

ANALIZA ETIOLOŠKIH FAKTORA I ISHODA TRUDNOĆE U SLUČAJEVIMA FETALNOG HIPEREHOGENOG CREVA

Danilo Obradović¹, Aleksandra Nikolić², Jelena Dukanac¹, Aleksandar Ljubić¹

¹Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd

²Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu, Beograd

ANALYSIS OF ETIOLOGICAL FACTORS AND PREGNANCY OUTCOME IN CASES OF FETAL HYPERECHOGENIC BOWEL

Danilo Obradovic¹, Aleksandra Nikolic², Jelena Dukanac¹, Aleksandar Ljubic¹

¹Institute for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade

²Institute for Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade, Belgrade

SAŽETAK

Cilj. Prevalenca fetalnog hiperehogenog creva je 0,2 do 1,8%. Cilj ovog istraživanja je bio da se ispituju etiološki faktori odgovorni za nastanak fetalnog hiperehogenog creva i njihov prognostički značaj na tok i ishod trudnoće, kao i da se preporuči optimalna dijagnostička strategija prilikom kliničkog tretmana ovog poremećaja.

Metode. Podaci o prisutnim etiološkim faktorima i ishodu trudnoće prikupljeni su telefonskim intervjuisanjem 40 trudnica kod kojih je prilikom rutinskih ultrazvučnih pregleda konstatovano prisustvo fetalnog hiperehogenog creva. Ukupno 12 žena je pristalo da obezbedi potrebne podatke. Njihovi odgovori bili su zasnovani na medicinskoj dokumentaciji, obezbeđenoj tokom njihovih trudnoća. Podaci su analizirani korišćenjem deskriptivne statistike.

Rezultati. Najčešći etiološki faktor odgovoran za javljanje fetalnog hiperehogenog creva predstavlja citomegalovirusna infekcija tokom prva dva trimestra trudnoće, dok su prisustvo hromozomskih anomalija i cistična fibroza retko odgovorni za njegov nastanak. U jednom slučaju (8,3%) potvrđeno je prisustvo Daunovog sindroma, u četiri slučaja (33,3%) konstatovana je citomegalovirusna infekcija, dok mutacije u CFTR genu nisu otkrivene ni u jednom slučaju. Ishod trudnoće u svim slučajevima u kojima ultrazvuk pokazuje samo prisustvo fetalne hiperehogenih creva novorođenčeta je bilo živorođeno novorođenče, dok je u slučajevima sa drugim ultrazvučnih nalaza učešće živorođenosti bilo 55 procenata.

Zaključak. Ultrazvučni nalaz fetalnog hiperehogenog creva tokom trudnoće predstavlja ozbiljan klinički nalaz koji opravdava primenu invazivnih dijagnostičkih procedura i agresivnu diferencijalno dijagnostičku pretragu.

KLjučne reči: fetus; ehogeno crevo; hromozomske aberacije; citomegalovirusna infekcija; cistična fibroza.

UVOD

Tokom poslednjih 15 godina fetalno hiperehogeno crevo postalo je ustaljeni ultrazvučni parametar fetalne patologije. Fetalno hiperehogeno crevo definiše se kao crevo čija je ultrazvučna ehogenost slična ili veća od ehogenosti okolnih fetalnih kostiju (1). Stručnjaci su

ABSTRACT

Objective. The prevalence of fetal hyperechoogenic bowel is 0.2% to 1.8%. The aim of this study was to examine etiological factors responsible for pathogenesis of fetal hyperechoogenic bowel, to investigate their prognostic importance for the progression and outcome of pregnancy and to assess optimal diagnostic strategy of this condition.

Methods. The information on etiological factors and pregnancy outcome were collected through telephone interviews with 40 pregnant women with fetal hyperechoogenic bowel found on routine ultrasound examination. The total of 12 (30%) women agreed to provide the required information. Their answers were based on medical documentation, provided during their respective pregnancies. Data were analyzed using descriptive statistics.

Results. The most common etiological factor in cases of fetal hyperechoogenic bowel is infection with cytomegalovirus during the first two trimesters of the pregnancy, while the presence of the chromosome anomalies and cystic fibrosis are responsible for the occurrence of this clinical entity only in a minority of cases. In one of the analyzed cases (8.3%) Down's syndrome was confirmed in fetus, in four cases (33.3%) cytomegalovirus infection was found, while mutations in the CFTR gene were not found in fetus' parents in any of analyzed cases. Outcome of pregnancy in all cases in which the ultrasound examination showed only the presence of fetal hyperechoogenic bowel was live newborn, while in cases with other ultrasound findings the contribution of live newborn was 55 percent.

Conclusion. Ultrasound of fetal echogenic bowel during pregnancy is a serious clinical condition that justifies the use of invasive diagnostic procedures and aggressive differential diagnostic search.

Key words: fetus; echogenic bowel; chromosome aberrations; cytomegalovirus infections; cystic fibrosis.

predložili sistem gradiranja ehogenosti fetalnog creva sa definisanim kriterijumima utvrđivanja težine kliničkog nalaza. Navode se tri stepena hiperehogenosti, gde I stepen podrazumeva blago, II stepen umereno, a III stepen izraženo povećanje ehogenosti fetalnog creva (2). Cilj ovakvih napora je da se poveća objektivnost pri

postavljanju dijagnoze, smanji interpersonalna varijabilnost ultrazvučnih nalaza i uspostave parametri koji bi pomogli prilikom lečenja i prognoze zdravstvenog stanja fetusa. Registrovana prevalenca fetalnog hiperehogenog creva u opštoj fetalnoj populaciji se kreće između 0,2 i 1,8% (3).

Etiološki faktori koji najčešće dovode do nastanka fetalnog hiperehogenog creva su hromozomske anomalije u 16% slučajeva, infekcije u trudnoći u 6% slučajeva i cistična fibroza u 5% slučajeva (3). Kao patofiziološki mehanizmi koji dovode do razvoja fetalnog hiperehogenog creva navode se hipotonija fetalnog creva sa progresivnim isušivanjem mekonijuma (Daunov sindrom); hiperviskozni mekonijum (cistična fibroza, intrauterino zadržavanje u rastu), hipertrofija fetalnog creva i ekstraintestinalna kompresija creva tumorom, ascitesom ili nekim drugim ekspanzivnim procesom u fetalnoj abdominalnoj šupljini. U aktuelnim istraživanjima razmatra se značaj svakog etiološkog faktora ponaosob, njihov međusobni uticaj i sadejstvo, kao i eventualni značaj na tok i ishod trudnoće. Odgovorni etiološki faktori razlikuju se po učestalosti među pojedinim populacijama, a njihov značaj u razvoju pune kliničke slike bolesti procenjuje se u svakom individualnom slučaju. Diferencijalna dijagnoza stoga nalaže detaljno ultrazvučno biometrijsko i funkcionalno ispitivanje fetusa, kariotipizaciju radi utvrđivanja prisustva hromozomskih anomalija, analizu maternalnog seruma radi utvrđivanja prisustva infekcija i analizu prisustva mutacija u CFTR genu oba roditelja kao uzročnika cistične fibroze (3).

Nalaz fetalnog hiperehogenog creva prilikom ultrazvučnog ispitivanja u pojedinim situacijama može predstavljati klinički status bez prognostičkog značaja na zdravstveno stanje fetusa u budućnosti. U tim slučajevima pretpostavlja se da na postavljanje pogrešne dijagnoze utiču subjektivni utisak stručnjaka koji obavlja pregled i korišćenje ultrazvučnih uređaja sa različitim sonografskim performansama. Samim tim postavlja se pitanje dugoročnog prognostičkog značaja ultrazvučnog nalaza anomalija fetalnog digestivnog sistema (4). Stoga se smatra da je uspešnost u distinkciji populacije u kojoj je prisustvo fetalnog hiperehogenog creva znak prisutne fetalne patologije i populacije u kojoj je ovaj klinički nalaz bez značaja na tok i ishod trudnoće jedan od imperativa savremene ginekološke prakse.

Cilj ovog istraživanja je bio da se ispitaju etiološki faktori odgovorni za nastanak fetalnog hiperehogenog creva i njihov prognostički značaj na tok i ishod trudnoće, kao i da se na osnovu dobijenih rezultata preporuči buduća optimalna dijagnostička strategija prilikom kliničkog tretmana.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatilo 40 trudnica ispitivanih na Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra

Srbije od 2003. do 2009. godine, kod kojih je prilikom rutinskih ultrazvučnih pregleda u drugom i trećem trimestru trudnoće konstatovano prisustvo fetalnog hiperehogenog creva. Fetalno crevo se smatralo hiperehogenim ukoliko je njegova ehogenost bila slična ili veća od ehogenosti susednih kostiju. Ultrazvučni nalazi tokom trudnoće razmatrani su kao validni samo ako ih tokom ultrazvučnog pregleda potvrde dva nezavisna stručna lica.

Svim parovima sa potvrđenim nalazom fetalnog hiperehogenog creva je predloženo genetsko savetovanje, kariotipizacija fetusa, analiza maternalnog seruma na infekciju toksoplazmozom-rubelom-citomegalovirusom-herpesom (TORCH) i analiza oba roditelja na prisustvo mutacija u CFTR genu. Kariotipizacija je vršena na uzorku amnijske tečnosti korišćenjem standardnih protokola. Porast titra IgM i IgG antitela na bilo koji od TORCH virusa u maternalnom serumu smatran je potvrdom prisustva infekcije kod majke. Analiza prisustva mutacije u CFTR genu u slučajevima fetalnog hiperehogenog creva podrazumevala je testiranje na 7 najčešćih mutacija (F508del, G542X, G551D, R553X, N1303K, 621+1G/T i 1717-1G/A).

Podaci o etiološkim faktorima i ishodu trudnoće prikupljeni su telefonskim intervjuisanjem ispitanika. Ispitanici su detaljno informisani o ciljevima i toku istraživanja, zagarantovana im je privatnost, a istraživanje je sprovedeno uz njihovu punu saglasnost. Prilikom intervjuisanja prikupljeni su sledeći podaci: starosna dob trudnica; ishod trudnoće (prekid trudnoće, intrauterina smrt fetusa, živorođenost); datum, mesto i način porođaja; vitalni parametri neonatusa (težina na rođenju, ocena po Apgarovoj); rezultati ultrazvučnih pregleda tokom čitave trudnoće; rezultati Double testa i eventualnih dodatnih seroloških analiza; procena zdravstvenog stanja tokom čitave trudnoće; rezultati kariotipizacije; rezultati TORCH analize i rezultati analize CFTR gena.

Za obradu podataka korišćeni su metodi deskriptivne statističke analize.

REZULTATI

Studija je dizajnirana kao serija slučajeva. Podaci su prikupljeni telefonskim intervjuisanjem trudnica kod kojih je verifikovano prisustvo fetalnog hiperehogenog creva (tabela 1). Od 40 trudnica obuhvaćenih ovim istraživanjem, 12 (30%) je prihvatilo da obezbedi tražene podatke.

Vreme ultrazvučno određene gestacijske starosti prilikom utvrđivanja prisustva fetalnog hiperehogenog creva kretalo se u rasponu od 12. do 31. gestacijske nedelje (25 ± 5 gestacijskih nedelja), dok je starosna dob majki varirala u intervalu od 24 do 40 godina starosti (32 ± 5 godina). Težina živorođenih beba varirala je u rasponu od

2620 g do 4600 g (3324 ± 600 g), dok je vrednost ocene po Apgarovoj u prvoj i petoj minuti života imala vrednosti iz intervala od 7 do 10 ($8,5 \pm 1$).

Prisustvo fetalnog hiperehogenog creva je uočeno kod 3 trudnice (25%) kao izolovan nalaz tokom ultrazvučnog pregleda. U ostalim slučajevima (75%) hiperehogeno crevo je bilo udruženo sa različitim brojem drugih fetalnih ultrazvučnih anomalija, pri čemu su anomalije digestivnog i urogenitalnog trakta bile najčešće prisutne. Od 12 praćenih trudnoća kod kojih je utvrđen klinički status prisustva hiperehogenog creva, četiri trudnoće nisu rezultovale živorođenošću fetusa (33,3%), dok je u ostalim slučajevima ishod trudnoće bio povoljan (66,7%). Sve trudnoće u kojima je nalaz fetalnog hiperehogenog creva bio izolovan ultrazvučni nalaz završile su se živorođenošću

fetusa, dok je u ostalim slučajevima procenat živorođenosti fetusa iznosio 55%.

U jednom od analiziranih slučajeva (8,3%) rezultati Double testa (rizik 1 : 120) i rezultati kariotipizacije potvrdili su prisustvo Daunovog sindroma kod fetusa (47, XX, trizomija 21). Posle konzilijarne supervizije, uz saglasnost pacijentkinje, savetovan je prekid trudnoće. Kod četiri trudnice (33,3%) standardnim spektrom seroloških testova konstatovan je višestruko povećan titar antitela na citomegalovirus. U tri od pomenuta četiri slučaja ultrazvučnim pregledom je, osim prisustva fetalnog hiperehogenog creva, konstatovan veći broj fetalnih anomalija, čije je prisustvo ukazivalo na neophodnost prekida trudnoće. Nije registrovan nijedan slučaj infekcije toksoplazmozom, rubelom ili herpes virusom.

Tabela 1. Rezultati kliničkih, biohemijskih i genetskih analiza trudnica kod kojih je verifikovano prisustvo fetalnog hiperehogenog creva.

Gestacija	Dob majke	EHO nalaz	Double test	Kariotip	TORCH	Ishod trudnoće
12	29	Hiperehogeno creva, hiperehogeno polja na jetri	Normalan nalaz	Normalan	Povećan titar antitela na citomegalovirus	Živorođenost
17	24	Hiperehogeno creva, dilatiran želudac, mali ehogeni bubrezi	Normalan nalaz	Normalan	Normalan nalaz	Živorođenost
23	36	Hiperehogeno creva, hydrops, asimetrične bočne moždane komore, intrauterini zastoj u rastu	Normalan nalaz	Normalan	Povećan titar antitela na citomegalovirus	Prekid trudnoće
23	28	Hiperehogeno creva, mali ehogeni bubrezi	Normalan nalaz	Normalan	Normalan nalaz	Živorođenost
25	30	Hiperehogeno creva, potkovičasti bubrezi	Normalan nalaz	Normalan	Normalan nalaz	Živorođenost
25	29	Hiperehogeno creva, dilatiran želudac, pyelectasia, oligoamnion	Normalan nalaz	Normalan	Normalan nalaz	Živorođenost
25	40	Hiperehogeno creva, intrauterini zastoj u rastu	Normalan nalaz	Normalan	Povećan titar antitela na citomegalovirus	Neonatalna smrt
28	38	Hiperehogeno creva, kalcifikacije na jetri, intrauterini zastoj u rastu, polihidramnion	Normalan nalaz	Normalan	Povećan titar antitela na citomegalovirus	Prekid trudnoće
30	29	Hiperehogeno creva	Normalan nalaz	Normalan	Normalan nalaz	Živorođenost
30	35	Hiperehogeno creva	Normalan nalaz	Normalan	Normalan nalaz	Živorođenost
31	32	Hiperehogeno creva	Normalan nalaz	Normalan	Normalan nalaz	Živorođenost
31	37	Hiperehogeno creva, ventrikularna dilatacija	Rizik 1:120	47 (XX), trizomija 21	Normalan nalaz	Prekid trudnoće

gestaciona starost u nedeljama; dob majke u godinama

Skriningom na prisustvo mutacija u CFTR genu kod roditelja fetusa sa kliničkim nalazom hiperehogenog creva nije potvrđen status nosioca ni kod jednog ispitanika.

DISKUSIJA

Sa sigurnošću je potvrđeno da je prenatalna detekcija fetalnog hiperehogenog creva u znatnom broju slučajeva znak prisutne fetalne patologije, uprkos nedostatku većeg broja prospektivnih studija koje bi pomogle u boljem sagledavanju punog značaja ovog kliničkog entiteta (5). U ovom istraživanju proučavani su etiološki faktori i ishodi trudnoća u 12 slučajeva u kojima je potvrđeno prisustvo fetalnog hiperehogenog creva.

Sve trudnoće u kojima je nalaz fetalnog hiperehogenog creva bio izolovan ultrazvučni nalaz završile su se živorođenošću fetusa, dok je u ostalim slučajevima procenat živorođenosti fetusa iznosio tek oko polovine. Na osnovu toga se može pretpostaviti da fetusi sa izolovanim nalazom hiperehogenog creva imaju bolju prognozu u odnosu na fetuse kod kojih je ultrazvučnim ispitivanjem konstatovan veći broj biometrijskih i strukturalnih anomalija. Prosečna starost majki čija se trudnoća završila nepovoljno (prekidom trudnoće ili neonatalnom smrću fetusa) bila je u drugoj polovini četvrte decenije, dok su majke u trudnoćama koje su rezultovale živorođenošću fetusa bile znatno mlađe. Stoga se starost trudnica nameće kao značajan faktor prilikom procene ishoda trudnoća kod kojih je registrovano prisustvo fetalnog hiperehogenog creva.

Dosadašnja istraživanja sugerišu da je prisustvo hromozomskih anomalija kod fetusa sa verifikovanim hiperehogenim crevom i do pet puta češće u odnosu na učestalost hromozomskih anomalija kod normalnih trudnoća iste gestacijske starosti (6). Prema rezultatima istraživanja grupe autora iz Detroita, učestalost Daunovog sindroma u populaciji fetusa sa hiperehogenim crevom iznosi 12% (6). Velika francuska kolaborativna studija prospektivnom analizom je pratila trudnice kod kojih je u drugom i trećem trimestru trudnoće konstatovano prisustvo hiperehogenog creva kod fetusa i pokazala da se u 4,3% slučajeva kao etiološki faktor odgovoran za nastanak hiperehogenog creva javljaju hromozomske anomalije. Od registrovanih hromozomskih anomalija, prisustvo Daunovog sindroma je potvrđeno u 70,8% slučajeva, trizomija hromozoma 18 u 4,1% slučajeva, triploidija u 4,1% slučajeva, dok se u ostalim slučajevima radilo o monozomiji X hromozoma i mozaičnoj trizomiji (6). U našem istraživanju učestalost hromozomskih anomalija u ispitivanoj populaciji fetusa iznosila je 8,3%, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživača.

Prilikom ispitivanja potencijalnih etioloških faktora i patoloških supstrata povezanih sa razvojem fetalnog hiperehogenog creva kod trudnica grupa istraživača iz

Engleske uočila je da trudnoće u kojima je klinički potvrđena infekcija odgovorna za patogenezu fetalnog hiperehogenog creva imaju veći broj komplikacija i ređe kao ishod imaju živorođenost fetusa (7). Prema dosadašnjim studijama, infekcije toksoplazmozom i citomegalovirusom u trudnoći sa velikom sigurnošću se mogu povezati sa promenom ehogenosti fetalnog creva (7, 8). S druge strane, učestalost infekcija TORCH grupe kao uzročnika u populaciji fetusa sa hiperehogenim crevom je znatno manja i iznosi oko 4% (9, 10). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je učestalost citomegalovirusne infekcije u populaciji trudnica sa kliničkim nalazom fetalnog hiperehogenog creva 33,3%, što je znatno više u odnosu na rezultate dostupnih istraživanja (8–10). Takođe je uočeno da potvrđena citomegalovirusna infekcija kao prognostički parametar sugerise veliku verovatnoću nepovoljnog završetka trudnoće, naročito ako je ultrazvučnim pregledom pored fetalnog hiperehogenog creva konstatovano prisustvo anomalija digestivnog i urogenitalnog trakta i prisustvo intrauterinog zastoja u rastu. Od četiri registrovana slučaja citomegalovirusne infekcije, u dva slučaja doneta je odluka o prekidu trudnoće, dok je jedan slučaj završen neonatalnom smrću fetusa. Ovakav ishod trudnoća kod kojih je detektovano prisustvo citomegalovirusne infekcije takođe je u saglasnosti sa rezultatima dosadašnjih istraživanja (8).

Kada se razmatra uloga mutacija u CFTR genu u patogenezi hiperehogenog creva, treba imati u vidu izrazite varijacije u njihovoj učestalosti i distribuciji u različitim etničkim i rasnim populacijama (11). Mutacije u CFTR genu se smatraju odgovornim za oko 5% slučajeva fetalnog hiperehogenog creva (2). Postoje podaci da je rizik za prisustvo cistične fibroze u populaciji fetusa sa hiperehogenim crevom 84 puta veći u odnosu na kontrolnu populaciju fetusa (2). Tokom našeg istraživanja mutacije u CFTR genu nisu otkrivene ni kod jednog ispitanika. Međutim, od 7 najčešćih mutacija u CFTR genu, čije se testiranje rutinski vrši u slučajevima fetalnog hiperehogenog creva, samo 4 (F508del, G542X, N1303K i 621+1G/T) su se pokazale relativno čestim u našoj populaciji (12, 13). Analiza kompletnog kodirajućeg regiona CFTR gena kod pacijenata obolelih od cistične fibroze pokazala je da stopa detekcije mutacija prilikom analize prisustva 7 najčešćih mutacija iznosi svega 58%, kao i da je učestalost pojedinih mutacija (E585X, D1152H i 457TAT/G) u našoj populaciji nešto viša u odnosu na njihovu učestalost u drugim svetskim populacijama (12, 13). Zbog velike heterogenosti mutacija u CFTR genu u našoj populaciji optimalna molekularno-dijagnostička strategija u slučajevima cistične fibroze podrazumeva analizu kompletnog kodirajućeg regiona CFTR gena posle analize prisustva najčešće mutacije, F508del. Međutim, pomenuta analiza je vremenski zahtevna, a u slučajevima fetalnog hiperehogenog creva raspoloživo vreme za analizu je ograničeno, posebno kada se dijagnoza postavi u

trećem trimestru trudnoće. Stoga bi optimalna molekularno-dijagnostička strategija u slučajevima fetalnog hiperehogenog creva podrazumevala analizu pojedinih regiona CFTR gena u kojima su mutacije najčešće prisutne u našoj populaciji.

Naša studija potvrđuje preovlađujući stav da prenatalni skrining u savremenoj medicini ima veliki značaj, kako sa aspekta zdravlja ploda tako i same majke (14, 15). Pravovremena dijagnoza određenih poremećaja stvara uslove za blagovremeno planiranje terapijskih i rehabilitacionih strategija u onim okolnostima kada se očekuje živorođenost (16). Napredak u medicini omogućava bolji uvid u etiološke činioce i precizniju identifikaciju štetnih noksi, kao što je to npr. slučaj sa određenim lekovima poput antiepileptika koji takođe mogu da izazovu pojavu nalaza fetalnog hiperehogenog creva zbog posledičnog krvarenja (17, 18).

Prilikom tumačenja rezultata treba uzeti u obzir metodološke ograničenosti studije. One su se ogledale u činjenici da je nalaz fetalnog hiperehogenog creva podložan subjektivnoj oceni stručnjaka koji obavlja ultrazvučni pregled, kao i činjenici da su se pregledi često obavljali na uređajima sa različitim sonografskim performansama, što za posledicu ima smanjenu interpersonalnu konzistentnost ultrazvučnog nalaza. Takođe mali broj dostupnih ispitanika sugerise dodatnu opreznost prilikom analize rezultata.

U zaključku, rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da dijagnostička strategija za otkrivanje uzroka koji leže u osnovi fetalnog hiperehogenog creva prvenstveno treba da bude usmerena ka otkrivanju prisustva citomegalovirusne infekcije, a zatim i ostalih infektivnih agenasa iz TORCH grupe infekcija, dok je manje verovatno prisustvo hromozomskih anomalija, a najmanje verovatno prisustvo cistične fibroze.

LITERATURA

1. Ghose I, Mason GC, Martinez D, et al. Hyperechogenic fetal bowel: a prospective analysis of sixty consecutive cases. *BJOG* 2000; 107: 426–9.
2. Marcus-Soekarman D, Offermans J, Van den Ouweland AM, et al. Hyperechogenic fetal bowel: counseling difficulties. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 421–5.
3. Bromley B, Doubilet P, Frigoletto FD Jr, Krauss C, Estroff JA, Benacerraf BR. Is fetal hyperechoic bowel on second-trimester sonogram an indication for amniocentesis? *Obstet Gynecol* 1994; 83(5 Pt 1): 647–51.
4. Ruiz MJ, Thatch KA, Fisher JC, Simpson LL, Cowles RA. Neonatal outcomes associated with intestinal abnormalities diagnosed by fetal ultrasound. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 71–4.
5. Simon-Bouy B, Satre V, Ferec C, et al. Hyperechogenic fetal bowel: a large French collaborative study of 682 cases. *Am J Med Genet A* 2003; 121A(3): 209–13.
6. Strocker AM, Snijders RJ, Carlson DE, et al. Fetal echogenic bowel: parameters to be considered in differential diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 519–23.
7. Penna L, Bower S. Hyperechogenic bowel in the second trimester fetus: a review. *Prenat Diagn* 2000; 20: 909–13.
8. Abdel-Fattah SA, Bhat A, Illanes S, Bartha JL, Carrington D. TORCH test for fetal medicine indications: only CMV is necessary in the United Kingdom. *Prenat Diagn* 2005; 25(11): 1028–31.
9. Muller F, Simon-Bouy B, Aubry MC, Duchatel F, Bessis R, Boue J. Accidental ultrasonographic disclosure of isolated intra-abdominal fetal hyperechogenicity. Apropos of a series of 87 cases. *J Radiol* 1992; 73(12): 699–704.
10. MacGregor SN, Tamura R, Sabbagha R, Brenhofer JK, Kambich MP, Pergament E. Isolated hyperechoic fetal bowel: significance and implications for management. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1254–8.
11. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders—updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 51–65.
12. Radivojevic D, Đurisić M, Lalić T, et al. Spectrum of cystic fibrosis mutations in Serbia and Montenegro and strategy for prenatal diagnosis. *Genet Test* 2004; 8: 276–80.
13. Divac A, Ljujić M, Nikolić A, Kusić J, Radojković D. Molecular diagnostics of cystic fibrosis in Serbian patients First Eastern European CF Conference „What's new in diagnosis, treatment and prevention of cystic fibrosis?”. Zagreb, 2008. Zbornik radova: 25.
14. Nikolić R, Puzigaća Ž, Grković S, i sar. Ultrazvučna dijagnostika ahonroplazije. *Med Čas* 2006; 1–2: 38–40.
15. Milenković V, Lazović B. Terapija i protokoli praćenja gestacijskih trofoblastnih bolesti. *Med Čas* 2012; 46: 35–40.
16. Marković O, Arsić J. Rana intervencija i tretman dece sa smetnjama u razvoju. *PONS Med Čas* 2011; 8: 138–45.
17. Nikolić P. Teratogenost i fetotoksičnost antiepileptika. *Racionalna terapija* 2011; 3: 7–13.
18. Trop I, Levine D. Hemorrhage during pregnancy: sonography and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 607–15.