

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**EVALUAREA REZULTATELOR POSTOPERATORII ÎN
TRATAMENTUL HIPOSPADIASULUI
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:
PROF. DR. JINGA VIOREL**

**Student – doctorand:
MOGA ANDREEA ALECSANDRA**

București
2019

CUPRINS

INTRODUCERE	7
1. PARTEA GENERALĂ. DATE DIN LITERATURĂ.....	12
1.1. ISTORIC	12
1.2. EMBRIOLOGIE	14
1.3. ETIOLOGIE	18
1.4. Defecte genetice.....	19
1.4.1. Dezvoltarea penisului.....	19
1.4.2. Dezvoltarea testiculară.....	20
1.4.3. Sinteza de hormoni androgeni	20
1.4.4. Receptori androgenici	21
1.5. EPIDEMIOLOGIE	21
1.6. ANATOMIE	22
1.7. CLASIFICARE.....	31
1.8. MOMENTUL OPERATOR OPTIM.....	35
1.9. OBIECTIVELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL.....	38
1.9.1. Tehnici chirurgicale într-o singură etapă	40
1.9.1.1. Uretroplastie cu lambou prepușal (Onlay Island Flap)	40
1.9.1.2. Uretroplastia TIP (tubularized incised plate).....	40
1.9.1.3. Tehnica SLAM (slit-like adjusted Mathieu).....	42
1.9.1.4. Uretroplastia LAB (lateral-based flap)	43
1.9.1.5. Uretroplastia LABO (lateral-based onlay flap).....	44
1.9.1.6. Glanduloplastia în dublu Y (DYG).....	45
1.9.1.7. Uretroplastie Koyanagi	46
1.9.1.8. Tehnica MAGPI.....	48
1.9.2. Tehnici chirurgicale în două etape.....	49
1.9.2.1. Tehnica Byars	49
1.9.2.2. Tehnica Bracka	50
1.9.2.3. BILAB (bilateral based skin flap).....	50
1.9.2.4. CEDU (Chordee excision and distal urethroplasty).....	51
1.10. COMPLICAȚII POSTOPERATORII ȘI MANAGEMENTUL ACESTORA.....	Error!
Bookmark not defined.	51

1.10.1. Disfuncții urinare	53
1.10.2. Disfuncții sexuale.....	54
1.10.3. Aspectul estetic	55
1.10.4. Fistulă uretrocutanată.....	57
1.10.5. Dehiscentă glandulară.....	57
1.10.6. Diverticul uretral	58
1.10.7. Stenoză de meat. Stenoză de uretră.....	58
1.10.8. Balanită xerotică obliterans.....	59
1.10.9. Curbură peniană persistentă	59
1.10.10. Hipospadias glandular.....	60
1.10.11. Hipospadias distal	60
1.10.12. Hipospadias proximal	62
1.11. REINTERVENȚII PENTRU FORMELE COMPLICATE DE HIPOSPADIAS ..	65
1.12. URODINAMICA ÎN HIPOSPADIAS	67
1.13. EVALUAREA POSTOPERATORIE. CALITATEA VIEȚII	68
2. PARTEA SPECIALĂ.....	71
2.1. OBIECTIVELE STUDIULUI	71
2.2. MATERIAL ȘI METODE.....	72
2.3. REPREZENTABILITATEA EȘANTIONULUI.....	77
2.4. REZULTATE	79
2.4.1. Rezultate	79
2.4.2. Complicații.....	136
2.4.3. Analiza chestionarului	142
2.4.4. Cistoscopii.....	157
2.5. DISCUȚII	166
2.6. CONCLUZII.....	172
BIBLIOGRAFIE.....	175

LISTA CU PREZENTĂRI ORALE LA CONFERINȚE INTERNAȚIONALE

• Hypospadias World Congress Moscow 2017

- **A.Moga**, L.Bălănescu, A.T.Hadidi - *Current management of distal hypospadias in Romania* – Postoperative outcomes for SLAM and TiP techniques;
- F.B.Djendov, **A.Moga**, L.Bălănescu - *Management of complicated hypospadias in Romania*;
- **A. Moga**, F.B. Djendov, L. Bălănescu - *Role of cystoscopy in the assessment of complicated hypospadias*.

• 2nd Hypospadias World Congress Frankfurt 2018

- T. Enache, **A. Moga**, A.M. Sorescut, L. Bălănescu - *Complications of TIP procedure for hypospadias – experience of a pediatric surgery clinic in Bucharest, Romania*;
- **A. Moga**, L. Bălănescu, R. Bălănescu - *Experience with CEDU two stage repair for perineal and recurrent hypospadias in Romania*.

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- **A. Moga**, R. Bălănescu, V. Jinga, L. Bălănescu. Hypospadias – are we as good as we think? Revista Română de Urologie 18(1), 8-11, 2019
- **A. Moga**, R. Bălănescu, V. Jinga, L. Bălănescu. The role of cistoscopy in the Assessment of Hyspospadias. Revista Română de Urologie 18(1), 26-30, 2019

LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

AR - Receptori androgenici
ATF3 - Factorul activator de transcriptază 3
BILAB - Bilateral based skin flap
BMI - Indicele de masă corporală
BMP – proteina osteogenică
BXO - Balanita Xerotica Obliterans
CEDU - Chordee excision and distal urethroplasty
CM - centimetru
DYG - Glanduloplastia în dublu Y
EAU - Asociației Europene de Urologie
ERβ - receptorul de estrogen 2
FGF - Factorilor de creștere fibroblastici
GMS – gland, meat, penis
hCG - Gonadotropina corionică umană
HOPE - Hypospadias Objective Penile Evaluation Score
HSD3β2 - Mutația genei 3β hidroxisteroido dehidrogenaza tip
KGC – kilogram corp
LAB - Lateral-based flap
LABO - Lateral-based onlay flap
LH - Hormonul luteinizant
MG – miligrame
MM - milimetri
PPPS - Paediatric Penile Perception Score
PPPS - Parental Penile Perception Score
 Q_{av} - Rata medie a fluxului
 Q_{max} - Rata maximă a fluxului
SF1 - Factorul steroidogenic 1
SLAM - Slit-like adjusted Mathieu
SRD 5A2 - 5α reductază
TIP - Tubularized incised plate
UI – unități internaționale

INTRODUCERE

Hipospadiasul este o patologie a cărei cauză nu a fost complet identificată, dar în jurul căreia se emit mai multe ipoteze: istoricul familial, vârsta maternă de peste 35 ani, expunerea în timpul sarcinii la anumite substanțe chimice și medicamente și bineînțeles, anomaliile genetice. Au fost propuse de-a lungul timpului peste 250 de tehnici chirurgicale pentru tratamentul acestei patologii, cu scopul de a scădea procentul mare de complicații postoperatorii, dar momentan nu există o procedură unanim acceptată și agreată.

PARTEA GENERALĂ

-STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIU-

Primul subcapitol al prezentei lucrări cuprinde informații din literatura de specialitate legate de istoricul acestei patologii, raportând evoluția primelor intervenții chirurgicale începând din secolul al II-lea î.Hr până în prezent.

Al doilea subcapitol tratează aspecte legate de embriologia organelor genitale externe și a uretrei. Înțelegerea dezvoltării normale embrionare a uretrei este esențială în explicarea patogenezei hipospadiasului. Organele genitale externe masculine se formează prin fuziunea plicilor uretrale și labioscrotale, ceea ce înseamnă că orice anomalie la nivelul acestor procese poate rezulta în apariția a diferite tipuri de hipospadias. Cu toate că procesul de embriogeneză a organelor genitale externe masculine a fost studiat încă din anii '20, există în continuare numeroase controverse. Apariția hipospadiasul posterior se datorează absenței fuziunii plicilor labioscrotale și a glandului, cu displazie distală a plăcii uretrale și a corpilor cavernoși. În cazul hipospadiasul penian apare un defect de tunelizare la nivelul glandului, precum și anomalii la nivelul prepuțului. În cazul hipospadiasului anterior, sunt caracteristice prezența de tracturi tubulare septate, scurte, cu tegument prepuțial ce nu fuzează pe linia mediană. Forma cea mai ușoară de hipospadias este reprezentată de hipospadias fără hipospadias, care se caracterizează prin absența fuziunii prepuțului pe față ventrală a penisului și prezența curbării caudale [11, 12].

În al treilea subcapitol sunt tratate date privind etiologia hipospadiasului. Conform unor autori, apariția hipospadiasului în timpul vieții intrauterine, poate fi explicată prin implicarea în dezvoltarea uretrei masculine a patru elemente:

- Profilele genetic și endocrin ale pacientului, în principal genele implicate în dezvoltarea caracterelor sexuale, în sinteza hormonilor steroidieni (testosteron și 5 α hidroxitestosteron), dar și în răspunsul organismului la acțiunea acestor hormoni;
- Sinteza hormonală modulată de placentă, mai ales în prima parte a gestației;
- Producerea maternă de hormoni și eventualele dezechilibre;
- Factorii de mediu care afectează atât mama, cât și fătul. [12]

Ținând cont de creșterea prevalenței afecțiunilor de reproducere în rândul pacienților de sex masculin (de ex. cancerul testicular, azoospermia, hipospadiasul, criptorhidia), în 2001, Skakkebaek et al. emite ipoteza conform căreia aceste afecțiuni sunt legate de dezvoltarea testiculară din timpul vieții intrauterine, această teorie purtând numele de sindrom de disgenezie testiculară.

Subcapitolul 4 prezintă defectele genetice implicate în apariția hipospadiasului. Subcapitolul 5 cuprinde informații legate de epidemiologia hipospadiasului. Incidența pacienților cu hipospadias este de 1:200–300, cu toate că unele studii raportează o creștere a prevalenței acestei malformații în ultimii 30 de ani [22]. Prevalența hipospadiasului în Europa este de aproximativ 18,6 cazuri la 10.000 de nașteri. În pofida creșterii și descreșterii numărului de cazuri între anii 2001-2010 hipospadiasul a fost raportat cu o frecvență cvasi constantă.

Subcapitolul 6 conține informații legate de anatomia penisului și a uretrei, iar subcapitolul 7 tratează diferitele sisteme de clasificare propuse în această patologie.

Subcapitolul 8 oferă informații cu privire la alegerea momentului operator optim. Vârsta optimă pentru corecția hipospadiasului rămâne încă controversată. Conform recomandărilor EAU și AAP (Asociația Americană de Pediatrie), vârsta optimă pentru intervenția chirurgicală este considerată a fi între 6–18 luni, când riscurile legate de anestezie sunt scăzute sau după vârsta de 4 ani, pentru a evita etapa de comportament necooperant (între 18 luni–3 ani) [38, 39, 40].

În subcapitolul 9 sunt consemnate obiectivele principale ale tratamentului chirurgicale. Scopul intervenției chirurgicale este acela de a crea un penis normal din punct de vedere funcțional și cosmetic, rezultatul ideal fiind considerat un penis drept în erecție și un meat uretral situat în vârful glandului. Acest scop poate fi atins fie printr-o singură intervenție chirurgicală, fie în două etape. De asemenea, acest subcapitol conține descrierea unor tehnici într-o singură sau în două etape.

Subcapitolul 10 prezintă rezultatele postoperatorii și principalele complicații postoperatorii în funcție de tipul de hipospadias . Primele studii cu privire la rezultatele postoperatorii în cazul pacienților cu hipospadias au raportat o rată de reoperații de până la 10%, acest procent fiind considerat unul pozitiv. Obținerea unor rezultate pe termen scurt favorabile poate avea valoare predictivă în evaluarea pe termen lung a acestor pacienți, mai ales având în vedere faptul că o evaluare completă funcțională și cosmetică se poate face doar la vârsta adultă [74]. Evaluarea pe termen lung a rezultatelor postoperatorii presupune evaluarea disfuncțiilor urinare, sexuale și a aspectului cosmetic.

În subcapitolul 11 este tratat managementul reintervențiilor. Principiile operațiilor de „re-do” sunt asemănătoare celor ale chirurgiei primare pentru hipospadias, dar gradul de dificultate al acestor operații este mai mare din cauza fibrozei, a vascularizației scăzute și a deficitului tisular [40].

Subcapitolul 12 cuprinde informații legate de utilizarea urodinamicii în tratamentul hipospadiasului. Succesul intervenției chirurgicale pentru corectarea hipospadiasului depinde de obținerea unei uretre cu calibrul uniform și adecvat până la nivelul meatului. Cu toate că prezența stenozelor de uretră sau de meat se pot observa clinic (prin evaluarea jetului urinar) sau prin intermediul investigațiilor imagistice (cistografie), testele de urodinamică reprezintă o metodă obiectivă de detectare a complicațiilor postoperatorii, mai ales în evaluarea cazurilor cu manifestare subclinică. Majoritatea studiilor efectuate au constatat faptul că ”pattern”-ul fluxului la acești pacienți se îmbunătățește în timp.

Iar subcapitolul 13 evaluează calitatea vieții la acești copii. Cercetările în cadrul acestei nișe se bazează preponderent pe studii observaționale, deoarece până la ora actuală nu există un consens în ceea ce privește tehnica operatorie ideală sau a mijloacelor de apreciere ale rezultatelor postoperatorii. Aspectul final postoperator este satisfăcător în peste 70 % din cazurile operate. Cele mai slabe rezultate au fost raportate prin chestionare adresate pacientului (”self report”) în cazurile de hipospadias proximal și complex. Din această categorie de pacienți peste 50 % au fost nemulțumiți de rezultatul estetic la intervenției [20].

PARTEA SPECIALĂ

OBIECTIVELE STUDIULUI

Obiectivele principale ale studiului sunt:

1. Evidențierea celor mai frecvente complicații în funcție de gradul de hipospadias de la prezentare în Spitalul Clinic de Urgență „Grigore Alexandrescu”.

2. Evidențierea celor mai frecvente complicații în funcție de tehnica chirurgicală abordată.
3. Căutarea unor parametri ce ar putea prezice necesitatea reintervenției chirurgicale.

Obiectivele secundare sunt:

4. Evaluarea complicațiilor dezvoltate de pacienți în ultimii 5 ani în comparație cu primii 5 ani de studiu.
5. Analiza descriptivă a pacienților operați inițial în alt centru care s-au prezentat în Spitalul Clinic de Urgență „Grigore Alexandrescu” pentru rezolvarea complicațiilor.
6. Analiza chestionarului de satisfacție completat de părinții copiilor ce suferă de hipospadias.
7. Analiza pacienților la care simptomatologia a impus efectuarea unei cistoscopii.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul s-a realizat în clinica de Chirurgie Pediatrică a Spitalului de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”. Au fost incluși pacienții cu hipospadias diagnosticați în clinica noastră sau în alte clinici, de unde au venit ulterior pentru rezolvarea complicațiilor. Analiza a fost făcută pe o perioadă lungă de timp (10 ani). Astfel că, lotul total este alcătuit din 845 pacienți, dintre care 171 veniți din alte spitale după cel puțin o operație. Pacienții au fost împărțiți în funcție de gradul de hipospadias, de complicațiile apărute și de tehnicile chirurgicale preferate de medicul curant.

Parametrii studiați:

1. Vârsta în luni;
2. Gradul inițial de hipospadias de la diagnostic;
3. Gradul de hipospadias de la internarea în Spitalul de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”;
4. Complicațiile apărute după cel puțin o intervenție chirurgicală:
 - a) Stenoză
 - b) Fistulă
 - c) Meat urinar ectopic
 - d) Probleme estetice
 - e) Curbură accentuată a penisului (chordee)
 - f) Diverticul;

5. Număr de operații anterioare (pentru pacienții veniți pentru rezolvarea complicațiilor);
6. Procedeeul chirurgical folosit:
 - a) SLAM
 - b) TIP
 - c) LABO;
7. Rezultatele primei operații din Spitalul Clinic de Urgență „Grigore Alexandrescu”;
8. Rezultatele reintervențiilor (dacă a fost cazul).

Chestionarul de satisfacție completat de părinții copiilor cu hipospadias a inclus întrebări legate de poziția meatului, aspectul meatului, al glandului și al prepuțului, torsiunea și curbura peniană.

REPREZENTABILITATEA EȘANTIONULUI

Cercetarea de față a fost una selectivă, așadar reprezentivitatea eșantionului, dar și precizia acestuia au fost o provocare. Mărimea eșantionului a fost condiționată, conform teoriei sondajului statistic, de următoarele criterii: omogenitatea populației raportată la factorii de interes, probabilitatea de garantare a rezultatelor și mărimea intervalului de încredere (eroarea de estimare a rezultatelor). Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programelor GraphPad 6 Prism și MedCalc 14.1.

Pentru compararea diferențelor dintre medii au fost folosite testele t student pentru două loturi, iar când a fost necesară analiza a trei sau mai multe loturi am folosit testul ANOVA, cu corectura Bonfferoni.

Pentru analiza corelațiilor au fost folosite testele de corelație disponibile în programul MedCalc 14.1. Au mai fost necesare și comparații ale frecvențelor de distribuție, a diferiților parametri, pentru care am folosit testul Chi Square și, după caz, riscul relativ (RR) sau odds ratio (OR) pentru a ridica suspiciuni referitoare la șanse sau riscuri.

Pentru determinarea unor valori cut-off-point au fost folosite curbele ROC. Această analiză ne relevă și sensibilitatea, specificitatea acestei valori, dar bineînțeles și aria de sub curbă (AUC). Valoarea p considerată a fi semnificativ statistică este o valoarea sub 0.05, care se obține prin compararea ariei de sub curbe analizate cu o arie de sub curbă de 0.5.

REZULTATE

I. Cea mai mică vârstă la prezentarea la spital este de o lună, iar cea mai mare este de 324 luni. Vârsta medie a pacienților este de 42 luni, cu o mediană de 23 luni. Cel mai frecvent grad inițial este 1 (n=417), urmat de 2 (n=304), 3 (n=57), pseudohipospadias (n=47) și 4 (n=23). Corelație între vârstă și gradul de hipospadias de la prezentarea se menține puternic semnificativ statistică, invers proporțională, deși cu un coeficient de corelație nu foarte mare $r=-0.12$. Pacienții operați per primam în SCUC au o vârstă mult mai mică comparativ cu pacienții veniți în spitalul nostru pentru complicații. (32 luni n=677 vs 83 luni n=171) $p<0.0001$. Pacienții internați pentru rezolvarea complicațiilor au fost operați inițial într-un grad de hipospadias mai avansat decât pacienții care s-au adresat direct SCUC (gradul 2 vs. gradul 1) $p<0.0001$. Există o corelație direct proporțională și puternic semnificativ statistică între numărul de intervenții chirurgicale anterioare și gradul de hipospadias la prezentare ($r=0.28$, $P < 0,0001$). Cele mai frecvente motive pentru reintervenție sunt situațiile în care problema meatului ectopic persistă, urmat de fistulă și stenoze. Celelalte complicații apar în incidențe mai mici. Cea mai mică vârstă la diagnostic se pare că o au pacienții care postoperator au dezvoltat fistule (73 luni), iar pacienții cu stenoze și meat ectopic au avut vârste de aproximativ 82 luni. Între cele 3 grupuri nu există diferențe semnificativ statistice. Cel mai frecvent grad inițial în care au fost operați pacienții care au dezvoltat complicații a fost gradul 2. Datele introduse sunt omogene și este adevărat că există o incidență mai mare a complicațiilor cu cât gradul este mai mare.

Analiza ROC pentru determinarea unui cut-off-point de vârstă ca risc în dezvoltarea unei fistule relevă un cut-off point de 23 luni cu o sensibilitate foarte bună (93.2%) și o specificitate acceptabilă de 52.4%. Practic există o șansă de 52% ca un copil operat sub vârsta de 23 luni să dezvolte o fistulă. Deși această șansă nu este foarte mare, trebuie subliniat că 93% dintre pacienții cu fistule au peste 23 luni la momentul intervenției. Aria de sub curbă este foarte bună (0.766) și întărește puterea statistică a analizei. Analiza ROC pentru determinarea unui cut-off-point de vârstă ca risc în dezvoltarea unei stenoze relevă și de această dată un cut-off point de 23 luni cu o sensibilitate foarte bună (87.1%) și o specificitate acceptabilă de 51.79%. Practic există o șansă de 52% ca un copil operat sub vârsta de 23 luni să dezvolte o stenoză. Deși această șansă nu este foarte mare, trebuie subliniat că 87% dintre pacienții cu fistule au peste 23 luni la momentul intervenției. Aria de sub curbă este foarte bună (0.72) și întărește puterea statistică a analizei. Analiza ROC pentru determinarea unui cut-off-point de vârstă ca risc în dezvoltarea unui meat ectopic relevă un cut-off point mai mare (38 luni) cu o sensibilitate foarte bună (77.1%) și o specificitate bună de 70%. Practic există o șansă de 70% ca un copil operat sub vârsta de 38 luni să rămână cu meat ectopic.

Trebuie subliniat că 77% dintre pacienții cu meat ectopic au peste 38 luni la momentul intervenției. Aria de sub curbă este foarte bună (0.78) și întărește puterea statistică a analizei. Analiza ROC pentru determinarea unui cut-off-point de grad de hipospadias ca risc în dezvoltarea unei fistule ne relevă un cut-off point de 1 pentru gradul inițial de hipospadias. Practic pacienții operați din gradele mai avansate au nevoie de mai multe intervenții până la recuperarea totală (Sensibilitate=86%, Specificitate=57%, AUC=0.72).

Specificitatea crește mult după gradul 2 (91%), astfel putem afirma că pacienții au risc mai mare de fistulă dacă se prezintă într-un grad avansat. Lucrurile stau similar și în cazul stenozei, precum în fistulă. Dacă pacienții se prezintă cu un grad mai mare de 2 de hipospadias șansele să facă o stenoză cresc considerabil (sensibilitate 90.98%). Aria de sub curbă este într-adevăr mai mică decât în cazul fistulei, dar se menține la o valoare foarte bună (AUC=0.709). Analiza ROC pentru determinarea unui cut-off-point de grad de hipospadias ca risc în dezvoltarea unui meat urinar ectopic Gradul inițial de hipospadias își menține importanța și în acest caz. Practic, dacă pacienții nu ar avea un grad inițial de 2, 91% dintre ei nu dezvoltă un meat urinar ectopic. Sensibilitatea, specificitatea și aria de sub curbă își mențin niște valori excelente și puternic semnificativ statistice.

II. Am împărțit lotul de studiu în 5 grupuri în funcție de numărul de reintervenții. Pentru fiecare grup, s-a calculat media gradului inițial de hipospadias și deși diferența nu este semnificativ statistică, se poate vedea ușor tendința de creșterea a severității patologiei, concomitent cu necesarul de reintervenții. Relația dintre numărul mare de reintervenții și un grad înaintat de hipospadias este direct proporțională și aproape liniară. Coeficientul de corelație Pearson este excelent $r=0.98$ și puternic semnificativ statistic $p=0.0012$. Cea mai frecventă problemă întâmpinată după efectuarea SLAM a fost fistula ($n=18$), urmată de meatul ectopic ($n=13$), breakdown ($n=11$). Chordee, diverticulum, stenoza și problemele estetice au apărut în procente mici. Cea mai frecventă complicație întâlnită după TIP este meatul ectopic ($n=23$), urmat de stenoză ($n=22$) și fistulă ($n=8$). Restul complicațiilor au avut incidență mai mici. Cea mai frecventă complicație pentru tehnica LABO a fost dehiscenta $n=4$, urmată de celelalte complicații în incidențe asemănătoare. Numărul de complicații pare să crească odată cu creșterea gradului de hipospadias la prezentare. În gradul 2 cele mai frecvente complicații sunt meatul ectopic ($n=18$), fistula ($n=22$) și stenoza ($n=17$).

Numărul de pacienți cu hipospadias în gradul 3, care au nevoie de reintervenție pentru obținerea unui rezultat satisfăcător este de 48%. Cele mai frecvente complicații apărute sunt fistula ($n=8$), stenoza ($n=6$), meatul ectopic ($n=6$) și defectele estetice ($n=6$). Numărul de

pacienți cu hipospadias în gradul 4, care au nevoie de reintervenție pentru obținerea unui rezultat satisfăcător este de 60%. Cele mai frecvente complicații apărute sunt chordee (n=3) și meatul ectopic (n=2). Există o corelație direct proporțională și puternic semnificativ statistică între gradul de hipospadias și numărul de fistule. Practic, cu cât gradul de hipospadias este mai mare cu atât șansa de fistulă este mai mare $r=0.96$, $p=0.0074$. Există o corelație direct proporțională și puternic semnificativ statistică între gradul de hipospadias și numărul de stenoze. Practic cu cât gradul de hipospadias este mai mare cu atât șansa de stenoză este mai mare $r=0.95$, $p=0.0133$. Există o corelație direct proporțională între gradul de hipospadias și numărul de meaturi urinare ectopice. Practic cu cât gradul de hipospadias este mai mare cu atât șansa de a dezvolta un meat urinar ectopic este mai mare $r=0.73$. Totuși corelația nu este semnificativ statistică.

III. Următoarele analize statistice au fost efectuate pe același lot de studiu împărțit după momentul efectuării intervenției chirurgicale. Practic avem două loturi - ultimii 5 ani (2015-2019) - Lotul B și tot ce s-a efectuat anterior (2010-2015) - Lotul A.

Există o diferență minimă de aproximativ 4 luni între loturile studiate, care nu este semnificativă statistic $p=0.43$ (44 luni vs 41 luni). Nu există nicio diferență în ceea ce privește gradul de prezentare al hipospadiasului în loturile împărțite după primii și ultimii 5 ani de studiu. $P=0.12$. Deși aparent pare că în ultimii 5 ani s-au redus numărul de stenoze, 20 din 480 vs 23 din 325, diferența la analiza frecvenței de distribuție nu este semnificativ statistică $p=0.11$. Nici în cazul fistulelor nu se vede o diferență în analiza frecvențelor de distribuție. $P=0.45$. Se pare că în ultimii 5 ani, incidența meatului urinar ectopic a scăzut simțitor (13/487 vs 34/314). Diferența acestei frecvențe de distribuție este puternic semnificativ statistic. Din ultimele două analize se poate foarte ușor observa că procentul de intervenții reușite a crescut în ultimii 5 ani de la 76% la 82%, iar incidența complicațiilor a scăzut simțitor, în special când ne referim la meatul urinar ectopic, fistulă și stenoze.

Numărul cazurilor rezolvate au rămas la fel, în jur de 80%, atât în ultimii 5 ani cât și în primii 5 ani de studiu. Se pare totuși că în ultimii 5 ani, au fost mai multe fistule ce au necesitat reintervenția, dar mai puține meaturi urinare ectopice. Incidența celorlalte complicații, este asemănătoare. Procentul de reușită a TIP a crescut de la 62% la 82% în ultimii 5 ani, iar incidența tuturor complicațiilor a scăzut simțitor. Singurele probleme care au rămas în ultimii 5 ani la TIP sunt în mare parte estetice și câteva cazuri izolate de stenoză. În ultimii 5 ani numărul de intervenții tip LABO s-a triplat, iar numărul de complicații bineînțeles că crescut, dar proporțional cu operațiile.

IV. Analiza chestionarului

Cei mai mulți părinți respondenți la chestionar au avut copii diagnosticați în gradul 1, urmați de cei în gradul 3. În gradul 2 de hipospadias am avut câte 4 chestionare completate și 3 copii diagnosticați cu pseudohipospadias. Vârsta medie la diagnostic a copiilor incluși în chestionar a fost de 14 luni, cu o deviație standard de 10 luni. Cel mai mic copil a avut 2 luni, iar cel mai mare 48, cu o mediană la 12 luni. $P < 0,0001$. Majoritatea copiilor au avut 2 sau 3 intervenții chirurgicale, cu o valoare maximă de 20 de operații, o mediană de 2 iar valoarea p este puternic semnificativ statistică. Există o corelație direct proporțională $r=0.31$ și semnificativ statistică $p=0.03$ între aspectul glandului și numărul de intervenții chirurgicale. Deși se pare că există un coeficient de corelație pozitiv, iar un aspect mai anormal al glandului să prezică numărul de reintervenții, analiza totuși nu este semnificativ statistic. Valoarea $p=0.07$ poate fi corectată dacă evaluăm gradul de subiectivism al părinților. Deși se pare că există un coeficient de corelație pozitiv, iar o torsiune mai mare a penisului să prezică numărul de reintervenții, analiza totuși nu este semnificativ statistic. Valoarea $p=0.08$ poate fi corectată dacă evaluăm gradul de subiectivism al părinților.

Copiii care au un punctaj sub 21 au șanse foarte mari de a dezvolta complicații postoperatorii. Totuși analiza ROC a selectat un punctaj de 54 ca fiind valoarea cut-off. Peste această valoare șansele de a dezvolta complicații(38.5%) sunt legate cel mai probabil de gradul hipospadiasului și de tehnica chirurgicală. Se pare că un scor mai mic pare să fie corelat cu un număr mai mare de reintervenții. Totuși, această analiză nu este semnificativ statistică și putem concluziona că evaluarea părinților este importantă, dar nu poate fi folosită ca element decizional al procesului terapeutic.

V. Cistoscopie exploratorie

Vârsta medie la prezentare este de 38 luni, cu o deviație standard de 46 luni. Cea mai mică vârstă la prezentare este de 5 luni, iar cea mai mare este de 148 luni. Mediana vârstei este de 22 luni. Testul t pentru un singur set de date este semnificativ statistic $p=0.0045$. Cei mai mulți pacienți la care s-a făcut cistoscopia au fost în gradul 1 ($n=5$), urmați de gradele 3 și 4 (câte 4 pacienți), iar pentru gradul 2 s-au făcut doar 3 cistoscopii.

Toți pacienții la care din cauza simptomatologiei s-a optat pentru cistoscopie au avut măcar 2 intervenții chirurgicale. Valoarea maximă a numărului de operații este de 20, dar mediana grupului de studiu este de 3. Rezultatele trebuie privite cu o înaltă încredere statistică $p=0.0009$.

Cel mai frecvent s-a optat pentru cistoscopie după SLAM, lucru care nu este deloc surprinzător, pentru că această intervenție chirurgicală este preferată de majoritatea chirurgilor din Spitalul de Urgență pentru Copii Grigore Alexandrescu. După TIP au fost nevoie de 4 cistoscopii, iar după celelalte tipuri de intervenții, făcute mai rar, de maxim 2 cistoscopii de evaluare.

Cea mai frecventă cauză de investigare prin cistoscopie a fost evacuarea dificilă a urinei, însoțită sau nu de infecția de tract urinar. Enurezistul nocturn a fost prezent în două cazuri iar diverticulului a fost un caz singular. Cel mai frecvent (45% dintre cazuri, n=8) diagnosticul de la cistoscopie a fost de stenoză. În 30% dintre cazuri (n=5) nu au fost găsite probleme deosebite. Au fost evidențiate două cazuri de diverticulului și unul de chist de utricul prostatic.

DISCUȚII

Algoritmul de diagnostic al hipospadiasului a fost conceput datorită complianței medicilor neonatologi și datorită vigilentei părinților. Conform studiilor embrionare în săptămâna a 8-a de gestație, plicile genitale fuzionează medial, formând uretra peniană. Absența fuziunii plicilor uretrale în săptămânile 11-16 de gestație determină apariția hipospadiasului.

La primul consult părinții au fost interogați cu privire la efectuarea fertilizării in vitro (a fost descris în literatură un risc de 5 ori mai crescut de hipospadias la nou-născuții obținuți prin fertilizare in vitro), dacă în familia lor au existat membri cu hipospadias (riscul de apariție al hipospadiasului la rudele de gradul I este de 11.6%, de gradul II 3.27% și de gradul III de 1.33%), de cât timp au observat malformația și dacă înțeleg corect această patologie. Astfel, li se explică în ce constă tratamentul chirurgical, durata acestuia și potențialele complicații ce pot surveni și după mai mulți ani postoperator.

Studiul nostru cuprinde un lot total de 845 pacienți, dintre care 171 veniți din alte spitale după cel puțin o operație. Astfel, cea mai mică vârstă la prezentarea la spital este de o lună, iar cea mai mare este de 324 luni. Am încercat să corelăm vârsta la prezentare și gradul inițial de hipospadias și am obținut o corelație invers proporțională și puternic semnificativă statistic între parametrii studiați ($r=-0.16$, $p<0.0001$). Hadidi, în cartea sa „*Hypospadias Surgery, an illustrative guide*” [7], recomandă atât o evaluare preoperatorie (la prezentare) a acestor pacienți, cât și una intraoperatorie. În cazul nostru, cel mai frecvent grad de prezentare în SCUC este 1 (n=420), urmat de 2 (n=305), 3 (n=62), pseudohipospadias (n=47)

și gradul 4 (n=14). Vârsta optimă pentru corecția hipospadiasului rămâne încă controversată. Conform recomandărilor EAU și AAP, vârsta optimă pentru intervenția chirurgicală este considerată a fi între 6 – 18 luni, noi am întâmpinat probleme în acest caz, deoarece vârsta medie a pacienților la prezentarea în SCUC este de 42 luni, cu o mediană de 23 luni.

Unii autori consideră că vârsta mică la momentul intervenției de uretroplastie este corelată cu un risc mai mic de apariție a complicațiilor postoperatorii. Însă, pacienții operați per primam în SCUC au o vârstă mult mai mică comparativ cu pacienții veniți în spitalul nostru pentru complicații (32 luni n=677 vs 83 luni n=171) $p < 0.0001$. Pacienții internați pentru rezolvarea complicațiilor au fost operați inițial într-un grad de hipospadias mai avansat decât pacienții care s-au adresat direct SCUC (gradul 2 vs gradul 1) $p < 0.0001$. Ne-am gândit să luăm în considerare și gradul inițial de prezentare al copiilor, nu doar vârsta la momentul intervenției, astfel cel mai frecvent grad inițial în care au fost operați pacienții care au dezvoltat complicații a fost gradul 2. Datele introduse sunt omogene și este adevărat că există o incidență mai mare a complicațiilor cu cât gradul și vârsta sunt mai mari. Astfel, pacienții care postoperator au dezvoltat fistule au vârsta de 73 luni, iar pacienții cu stenoze și meat ectopic au avut vârste de aproximativ 82 luni. Între cele 3 grupuri nu există diferențe semnificative statistice. Alți autori consideră că intervențiile de natură estetică la nivelul organelor genitale ar trebui amânate până la vârsta la care pacientul își poate da consimțământul informat pentru realizarea intervenției [24], [26]. Cu toate acestea, în studiul realizat în 2009, Weber et al. susțin că nu există diferențe în ceea ce privește afectarea psihologică la pacienții operați înainte sau după vârsta de 18 luni și că alegerea momentului optim pentru intervenția chirurgicală nu afectează dezvoltarea pe termen lung.

Manzoni et. al. într-un studiu publicat în 2004 susține că scopul intervenției chirurgicale la pacienții cu hipospadias este acela de a crea o uretră normal, indiferent că acest lucru se va realiza dintr-o singură intervenție sau din două, totuși, el consideră că intervenția chirurgicală într-un singur timp este asociată cu o rată mai mare de complicații [29]. Formele perineale sunt cele mai dificile din punct de vedere tehnic, în schimb cele distale sunt cele mai mari provocări și sunt grevate de cele mai multe complicații. Springer A. a publicat într-un studiu din 2014 cele mai frecvente complicații postoperatorii în urma reparației hipospadiasului, acestea fiind: fistula uretrocutanată, strictura uretrei, diverticulul uretral, dehiscența glandului și rezultatul nefavorabil cosmetic care necesită reintervenție [101]. În studiul nostru cele mai frecvente motive pentru reintervenție sunt situațiile în care problema meatului ectopic persistă, urmat de fistulă și stenoze. Celelalte complicații apar în incidențe mai mici. Am efectuat o analiză ROC pentru determinarea unui "cut-off-point" de

vârsta ca risc în dezvoltarea unei fistule și am obținut un "cut-off point" de 23 luni cu o sensibilitate foarte bună (93.2%) și o specificitate acceptabilă de 52.4%. Practic există o șansă de 52% ca un copil operat sub vârsta de 23 luni să dezvolte o fistulă. Deși această șansă nu este foarte mare, trebuie subliniat că 93% dintre pacienții cu fistule au peste 23 luni la momentul intervenției. Aria de sub curbă este foarte bună (0.766) și întărește puterea statistică a analizei. A.J.A Holland et al. susține într-un studiu publicat în 2008 faptul că în literatura de specialitate există descrise puține date privind riscul și gestionarea fistulelor recurente [103]. Am obținut același "cut-off point" de 23 de luni și în cazul stenozei, dar cu o sensibilitate foarte bună (87.1%) și o specificitate acceptabilă de 51.79%. Practic, există o șansă de 52% ca un copil operat sub vârsta de 23 luni să dezvolte o stenoză. Deși această șansă nu este foarte mare, trebuie subliniat faptul că 87% dintre pacienții cu fistule au peste 23 luni la momentul intervenției. Aria de sub curbă este foarte bună (0.72). Analiza ROC în cazul meatului ectopic ne relevă un "cut-off point" mai mare (38 luni) cu o sensibilitate foarte bună (77.1%) și o specificitate bună de 70%. Practic există o șansă de 70% ca un copil operat sub vârsta de 38 luni să rămână cu meat ectopic. Trebuie subliniat că 77% dintre pacienții cu meat ectopic au peste 38 luni la momentul intervenției. Aria de sub curbă este foarte bună (0.78).

Unele studii raportează o creștere a prevalenței acestei malformații în ultimii 30 de ani [16]. Din acest motiv hipospadiasul reprezintă o problemă importantă ce se adresează resurselor pentru sănătate la nivel mondial. Intervenții seriate sunt necesare cu precădere în cazurile complicate cărora le este asociat riscul acestora. Am efectuat o corelație între numărul de reintervenții chirurgicale și gradul de hipospadias astfel, am împărțit lotul de studiu în 5 grupuri în funcție de numărul de reintervenții. Pentru fiecare grup, s-a calculat media gradului inițial de hipospadias și deși diferența nu este semnificativă statistic, s-a observat o ușoară tendință de creștere a severității patologiei, concomitent cu necesarul de reintervenții. Relația dintre numărul mare de reintervenții și un grad înaintat de hipospadias este direct proporțională și aproape liniară. Coeficientul de corelație Pearson este excelent $r=0.98$ și puternic semnificativ statistic $p=0.0012$.

Am corelat fiecare tehnică în parte cu complicațiile ce au apărut postoperator. Într-un studiu efectuat de Hadidi pe 923 de pacienți s-a efectuat tehnica SLAM în perioada ianuarie 2005 și decembrie 2009, rezultatele postoperatorii ale acestuia au fost uimitoare. S-au raportat 14 pacienți ce au dezvoltat fistule, 4 stenoză și 6 pacienți ce au avut dehiscentă de plagă [44]. În studiul nostru cea mai frecventă problemă întâmpinată după efectuarea SLAM a fost fistula ($n=18$), urmată de meatul ectopic ($n=13$), dehiscenta de plaga ($n=11$).

Persistența curburii peniene, diverticulul, stenoza și problemele estetice au apărut în procente mici. Khalid Ahmed Ismail într-un studiu publicat în 2009 susține că uretroplastia TIP este o tehnică foarte fiabilă ce are rezultate cosmetice excelente și complicații postoperatorii acceptabile [117], în cazul nostru tehnica TIP a prezentat ca cea mai frecventă complicație meatul ectopic (n=23), urmată de stenoză (n=22) și fistulă (n=8). Restul complicațiilor au avut incidență mai mici. Tehnica Labo a prezentat "breakdown" n=4 ca cea mai frecventă complicație, urmată de celelalte complicații în incidențe asemănătoare. În cazul pacienților cu pseudohipospadias nu s-au întâmpinat probleme postoperatorii. A fost un singur caz de persistență a curburii peniene. La fel și Garrick R., susține într-un studiu publicat în revista de urologie pediatrică Elsevier, faptul că fistula și stenoza sunt complicațiile cele mai frecvente ale intervenției chirurgicale de hipospadias [119]. Ne-am gândit să mai corelăm și fiecare grad de hipospadias cu complicațiile apărute postoperator, astfel în gradul 1 de hipospadias numărul de complicații a fost mic. Majoritatea pacienților nu au avut nevoie de o reintervenție. Totuși, persistența meatului ectopic a fost cea mai frecventă problemă postoperatorie. Numărul de complicații pare să crească odată cu creșterea gradului de hipospadias la prezentare. În gradul 2 cele mai frecvente complicații sunt meatul ectopic (n=18), fistula (n=22) și stenoza (n=17). Numărul de pacienți cu hipospadias în gradul 3, care au nevoie de reintervenție pentru obținerea unui rezultat satisfăcător este de 48%. Cele mai frecvente complicații apărute sunt fistula (n=8), stenoza (n=6), meatul ectopic (n=6) și defectele estetice (n=6). În cazul gradului 4 de hipospadias, numărul de pacienți care au nevoie de reintervenție pentru obținerea unui rezultat satisfăcător este de 60%. Cele mai frecvente complicații apărute sunt persistența curburii peniene (n=3) și meatul ectopic (n=2). Există o corelație direct proporțională și puternic semnificativă statistic între gradul de hipospadias și numărul de fistule. Practic, cu cât gradul de hipospadias este mai mare cu atât șansa de fistulă este mai mare $r=0.96$, $p=0.0074$. Același lucru se întâmplă și în cazul stenozelor, practic cu cât gradul de hipospadias este mai mare cu atât șansa de stenoză este mai mare - $r=0.95$, $p=0.0133$. Același lucru a fost constatat și în cazul meatului urinar ectopic $r=0.73$. Totuși în acest caz corelația nu este semnificativă statistic.

În literatura de specialitate sunt descrise peste 250 de tehnici chirurgicale pentru tratamentul hipospadiasului, acest fapt denotă că nu s-a găsit încă intervenția ideală. Durham Smith menționează că „Nu există nimic nou în chirurgie, ce nu a fost deja descris”, cu atât mai adevărat în cazul hipospadiasului, tehnicile aparent noi au fost descrise de-a lungul anilor în vechile documente istorice. Însă în cazul hipospadiasului, experiența pe care o poate acumula chirurgul este cea mai importantă. Astfel, același lot de studiu l-am împărțit după

momentul efectuării intervenției chirurgicale. Practic avem două loturi - ultimii 5 ani (2015-2019) - Lotul B și tot ce s-a efectuat anterior (2010-2015) - Lotul A. Am efectuat o corelație între vârsta la diagnostic din Lotul A vs. Lotul B și am observat că există o diferență minimă de aproximativ 4 luni între loturile studiate, care nu este semnificativă statistic - $p=0.43$ (44 luni vs. 41 luni). Corelând gradul de hipospadias la prezentare (lotul A vs lotul B) am observat că nu există nicio diferență în ceea ce privește gradul de prezentare al hipospadiasului în loturile împărțite după primii și ultimii 5 ani de studiu - $P=0.12$.

Am analizat numărul de cazuri cu stenoză / fără stenoză în grupul A vs. grupul B, numărul de cazuri cu fistulă / fără fistulă în cele 2 grupuri și numărul de cazuri cu meat urinar extern / fără meat urinar extern, observând faptul că deși aparent pare că în ultimii 5 ani s-au redus numărul de stenoze, 20 din 480 vs. 23 din 325, diferența la analiza frecvenței de distribuție nu este semnificativă statistic $p=0.11$. Nici în cazul fistulelor nu se vede o diferență în analiza frecvențelor de distribuție - $P=0.45$. Însă se pare că în ultimii 5 ani, incidența meatului urinar ectopic a scăzut simțitor (13/487 vs. 34/314). Diferența acestei frecvențe de distribuție este puternic semnificativă statistic.

Am analizat incidența complicațiilor în cele 2 loturi și am observat că procentul de intervenții reușite a crescut în ultimii 5 ani de la 76% la 82%, iar incidența complicațiilor a scăzut simțitor, în special când ne referim la meatul urinar ectopic, fistulă și stenoze. Astfel, complicații postoperatorii în ceea ce privește tehnica SLAM în cele 2 loturi a fost grevată de mai multe fistule ce au necesitat reintervenția, dar mai puține meaturi urinare ectopice. Incidența celorlalte complicații este asemănătoare. Totuși numărul cazurilor rezolvate a rămas la fel, în jur de 80%, atât în ultimii 5 ani cât și în primii 5 ani de studiu. Procentul de reușită a tehnicii TIP a crescut de la 62% la 82% în ultimii 5 ani, iar incidența tuturor complicațiilor a scăzut simțitor. Singurele probleme care au rămas în ultimii 5 ani la TIP sunt în mare parte estetice și câteva cazuri izolate de stenoză. În ultimii 5 ani numărul de intervenții tip LABO s-a triplat, iar numărul de complicații bineînțeles că a crescut, dar proporțional cu operațiile.

Efectuând un chestionar de satisfacție completat de părinți, am dorit să urmărim care este vârsta medie la care se stabilește diagnosticul de hipospadias și care este numărul mediu de reintervenții chirurgicale în funcție de aspect. Vârsta medie la diagnostic a copiilor incluși în chestionar a fost de 14 luni, cu o deviație standard de 10 luni. Cel mai mic copil a avut 2 luni, iar cel mai mare 48 luni, cu o mediană la 12 luni. $P < 0,0001$. Nu am găsit nici o corelație între aspectul prepuțului și numărul de reintervenții, însă în ceea ce privește aspectul meatului pare că există un coeficient de corelație pozitiv și un aspect mai anormal al

glandului poate să prezică numărul de reintervenții, analiza totuși nu este semnificativă statistic. Valoarea $p=0.07$ poate fi corectată dacă evaluăm gradul de subiectivism al părinților, același lucru l-am observat și în cazul torsiunii peniene - valoarea $p=0.08$. Corelând aspectul glandului și numărul de intervenții chirurgicale am observat că există o corelație direct proporțională $r=0.31$ și semnificativă statistic $p=0.03$ între parametrii studiați. Nu am găsit nici o corelație nici în cazul curburii peniene în timpul erecției și numărul de reintervenții. Efectuând analiza ROC a punctajului total al chestionarului și complicațiile postoperatorii am observat că acei copii care au un punctaj sub 21 au șanse foarte mari de a dezvolta complicații postoperatorii. Aceeași analiză am efectuat-o și în cazul scorului total și numărului de reintervenții observând că un scor mai mic pare să fie corelat cu un număr mai mare de reintervenții. Totuși, această analiză nu este semnificativă statistic și putem concluziona că evaluarea părinților este importantă, dar nu poate fi folosită ca element decizional al procesului terapeutic.

În unele cazuri în care a fost efectuată și cistoscopie, am analizat simptomatologia pentru care s-a optat pentru evaluarea prin cistoscopie, astfel cea mai frecventă cauză de investigare prin cistoscopie a fost evacuarea dificilă a urinei, însoțită sau nu de infecția de tract urinar. Enurezisul nocturn a fost prezent în două cazuri iar prezența diverticulului a fost un caz singular. Am observat că s-a optat pentru efectuarea cistoscopiei după tehnica SLAM, lucru care nu este deloc surprinzător, pentru că această intervenție chirurgicală este preferată de majoritatea chirurgilor din Spitalul de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”. După TIP a fost nevoie de 4 cistoscopii, iar după celalalte tipuri de intervenții, făcute mai rar, de maxim 2 cistoscopii de evaluare.

CONCLUZII

1. În cercetarea efectuată nu au fost decelate probleme postoperatorii majore cu pacienții care s-au prezentat pentru rezolvarea pseudohipospadiasului. A fost un singur caz de curbura anormală a penisului. La pacienții cu grad I de hipospadias, numărul de complicații a fost de asemenea mic. Majoritatea pacienților nu au avut nevoie de o reintervenție. Totuși persistența meatului ectopic a fost cea mai frecventă problemă postoperatorie. Numărul de complicații pare să crească odată cu creșterea gradului de hipospadias la prezentare. În gradul 2 cele mai frecvente complicații sunt meatul ectopic (n=18), fistula (n=22) și stenoza (n=17). Numărul de pacienți cu hipospadias în gradul 4, care au nevoie de reintervenție pentru obținerea unui rezultat satisfăcător este de 60%. Cele mai frecvente complicații apărute sunt persistența curburii peniene (n=3) și meatul ectopic (n=2).
2. Cea mai frecventă problemă întâmpinată după efectuarea SLAM a fost fistula (n=18), urmată de meatul ectopic (n=13), "breakdown" (n=11). Curbura anormală a penisului, diverticulul, stenoza și problemele estetice au apărut în procente mici. Cea mai frecventă complicație întâlnită după TIP este meatul ectopic (n=23), urmat de stenoză (n=22) și fistulă (n=8). Cea mai frecventă complicație după efectuarea procedurii LABO a fost "breakdown" n=4, urmată de celelalte complicații în incidențe asemănătoare (5%).
3. Împărțind lotul de studiu în 5 grupuri în funcție de numărul de reintervenții am calculat media gradului inițial de hipospadias și deși diferența nu este semnificativă statistic, se poate vedea ușor tendința de creștere a severității patologiei, concomitent cu necesarul de reintervenții. Relația dintre numărul mare de reintervenții și un grad înaintat de hipospadias este direct proporțională și aproape liniară. Coeficientul de corelație Pearson este excelent $r=0.98$ și puternic semnificativ statistic $p=0.0012$, deci putem cu certitudine afirma că gradul de hipospadias este un parametru ce poate prezice cu exactitate dacă un pacient va avea nevoie de mai multe intervenții chirurgicale.
4. Deși aparent în ultimii 5 ani s-a redus numărul de stenoze, 20 din 480 versus 23 din 325, diferența la analiza frecvenței de distribuție nu este semnificativă statistic - $p=0.1$. Nici în cazul fistulelor nu se observă o diferență în analiza frecvențelor de distribuție ($p=0.45$). Se pare că în ultimii 5 ani, incidența meatului urinar ectopic a scăzut simțitor (13/487 vs. 34/314). Diferența acestei frecvențe de distribuție este puternic semnificativă statistic. De asemenea se poate observa că procentul de intervenții reușite a crescut în ultimii 5 ani de

la 76% la 82%, iar incidența complicațiilor a scăzut simțitor, în special când ne referim la meatul urinar ectopic dar și în cazul fistulelor și stenozelor.

5. Copiii internați per primam în secția noastră au fost operați la o vârstă mult mai mică (32.65 luni, n=677 vs. 83.05 luni, n=171, $p < 0.0001$). De asemenea la pacienții operați anterior, s-a intervenit într-un grad mai avansat de hipospadias, în general 2, comparativ cu celălalt lot unde am intervenit începând cu gradul 1 ($p < 0.0001$). Este important de menționat că pacienții operați în alte clinici au avut între 1 și 20 de intervenții chirurgicale, dar în medie aproximativ toți au avut 2 sau 3 operații, iar în centrul nostru cel mai mare număr de intervenții chirurgicale la un singur pacient este de 6. După prima intervenție în clinica noastră, în grupul pacienților internați per primam am avut o rată de complicații mult mai mică, comparativ cu celălalt grup. (19.44% vs. 27.2%). Frecvența de distribuție a complicațiilor în cele două loturi a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților re-operați, $p = 0.0003$, $RR = 0.59$. Putem interpreta această valoare ca fiind intens protectivă pentru apariția complicațiilor în cazul în care acesta se adresează unui spital cu experiență în tratarea hipospadiasului. În ambele cazuri, cele mai frecvente complicații importante au fost stenoza și fistula, dar frecvențele lor de distribuție par să fie egal împărțite ($p > 0.05$)
6. Vârsta medie la diagnostic a copiilor incluși în chestionar a fost de 14 luni, cu o deviație standard de 10 luni. Cel mai mic copil a avut 2 luni, iar cel mai mare 48, cu o mediană la 12 luni $p < 0,0001$. Majoritatea copiilor au avut 2 sau 3 intervenții chirurgicale, cu o valoare maximă de 20 de operații, o mediană de 2 și valoarea p puternic semnificativă statistic. Există o corelație direct proporțională $r = 0.31$ și semnificativă statistic $p = 0.03$ între aspectul glandului și numărul de intervenții chirurgicale. Deși se pare că există un coeficient de corelație pozitiv, iar un aspect mai anormal al glandului să prezică numărul de reintervenții, analiza totuși nu este semnificativă statistic.
7. După evaluarea statistică a chestionarelor completate de către părinții pacienților, valoarea p obținută de 0.07 poate fi corectată dacă evaluăm și eliminăm gradul de subiectivism al părinților. Deși se pare că există un coeficient de corelație pozitiv, iar o torsiune mai mare a penisului să prezică numărul de reintervenții, analiza totuși nu este semnificativă statistic. Copiii care au un punctaj sub 21 au șanse foarte mari de a dezvolta complicații postoperatorii. Totuși analiza ROC a selectat un punctaj de 54 ca fiind valoarea prag. Peste această valoare șansele de a dezvolta complicații (38.5%) sunt legate cel mai probabil de gradul hipospadiasului și de tehnica chirurgicală. Se pare că un scor mai mic pare să fie corelat cu un număr mai mare de reintervenții. Totuși, această analiză

nu este semnificativă statistic și putem concluziona că evaluarea părinților este importantă, dar nu poate fi folosită ca element decizional al procesului terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

- [1] Marrocco G., Grammatico P., Vallasciani S., Gulia C., Zangari A., Marrocco F., Piergentili R., Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients. *Journal of Pediatric Urology*, 11(1), pp. 12–19, 2015, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.10.003>;
- [2] Ammini A. C., Sabherwal U., Mukhopadhyay C., Vijayaraghavan M. & Pandey J. Morphogenesis of the human external male genitalia. *Pediatric Surgery International*, 12(5–6), pp. 401–406, 1997, <http://doi.org/10.1007/BF01076950>;
- [3] Brands E., Normal Development of the Male, 183 (November 1998), pp. 172–183, 2000, <http://doi.org/10.1159/000375202>;
- [4] Hynes P. J. & Fraher J. P., The development of the male genitourinary systems: III. The formation of the spongiose and glandar urethra. *British Journal of Plastic Surgery*, 57(3), pp. 203–214, 2004, <http://doi.org/10.1016/j.bjps.2003.08.017>;
- [5] Orkiszewski M., A standardized classification of hypospadias. *Journal of Pediatric Urology*, 8(4), pp. 410–414, 2012, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2011.08.011>;
- [6] Camoglio F. S., Bruno C., Zambaldo S. & Zampieri N., Hypospadias anatomy: Elastasonographic evaluation of the normal and hypospadiac penis. *Journal of Pediatric Urology*, 12(4), 199.e1 - 199.e5, 2016, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.02.007>;
- [7] Hadidi A.T., Amzy A.F., *Hypospadias surgery. An illustrated guide*. Berlin: Springer-Verlag, 2004;
- [8] Merriman L. S., Arlen A. M., Broecker B. H., Smith E. A., Kirsch A. J. & Elmore J. M., The GMS hypospadias score: Assessment of inter-observer reliability and correlation with post-operative complications. *Journal of Pediatric Urology*, 9(6 PART A), pp. 707–712, 2013, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.04.006>;

- [9] Snodgrass W., MacEdo A., Hoebeke P. & Mouriquand P. D. E., Hypospadias dilemmas: A round table. *Journal of Pediatric Urology*, 7(2), pp. 145–157, 2011, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.11.009>;
- [10] Mouriquand, P. and Mure, P. (2004), Current concepts in hypospadiology. *BJU International*, 93: 26-34. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04706
- [11] Giannantoni A., Hypospadias classification and repair: The riddle of the sphinx. *European Urology*, 60(6), pp. 1190–1191, 2011, <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.057>;
- [12] Lin T. W. & Wang, J. T., Prenatal Diagnosis of Hypospadias – A Case Report. *Journal of Medical Ultrasound*, 25(2), pp. 115–117, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.jmu.2017.05.001>;
- [13] Çayan F. & Çayan S., Prenatal diagnosis of penoscrotal hypospadias and review of the literature. *Turkish Journal of Urology*, 39(2), pp. 116–8028, 2013, <http://doi.org/10.5152/tud.2013.028>;
- [14] Raga F., Jr. F. B., Castillo J. C. & Bonilla-musoles, F., 3D, *Vocal and Tomographic Ultrasound Image in Prenatal Diagnosis of Hypospadias*, 5(December), pp. 409–410, 2011;
- [15] Lin S. K., Lee Y. H., Pong H. C. & Ho E. S. C., Prenatal diagnosis of a rare variant of hypospadias and review of the literature. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 18(6), pp. 678–680, 2001, <http://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00522.x>;
- [16] Stein R., Hypospadias. *European Urology, Supplements*, 11(2), pp. 33–45, 2012, <http://doi.org/10.1016/j.eursup.2012.01.002>;
- [17] Akre O., Boyd H. A., Ahlgren M., Wilbrand K., Hjalgrim H., Nordenskjöld A., Hjalgrim H., Maternal and Gestational Risk Factors for Hypospadias Published by: *The National Institute of Environmental Health Sciences Stable URL: http://www.jstor.org/stable/25071145* Research I Children’s Health Maternal and Gestational Risk Factors for Hypospa, 116(8), pp. 1071–1076, 2018, <http://doi.org/10.1289/ehp.10791>;
- [18] Main K. M., Skakkebak N. E., Virtanen H. E. & Toppari J., Genital anomalies in boys and the environment. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24(2), pp. 279–289, 2010, <http://doi.org/10.1016/j.beem.2009.10.003>;
- [19] Thorup J., McLachlan R., Cortes D., Nation T. R., Balic A., Southwell B. R. & Hutson J. M., What is new in cryptorchidism and hypospadias - A critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(10), pp. 2074–2086, 2010, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.07.030>;

- [20] Blaschko, S. D., Cunha, G. R., & Baskin, L. S. (2012). Molecular mechanisms of external genitalia development. *Differentiation*, 84(3), 261–268. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.diff.2012.06.003>
- [21] Shih E. M. & Graham J. M., Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias. *European Journal of Medical Genetics*, 57(8), pp. 453–463, 2014, <http://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.03.003>;
- [22] Kalfa N., Philibert P., Baskin L. S. & Sultan C., Hypospadias: Interactions between environment and genetics. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(2), pp. 89–95, 2011, <http://doi.org/10.1016/j.mce.2011.01.006>;
- [23] Sreenivasan R., Gordon C. T., Benko S., de Jongh R., Bagheri-Fam S., Lyonnet S. & Harley V., Altered SOX9 genital tubercle enhancer region in hypospadias. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 170, pp. 28–38, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.10.009>;
- [24] Springer A., Tekgul S. & Subramaniam R., An Update of Current Practice in Hypospadias Surgery. *European Urology, Supplements*, 16(1), pp. 8–15, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.09.006>;
- [25] Weber D. M., Schonbucher V. B., Gobet R., Gerber A. & Landolt M. A., Is there an ideal age for hypospadias repair? A pilot study. *Journal of Pediatric Urology*, 5(5), pp. 345–350, 2009, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2008.12.008>;
- [26] Carmack A., Notini L. & Earp B. D., Should Surgery for Hypospadias Be Performed Before An Age of Consent? *Journal of Sex Research*, 53(8), pp. 1047–1058, 2016, <http://doi.org/10.1080/00224499.2015.1066745>;
- [27] Spinoit A. F., Poelaert F., Van Praet C., Groen L. A., Van Laecke E. & Hoebeke P., Grade of hypospadias is the only factor predicting for re-intervention after primary hypospadias repair: A multivariate analysis from a cohort of 474 patients. *Journal of Pediatric Urology*, 11(2), 70.e1-70.e6, 2015, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.11.014>;
- [28] Idiodi-Thomas H., Ademuyiwa A., Elebute O., Alakaloko F. & Bode C., Factors influencing waiting time in hypospadias repair surgery. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 23(1), p. 21, 2016, <http://doi.org/10.4103/1117-1936.180152>;
- [29] Manzoni G., Bracka A., Palminteri E., Marrocco G., Hypospadias surgery: when, what and by whom? *BJU Int* 94, pp. 1188–1195, 2004, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1464-410x.2004.05128.x>;
- [30] Arshad A. R., Hypospadias repair: Byars two stage operation revisited. *British Journal of Plastic Surgery*, 58(4), pp. 481–486, 2005, <http://doi.org/10.1016/j.bjps.2004.12.026>;

- [31] Johal N. S., Nitkunan T., O'Malley K. & Cuckow P. M., The Two-Stage Repair for Severe Primary Hypospadias. *European Urology*, 50(2), pp. 366–371, 2006, <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.01.002>;
- [32] Ramanathan C., Three-year experience of hypospadias surgery: Bracka's method. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 39(2), pp. 130–135, 2006, <http://doi.org/10.4103/0970-0358.29540>;
- [33] Kraft K. H., Shukla A. R. & Canning D. A., Proximal hypospadias. *TheScientificWorldJournal*, 11, pp. 894–906, 2011, <http://doi.org/10.1100/tsw.2011.76>;
- [34] Snodgrass W. & Bush N., Tubularized incised plate proximal hypospadias repair: Continued evolution and extended applications. *Journal of Pediatric Urology*, 7(1), pp. 2–9, 2011, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2010.05.011>;
- [35] Hadidi A. T., Proximal hypospadias with small flat glans: The lateral-based onlay flap technique. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(11), pp. 2151–2157, 2012, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.06.027>;
- [36] Elkassaby M., Shahin M. M., El-Sayaad I. M. & Arnos A. A., Comparative study between modified Koyanagi and Snodgrass techniques in management of proximal types of hypospadias. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 8(2), pp. 97–104, 2013, <http://doi.org/10.1016/j.jtumed.2013.07.002>;
- [37] Snodgrass W. T., Granberg C. & Bush N. C., Urethral strictures following urethral plate and proximal urethral elevation during proximal TIP hypospadias repair. *Journal of Pediatric Urology*, 9(6 PART B), pp. 990–994, 2013, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.04.005>;
- [38] Hadidi A. T., Perineal hypospadias; The Bilateral Based (BILAB) Skin Flap Technique. *Journal of Pediatric Surgery*, 49(1), pp. 218–223, 2014, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.09.067>;
- [39] Zheng D. C., Yao H. J., Cai Z. K., Da J., Chen Q., Chen Y. B., Wang Z., Two-stage urethroplasty is a better choice for proximal hypospadias with severe chordee after urethral plate transection: a single-center experience. *Asian J Androl*, 17(1), pp. 94–97, 2015, <http://doi.org/10.4103/1008-682x.137688>;
- [40] Snodgrass W. T., Bush N. & Cost N., Tubularized incised plate hypospadias repair for distal hypospadias. *Journal of Pediatric Urology*, 6(4), pp. 408–413, 2010, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2009.09.010>;
- [41] Mousavi S. A. & Aarabi M., Tubularized incised plate urethroplasty with or without stent in Hypospadias repair : a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatrics Review*, 2(2), pp. 2–11, 2014, <http://doi.org/10.7508/JPR-V2-N2-2-11>;

- [42] Hombalkar N.N., Gurav P.D., Dhandore P.D. & Parmar R.R. SNODGRASS Procedure – A Versatile Technique for Various Types of Hypospadias Repair. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University*, 2(2), pp. 116-122;
- [43] Snodgrass W. & Bush N., TIP hypospadias repair: A pediatric urology indicator operation. *Journal of Pediatric Urology*, 12(1), pp. 11–18, 2016, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.08.016>;
- [44] Hadidi A. T., The slit-like adjusted Mathieu technique for distal hypospadias. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(3), pp. 617–623, 2012, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.12.030>;
- [45] Hadidi A. T., Lateral-based flap: a single stage urethral reconstruction for proximal hypospadias. *Journal of Pediatric Surgery*, 44(4), pp. 797–801, 2009, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.08.012>;
- [46] Hadidi A. T., Double Y glanuloplasty for glanular hypospadias. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(3), pp. 655–660, 2010, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.11.019>;
- [47] Kang L., Huang G., Zeng L., Huang Y., Ma X., Zhang Y., ... Huang L., A New Modification of the Koyanagi Technique for the One-stage Repair of Severe Hypospadias. *Urology*, 93, pp. 175–179, 2016, <http://doi.org/10.1016/j.urology.2016.03.032>;
- [48] Duckett J. W., MAGPI (meatoplasty and glanuloplasty): a procedure for subcoronal hypospadias. *The Urologic Clinics of North America*, 8(3), p. 513–9, 1981, [http://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65116-6](http://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65116-6);
- [49] Shukla A. K., Singh A. P., Sharma P. & Shukla J., *MAGPI technique for distal penile hypospadias ; modifications to improve outcome at a single center*, 2017, <http://doi.org/10.4103/ais.ais>;
- [50] Can Polat E., Erdem M. R., Topaktas R., Ersoz C. & Onol S. Y., Our experience in chordee without hypospadias: Results of 102 cases. *Urology Journal*, 11(4), pp. 1783–1787, 2014;
- [51] Singh S., Rawat J., Kureel S. N. & Pandey A., Chordee without hypospadias: Operative classification and its management. *Urol Ann*, 5(2), pp. 93–98, 2013, <http://doi.org/10.4103/0974-7796.110005>;
- [52] Epelboym Yan, Estrada Carlos, Estroff Judy, Ultrasound diagnosis of fetal hypospadias - Accuracy and outcomes. *Journal of Pediatric Urology*, 13, p. 484, 2017, e1-484.e4[doi 10.1016%2Fj.jpuro.2017.02.022];
- [53] Piplani R., Aggarwal S.K., Ratan S.K., Role of uroflowmetry before and after hypospadias repair. *Urol Ann* 2018; 10:52-8;

- [54] Snodgrass W. & Bush N., Primary hypospadias repair techniques: A review of the evidence. *Urology Annals*, 8(4), p. 403, 2016, <http://doi.org/10.4103/0974-7796.192097>;
- [55] Risa A., Zulfiqar Y., Myh E., Eradius, Rodjani A. & Wahyudi I., Uroflowmetry Parameter Evaluation of Post Urethroplasty Hypospadias Patients in Padang. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 5(4), pp. 1–6, 2016, <http://doi.org/10.9734/JAMPS/2016/22574>;
- [56] González R. & Ludwikowski B. M., Importance of urinary flow studies after hypospadias repair: A systematic review. *International Journal of Urology*, 18(11), pp. 757–761, 2011, <http://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02839>;
- [57] Wolffenbuttel K.P., Wondergem N., Hoefnagels J.J., Dieleman G.C., Pel J.J., Passchier B.T., et al., Abnormal urine flow in boys with distal hypospadias before and after correction. *J Urol* 2006; 176:1733- 6;
- [58] Andersson M., Doroszkiewicz M., Arfwidsson C., Abrahamsson K., Holmdahl G., Hypospadias repair with tubularized incised plate: Does the obstructive flow pattern resolve spontaneously? *J Pediatr Urol* 2011; 7:441- 5;
- [59] Ahmad R., Chana R. S., Ali S. M. & Khan S., Role of parenteral testosterone in hypospadias: A study from a teaching hospital in India. *Urology Annals*, 3(3), pp. 138–140, 2011, <http://doi.org/10.4103/0974-7796.84966>;
- [60] González R. & Ludwikowski B. M., Importance of urinary flow studies after hypospadias repair: A systematic review. *International Journal of Urology*, 18(11), pp. 757–761, 2011, <http://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02839.x>;
- [61] Kaya C. & Radmayr C., The role of pre-operative androgen stimulation in hypospadias surgery. *Translational Andrology And Urology*, 3(4), pp. 340–346, 2014, <http://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.12.01>;
- [62] Asgari S. A., Safarinejad M. R., Poorreza F., Safaei Asl A., Mansour Ghanaie M. & Shahab E., The effect of parenteral testosterone administration prior to hypospadias surgery: A prospective, randomized and controlled study. *Journal of Pediatric Urology*, 11(3), 143.e1-143.e6, 2015, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.12.014>;
- [63] Kadyan B., Mulay A., Mane D., Singh R., Naveen T., Satav V., Kankalia S., Use of parenteral testosterone in hypospadias cases. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*, 8(4), p. 495, 2015, <http://doi.org/10.4103/0975-2870.160804>;
- [64] Babu R. & Chakravarthi S., The role of preoperative intra muscular testosterone in improving functional and cosmetic outcomes following hypospadias repair: A prospective

- randomized study. *Journal of Pediatric Urology*, 14(1), 29.e1-29.e6, 2018, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.07.009>;
- [65] Baskin L. S. & Ebberts M. B., Hypospadias: Anatomy, etiology, and technique. *Journal of Pediatric Surgery*, 41(3), pp. 463–472, 2006, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.11.059>;
- [66] Barbagli G., De Angelis M., Palminteri E. & Lazzeri M., Failed Hypospadias Repair Presenting in Adults. *European Urology*, 49(5), pp. 887–895, 2006, <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.01.027>
- [67] Aulagne M. B., Harper L., De Napoli-Cocci S., Bondonny J. M. & Dobremez E., Long-term outcome of severe hypospadias. *Journal of Pediatric Urology*, 6(5), pp. 469–472, 2010, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2009.12.005>;
- [68] Hutton K. A. R., Hypospadias. *Paediatrics and Child Health*, 20(11), pp. 539–540, 2010, <http://doi.org/10.1016/j.paed.2010.06.003>;
- [69] Springer A., Krois W. & Horcher E., Trends in Hypospadias Surgery: Results of a Worldwide Survey. *European Urology*, 60(6), pp. 1184–1189, 2011, <http://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.031>;
- [70] Hadidi, A. T. (2018). Perineal hypospadias: back to the future Chordee Excision & Distal Urethroplasty. *Journal of Pediatric Urology*, 14(5), 424.e1-424.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.08.014>
- [71] Ardelt P. U., Glaser T., Schoenthaler M., Gerharz E. W. & Frankenschmidt A., Glandular resection and central embedding in hypospadias repair—a novel modification of the Barcat technique. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(5), pp. 1032–1037, 2012, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.12.013>;
- [72] Steven L., Cherian A., Yankovic F., Mathur A., Kulkarni M. & Cuckow P., Current practice in paediatric hypospadias surgery; A specialist survey. *Journal of Pediatric Urology*, 9(6), pp. 1126–1130, 2013, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.04.008>;
- [73] Snodgrass W., Villanueva C. & Bush N. C., Duration of follow-up to diagnose hypospadias urethroplasty complications. *Journal of Pediatric Urology*, 10(2), pp. 208–211, 2014, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.11.011>;
- [74] Grosos C., Bensaid R., Gorduz D.-B. & Mouriquand P., Is it safe to solely use ventral penile tissues in hypospadias repair? Long-term outcomes of 578 Duplay urethroplasties performed in a single institution over a period of 14 years. *Journal of Pediatric Urology*, 10(6), pp. 1232–1237, 2014, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.07.003>;

- [75] Hueber P.A., Antczak C., Abdo A., Franc-Guimond J., Barrieras D. & Houle A.M., Long-term functional outcomes of distal hypospadias repair: A single center retrospective comparative study of TIPs, Mathieu and MAGPI. *Journal of Pediatric Urology*, 11(2), 68.e1-68.e7, 2015, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.09.011>;
- [76] Hardwicke J. T., Bechar J. A., Hodson J., Osmani O. & Park A. J., Fistula after single-stage primary hypospadias repair – A systematic review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 68(12), pp. 1647–1655, 2015, <http://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.07.024>;
- [77] Pfistermuller K. L. M., McArdle A. J. & Cuckow P. M., Meta-analysis of complication rates of the tubularized incised plate (TIP) repair. *Journal of Pediatric Urology*, 11(2), pp. 54–59, 2015, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.12.006>;
- [78] Işik D., Bilici S., Canbaz Y., Gecit I., Yüce S. & Atik B., New suggestions for correction of the severe hypospadias complications. *Turk Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 23(3), pp. 94–101, 2015;
- [79] Boudaoud N., Pons M., Bouche Pillon Persyn M.-A., Lefebvre F., Poli Merol M.L. & Francois C., Hypospadias. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 61(5), pp. 439–449, 2016, <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anplas.2016.03.007>;
- [80] Long C. J. & Canning D. A., Hypospadias: Are we as good as we think when we correct proximal hypospadias? *Journal of Pediatric Urology*, 12(4), 196.e1-196.e5, 2016, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.05.002>;
- [81] Keays M. A. & Dave S., Current hypospadias management: Diagnosis, surgical management, and long-term patient-centred outcomes. *Canadian Urological Association Journal*, 11(1-2Suppl1), S48–S53, 2017, <http://doi.org/10.5489/cuaj.4386>;
- [82] Sam C. J., Sen S. & Arunachalam P. A., Repair of stenosed neourethra using the proximal neourethral diverticulum – A technique in redo hypospadias surgery. *Journal of Pediatric Urology*, 13(1), pp. 91–93, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.11.018>;
- [83] Lu Y.C., Huang W.Y., Chen Y.F., Chang H.C., Pong Y.H., Shih T.H. & Huang K.H., Factors associated with reoperation in hypospadias surgery — A nationwide, population-based study. *Asian Journal of Surgery*, 40(2), pp. 116–122, 2017, <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.07.010>;
- [84] Pfistermüller K. L. M., Manoharan S., Desai D. & Cuckow P. M., Two-stage hypospadias repair with a free graft for severe primary and revision hypospadias: A single surgeon’s experience with long-term follow-up. *Journal of Pediatric Urology*, 13(1), 35.e1-35.e7, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.08.014>;

- [85] Zheng D., Fu S., Li W., Xie M., Guo J., Yao H. & Wang Z., The hypospadias classification affected the surgical outcomes of staged oral mucosa graft urethroplasty in hypospadias reoperation: An observational study. *Medicine*, 96(47), e8238, 2017, <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000008238>;
- [86] Winship B. B., Rushton H. G. & Pohl H. G., In pursuit of the perfect penis: Hypospadias repair outcomes. *Journal of Pediatric Urology*, 13(3), pp. 285–288, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.01.023>;
- [87] Bush N. C., DaJusta D. & Snodgrass W. T., Glans penis width in patients with hypospadias compared to healthy controls. *Journal of Pediatric Urology*, 9(6), pp. 1188–1191, 2013, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.05.004>;
- [88] Van Der Toorn F., De Jong T. P. V. M., De Gier R. P. E., Callewaert P. R. H., Van Der Horst E. H. J. R., Steffens M. G., ... Van Busschbach J. J. V., Introducing the HOPE (Hypospadias Objective Penile Evaluation)-score: A validation study of an objective scoring system for evaluating cosmetic appearance in hypospadias patients. *Journal of Pediatric Urology*, 9(6 PART B), pp. 1006–1016, 2013, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.01.015>;
- [89] Praja H., Zulfiqar Y., Myh E. & Bachtiar H., The Correlation between Types of Hipospadia and Hypospadias Objective Penile Evaluation Score in Padang. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 13(2), pp. 1–5, 2017, <http://doi.org/10.9734/JAMPS/2017/33265>;
- [90] Hasoon M. A., Comparative Study in Anterior Distal Hypospadias Reconstruction Utilizing Different Techniques (Mathieu and Snodgrass): *Outcome, Complications and Failure Rate*, 3(4), pp. 53–59, 2013;
- [91] Hadidi A. T., Functional urethral obstruction following tubularised incised plate repair of hypospadias. *Journal of Pediatric Surgery*, 48(8), pp. 1778–1783, 2013, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.10.071>;
- [92] Salem H. K., Shelbaia A. & Elnashar A., Combined use of Mathieu and incised plate technique (Snodgrass technique) for repair of distal hypospadias in older children. *African Journal of Urology*, 19(2), pp. 74–77, 2013, <http://doi.org/10.1016/j.afju.2013.02.006>;
- [93] Anwar A. Z. M., Hussein A., Shaaban A. M. & Abdel-Malek M., Modified Mathieu repair for failed surgery for hypospadias: Perimeatal-based flap with a subdermal vascular dartos pedicle. *African Journal of Urology*, 21(2), pp. 100–104, 2015, <http://doi.org/10.1016/j.afju.2014.08.008>;

- [94] Hamid R., Baba A. A. & Shera A. H., Comparative Study of Snodgrass and Mathieu's Procedure for Primary Hypospadias Repair. *ISRN Urology*, 2014, <http://doi.org/doi:10.1155/2014/249765>;
- [95] Tawfiq N. R., Saood M. J. & Abdulla M. H., Comparative Study of Two Different Procedures for Primary Hypospadias Repair. *Int. J. Adv. Res*, 6(2), pp. 2320–5407, 2018, <http://doi.org/10.21474/IJAR01/6440>;
- [96] Bae S. H., Lee J. N., Kim H. T. & Chung S. K., Urethroplasty by use of turnover flaps (modified Mathieu procedure) for distal hypospadias repair in adolescents: Comparison with the tubularized incised plate procedure. *Korean Journal of Urology*, 55(11), pp. 750–755, 2014, <http://doi.org/10.4111/kju.2014.55.11.750>;
- [97] Khalil M., Gharib T., El-shaer W., Sebaey A., Elmohamady B. & Elgamal K., Mathieu technique with incision of the urethral plate versus standard tubularised incised-plate urethroplasty in primary repair of distal hypospadias: A prospective randomised study. *Arab Journal of Urology*, 15(3), pp. 242–247, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.aju.2017.03.007>;
- [98] Gupta A., Gupta R., Srivastav P. & Gupta A., Comparison of interrupted- and continuous-suture urethroplasty in tubularised incised-plate hypospadias repair: A prospective study. *Arab Journal of Urology*, 15(4), pp. 312–318, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.aju.2017.10.004>;
- [99] Sakr A., Elkady E., Abdalla M., Fawzi A., Kamel M., Desoky E., ... Khalil S., Lingual mucosal graft two-stage Bracka technique for redo hypospadias repair. *Arab Journal of Urology*, 15(3), pp. 236–241, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.aju.2017.06.002>;
- [100] Irfan M., Anwar M.S., Malik M., Farooq M., Shah A.A., Ayub M. & Mannan A., Comparison of Mathieu Vs Tubularized Incised Plate (Snodgrass) Techniques of Urethroplasty in Distal Penile Hypospadias. *JSZMC*, 2017, 8(2), pp. 1163-1166, 2017;
- [101] Springer A., Assessment of Outcome in Hypospadias Surgery – A Review. *Frontiers in Pediatrics*, 2, 2014, <http://doi.org/10.3389/fped.2014.00002>;
- [102] Vandendriessche S., Baeyens D., Van Hoecke E., Indekeu A. & Hoebeke P., Body image and sexuality in adolescents after hypospadias surgery. *Journal of Pediatric Urology*, 6(1), pp. 54–59, 2010, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2009.04.009>;
- [103] Liu M. M. Y., Holland A. J. A. & Cass D. T., Assessment of postoperative outcomes of hypospadias repair with validated questionnaires. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(12), pp. 2071–2074, 2015, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.047>;
- [104] Van der Horst H. J. R. & de Wall L. L., Hypospadias, all there is to know. *European Journal of Pediatrics*, 176(4), pp. 435–441, 2017, <http://doi.org/10.1007/s00431-017-2864-5>;

- [105] Örtqvist L., Andersson M., Strandqvist A., Nordenström A., Frisén L., Holmdahl G. & Nordenskjöld A., Psychosocial outcome in adult men born with hypospadias. *Journal of Pediatric Urology*, 13(1), 79.e1-79.e7, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.08.008>;
- [106] Dokter E. M. J., Mouës C. M., van Rooij I. A. L. M. & van der Biezen J. J., Patient Satisfaction with Surgical Outcome after Hypospadias Correction. *European Urology Supplements*, 16(1), pp. 16–22, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.09.007>;
- [107] Holland A.J., Smith G.H., Ross F.I., et al.: HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery. *BJU international*, p. 88: 255-258, 2001;
- [108] Weber D.M., Landolt M.A., Gobet R., et al.: The penile perception score: an instrument enabling evaluation by surgeons and patient self-assessment after hypospadias repair. *The Journal of urology*, 189: pp. 189-193, 2013;
- [109] Chertin B., Prat, D. & Shenfeld O. Z., Outcome of pediatric hypospadias repair in adulthood. *Open Access Journal of Urology*, 2, pp. 57–62, 2010;
- [110] Buschel H. & Carroll D., Hypospadias. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*, 28(5), pp. 218–221, 2018, <http://doi.org/10.1016/j.paed.2018.03.006>;
- [111] Djakovic N., Nyarangi-Dix J., Özturk A. & Hohenfellner M., Hypospadias. *Advances in Urology*, 2008, 650135, 2008, <http://doi.org/10.1155/2008/650135>;
- [112] Laios K., Karamanou M. & Androutsos G., A unique representation of hypospadias in ancient Greek art. *Journal of the Canadian Urological Association*, 6(1), pp. 10–12, 2012, <http://doi.org/10.5489/cuaj.11155>;
- [113] Laios K., Tsoucalas G., Karamanou M. & Androutsos G., Hypospadias and sex change in ancient Greece. *Journal of Sexual Medicine*, 11(5), pp. 1343–1344, 2014, <http://doi.org/10.1111/jsm.12475>;
- [114] Kampouroglou G. & Androutsos G., Hypospadias pathophysiology and treatment principles , not as recent as we think. *General Health and Medical Sciences*, 1(1), pp. 1–2, 2014, [http://doi.org/10.5489/cuaj.11155.E.;](http://doi.org/10.5489/cuaj.11155.E;)
- [115] Pendleton C., Redett R. J., Quinones-Hinojosa A., Gearhart J. & Dorafshar A. H., Early hypospadias repair: The contributions of Harvey Cushing. *World Journal of Urology*, 31(4), pp. 925–928, 2013, <http://doi.org/10.1007/s00345-012-0890-5>;
- [116] Lambert S. M., Snyder III H. M. & Canning D. A., The History of Hypospadias and Hypospadias Repairs. *Urology*, 77(6), pp. 1277–1283, 2011, <http://doi.org/10.1016/j.urology.2010.10.031>;
- [117] Hadidi A. T., History of hypospadias: Lost in translation. *Journal of Pediatric Surgery*, 52(2), pp. 211–217, 2017, <http://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.11.004>;

[118] Khalid Ahmed Ismail, Proximal Hypospadias: Is Still There a Place for Two Stage Urethroplasty? *Annals of Pediatric Surgery* Vol 5, No 4, October 2009, pp.274-281, 2009, [http://www.aps.eg.net/back_issue/vol5/issue4_october2009/pdf/8-](http://www.aps.eg.net/back_issue/vol5/issue4_october2009/pdf/8-Proximal%20Hypospadias.pdf)

[Proximal%20Hypospadias.pdf](http://www.aps.eg.net/back_issue/vol5/issue4_october2009/pdf/8-Proximal%20Hypospadias.pdf);

[119] Simmons, G. R., Cain, M. P., Casale, A. J., Keating, M. A., Adams, M. C., & Rink, R. C. (1999). Repair of hypospadias complications using the previously utilized urethral plate. *Urology*, 54(4), 724–726. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00322-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00322-2)

