani Essential and redundant functions of caudal family proteins in activating adult intestinal genes, *Mol. Cell. Biol.*, 31 (2011), pp. 2026-2039
  74. M.P. Verzi, H. Shin, H.H. He, R. Sulhian, C.A. Meyer, R. K. Montgomery, et al. Differentiation-specific histone modifications reveal dynamic chromatin interactions and partners for the intestinal transcription factor *CDX2*, *Dev. Cell*, 19 (2010), pp. 713-726
  75. A. Gregorieff, R. Grosschedl, H. Clevers Hindgut defects and transformation of the gastro-intestinal tract in *Tcf4(-/-)/Tcf1(-/-)* embryos, *EMBO J.*, 23 (2004), pp. 1825-1833
  76. X. Ren, J. Mi, H. Jia, H. Gao, Y. Bai, W. Wang Reduced *Wnt3a* expression correlates with poor development of the hindgut in rats with anorectal malformations, *Exp. Mol. Pathol.*, 99 (2015), pp. 81-85, H. Hikasa, S.Y. Sokol Wnt signaling in vertebrate axis specification, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 5 (2013)
  77. J.L. Christian, B.J. Gavin, A.P. McMahon, R.T. Moon Isolation of cDNAs partially encoding four *Xenopus Wnt-1/int-1*-related proteins and characterization of their transient expression during embryonic development, *Dev. Biol.*, 143 (1991), pp. 230-234
  78. S. Krauss, V. Korzh, A. Fjose, T. Johansen Expression of four zebrafish *wnt*-related genes during embryogenesis, *Development*, 116 (1992), pp. 249-259
  79. R.T. Moon, R.M. Campbell, J.L. Christian, L.L. McGrew, J. Shih, S. Fraser *Xwnt-5A*: a maternal *Wnt* that affects morphogenetic movements after overexpression in embryos of *Xenopus laevis*, *Development*, 119 (1993), pp. 97-111
  80. G.M. Kelly, P. Greenstein, D.F. Erezyilmaz, R.T. Moon Zebrafish *wnt8* and *wnt8b* share a common activity but are

- involved in distinct developmental pathways, *Development*, 121 (1995), pp. 1787-1799
81. C.-S. Hong, B.-Y. Park, J.-P. Saint-JeannetEgf8a induces neural crest indirectly through the activation of Wnt8 in the paraxial mesoderm, *Development*, 135 (2008), pp. 3903-3910
  82. Y.-H. Tsai, R. Nattiv, P.H. Dedhia, M.S. Nagy, A.M. Chin, M. Thomson, et al. In vitro patterning of pluripotent stem cell-derived intestine recapitulates in vivo human development, *Development* (2016)
  83. A.S. Grosse, M.F. Pressprich, L.B. Curley, K.L. Hamilton, B. Margolis, J.D. Hildebrand, et al. Cell dynamics in fetal intestinal epithelium: implications for intestinal growth and morphogenesis, *Development*, 138 (2011), pp. 4423-4432
  84. M. Lepourcelet, L. Tou, L. Cai, J.-I. Sawada, A.J.F. Lazar, J.N. Glickman, et al. Insights into developmental mechanisms and cancers in the mammalian intestine derived from serial analysis of gene expression and study of the hepatoma-derived growth factor (HDGF), *Development*, 132 (2005), pp. 415-427
  85. S. Cervantes, T.P. Yamaguchi, M. Hebrok Wnt5a is essential for intestinal elongation in mice, *Dev. Biol.*, 326 (2009), pp. 285-294
  86. D. Qian, C. Jones, A. Rzadzinska, S. Mark, X. Zhang, K.P. Steel, et al. Wnt5a functions in planar cell polarity regulation in mice, *Dev. Biol.*, 306 (2007), pp. 121-133
  87. M. Matsuyama, S. Aizawa, A. Shimono Sfrp controls apicobasal polarity and oriented cell division in developing gut epithelium, *PLoS Genet.*, 5 (2009)
  88. M.K. Dush, N.M. Nascone-Yoder Jun N-terminal kinase maintains tissue integrity during cell rearrangement in the gut, *Development*, 140 (2013), pp. 1457-1466
  89. J. Mao, B.-M. Kim, M. Rajurkar, R.A. Shivdasani, A.P. McMahon Hedgehog signaling controls mesenchymal growth in the developing mammalian digestive tract, *Development*, 137 (2010), pp. 1721-1729
  90. K.M. McHugh Molecular analysis of gastrointestinal smooth muscle development, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 23 (1996), pp. 379-394
  91. R. Sbarbati Morphogenesis of the intestinal villi of the mouse embryo: chance and spatial necessity, *J. Anat.*, 135 (1982), pp. 477-499
  92. M.J. Geske, X. Zhang, K.K. Patel, D.M. Ornitz, T.S. Stappenberg Fgf9 signaling regulates small intestinal elongation and mesenchymal development, *Development*, 135 (2008), pp. 2959-2968
  93. K.D. Walton, M. Whidden, A. Kolterud, S.K. Shoffner, M.J. Czerwinski, J. Kushwaha, et al. Villification in the mouse: bmp signals control intestinal villus patterning, *Development*, 143 (2016), pp. 427-436
  94. A. Kolterud, A.S. Grosse, W.J. Zacharias, K.D. Walton, K.E. Kretovich, B.B. Madison, et al. Paracrine Hedgehog signaling in stomach and intestine: new roles for hedgehog in gastrointestinal patterning, *Gastroenterology*, 137 (2009), pp. 618-628
  95. M. Ramalho-Santos, D.A. Melton, A.P. McMahon Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development, *Development*, 127 (2000), pp. 2763-2772
  96. D.J. Roberts, R.L. Johnson, A.C. Burke, C.E. Nelson, B.A. Morgan, C. Tabin Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing Bmp-4 and Hox genes during induction and regionalization of the chick hindgut, *Development*, 121 (1995), pp. 3163-3174
  97. D.J. Roberts, D.M. Smith, D.J. Goff, C.J. Tabin Epithelial-mesenchymal signaling during the regionalization of the chick gut, *Development*, 125 (1998), pp. 2791-2801
  98. A. Apelqvist, U. Ahlgren, H. Edlund Sonic hedgehog directs specialised mesoderm differentiation in the intestine and pancreas, *Curr. Biol.: CB*, 7 (1997), pp. 801-804
  99. C. Kosinski, D.E. Stange, C. Xu, A.S. Chan, C. Ho, S.T. Yuen, et al. Indian hedgehog regulates intestinal stem cell fate through epithelial-mesenchymal interactions during development, *Gastroenterology*, 139 (2010), pp. 893-903
  100. C. Jayewickreme, R.A. Shivdasani Control of stomach smooth muscle development and intestinal rotation by transcription factor BARX1, *Dev. Biol.*, 405 (2015), pp. 21-32
  101. M.M. Hao, J.P.P. Foong, J.C. Bornstein, Z.L. Li, P. Vanden Berghe, W. Boesmans Enteric nervous system assembly: functional integration within the developing gut, *Dev. Biol.*, 417 (2016), pp. 168-181
  102. J. Hatch, Y.-S. Mukoyama Spatiotemporal mapping of vascularization and innervation in the fetal murine intestine, *Dev. Dyn.*, 244 (2015), pp. 56-68
  103. T. Uesaka, H.M. Young, V. Pachnis, H. Enomoto Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut, *Dev. Biol.*, 417 (2016), pp. 158-167
  104. B.R. Kuo, C.A. Erickson Regional differences in neural crest morphogenesis, *Cell Adh. Migr.*, 4 (2010), pp. 567-585
  105. J.B. Furness, J.C. Bornstein, T.K. Smith The normal structure of gastrointestinal innervations, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 5 (Suppl 1) (1990), pp. 1-9
  106. S. Manié, M. Santoro, A. Fusco, M. Billaud The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation, *Trends Genet.*, 17 (2001), pp. 580-589

107. A.J. Burns Migration of neural crest-derived enteric nervous system precursor cells to and within the gastrointestinal tract, *Int. J. Dev. Biol.*, 49 (2005), pp. 143-150
108. M.J. Workman, M.M. Mahe, S. Trisno, H.M. Poling, C.L. Watson, N. Sundaram, et al. Engineered human pluripotent-stem-cell-derived intestinal tissues with a functional enteric nervous system, *Nat. Med.* (2016)
109. F. Fattahi, J.A. Steinbeck, S. Kriks, J. Tchieu, B. Zimmer, S. Kishinevsky, et al. Deriving human ENS lineages for cell therapy and drug discovery in Hirschsprung disease, *Nature*, 531 (2016), pp. 105-109
110. B. Wilm, A. Ipenberg, N.D. Hastie, J.B.E. Burch, D.M. Bader The serosal mesothelium is a major source of smooth muscle cells of the gut vasculature *Development*, 132 (2005), pp. 5317-5328
111. K.D. Walton, A. Kolterud, M.J. Czerwinski, M.J. Bell, Proc. Natl. Acad. Sci., L. Karlsson, P. Lindahl, *Development*, 127
112. V. Korinek, N. Barker, P.J. Morin, D. van Wichen, R. de Weger, K.W. Kinzler, et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC<sup>-/-</sup> colon carcinoma *Science (New York N.Y.)*, 275 (1997), pp. 1784-1787
113. S.M. Bell, L. Zhang, Y. Xu, V. Besnard, S.E. Wert, N. Shroyer, et al. Kruppel-like factor 5 controls villus formation and initiation of cytodifferentiation in the embryonic intestinal epithelium, *Dev. Biol.*, 375 (2013), pp. 128-139
114. K.L. VanDussen, A.J. Carulli, T.M. Keeley, S.R. Patel, B.J. Puthoff, S.T. Magness, et al. Notch signaling modulates proliferation and differentiation of intestinal crypt base columnar stem cells, *Development*, 139 (2012), pp. 488-497
115. L.G. van der Flier, H. Clevers Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium, *Annu. Rev. Physiol.*, 71 (2009), pp. 241-260
116. J.H. van Es, M.E. van Gijn, O. Riccio, M. van den Born, M. Vooijs, H. Begthel, et al. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells, *Nature*, 435 (2005), pp. 959-963
117. Y.- H. Tsai, K.L. VanDussen, E.T. Sawey, A.W. Wade, C. Kasper, S. Rakshit, et al. ADAM10 regulates Notch function in intestinal stem cells of mice, *Gastroenterology*, 147 (2014), pp. 822-834
118. F. Kuhnert, C.R. Davis, H.- T. Wang, P. Chu, M. Lee, J. Yuan, et al. Essential requirement for Wnt signaling in proliferation of adult small intestine and colon revealed by adenoviral expression of Dickkopf-1, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 101 (2004), pp. 266-271
119. N. Harada, Y. Tamai, T. Ishikawa, B. Sauer, K. Takaku, M. Oshima, et al. Intestinal polyposis in mice with a dominant stable mutation of the beta-catenin gene, *EMBO J.*, 18 (1999), pp. 5931-5942
120. H. Ireland, R. Kemp, C. Houghton, L. Howard, A.R. Clarke, O.J. Sansom, et al. Inducible Cre-mediated control of gene expression in the murine gastrointestinal tract: effect of loss of beta-catenin, *Gastroenterology*, 126 (2004), pp. 1236-1246
121. X.C. He, J. Zhang, W.- G. Tong, O. Tawfik, J. Ross, D.H. Scoville, et al. BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling, *Nat. Genet.*, 36 (2004), pp. 1117-1121
122. E.S. Demitrack, L.C. Samuelson Notch regulation of gastrointestinal stem cells, *J. Physiol. (Lond.)*, 594 (2016), pp. 4791-4803
123. A.T. Mah, K.S. Yan, C.J. Kuo Wnt pathway regulation of intestinal stem cells, *J. Physiol. (Lond.)*, 594 (2016), pp. 4837-4847
124. M.-I. Garcia, M. Ghiani, A. Lefort, F. Libert, S.R. Strollo, et al. LGR5 deficiency deregulates Wnt signaling and leads to precocious Paneth cell differentiation in the fetal intestine, *Dev. Biol.*, 331 (2009), pp. 58-67
125. J.- H. Joo, T.J. Taxter, G.C. Munguba, Y.H. Kim, K. Dhaduvai, N.W. Dunn, et al. Pinin modulates expression of an intestinal homeobox gene, Cdx2, and plays an essential role for small intestinal morphogenesis, *Dev. Biol.*, 345 (2010), pp. 191-203
126. Z. Zhong, J.J. Baker, C.R. Zylstra-Diegel, B.O. Williams Lrp5 and Lrp6 play compensatory roles in mouse intestinal development, *J. Cell. Biochem.*, 113 (2012), pp. 31-38
127. P. Blache, M. van de Wetering, I. Duluc, C. Domon, P. Berta, J.N. Freund, et al. SOX9 is an intestine crypt transcription factor, is regulated by the Wnt pathway, and represses the CDX2 and MUC2 genes, *J. Cell Biol.*, 166 (2004), pp. 37-47
128. H. Tian, B. Biehs, C. Chiu, C.W. Siebel, Y. Wu, M. Costa, et al. Opposing activities of Notch and Wnt signaling regulate intestinal stem cells and gut homeostasis, *Cell Rep.*, 11 (2015), pp. 33-42
129. A.J. Carulli, T.M. Keeley, E.S. Demitrack, J. Chung, I. Mailard, L.C. Samuelson Notch receptor regulation of intestinal stem cell homeostasis and crypt regeneration, *Dev. Biol.*, 402 (2015), pp. 98-108
130. S. Fre, M. Huyghe, P. Mourikis, S. Robine, D. Louvard, S. Artavanis-Tsakonas Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine, *Nature*, 435 (2005), pp. 964-968
131. B.Z. Stanger, R. Datar, L. Murtaugh, D.A. Melton Direct regulation of intestinal fate by Notch *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102 (2005), pp. 12443-12448

132. T.K. Noah, B. Donahue, N.F. Shroyer Intestinal development and differentiation, *Exp. Cell Res.*, 317 (2011), pp. 2702-2710
133. T.K. Noah, N.F. Shroyer Notch in the intestine: regulation of homeostasis and pathogenesis, *Annu. Rev. Physiol.*, 75 (2013), pp. 263-288
134. M. Vooijs, Z. Liu, R. Kopan Notch: architect, landscaper, and guardian of the intestine, *Gastroenterology*, 141 (2011), pp. 448-459
135. R. Sancho, C.A. Cremona, A. Behrens Stem cell and progenitor fate in the mammalian intestine: notch and lateral inhibition in homeostasis and disease, *EMBO Rep.*, 16 (2015), pp. 571-581
136. X. Yin, H.F. Farin, J.H. van Es, H. Clevers, R. Langer, J.M. Karp Niche-independent high-purity cultures of Lgr5+ intestinal stem cells and their progeny, *Nat. Methods*, 11 (2014), pp. 106-112
137. J. Milano, J. McKay, C. Dagenais, L. Foster-Brown, F. Pognan, R. Gadiant, et al. Modulation of notch processing by gamma-secretase inhibitors causes intestinal goblet cell metaplasia and induction of genes known to specify gut secretory lineage differentiation, *Toxicol. Sci.*, 82 (2004), pp. 341-358
138. G.T. Wong, D. Manfra, F.M. Poulet, Q. Zhang, H. Josien, T. Bara, et al. Chronic treatment with the gamma-secretase inhibitor LY-411575 inhibits beta-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation, *J. Biol. Chem.*, 279 (2004), pp. 12876-12882
139. E.M. Walker, C.A. Thompson, M.A. Battle GATA4 and GATA6 regulate intestinal epithelial cytodifferentiation during development, *Dev. Biol.*, 392 (2014), pp. 283-294
140. R. Calvert, P. Pothier Migration of fetal intestinal intervillous cells in neonatal mice, *Anat. Rec.*, 227 (1990), pp. 199-206
141. T.-H. Kim, S. Escudero, R.A. Shivdasani Intact function of Lgr5 receptor-expressing intestinal stem cells in the absence of Paneth cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 109 (2012), pp. 3932-3937
142. P.C. Moxey, J.S. Trier Specialized cell types in the human fetal small intestine, *Anat. Rec.*, 191 (1978), pp. 269-285
143. E.B. Mallow, A. Harris, N. Salzman, J.P. Russell, R.J. DeBerardinis, E. Ruchelli, et al. Human enteric defensins. Gene structure and developmental expression, *J. Biol. Chem.*, 271 (1996), pp. 4038-4045
144. M. Bjerknes, H. Cheng The stem-cell zone of the small intestinal epithelium. I. Evidence from Paneth cells in the adult mouse, *Am. J. Anat.*, 160 (1981), pp. 51-63
145. A.J. Ouellette, S.I. Miller, A.H. Henschen, M.E. Selsted Purification and primary structure of murine cryptdin-1, a Paneth cell defensin, *FEBS Lett.*, 304 (1992), pp. 146-148
146. A.J. Ouellette Paneth cell  $\alpha$ -defensins in enteric innate immunity, *Cell. Mol. Life Sci.*, 68 (2011), pp. 2215-2229
147. C.L. Bevins, N.H. Salzman Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis, *Nat. Rev. Microbiol.*, 9 (2011), pp. 356-368
148. T. Sato, J.H. van Es, H.J. Snippert, D.E. Stange, R.G. Vries, M. van den Born, et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts, *Nature*, 469 (2011), pp. 415-418
149. E.J. Formeister, A.L. Sionas, D.K. Lorance, C.L. Barkley, G.H. Lee, S.T. Magness Distinct SOX9 levels differentially mark stem/progenitor populations and enteroendocrine cells of the small intestine epithelium, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 296 (2009), pp. G1108-18
150. P. Bastide, C. Darido, J. Pannequin, R. Kist, S. Robine, C. Marty-Double, et al. Sox9 regulates cell proliferation and is required for Paneth cell differentiation in the intestinal epithelium, *J. Cell Biol.*, 178 (2007), pp. 635-648
151. Y. Mori-Akiyama, M. van den Born, J.H. van Es, S.R. Hamilton, H.P. Adams, J. Zhang, et al. SOX9 is required for the differentiation of paneth cells in the intestinal epithelium, *Gastroenterology*, 133 (2007), pp. 539-546
152. R. Mustata, G. Vasile, V. Fernandez-Vallone, S.R. Strollo et al., identification of lgr5-Independent spheroid-Generating progenitors of the mouse fetal intestinal epithelium, *Cell Rep.*, 5 (2013), pp. 421-432
153. J. Guiu, K. Jensen From definitive endoderm to gut—a process of growth and maturation, *Stem Cells Dev.*, 24 (2015), pp. 1972-1983
154. J. Harper, A. Mould, R.M. Andrews, E.K. Bikoff, E.J. Robertson The transcriptional repressor Blimp1/Prdm1 regulates postnatal reprogramming of intestinal enterocytes, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 108 (2011), pp. 10585-10590
155. V. Muncan, J. Heijmans, S.D. Krasinski, N.V. Büller, M.E. Wildenberg, S. Meisner, et al. Blimp1 regulates the transition of neonatal to adult intestinal epithelium, *Nat. Commun.*, 2 (2011), p. 452
156. A.W. Mould, M.A.J. Morgan, A.C. Nelson, E.K. Bikoff, E.J. Robertson Blimp1/Prdm1 functions in opposition to irf1 to maintain neonatal tolerance during postnatal intestinal maturation, *PLoS Genet.*, 11 (2015)
157. N. Kumar, M. Srivillibhuthur, S. Joshi, K.D. Walton, A. Zhou, W.J. Faller, et al. A YY1-dependent increase in aerobic metabolism is indispensable for intestinal organogenesis, *Development*, 143 (2016), pp. 3711-3722
158. C. Stringari, R.A. Edwards, K.T. Pate, M.L. Waterman, P.J. Donovan, E. Gratton Metabolic trajectory of cellular differentiation in small intestine by Phasor Fluorescence Lifetime Microscopy of NADH, *Sci. Rep.*, 2 (568) (2012)

159. H. Renz, P. Brandtzaeg, M. Horne The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation, *Nat. Rev. Immunol.*, 12 (2012), pp. 9-23
160. G. Veereman-Wauters Neonatal gut development and postnatal adaptation, *Eur. J. Pediatr.*, 155 (1996), pp. 627-632
161. A.T. Stefka, T. Feehley, P. Tripathi, J. Qiu, K. McCoy, S.K. Mazmanian, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 111 (2014), pp. 13145-13150
162. I. Cho, S. Yamanishi, L. Cox, B.A. Methé, J. Zavadil, K. Li, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity, *Nature*, 488 (2012), pp. 621-626
163. G.D. Abrams, H. Bauer, H. Sprinz Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. A comparison of germ-free and conventional mice, *Lab. Invest.*, 12 (1963), pp. 355-364
164. L. Bry, P.G. Falk, T. Midtvedt, J.I. Gordon A model of host-microbial interactions in an open mammalian ecosystem, *Science (New York N.Y.)*, 273 (1996), pp. 1380-1383
165. Y. Goto, T. Obata, J. Kunisawa, S. Sato, I.I. Ivanov, A. Lamichhane, et al. Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation, *Science (New York N.Y.)*, 345 (2014)
166. M.V.L. Tulstrup, E.G. Christensen, V. Carvalho, C. Linnegre, S. Ahmè, O.Højberg, et al. Antibiotic treatment affects intestinal permeability and gut microbial composition in wistar rats dependent on antibiotic class, *PLoS One*, 10 (2015)
167. M. Yassour, T. Vatanen, H. Siljander, A.M. Hämäläinen, T. Härkönen, S.J. Ryhänen, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability, *Sci. Transl. Med.*, 8 (2016)
168. A.A.T.M. Bosch, E. Levin, M.A. van Houten, R. Hasrat, G. Kalkman, G. Biesbroek, et al. Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery, *EBioMedicine*, 9 (2016), pp. 336-345
169. P.S. La Rosa, B.B. Warner, Y. Zhou, G.M. Weinstock, E. Sodergren, C.M. Hall-Moore, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 111 (2014), pp. 12522-12527
170. A.L. Morrow, A.J. Lagomarcino, K.R. Schibler, D.H. Taft, Z. Yu, B. Wang, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants, *Microbiome*, 3 (1) (2015), p. 13
171. J. Neu, W.A. Walker, Necrotizing Enterocolitis, 364 (2011), pp. 255-264
172. S. Chu, H. Yu, Y. Chen, Q. Chen, B. Wang, J. Zhang Periconceptional and gestational exposure to antibiotics and childhood asthma, *PLoS One*, 10 (2015)
173. S.Y. Shaw, J.F. Blanchard, C.N. Bernstein Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease, *Am. J. Gastroenterol.*, 105 (2010), pp. 2687-2692
174. Y. Wang, L.H. Kasper The role of microbiome in central nervous system disorders, *Brain Behav. Immunity*, 38 (2014), pp. 1-12
175. C.J. Stewart, E. Marrs, S. Magorrian, A. Nelson, C. Lanyon, J.D. Perry, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection, *Acta Paediatr.*, 101 (2012), pp. 1121-1127
176. E. Klement, R.V. Cohen, J. Boxman, A. Joseph, S. Reif Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis, *Am. J. Clin. Nutr.*, 80 (2004), pp. 1342-1352
177. R. Martin, A. Nauta, K. Ben Amor, L. Knippels, J. Knol, J. Garssen Early life: gut microbiota and immune development in infancy, *Beneficial Microbes*, 1 (2010), pp. 367-382
178. H. Ishikawa, Y. Kanamori Development and function of organized gut-associated lymphoid tissues, *Mucosal Immunol.*, 4 (2011), pp. 1-12
179. S. Adachi, H. Yoshida, H. Kataoka, S. Nishikawa Three distinctive steps in Peyer's patch formation of murine embryo, *Int. Immunol.*, 9 (1997), pp. 507-514
180. R. Sharma, C. Young, J. Neu Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota, *J. Biomed. Biotechnol.*, 2010 (2010), p. 305879
181. J.-P. Kraehenbuhl, M.R. Neutra Epithelial M cells: differentiation and function, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 16 (2003), pp. 301-332
182. S.C. Corr, Gahan C.C.G.M, C. Hill M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 52 (2008), pp. 2-12
183. A.K. Abbas, A.H. Lichtman, J.S. Pober Cellular and Molecular Immunology (5th ed.), WB Saunders (2003)
184. N. Nanthakumar, A.M. Di Meng, W. Goldstein, L. Zhu, R. Lu, Uauy, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response, *PLoS One*, 6 (2011), p. e17776
185. V. Ganapathy, J.W. Hay, J.H. Kim Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants, *Breastfeed Med.*, 7 (2012), pp. 29-37
186. P.M. Sisk, C.A. Lovelady, R.G. Dillard, K.J. Gruber, T.M. O'Shea Early human milk feeding is associated with a lower

- risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants, *J. Perinatol.*, 27 (2007), pp. 428-433
- 187.P.C. Chulada, S.J. Arbes, D. Dunson, D.C. Zeldin Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 111 (2003), pp. 328-336
- 188.G.V. Guibas, P. Xepapadaki, G. Moschonis, N. Douladiris, A. Filippou, L.Tsirigoti, et al. Breastfeeding and wheeze prevalence in pre-schoolers and pre-adolescents: the Genesis and Healthy Growth studies, *Pediatr. Allergy Immunol.*, 24 (2013), pp. 772-781
- 189.V. Verhasselt, V. Milcent, J. Cazareth, A. Kanda, S. Fleury, D. Dombrowicz, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma, *Nat. Med.*, 14 (2008), pp. 170-175
- 190.E.S. Buescher Anti-inflammatory characteristics of human milk: how, where, why, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 501 (2001), pp. 207-222
- 191.K.R. Groschwitz, S.P. Hogan Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 124 (2009), pp. 3-20
- 192.E.A.M. Westerbeek, A. van den Berg, H.N. Lafeber, W.P.F. Fetter, R.M. van Elburg The effect of enteral supplementation of a prebiotic mixture of non-human milk galacto-, fructo- and acidic oligosaccharides on intestinal permeability in preterm infants, *Br. J. Nutr.*, 105 (2011), pp. 268-274
- 193.S.L. Bridgman, T. Konya, M.B. Azad, M.R. Sears, A.B. Becker, S.E. Turvey, et al. Infant gut immunity: a preliminary study of IgA associations with breastfeeding, *J. Dev. Origins Health Dis.*, 7 (2016), pp. 68-72
- 194.T.K. Uren, O.L.C. Wijburg, C. Simmons, F.E. Johansen, P. Brandtzaeg, R.A. Strugnell Vaccine-induced protection against gastrointestinal bacterial infections in the absence of secretory antibodies, *Eur. J. Immunol.*, 35 (2005), pp. 180-188
- 195.D.R. Hill, D.S. Newburg Clinical applications of bioactive milk components, *Nutr. Rev.*, 73 (2015), pp. 463-476
- 196.D.S. Newburg, L. Morelli Human milk and infant intestinal mucosal glycans guide succession of the neonatal intestinal microbiota, *Pediatr. Res.*, 77 (2014), pp. 115-120
- 197.S. Saito, M. Yoshida, M. Ichijo, S. ISHIZAKA, T. TSUJIT Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) in human milk, *Clin. Exp. Immunol.*, 94 (1993), pp. 220-224
- 198.J. Massagué TGF[ $\beta$ ] signalling in context *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 13 (2012), pp. 616-630
- 199.W.H. Oddy, R.J. McMahon Milk-derived or recombinant transforming growth factor-beta has effects on immunological outcomes: a review of evidence from animal experimental studies, *Clin. Exp. Allergy*, 41 (2011), pp. 783-793
- 200.H.S. Oz, M. Ray, T.S. Chen, C.J. McClain Efficacy of a transforming growth factor  $\beta$ 2 containing nutritional support formula in a murine model of inflammatory bowel disease, *J. Am. Coll. Nutr.*, 23 (2013), pp. 220-226
- 201.A.S. Day, K.E. Whitten, D.A. Lemberg, C. Clarkson, M. Vitug-Sales, R. Jackson, et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 21 (2006), pp. 1609-1614
- 202.L. Navas, A.J. Blasco, S.C. Sierra Efficacy of exclusive enteral feeding as primary therapy for paediatric Crohn's disease, *An. Pediatr.* (2008)
- 203.D.S. Newburg Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans, *J. Anim. Sci.*, 87 (2009), pp. 26-34
- 204.M.R. Charbonneau, D. O'Donnell, L.V. Blanton, S.M. Totten, J.C.C. Davis, M.J. Barratt, et al. Sialylated milk oligosaccharides promote microbiota-Dependent growth in models of infant undernutrition, *Cell*, 164 (2016), pp. 859-871
- 205.D. Garrido, S. Ruiz Moyano, N. Kirmiz, J.C. Davis, S.M. Totten, D.G. Lemay, et al. A novel gene cluster allows preferential utilization of fucosylated milk oligosaccharides in *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* SC596, *Sci. Rep.*, 6 (2016)
- 206.Z.T. Lewis, S.M. Totten, J.T. Smilowitz, M. Popovic, E. Parker, D.G. Lemay, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants *Microbiome*, 3 (1) (2015), p. 13
- 207.Faure S, de Santa Barbara P. Molecular embryology of the foregut. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52 Suppl 1(Suppl 1):S2–S3
208. Moore Kl. Agur AMR. Essential Clinical Anatomy, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
209. Osei-Nketiah Samuel, Hesse Afua A. J., Appeadu-Mensah William, Glover-Addy Hope, Etwire Victor K, Sarpong Pokua, Management of oesophageal atresia in a developing country: Is primary repair forbidden?, *African Journal of Pediatric Surgery*, issue:3, 2016, pp.114-119
210. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.
211. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p: 775-911
212. Wong Kee Song LM. Plummer-Vinson Syndrome. [online] 2011 [2012 iun 1]; Adresa URL: <http://emedicine.medscape.com/article/187341-overview>

213. Vasudeva R, Schatzki Ring. [online] 2010 [2012 iun 1] Adresă URL: <http://emedicine.medscape.com/article/182647-overview>
214. Wilhelm A. Situs Inversus Imaging. [online] 2011 [2012 iun 1] Adresă URL: <http://emedicine.medscape.com/article/413679-overview>
215. Lewis N. Pediatric Duodenal Atresia and Stenosis Surgery. [online] 2012 [2012 iun 1] Adresă URL: <http://emedicine.medscape.com/article/935748-overview>
216. Sarin YK, Sharma A, Sinha S, Deshpande VP. Duodenal webs: an experience with 18 patients. *J Neonat Surg* [online] 2012; 1(2) 1: 20
217. <https://emedicine.medscape.com/article/939258-overview>
218. Mazziotti MV. Meckel Diverticulum Surgery. [online] 2011 [2012 iun 1] Adresă URL: <http://emedicine.medscape.com/article/938378-overview>
219. Pediatric surgery, chapter 83, Meconium ileus, pp.1073-1083, Elsevier, 2012
220. Pediatric surgery, chapter 8, Other causes of intestinal obstruction, pp.1127-1134 Elsevier, 2012
221. Pediatric surgery, chapter 101, Hirschsprung's disease, pp.1265-1278, Elsevier, 2012
222. Glasser JG. Pediatric Omphalocele and Gastroschisis. [online] 2011 [2012 iun 1] Adresă URL: <http://emedicine.medscape.com/article/975583-overview#showall>
223. Pediatric surgery, chapter 99, Atresia, stenosis and other obstructions of the colon, pp.1247-1253, Elsevier, 2012
224. Pediatric surgery, chapter 103, Anorectal malformations, pp.1289-1309, Elsevier, 2012
225. Dhumeaux D, Zafrani ES, Cherqui D, Luciani A, Congenital malformations of biliary tract in Textbook of clinical gastroenterology and hepatology, Blackwell Publishing Ltd, 2012
226. Türkvtan A, Erden A, Türkoğlu MA, Yener Ö. Congenital variants and anomalies of the pancreas and pancreatic duct: imaging by magnetic resonance cholangiopancreatography and multidetector computed tomography. *Korean J Radiol.* 2013;14(6):905-913. doi:10.3348/kjr.2013.14.6.905
227. Hertzberg BS, Sonography of the fetal gastrointestinal tract: Anatomic variants, diagnostic pitfalls, and abnormalities, *AJR*, 1994;162:1175-1182.
228. Hertzberg BS, The fetal gastrointestinal tract, *Semin Roentgenol* 1998, 33: 360
229. Bulas ID, Levine D, Wilkins-Haug L, Barss VA, Prenatal diagnosis of esophageal, gastrointestinal and anorectal atresia, [uptodate.com](http://uptodate.com)
230. Eyheremendy E, Fister M, Antenatal real time diagnosis of esophageal atresia, *J Clin Ultrasound*, 1983;11:395-397
231. Pretorius DH, Drose JA, Dennis MA, Manchester DK, Marco-Johnson M, Tracheoesophageal fistula in utero: twenty-two cases, *J Ultrasound Med* 1987;6:509-513
232. Milener PB, Anderson NG, Chisholm RJ, Prognostic significance of nonvisualisation of the fetal stomach by sonography, *AJR*, 1993;160:827-830.
233. Pretorius DH, Gosink BB, Clautice-Engle T, Leopold GR, Minnick CM, Sonographic evaluation of the fetal stomach: significance of nonvisualisation, *AJR* 1988, 151:987-989
234. Zimmer EZ, Chao CR, Abramowich G, Timor-Tritsch IE, Fetal stomach measurements: not reproducible by the same observer, *J Ultrasound Med* 1992, 11:663-665
235. Fakhry J, Shapiro LR, Schrechter A et al, Fetal gastric pseudomasses *J Ultrasound Med* 1987, 6:177-180
236. Walker JM, Ferguson DD, The sonographic appearance of blood in the fetal stomach and its association with placental abruption, *J Ultrasound Med* 1988, 7:155-161
237. Haeusler MC, Berghold A, Stoll C et al, Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction. Results from 18 European congenital anomaly registries, *Prenat Diagn* 2002, 22:616
238. Dewbury KC, Aluwihare APR, Chir M, et al, Prenatal ultrasound demonstration of a choledochal cyst, *Br J Radiol* 1980, 53:906-907
239. Gross BH, Fily RA, Potential for a normal fetal stomach to simulate the sonographic "double-bubble" sign, *Can Assoc Radiol J* 1982, 33:39-40
240. Nyberg DA, Mack LA, Patten RM, et al, Fetal bowel: normal sonographic findings, *J Ultrasound Med* 1986, 6:3-6
241. Parulekar SK, Sonography of normal fetal bowel, *J Ultrasound Med* 1991, 10:211-220
242. Nelson IH, Clark CE, Fishburne JL et al, Value of serial sonography in the in utero detection of duodenal atresia, *Obstet Gynecol* 1982, 59:657-660
243. Baglaj M, Carachi R, Lawther S, Multiple atresia of the small intestine: A 20 year review, *Eur J Pediatr Surg* 2008, 18:13.
244. Lince DM, Pretorius DH, Manco Johnson ML, Manchester D, Clewell WH, The clinical significance of increased echogenicity in the fetal abdomen, *AJR* 1985, 145:683-686
245. Estroff JA, Parad RB, Benacerral BR, Prevalence of cystic fibrosis in fetuses with dilated bowel, *Radiology* 1992, 183:677-680.
246. Dicke JM, Crane JP, Sonographically detected hyperechoic fetal bowel: significance and implications for pregnancy management, *Obstet Gynecol* 1992, 80:778-782

247. Muller F, Aubry MC, Gasser B et al, Prenatal diagnosis of cystic fibrosis:II. Meconium ileus in affected fetuses, *Prenat Diagn* 1985, 5:109
248. Nyberg DA, Hastrup W, Watts H et al, Dilated fetal bowel: a sonographic sign for cystic fibrosis
249. Fakhry J, Reiser M, Shapiro LR, et al, Increased echogenicity in the lower fetal abdomen:a common normal variant in the second trimester, *J Ultrasound Med* 1986, 5:489-492
250. Manco LG, Nuran FA, Schnen H et al, Fetal small bowel simulating an abdominal mass at sonography, *JCU J Clin Ultrasound* 1986, 14:404-407
251. Paulson EK, Hertzberg BS, Hyperechoic meconium in the third trimester fetus: an uncommon normal variant. *J Ultrasound Med* 1991, 10:677-680
252. Fung ASL, Wilson S, Toi A, Johnson JA Echogenic colonic meconium in the third trimester:a normal sonographic finding *J Ultrasound Med* 1992, 11:676-678
253. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Marony BS, Hickoc DE, Luthy DA, Echogenic fetal bowel during the second trimester:clinical importance, *Radiology* 1993, 188:527-531
254. Scoscia AL, Pretorius DH, Budorick NE et al, Second trimester echogenic bowel and chromosomal abnormalities, *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:889-894
255. Persutle WH, Second trimester Hyperechogenicity in the lower abdomen of two fetuses with trisomy 21:is there a correlation? *JCU J Clin Ultrasound* 1990, 18:425-428.
256. Pletcher BA, Williams MK, Mulivor RA et al, Intrauterine cytomegalovirus infection presenting as fetal meconium peritonitis. *Obstet Gynecol* 1991, 78:903-905.
257. Forouzan I, Fetal abdominal echogenic mass: an early sign of intrauterine cytomegalovirus infection, *Obstet Gynecol* 1992, 80:535-537
258. Shalev E, Weiner E, Zuckerman H, Prenatal ultrasound diagnosis of intestinal calcifications with imperforate anus, *acta Obstet Gynecol Scand* 1983, 62:95-96
259. Grant T, Newman M, Gould R et al, Intraluminal colonic calcifications associated with anorectal atresia, *J Ultrasound Med* 1990, 9:411-413.
260. Harris RD, Nyberg DA, Mack LA, Weinberger E, Anorectal atresia:prenatal sonographic diagnosis, *AJR* 1987, 149:395-400
261. Karcnik T, Rubenstein JB, Swayne LC, the fetal presacral pseudomass: a normal sonographic variant, *J Ultrasound Med* 1991, 10:579-581.
262. Moreland SI III, Cohen MI, Leopold GR, Gosink BB, Third trimester fetal sonography: meconium simulating a presacral mass, *AJR* 1988, 150:379-380
263. Foster MA, Nyberg DA, Mahony BS, et al, Meconium peritonitis: prenatal sonographic findings and their clinical significance. *Radiology* 1987, 165:661-665
264. Nguyen DL, Leonard JC, Ischemic hepatic necrosis: a cause of fetal liver calcification, *AJR* 1986, 147:596-597
265. Kenney PJ, Spirt BA, Ellis DA, Patil U, Scrotal masses caused by meconium peritonitis: prenatal sonographic diagnosis, *Radiology* 1985, 154:362
266. Hashimoto BE, Fily RA, Callen PW, Fetal pseudoascites: further anatomic observations, *J Ultrasound Med* 1986, 5:151-152
267. McGahan JP, Hanson F, Meconium peritonitis with accompanying pseudocyst: prenatal sonographic diagnosis, *Radiology* 1983, 148:125-126
268. Schwimer SR, Vanley GT, Reinke RT, Prenatal diagnosis of cystic meconium peritonitis, *JCU, J Clin Ultrasound* 1984, 12:37-39
269. Lauer JD, Cradock TV, Meconium pseudocyst: prenatal sonographic and antenatal radiologic correlation, *J Ultrasound Med* 1982, 1:333-335
270. Van Hoorn JHL, Moonen RMJ, et al, Pentalogy of Cantrell: two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach, *Eur J Pediatr* 2008, 167 (1):29-35
271. Bair JH, Russ PD, Pretorius DH, et al, Fetal omphalocele and gastroschisis: a review of 24 cases, *AJR* 1986, 47:1047-1051
272. Hansen LK, Pedersen SA, Kristoffersen K, Prenatal rupture of omphalocele, *JCU J Clin Ultrasound* 1987, 15:191-193
273. Cyr DR, Mack LA, Schoenecker SA, et al, Bowel migration in the normal fetus:US detection, *Radiology* 1986, 161:119-121
274. Schmidt W, Yarkoni S, crelin E, et al, Sonographic visualisation of physiologic anterior abdominal wall hernia in the first trimester, *Obstet Gynecol* 1987, 69:911-915
275. Timor-Tritsch IE, Warren WB, Peisner DB, Pirrone E, First trimester midgut herniation: a high frequency transvaginal sonographic study, *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161:831-833
276. Lindfors KK, McGahan JP, Walter JP, Fetal omphalocele and gastroschisis: pitfalls in sonographic diagnosis, *AJR* 1986, 147:797-800
277. Salzman L, Kuligowska E, Semine A, Pseudoomphalocele: pitfall in fetal sonography, *AJR* 1986, 146:1283-1285
278. Kumar A, Singh K, Major congenital malformations of the gastrointestinal tract among the newborns in one of the English Carribean Countries, 1993-2012, *Jurnal of Neonatology* 2014, 3(4):205-210

279. Kyronen P, Hemminki K. Gastro-intestinal atresias in Finland in 1970-79, indicating time-place clustering. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:257-65
280. Taksande A, Vilhekar K, Chaturvedi P, Jain M. Congenital malformations at birth in Central India: A rural medical college hospital based data. *Indian J Hum Genet* 2010;16:159-63
281. Temtamy SA, Abdel-Meguid N, Mazen I, Ismail SR, Kassem NS, Bassiouni R. A genetic epidemiological study of malformations at birth in Egypt. *East Mediterranean Health J* 1998;4:252-9
282. Loane M, Dolk H, Kelly A, Teljeur C, Greenlees R, Densum J. EUROCAT Working Group. Paper 4: EUROCAT Statistical Monitoring: Identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91 Suppl 1:S31-43
283. Ekanem TB, Okon DE, Akpantah AO, Mesembe OE, Eluwa MA, Ekong MB. Prevalence of congenital malformations in Cross River and Akwalbom states of Nigeria from 1980-2003. *Congenit Anom (Kyoto)* 2008;48:167-70
284. Garne E, Rasmussen L, Husby S. Gastrointestinal malformations in Funen County, Denmark--epidemiology, associated malformations, surgery and mortality. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:101-6
285. Asindi AA, Al-Daama SA, Zayed MS, Fatinni YA. Congenital malformation of the gastrointestinal tract in Aseer region, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002;23:1078-82
286. Riley M. Population prevalence rates of birth defects: A data management and epidemiological perspective. *HIM J* 2006;34:94-9
287. Gotalipour MJ, Mobasheri E, Hoseinpour KR, Keshtkar AA. Gastrointestinal malformations in Gorgan, North of Iran: Epidemiology and associated malformations. *Pediatr Surg Int* 2007;23:75-9
288. Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D, et al. Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991 - 1999. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F374-9
289. Kovacheva K, Simeonova M, Velkova A. Trends and causes of congenital anomalies in the Pleven region, Bulgaria. *Balkan J Med Gen* 2009;12:37-43
290. Noraihan MN, See MH, Raja R, Baskaran TP, Symonds EM. Audit of Birth Defects in 34,109 deliveries in a tertiary referral center. *Med J Malaysia* 2005;60:460-8
291. Ekanem TB, Bassey IE, Mesembe OE, Eluwa MA, Ekong MB. Incidence of congenital malformation in two major hospitals in Rivers State of Nigeria from 1990-2003. *EMHJ* 2011;17:701-5
292. Lee K, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970- 1997. *Obstet Gynecol* 2001;98:620-7
293. Dastgiri S, Stone DH, Le-Ha C, Gilmour WH. Prevalence and secular trend of congenital anomalies in Glasgow, UK. *Arch Dis Child* 2002;86:257-63
294. Erhardt CL, Nelson FG. Reported congenital malformations in New York city, 1958-1959. *Am J Pub Health* 1964;54:1490-506
295. Sawardekar KP. Profile of major congenital malformations at Nizwas hospital, Oman 10-year review. *J Paediatr Child Health* 2005;41:323-30
296. Shamim S, Chohan N, Kumar S. Pattern of congenital malformations and their neonatal outcome. *J Surg Pak (International)* 2010;15:34-7
297. Ekanem TB, Okon DE, Akpantah AO, Mesembe OE, Eluwa MA, Ekong MB. Prevalence of congenital malformations in Cross River and Akwalbom states of Nigeria from 1980-2003. *Congenit Anom (Kyoto)* 2008;48:167-70
298. Tomatir AG, Demirhan H, Sorkun HC, Köksal A, Ozerdem F, Cilengir N. Major congenital anomalies: A five-year retrospective regional study in Turkey. *Genet Mol Res* 2009;8:19-27
299. Mukhtar-Yola M, Ibrahim M, Belonwu R, Farouk Z, Mohammed A. The prevalence and outcome of obvious congenital malformations among inborn babies at AminuKno teaching hospital, Kano. *Niger J Pediatr* 2005;32:47-51
300. Jehangir W, Ali F, Jahangir T, Masood MS. Prevalence of gross congenital malformations at birth in the neonates in a tertiary care hospital. *Ann Punjab Med Coll* 2009;3:47-50
301. Ambe JP, Madziga AG, Akpede GO, Mava Y. Pattern and outcome of congenital malformations in newborn babies in a Nigerian teaching hospital. *West Afr J Med* 2010;29:24-9
302. Singh K, Greaves C, Mohammed L, Kumar A. Prevalence and secular trend of severe congenital defects among newborn in Barbados-the need for clinical-epidemiological surveillance. *CHRC Conference*, 2013
303. David TJ, O'Callaghan SE. An epidemiological study of oesophageal atresia. *Br J Prev Soc Med* 1974;28:172-6
304. Fraser C, Baird PA, Sadovnick AD. A comparison of incidence trends for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula, and infectious disease. *Teratology* 1987;36:363-9
305. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF, EUROCAT Working Group. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. *Arch Dis Child* 1993;68:743-8

306. Lopez PJ, Keys C, Pierro A, Drake DP, Kiely EM, Curry JJ, et al. Oesophageal atresia: Improved outcome in high-risk groups? *J Pediatr Surg* 2006;41:331-4
307. Konkin DE, O'Hali WA, Webber EM, Blair GK. Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophagealfistula. *J Pediatr Surg* 2003;38:1726-9
308. Gourevitch A. Duodenal atresia in newborns. *Ann R Coll Surg Engl* 1971;48:141-58
309. Hegazy IS, Al-Beyari TH, Al-Amar AH, Qureshi NA, Abdelgadir MH. Congenital malformations in primary health care in Al-Qassim Region. *Annals of Saudi Medicine* 1995; 15: 48-53.
310. Mir NA, Galczek WC, Soni A. Easily identifiable malformations in children: survey of incidence and pattern in 32332 live born neonates. *Annals of Saudi Medicine* 1992; 12: 366-371. GIT anomalies in Aseer infants ... Asindi et al 1082 *Saudi Med J* 2002; Vol. 23 (9) [www.smj.org.sa](http://www.smj.org.sa)
311. Peckham CS, Ross EM, Farmer RDT. Congenital malformations. In: Miller DL, Farmer RDT, editors. *Epidemiology of diseases*. 3rd ed. London (UK): Blackwell Scientific Publications; 1982. p. 425-465.
312. Wesson DE, Haddock G. The Intestines: Congenital anomalies. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, WalkerSmith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4th ed. Boston (MA): Mosby; 1996. p. 555-563.
313. Pena A. Anorectal malformation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2000. p. 1145-1147
314. . Nawaz A, Matta H, Jacobsz W, Shawis R, Al-Salem AH. Neonatal intestinal atresia. *Saudi Med J* 1999; 20: 438-443.
315. Louw JH. Jejunoileal atresia and stenosis. *J Pediatr Surg* 1966; 1: 8-22.
316. Gavopoulos S, Limas CH, Avtzoglou P, Tsikopoulos G, Vislaki A, Grigoriadis G et al. Operative and post-operative management of congenital duodenal obstruction: A 10-year experience. *Pediatr Surg Int* 1993; 8: 122-124.
317. Akhtar J, Guiney EJ. Congenital duodenal obstruction. *Br J Surg* 1992; 79: 133-135.
318. Wyllie R. The digestive system: Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung Disease). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2000. p. 1139-1141.
319. Landman GB. A five-year chart review of children biopsied to rule out Hirschsprung's disease. *Clin Pediatr* 1987; 26: 288-291.
320. Scobie WG, Sherman JO, Fisher JH. Anorectal myectomy in treatment of ultrashort segment Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 1977; 52: 713-715
321. Kepkep, K., Tuncay, Y., Göynümer, G., Yetim, G. . Nomogram of the fetal gastric size development in normal pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* 2005, 33(4):336-339
322. Medearis AL, JR Shields: Normal fetal and pelvic anatomy. A cross section review. *Clin Obstet Gynecol* 27 (1984) 276
323. McKenna KM, RB Goldstein, MD Stringer: Small or absent fetal stomach: prognostic significance. *Radiology* 197 (1995) 729
324. Millener BP, GN Anderson, RJ Chisholm: Prognostic significance of nonvisualization of the fetal stomach by sonography. *A J R* 160 (1993) 827
325. Pretorius DH, BB Gosink, T Clautice-Engle, GR Leopold, CM Minnick: Sonographic evaluation of the fetal stomach: significance of nonvisualization. *AJR* 151 (1988) 987
326. Brumfield C, RO Davis, J Owen, K Wenstrom, P Kynerd: Pregnancy outcomes following sonographic nonvisualization of the fetal stomach. *Obstet Gynecol* 91 (1998) 905
327. Goldstein I, AE Reece, S Yarkoni, M Wan, JLJ Gren, J Hobbins: Growth of the fetal stomach in normal pregnancies. *Obstet Gynecol* 70 (1987) 641
328. Sase M, H Asada, M Okuda, H Kato: Fetal gastric size in normal and abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19 (2002) 467
329. Nagata S, T Koyanagi, N Horimoto, S Satoh, H Nakano: Chronological development of the fetal stomach assessed using real-time ultrasound. *Early Hum Dev* 22 (1990) 15
330. Pekindil G, F Varol, MA Yuce, T Yardim: The fetal stomach circumference/abdominal circumference ratio: a possible parameter in assessing fetal stomach size. *Yonsei Med* 39 (1998) 222
331. Marnerides, Andreas & Ghazi, Sam & Sundberg, Anders & Papadogiannakis, Nikos. (2011). Development of Fetal Intestinal Length during 2nd-Trimester in Normal and Pathologic Pregnancies. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 15. 24-9. 10.2350/11-07-1057-OA.1.
332. Shanklin DR, Cooke RJ. Effects of intrauterine growth on intestinal length in the human fetus. *Biol Neonate* 1993;64:76-81.
333. Maroun, LL, Graem, N. Autopsy standards of body parameters and fresh organ weights in nonmacerated and macerated human fetuses. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:204-217.

334. FitzSimmons, J, Chinn, A, Shepard, TH. Normal length of the human fetal gastrointestinal tract. *Pediatr Pathol* 1988;8:633–641
335. Hansen, K, Sung, CJ, Huang, C, Pinar, H, Singer, DB, Oyer, CE. Reference values for second trimester fetal and neonatal organ weights and measurements. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6:160–167
336. Mhaskar, R, Agarwal, N, Takkar, D, Buckshee, K, Anandalakshmi, Deorari, A. Fetal foot length—a new parameter for assessment of gestational age. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;29:35–38.
337. Touloukian, RJ, Smith, GJ. Normal intestinal length in preterm infants. *J Pediatr Surg* 1983;18:720–723.
338. Hasosah, M, Lemberg, DA, Skarsgard, E, Schreiber, R. Congenital short bowel syndrome: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2008;22:71–74.
339. Cumming, WA, Ohlsson, A, Ali, A. Campomelia, cervical lymphocele, polycystic dysplasia, short gut, polysplenia. *Am J Med Genet* 1986;25:783–790.
340. Chen, CP, Wang, TY, Chuang, CY. Sonographic findings in a fetus with megacystis–microcolon–intestinal hypoperistalsis syndrome. *J Clin Ultrasound* 1998;26:217–220.
341. England, MA: Color Atlas of Life Before Birth. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1983; pp132, 13
342. Cyr DR, Mack LA, Schoenecker SA, et al. Bowel migration in a normal fetus: US detection. *Radiology* 161:119, 1986
343. Desdicioglu, K, Malas, MA, Evcil, EH. Development of the fetal duodenum: a postmortem study. *Fetal Diagn Ther* 2009;26:16–23
344. Malas, MA, Aslankoç, R, Ungör, B, Sulak, O, Candir, O. The development of large intestine during the fetal period. *Early Hum Dev* 2004;78:1–13
345. Malas, MA, Sulak, O, Gökçimen, A, Sari, A. Development of the vermiform appendix during the fetal period. *Surg Radiol Anat* 2004;26:202–207
346. Malas, MA, Aslankoç, R, Ungör, B, Sulak, O, Candir, O. The development of jejunum and ileum during the fetal period. *Early Hum Dev* 2003;74:109–124.
347. Malas, MA, Gökçimen, A, Sulak, O. Growing of caecum and vermiform appendix during the fetal period. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:173–177
348. Wang, T, Huo, YJ, Shi, F, Xu, RJ, Hutz, RJ. Effects of intrauterine growth retardation on development of the gastrointestinal tract in neonatal pigs. *Biol Neonate* 2005;88:66–72.
349. Benacerraf, BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol* 2005;29:386–394.
350. Benacerraf, BR. The second–trimester fetus with Down syndrome: detection using sonographic features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:147–155.
351. Munden, RF, Schabel, SI. Acquired microileum: a companion to microcolon? *J Clin Gastroenterol* 1993;16:344–345
352. Olsen, ØE, Lie, RT, Rosendahl, K. Ultrasound estimates of gestational age among perinatally demised: a population–based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:149–154.
353. Lap Chiara C., Charlotte S. Voskuilen, Lourens R. Pistorius, Eduard J. H. Mulder, Gerard H. A. Visser & Gwendolyn T. R. Manten (2019) Reference curves for the normal fetal small bowel and colon diameters; their usefulness in fetuses with suspected dilated bowel, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*
354. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Atrezie biliară. *Lancet*. 2009; 374: 1704 - 1713.
- Lucrări pu
355. C.M.Badiu, G.Lupu, Laura Stroică, T.Marinescu, E.Tarța-Arsene, Al.T.Ispas, Morphometric study of fetal stomach dimensions, *Revista Română de Anatomie funcțională și clinică, macro-și microscopică și de Antropologie*, Vol. XVIII, nr.1, 2009, 7-13
356. C.M.Badiu, G.Lupu, Laura Stroică, T.Marinescu, Al.T.Ispas, Ultrasound diagnosis of duodenal obstruction-key points and pitfalls, *Revista Română de Anatomie funcțională și clinică, macro-și microscopică și de Antropologie*, Vol. XVIII, nr.1, 2009, 27-29