

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

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL RECONSTRUCTIV AL STRICTURILOR
URETRALE**

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

Student-doctorand:
PREDOIU GABRIEL

ANUL
2021

Table of Contents

INTRODUCERE.....	4
STRICTURILE URETREI.....	5
1.1 INTRODUCERE.....	5
1.2 EPIDEMIOLOGIA STRICTURILOR URETRALE.....	5
1.3 ETIOLOGIA STRICTURILOR URETRALE.....	6
1.4 STRICTURI URETRALE INFECȚIOASE.....	7
1.5 STRICTURI URETRALE INFAMATORII.....	8
1.6 STRICTURI TRAUMATICE.....	9
1.7 STRICTURI URETRALE IATROGENE.....	10
1.8 CONCLUZIE.....	12
IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE.....	13
2.1 INTRODUCERE.....	13
2.2 IPOTEZA DE LUCRU.....	14
2.3 OBIECTIVELE GENERALE.....	15
METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	16
3.1 ÎNREGISTRAREA ȘI PRELUCRAREA DATELOR.....	17
REZULTATE.....	17
4.1 STUDIUL 1 – CARACTERIZAREA CLINICĂ, EPIDEMIOLOGICĂ ȘI ETIOLOGICĂ A PACIENȚILOR CE NECESITĂ CHIRURGIE URETRALĂ RECONSTRUCTIVĂ.....	17
4.1.1 INTRODUCERE.....	17
4.1.2 MATERIAL ȘI METODĂ.....	17
4.1.3 REZULTATE.....	17
4.1.3 DISCUȚII.....	20
4.1.4 CONCLUZII.....	20
4.2 STUDIUL 2 – CUANTIFICAREA PREOPERATORIE ȘI STABILIREA PARAMETRILOR BAZALI.....	21
4.2.1 INTRODUCERE.....	21
4.2.2 MATERIAL ȘI METODĂ.....	21
4.2.3 REZULTATE.....	21
4.2.4 DISCUȚII.....	25
4.2.5 CONCLUZII.....	26
4.3 STUDIUL 3 – ANALIZA VARIABILELOR INTRAOPERATORII ȘI A TEHNICILOR CHIRURGICALE FOLOSITE ÎN CHIRURGIA RECONSTRUCTIVĂ.....	26
4.3.1 INTRODUCERE.....	26
4.3.2 MATERIAL ȘI METODĂ.....	26
4.3.3 REZULTATE.....	26
4.3.4 DISCUȚII.....	29

4.3.5 CONCLUZII.	30
4.4 STUDIUL 4 – MONITORIZAREA REZULTATELOR FUNCȚIONALE LA DISTANȚĂ ȘI IDENTIFICAREA SEMNELOR DE RECIDIVĂ.	30
4.4.1 INTRODUCERE.	30
4.4.2 MATERIAL ȘI METODĂ.	30
4.4.3 REZULTATE.	30
4.4 DISCUȚII.	43
4.5 CONCLUZII.	43
<u>CONCLUZII ȘI CONTRIBUTII PERSONALE.</u>	<u>44</u>
<u>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ</u>	<u>48</u>

Introducere

Stricturile uretrale reprezintă o patologie de mult cunoscută umanității, primele raportări ale acestei patologii fiind făcute cu aproximativ 3500 de ani în urmă în India antică. În acest areal temporal și geografic, Sushurta descria în Ayurveda prima mențiune a acestei patologii, dar și prima modalitate de tratament al acestei patologii prin descrierea dilatațiilor uretrale.

Epicur, marele filozof al Greciei antice, s-a sinucis atunci când nu a mai reușit să își dilate propriile stricturi uretrale. Prin urmare, dilatațiile uretrale sunt menționate ca fiind prima modalitate de tratament a acestei patologii. Impactul asupra calității vieții este unul extrem de important, fiind evidențiat în mod extrem de gestul lui Epicur.

Momentul schimbării paradigmei vine în 1894 cu profesorul Kirill Mikhailovich Sapezhko, din Ucraina, considerat ca fiind părintele chirurgie urologice reconstructive uretrale, fiindu-i atribuit realizarea primei uretrotomii cu grefă de mucoasă bucală la un căpitan de cavalerie cu o strictură de uretră bulbară.

După această primă descriere făcută de profesorul Sapezhko, această tehnică a fost dată uitării, trecând aproximativ 100 de ani până la redescoperirea ei în 1992 de către Burger și Dessanti.

În ceea ce privește chirurgia reconstructivă în țara noastră, această este extrem de limitată, existând un număr limitat de centre și urologi care prezintă interes pentru acest domeniu. Probabil că din acest motiv, literatura autohtonă este una sărăcăcioasă în ceea ce privește acest domeniu al urologiei.

Literatura internațională este și ea limitată, cu puține studii în comparație cu alte domenii ale urologiei, iar studiile disponibile sunt în general serii de cazuri, majoritar retrospective, ce prezintă rezultate ale unei singure echipe chirurgicale.

Respectând principiile medicinei bazate pe dovezi, acest domeniu nu beneficiază de recomandări bazate pe evidențe de înaltă calitate științifică datorită heterogenității metodologiilor de studiu. De la această idee, menționez că primul obiectiv al acestei lucrări este acela de a determina o metodologie de cercetare în acest domeniu, ușor aplicabilă, și care să permită compararea studiilor ulterioare.

Stricturile uretrei.

1.1 Introducere.

Stricturile uretrale sunt procese cronice de fibroză și îngustare a lumenului uretral cauzate de procese acute precum traumatismele, procese inflamatorii și iatrogenii rezultate în urma manipulării uretrale în timpul intervențiilor chirurgicale și a tratamentelor oncologice utilizate în cancerul de prostată.

Această îngustare a lumenului uretral normal va genera o insuficiență organică a uretrei care se manifestă prin imposibilitatea realizării rolurilor fiziologice : eliminarea conținutului vezical și eliminarea spermei.

1.2 Epidemiologia Stricturilor Uretrale.

Adevărata incidență a stricturilor uretrale la nivel mondial rămâne în mare măsură necunoscută, datorită factorilor etiologici care variază considerabil în funcție de geografie, factori socioeconomi și accesul la servicii de sănătate. Există și un deficit de lucrări de specialitate în ceea ce privește epidemiologia acestei patologii la nivel internațional. Astfel, puținele informații epidemiologice asupra acestei patologii sunt obținute din Statele Unite ale Americii. Santucci et al. în 2006 au realizat un studiu retrospectiv, în care au urmărit serviciile medicale oferite pentru aceasta patologie în 10 spitale din Statele Unite ale Americii și a evidențiat o prevalență a bolii cuprinsă între 229 și 627/100000 de bărbați. Totodată, patologia manifestă o propensitate către a afecta bărbații cu vârstă peste 55 de ani, cu prevalența maximă a acestei patologii la bărbații de peste 65 de ani[1].

Incidența și prevalența stricturilor uretrale înregistrează variații considerabile în funcție de etiologia stricturilor. Etiologia stricturilor uretrale este diferită în funcție de statusul socioeconomic, astfel că în țările dezvoltate, cele mai comune etiologii sunt cele idiopatice (41%), urmate de cele iatrogene (35%)[2] – strictură rezultată în urma eșecului tardiv a unei intervenții pentru hipospadias sau stricturi rezultate în urma manipulării endoscopice a uretrei[3]. În țările aflate în curs de dezvoltare, etiologia prevalentă este reprezentată de traumatisme (36%)[4].

Prevalența stricturilor uretrale variază și cu locația anatomică a stricturii, astfel stricturile bulbare predomină față de orice altă localizare anatomică[3]. Deși, anumite etiologii ale stricturilor uretrale sunt asociate cu anumite locații anatomice ale stricturilor uretrale, spre exemplu stricturile uretrale secundare tratamentului chirurgical al hipospadiasului și cele secundare lichenului scleros (LS – anterior denumit BXO – blanitis xerotica obliterans) sunt cel mai frecvent localizate la nivelul uretrei anterioare peniene[5], în timp ce stricturile cu

etiologii traumatice sau iatrogene sunt localizate mai frecvent la nivelul uretrei bulbare și a uretrei posterioare[6].

1.3 Etiologia Stricturilor Uretrale.

Înainte de a explora etiologia stricturilor uretrale se impune explicarea terminologiei, care prezintă o înaltă corelare cu procesele fiziopatologice și morfofopatologice. În 2010, ICUD (International Consultation on Urological Diseases) a adoptat terminologia standard referitoare la patologia uretrei.

Conform ICUD, strictura uretrei este definită ca o îngustare anormală a oricărui segment uretral înconjurat de corp spongios. Este frecvent asociată cu grade variabile de spongiofibroză. Prin urmare, termenul de strictură trebuie folosit atunci când ne referim la stricturi uretrale localizate la nivelul uretrei anterioare[7].

Astfel, termenul de stenoză este folosit în raport cu uretra posterioară care nu este acoperită de corp spongios. ICUD a descris stenoza uretrală ca o îngustare a lumenului uretrei membranoase, prostatice sau a colului vezical, fără ca aceasta să fie secundară PFUI (pelvic fracture urethral injury)[8].

În 1993, termenul de distragere uretrală prin fractură pelviană (PFUDD – pelvic fracture urethral distraction defects) a fost introdus de Turner – Warwick[9]. Acesta face presupunerea că marea majoritate a leziunilor sunt complete. În 2010, ICUD înlocuiește termenul de PFUDD cu PFUI, datorită concluziei ca aceste leziuni nu sunt majoritar complete, iar chir dacă sunt complete, el nu presupune obligatoriu un mecanism de distragere a uretrei. Injuria uretrală secundară fracturilor pelvine (PFUI – pelvic fracture urethral injury) poate include și leziuni care apar în context posttraumatic și la nivelul uretrei bulbare proximale[8].

În ultimele 4 decenii, multiple studii au evidențiat etiologia stricturilor uretrei anterioare. Majoritatea lor arată ca localizare primară a stricturilor la nivelul bulbar al uretrei anterioare[5]. Astfel, stricturile uretrei anterioare pot avea cauze etiologice precum traumatismele, cauze iatrogene, inflamatorii, infecțioase sau idiopatice.

Un review al literaturii efectuat pe 20 de studii publicate între 1961 și 1981 a scos în evidență că uretritele au reprezentat aproximativ 40% din cauzele etiologice ale stricturilor uretrei anterioare[10]. Până în prezent, majoritatea studiilor realizate evidențiază o deviere a etiologiilor prevalente de la uretrită către cauze idiopatice sau iatrogene.

Epiteliul normal al uretrei anterioare este reprezentat de cel pseudostratificat columnar, care este acoperit de un țesut conjunctiv. Acest țesut conjunctiv este constituit din spațiile sinusoidale ale corpului spongios și fibre musculare netede[11]. Microscopic prezintă numeroase fibroblaste, și o matrice extracelulară (ECM) compusă din colagen.

Matricea extracelulară compusă din colagen, care la examinări imunohistohimice ale uretrei normale au evidențiat tipurile I, III și IV, ca fiind tipurile principale. Colagenul de tip I și III sunt identificate în marea majoritate a țesutului corpului spongios, iar colagenul de tip IV este localizat în membrana bazală situată între spațiile sinusoidale ale corpului spongios și spațiul vascular[12].

Deși mecanismul exact de apariție al stricturilor uretrale rămâne necunoscut, se pare că metaplazia scuamoasă a epitelului pseudostratificat columnar, reprezintă fenomenul anatomo-patologic inițial. Continuarea acestui proces metaplastic v-a duce la extravazare urinară, care la rândul ei v-a duce la apariția spongiofibrozei și îngustarea progresivă a lumenului uretral. Evaluări imunohistochimice ale țesutului spongios asociat stricturilor uretrei anterioare evidențiază o modificare a raportului colagen de tip III către o predominanță a colagenului de tip I. Alte modificări structurale demonstrate sunt cele care implică fibre musculare netede, acestea fiind mult mai reduse în spongiosul asociat stricturilor uretrale. Fibre musculare reduse ca număr au prezentat și o modificare importantă a metabolismului celular în ceea ce privește sinteza de oxid nitric[13].

1.4 Stricturi Uretrale Infecțioase.

Etiologia infecțioasă a stricturilor uretrale este din ce în ce mai controversată în literatura de specialitate în pofida descoperirilor importante în domeniul antibioterapiei. Un grup de cercetare din Brazilia a arătat ca etiologia infecțioasă este explică numai 15.2% din totalitatea cazurilor[14]. Alt grup a pus în evidență că agentul patogen principal este *Neisseria gonorrhoeae*. Acesta induce o uretrită gonococică. Perioada medie de apariție a unei stricturi uretrale post uretrită gonococică este între 18 și 20 de ani. Totodată, grupul a pus subliniat că nu există o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește această etiologie în țările dezvoltate(0.8%), raportat la țările în curs de dezvoltare(1.8%)[15].

Se consideră că în etapele fiziopatologice ale apariției stricturilor uretrale de cauză infecțioasă, cel mai important fenomen este reprezentat de formare de abcese la nivelul glandelor parauretrale Littre. Acestea abcedează parauretral, în grosimea corpului spongios unde inflamația indusă v-a duce la spongiofibroză și apariția stricturilor uretrale. Majoritatea glandelor parauretrale sunt situate la nivel bulbar, un număr mai redus fiind evidențiat la nivelul joncțiunii penoscrotale, cât și la nivelul meatului uretral.

Un alt agent patogen implicat în etiologia infecțioasă a stricturilor uretrale este reprezentat de *Mycobacterium Tuberculosis*, care are o incidență raportată ce variază între 1.9 – 4.5% din totalul cazurilor de tuberculoză urogenitală. Tuberculoza uretrală primară este considerată ca fiind extrem de rară, cu majoritatea cazurilor fiind secundară tuberculozei

prostatice. Poate fi clinic suspectată în cazurile de stricturi lungi, în special asociate cu fistule uretrocutanate și abcese periuretrale sau când tuberculoza prostatică este evidentă[16], [17].

1.5 Stricturi Uretrale Infamatorii

Lichenul scleros este o boală cronică inflamatorie a tegumentelor și mucoaselor ce manifestă o tendință de a se localiza la nivelul tegumentelor ano-genitale. A fost descrisă de Stuhmer în 1928.

Microscopic este caracterizat hiperkeratoza epitelului scuamos, subțierea epidermului, ștergerea sau aplatizarea papilelor dermice prin depunerea de colagen în cantitate mai mare în 1/3 superioară a dermului. Totodată se găsesc și nu număr mult mai mare de limfocite și plasmocite, care infiltrează dermul[18].

În prezent, LS (lichen scleros) este cea mai comună cauză inflamatorie a stricturilor uretrale în țările dezvoltate. Adevărata incidență și prevalență a stricturilor uretrale induse de lichen scleros (LSUSD – lichen sclerosus urethral stricture disease) este necunoscută. Astfel, Palminteri a raportat că 13.4% din pacienții studiați cu stricturi uretrale anterioare sunt secundare lichenului scleros. Totodată, lichenul scleros a fost explicația pentru 48.6% din pacienții care prezentau stricturi uretrale lungi, panuretrale[19]. Astfel, stricturile uretrale secundare lichenului scleros au fost a doua cauză de stricturi uretrale peniene după hipospadias multiplu operat. A fost raportată și o incidență mai mare a lichenului scleros la pacienții cu hipospadias multiplu operat[20].

O serie de studii au încercat să dovedească rolul premalign al lichenului scleros și riscul de apariție a carcinomului scuamos penian, dar lichenul scleros a fost confirmat doar la 28% din 155 de pacienți cu carcinom scuamos penian. Alte studii nu au reușit să identifice această relație de cauzalitate care să susțină rolul premalign al lichenului scleros[21].

Afectarea lichenoidă pornește cu prepuțul și glandul penian, apariția fimozei fiind prima manifestare clinică a acestei boli cronice. Cazurile de lichen scleros sunt foarte rare la pacienții circumcizați la naștere. Aceste elemente sugerează că prepuțul joacă un rol central în fiziopatologia lichenului scleros[22].

Odată cu progresia bolii, afectarea glandului penian se extinde la meatul uretral extern și ulterior la nivelul fosei naviculare. Aceasta evoluție treptată a bolii este progresivă făcându-se din aproape, în aproape. Stricturile uretrale secundare lichenului scleros tind să fie cele mai întinse în ceea ce privește lungimea.

Un studiu a arătat că 91% din biopsii, prelevate din meatul uretral extern, au fost pozitive la pacienții cu aspect clinic de lichen scleros și care pe uretrografia retrogradă se

evidenția strictură panuretrală. Biopsiile bulbare la acest grup de pacienți au fost negative pentru lichen scleros, în pofida aspectului cvasi caracteristic imagistic[23].

Aceste stricturi uretrale bulbare asociate lichenului scleros sunt considerate ca fiind de etiologie iatrogenă, de mulți autori. Există și raportări de pacienți cu lichen scleros, fără afectarea uretrei distale și cu strictură uretrală bulbară[24].

Sindromul Reiter este o altă etiologie inflamatorie rară care poate duce la apariția stricturilor uretrale. Acesta este o formă de artrită reactivă, ce urmează unei infecții enterale sau urogenitale, care afectează cel mai frecvent grupul de pacienți care prezintă antigenul de histocompatibilitate HLA – B27[25]. Cei mai frecvenți agenți patogeni urogenitali implicați în dezvoltarea sindromului Reiter sunt Chlamydia trachomatis și Ureaplasma urealyticum. Triada de diagnostic ce definește clasic sindromul Reiter este formată din : uretrită, artrită și conjunctivită. Aceste manifestări pot fi evidente clinic în grade variabile. Blanita circinată caracterizată prin leziuni muco-cutanate ale glandului, fiind superficiale, cu caracter de ulcer nedureros, este la fel de rar prezentă[26].

1.6 Stricturi Traumatische

Traumatismele se clasifică în funcție de mecanismul de producere, în traumatisme produse prin strivire/decelerare și penetrante. Uretra anterioară este mult mai vulnerabilă la traumatisme produse prin strivire decât traumatismele penetrante. Cel mai frecvent este afectată uretra bulbară proximală, segment al uretrei anterioare. Tipic, mecanismul cel mai frecvent este prin cădere „călare” sau „straddle type injury”. Acest mecanism va duce la un traumatism prin compresie/decelerare al uretrei bulbare proximale, care este imobilă, și se va realiza o strivire a acesteia de oasele pubelui. Acest tip de leziune sunt extrem de rar asociate cu fracturi ale oaselor bazinului, spre deosebire de rupturile uretrei posterioare care sunt frecvent asociate cu fracturile osoase ale pelvisului[7].

Alt mecanism de producere a traumatismelor uretrei anterioare este cel produs prin efect de balama, asociat rupturilor de corp cavernos. Acesta este mult mai rar întâlnit, fiind citat în diferite studii cu frecvențe între 3 și 20%. Mecanismul traumatismelor uretrei anterioare, în special peniene, fie prin forțe de decelerare sau efect de balama(forță de forfecare) aplicate asupra penisului în erecție, ceea ce va duce la ruperea tunicii albuginee a corpului cavernos, cu pierderea rapidă a tumescenței peniene. Dacă leziunea albugineei peniene, implică și corpul spongios al uretrei peniene, atunci se creează premisele apariției unei stricturi uretrale[27].

Traumatismele penetrante ale uretrei anterioare sunt cel mai frecvent produse prin plăgi împușcate sau mai rar prin plăgi înjunghiate sau amputație peniană traumatică. Extrem de rar

aceste tipuri de traumatisme uretrale afectează strict uretra anterioară. Cel mai frecvent ele afectează multiple organe și structuri adiacente[28]–[30].

Traumatismele uretrale pot fi clasificate în funcție de aspectul lor radiologic, în contuzii uretrale, leziuni uretrale incomplete și leziuni complete.

Asemănător cu mecanismele traumatiche ale uretrei anterioare, uretra posterioară este susceptibilă traumatismelor. Astfel, leziunile uretrale posterioare sunt cel mai frecvent asociate fracturilor de bazin. Cel mai frecvent mecanism traumatic al pelvisului este reprezentat de forțe de forfecare ce vor duce la fractura oaselor pelvisului și ruptura uretrei posterioare la nivelul joncțiunii bulbo-membranoase. Incidența acestor leziuni este raportată între 3% - 25%, cu variații în funcție de studiile citate și tipul fracturii pelvine. SIU(Societe Internationale d’Urologie), prin consens al experților face diferența între stricturile uretrei anterioare și leziunile de distragere („distractio defects”) ale uretrei posterioare, rezultate cel mai frecvent în urma fracturilor pelvisului[31].

Leziunile de distragere ale uretrei posterioare (PFUDD), reprezintă o subcategorie a leziunilor uretrale asociate fracturilor pelvine (PFUI).

1.7 Stricturi Uretrale Iatrogene

Stricturile uretrale iatrogene sunt rezultatul unei ischemii uretrale induse în momentul instrumentării sau cateterizării uretrale. Există o creștere importantă a prevalenței acestei etiologii a stricturilor uretrale în țările dezvoltate. Diferiți autori au evidențiat ca stricturile iatrogene sunt diferite în funcție de vârstă. Astfel, rezecția transuretrală a prostatei[32] este considerat ca cea mai frecventă cauză a stricturilor iatrogene la pacienții cu vârstă de peste 50 de ani, iar stricturile uretrale survenite în urma tratamentului chirurgical al hipospadias fiind întâlnite la pacienții mai tineri[33].

Jorgensen a subliniat existența unei corelații între riscul de apariție a unei stricturi uretrale și perioada de timp în care pacientul este cateterizat preoperator, demonstrând o relație de proporționalitate. Posibil ca acest lucru să fie rezultatul unui traumatism mecanic asupra unei mucoase uretrale inflamate. Totodată nu s-au evidențiat corelații statistice semnificative între riscul de apariție al stricturilor uretrale și prezența infecțiilor de tract urinar, a carcinomului prostatic, sau a incongruenței între diametrul uretral și diametrul tecii rezectoscopului[32].

Zheng și colaboratorii au folosit un model in vitro, pentru a demonstra ca stricturile uretrale pot fi rezultatul unei arsuri electrice uretrale, apărută în timpul electrorezecției transuretrale cu instrumentar care nu sunt corespunzător izolate electric[34].

Cateterele uretro-vezicale permanente sunt asociate cu apariția și dezvoltarea unei stricturi uretrale. Mecanismul prin care acestea duc la apariția stricturilor uretrale este reprezentat de presiunea exercitată asupra epiteliului uretral, urmat de necroza acestuia. Totodată, apare și un fenomen inflamator cronic la acest nivel, datorat infecției asociate[35].

Un alt grup populațional aflat la risc pentru a dezvolta stricturi uretrale, este reprezentat de pacienții cu indicație de auto sondaj intermitent curat (CIC – clean intermittent catheterization). Un studiu cu o cohorta de 75 de pacienți, urmăriți pe o perioadă de 7 ani, a identificat că aceștia dezvoltă stricturi uretrale la aproximativ 5 ani de la începutul cateterizării intermitente[36].

Aceste stricturi iatrogene apar cu precădere la nivelul zonelor de fixare uretrală sau a zonelor de îngustare a lumenului uretral, precum joncțiunea bulbo-membranoasă, joncțiunea peno-scrotală și/sau a fosei naviculare. Stricturile post-instrumentare au tendința să fie scurte, majoritar localizate la nivel bulbo-membranos. Spre deosebire de acestea, stricturile post-cateterizare sunt, în general, stricturi lungi, neregulate care se localizează cu precădere la nivelul joncțiunii peno-scrotale[14].

Uretrotomia optică internă este folosită la scară largă ca primă linie terapeutică pentru stricturi uretrale cu lungime scurtă. Rata de recurență a stricturilor uretrale după aplicarea acestei modalități de tratament este aproximativ 37%, în special la pacienții urmăriți pe perioade lungi[37]. Astfel, s-a identificat factori de risc pentru recurența stricturilor uretrale după uretrotomia optică internă, precum lungimea mai mare de 1 cm a stricturii și menținerea cateterului uretro-vezical mai mult de 3 zile postoperator. Sugerând că existența acestor factori de risc care asociază un risc de recidivă important impun, în opinia autorilor, intervențiile chirurgicale reconstructive ale uretrei[37].

Alte studii au confirmat reducerea beneficiilor obținute în urma repetării uretrotomiilor optice interne sau a dilatațiilor uretrale, observându-se reducerea timpului între intervenții[38][39]. Majoritatea autorilor consideră că dilatațiile uretrale sau uretrotomiile interne optice succesive, reprezintă un traumatism repetat al uretrei care va induce un proces cronic de inflamație la nivelul corpului spongios, ce va fi accentuat odată cu extravazarea urinară la nivelul corpului spongios[40].

În contextul etiologiei iatrogene se înscriu și stricturile uretrale rezultate în urma eșecului tardiv al tratamentului chirurgical al hipospadiasului. Dezvoltarea unei stricturi uretrale poate fi tratată fie prin realizarea unei uretrotomii optice interne, cu o rată de recidivă citată de aproximativ 79%. Acest rezultat este interpretabil în relație cu lungimea stricturii, șansa de reușită mai mare cu cât lungimea stricturii este mai mică[33].

Stricturile uretrei posterioare de etiologie iatrogenă pot rezulta în urma tratamentului cancerului de prostată precum și a adenomectomiei transvezicale. Un studiu recent a evidențiat o rată a acestor stenoze uretrale posterioare de aproximativ 5.2%, dar cel mai probabil adevărata valoare a acestei incidențe este mult mai mare. Cele mai multe din aceste stenoze se datorează prostatectomiei radicale, urmat de radioterapia externă și/sau brahiterapia[41].

1.8 Concluzie

Stricturile uretrale reprezintă calea fiziopatologică finală a diferitelor etiologii și mecanisme lezionale uretrale. Cele mai frecvente etiologii citate în literatură sunt cele iatrogene și cele traumatice, iar cele post-infecțioase au o incidență semnificativ mai redusă. Boli inflamatorii cronice care afectează uretra, precum lichenul scleros, au o incidență care aparent este în continua creștere și reprezintă și un factor de dificultate în mod particular pentru urologul reconstructiv.

Înțelegerea acestor mecanisme fiziopatologice din spatele diferiților factori etiologici ai stricturilor uretrale ajută la alegerea celei mai bune variante terapeutice.

Ipoteza de lucru și obiective generale.

2.1 Introducere.

Stricturile uretrale, atât anterioare cât și cele posterioare, reprezintă o patologie complexă cu un impact puternic asupra calității vieții și a stării generale de sănătate, fiind cunoscute încă din timpuri antice. Prima mențiune a acestei patologii aparține lui Sushruta și se regăsește în Ayurved, unde descrie dilatația stricturilor uretrale folosind stof lubrifiat cu ghee (unt clarificat)[42]. Este cunoscut despre Epicur, marele filozof al Greciei antice, că s-a sinucis în momentul în care nu a mai reușit să își dilate stricturile uretrale. Acest gest este unul extrem, dar care pune în evidență impactul puternic pe care stricturile uretrale îl au asupra calității vieții celor afectați.

Cu toate că patologia stricturilor uretrale este cunoscută încă din antichitate, tratamentul lor, într-o manieră eficientă, a înregistrat progrese doar în anul 1894, când Kirill Mikhailovich Sapezhko, din Chernigov, Ucraina, a folosit pentru prima dată greafă de mucoasă bucală pentru a augmenta o strictură de uretră bulbară la un ofițer de cavalerie[43]. Sapezhko un pioner în chirurgia uretrei, cu o convingere fermă a faptului că transpoziția țesuturilor este viitorul chirurgiei uretrale reconstructive, dar convingerea lui avea să aștepte încă 102 ani până la reintroducerea principiului chirurgical introdus de el. Astfel, doar din anul 1996 când McAninch și Barbagli au reintrodus principiul chirurgical al transpoziției de țesuturilor în chirurgia reconstructivă uretrală[44][45]. Până la acest moment, de la jumătatea secolului XX, chirurgia reconstructivă uretrală a fost dominată de procedee în doi timpi chirurgicali folosind lambouri cutanate peniene și scrotale, perineale. Acest curent a suferit modificări progresive, lente, odată cu descrierea unor procedee chirurgicale de uretroplastii într-un singur timp operator folosind lambouri cutanate[46]–[48]. Din anul 1992 a început progresiv, schimbarea paradigmei tratamentului stricturilor uretrale cu virarea predominant către folosirea grefelor de mucoasă bucală recoltate din obraz, buza inferioară sau sublingual[49].

Din 1992 până în prezent, uretroplastiile cu greafă de mucoasă bucală au înregistrat o creștere exponențială, ajungând să reprezinte standardul de tratament pentru stricturile uretrale recidivante, cu recomandări importante emise de organizații profesionale urologice importante la nivel internațional precum Asociația Americană de Urologie și Societatea Internațională de Urologie[50][51].

În România patologia stricturilor uretrale este preponderent abordată prin tehnici minim invazive de tipul uretrotomiei optice interne și a dilatațiilor uretrale, cel mai frecvent în mod seriat, ceea ce contravine recomandărilor internaționale. Acest fapt se întâmpla cel mai probabil

datorită lipsei de expertiză chirurgicală, chirurgia reconstructivă necesitând o curba de învățare lungă.

2.2 Ipoteza de lucru.

Ipoteza de lucru a cercetării de față are la bază evidențierea superiorității chirurgiei reconstructive uretrale față de chirurgia uretrală minim invazivă sau a dilatațiilor uretrale, fie ele forțate sau progresive, precum și impactul repetării acestor acte chirurgicale asupra rezultatului chirurgiei reconstructive ulterioare.

O altă ipoteză a cercetării este legată de randamentul tehnicilor de uretroplastie, fie ele cu lambouri fascio-cutanate sau grefă de mucoasă bucală, în ceea ce privește rezultatul funcțional la distanță, în literatura de specialitate nefiind foarte multe referințe.

Recomandările internaționale ale societăților menționate anterior, implică realizarea unei explorări endoscopice la 1 an după uretroplastie, ca modalitate de urmărire a rezultatelor. Lucrarea de față încearcă să demonstreze că urmărirea postoperatorie a acestor pacienți poate fi realizată prin modalități non invazive de tipul debitmetriei urinare, a chestionarelor de standardizare a simptomatologiei și cele de evaluare a calității vieții.

Chirurgia reconstructivă a uretrei are ca valență primară îmbunătățirea calității vieții și prevenirea apariției complicațiilor de tip obstructiv asociate cu evoluția îndelungată a patologiei rămasă netratată. Astfel, lucrarea de față își propune să evalueze diferența de percepție a noțiunii de succes chirurgical, cea pe care o percepe chirurgul urolog și cea percepe pacientul, prin evaluarea obiectivă a calității vieții acestora.

Datele de literatură în ceea ce privește epidemiologia și etiologia stricturilor uretrale în România sunt practic absente, această patologie fiind tratată cu o importanță mult redusă față de cea cuvenită. Astfel, lucrarea de față urmărește și elemente de epidemiologie și etiologie în aceasta populație.

Planificarea chirurgicală se realizează în urma obținerii unei uretrografii retrograde și a unei cisto-uretrografii micționale pentru o caracterizare și stadializare completă a leziunii uretrale. Astfel, în toate cazurile înrolate s-a realizat uretrografie retrogradă și s-a folosit scorul USS pentru a clasifica gradul de dificultate și eventuala lui corelare cu rezultatul funcțional la sfârșitul perioadei de urmărire.

Astfel, unul din obiective a fost aprecierea lungimii stricturii uretrale, măsurate pe uretrografia retrogradă, raportat la standardul de aur, acela de măsurare a stricturii intra operator.

Ca orice tehnică chirurgicală este asociată cu potențiale complicații post operatorii, atât imediate cât și la distanță. Prin urmare, urmărirea prospectivă a pacienților incluși a permis evaluare complicațiilor imediate și la distanță de momentul operator.

2.3 Obiectivele generale.

Obiectivele generale ale lucrării de față reies din ipotezele de lucru menționate anterior, acestea fiind obținute în urma realizării unui studiu prospectiv pe un lot de pacienți diagnosticați cu stricturi uretrale și indicație de uretroplastie.

În urma colectării informațiilor preoperator cât și a celor postoperatorii la 3 luni, 6 luni și 1 an de urmărire, lucrarea de față are ca obiective de cercetare de a demonstra eficiența uretroplastiilor ca modalitate de tratament definitiv a stricturilor uretrale.

Un alt obiectiv este reprezentat de acela de a obține un algoritm general valabil de selecție a tehnicii chirurgicale adecvate, astfel încât să se obțină un rezultat optim funcțional al tratamentului.

În baza rezultatului obținut la investigațiile preoperatorii precum uroflowmetria și uretrografia retrogradă și cisto-uretrografia anterogradă, precum și a elementelor anamnestice importante identificate, să putem cuantifica o concordanță a scorului USS aplicat preoperator, raportat la scorul obținut intraoperator ca standard de aur în ceea ce privește riscul de recidivă ulterioară.

Evidențierea elementelor epidemiologice și etiologice ce influențează stricturile uretrale, prin urmărirea lor prospectivă în lotul populațional studiat.

Un obiectiv distinct al cercetării este acela de proba sau infirma, diferența de percepție a succesului chirurgical într-o manieră obiectivă.

Demonstrarea faptului că urmărirea postoperatorie poate fi realizat eficient, non-invaziv, fără a supune pacientul la investigații invazive. Totodată voi tenta să demonstrez că modalitatea de urmărire non-invazivă poate fi folosită și ca modalitate de screening pentru folosirea modalităților de urmărire invazive și voi încerca sa delimitez un algoritm de procedură în acest sens.

Metodologia generală a cercetării.

În ceea ce privește metodologia cercetării pentru a demonstra sau infirma obiective de cercetare, am ales realizarea unui studiu prospectiv, longitudinal, pe un lot de pacienți cu stricturi uretrale ce respectă criteriile de includere următoare:

- Pacienți cu simptomatologie urinară joasă de tip obstructiv.
- Pacienți cu uroflowmetrie înalt sugestivă pentru strictură uretrală.
- Pacienți la care se confirmă diagnosticul de strictura uretrală prin realizarea unei uretrografii retrograde și cisto-uretrografie anterogradă.
- Pacienți care cel puțin o tentativă de tratament endoscopic pentru cei care sunt identificați cu stricturi uretrale bulbare.
- Pacienți cu strictură uretrală peniană dovedită radiologic, cu efect obstructiv, cu sau fără istoric de intervenții chirurgicale endoscopice sau dilatații uretrale.

Astfel, cercetarea s-a realizat pe un lot de 137 de pacienți de sex masculin, care respectă criteriile de includere și care au consimțit protocolului de urmărire explicat. Înrolarea în studiu s-a realizat preoperator, moment în care s-au administrat chestionare precum IPSS, IIEF 5, în încercarea de a stadializa și cuantifica cât mai obiectiv posibil simptomatologia relatată.

Totodată, la acest moment s-au obținut o uroflowmetrie preoperatorie înalt sugestivă pentru diagnosticul de strictura uretrală, s-a apreciat volumul urinar postmicțional prin ecografie trans-abdominală, s-au notat elemente clinice pe fișa de urmărire a pacientului (Anexa 1).

Toți pacienții au fost investigați prin uretrografie retrogradă (minimum radiologic realizat la pacienții care din diferite motive nu au beneficiat și de clișeu anterograd) cât și cisto-uretrografia anterogradă. Pe rezultatul radiologic obținut s-au făcut și notat, măsurători referitoare la lungimea stricturii uretrale, segmentele anatomice afectate. Împreună cu elemente clinice am aplicat scorul USS preoperator, rezultatul fiind notat de asemenea în fișa de urmărire a pacientului (Anexa 1).

Pe fișa de urmărire a pacienților s-au notat și elemente intraoperatorii obiective precum lungimea stricturii uretrale, localizarea anatomică, tehnica chirurgicală folosită, fie cu lambou fascio-cutanat sau grefă de mucoasă bucală, cu dimensiunile în lungime și lățime.

Pacienții au primit instrucțiuni clare în ceea ce privește orarul monitorizării postoperatorii prin protocolul non-invaziv explicat. Astfel, aceștia au fost instruiți să se prezinte la controalele planificate de 3 luni, 6 luni și 1 an de zile postoperator. Evaluarea non-invazivă la aceste controale a presupus realizarea unui examen clinic, aplicarea chestionarelor IPSS și

IIEF 5, realizarea uroflowmetriei și măsurarea volumului urinar postmicțional prin ecografie trans abdominală suprapubiană.

3.1 Înregistrarea și prelucrarea datelor.

Înregistrarea datelor a fost realizată, atât preoperator, cât și pe parcursul urmăririi prin completarea rubricilor din Anexa 1 și a chestionarelor standardizate. După completarea datelor colectate de la pacienții înrolați și care au terminat perioada de urmărire, acestea au fost transcrise și codificate folosind IBM SPSS Statistics v 27. Prelucrarea datelor din punct de vedere statistic s-a realizat cu același program de prelucrare statistică.

Metodele generale statistice utilizate în acest capitol sunt reprezentate de teste t-student în pereche, independent sau simplu, corelații ale variabilelor realizate prin teste bivariate, funcții de analiză a varianței de tipul ANOVA, precum și regresii liniare și multiliniare.

În cele ce urmează, voi prezenta rezultatele analizei statistice realizată pe baza bazei de date obținută prin metodologia menționată anterior.

Rezultate

4.1 Studiul 1 – Caracterizarea clinică, epidemiologică și etiologică a pacienților ce necesită chirurgie uretrală reconstructivă.

4.1.1 Introducere

Astfel, există studii ce evidențiază greutatea corporală, tradusă prin indicii de masă corporală și vârsta ca fiind factori de risc ce poate complica sau duce la apariția lichenului scleros genital[52][53].

4.1.2 Material și metodă

Am înrolat 137 de pacienți cu stricturi uretrale anterior tratate prin modalități minim invazive, sau cu etiologie traumatică ce au necesitat derivație urinară suprapubiană prin cistostomie.

S-au înregistrat variabile precum vârsta, greutatea, înălțimea, elemente anamnestice precum motivele prezentării, antecedentele personale patologice, elementele examenului clinic sugestive pentru lichen scleros ale organelor genitale, precum și numărul de intervenții endoscopice anterioare pentru stricturi uretrale.

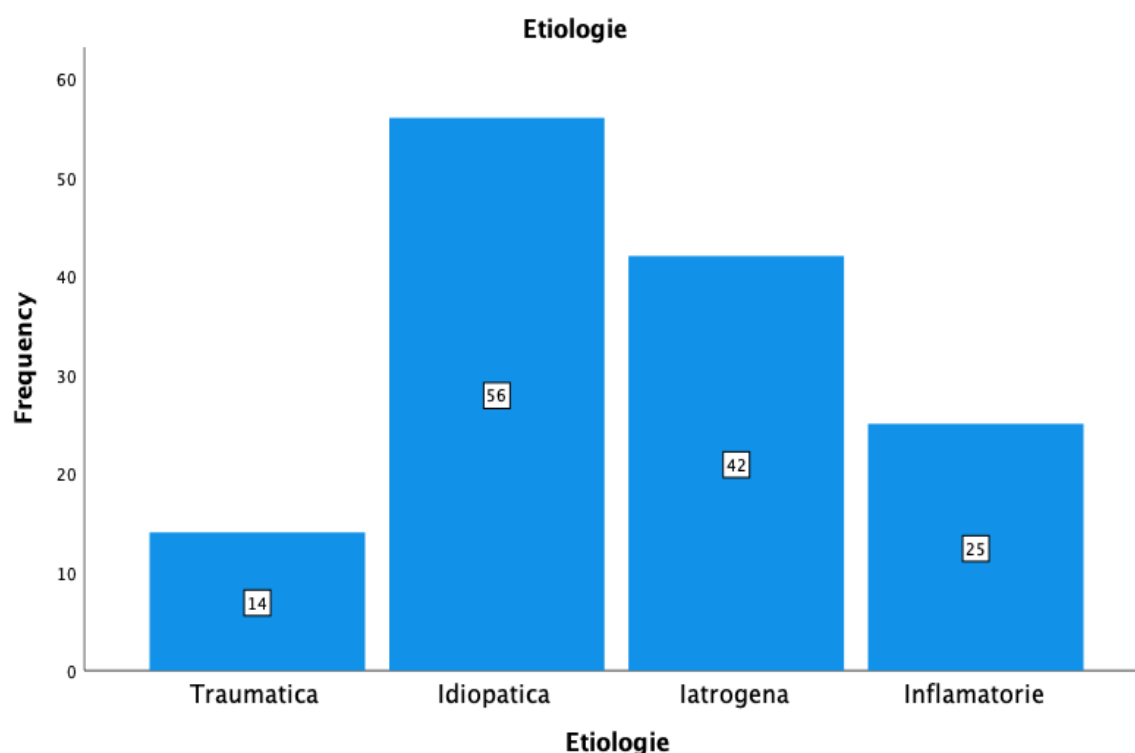
4.1.3 Rezultate

Au fost înrolați 137 de pacienți cu stricturi uretrale pentru tratament chirurgical reconstructiv uretral care au fost supuși metodologiei de cercetare generală.

Tabel 7.1. Statistică descriptivă ce evidențiază parametrii studiați cu valorile minime, maxime și valoarea medie, precum și deviația standard a celor 137 de pacienți.

Statistică descriptivă					
	N	Minimum	Maximum	Media	Deviația standard
Vârsta	137	18,00	79,00	48,62	15,31
Greutate	137	58,00	134,00	91,81	18,74
Înălțimea	137	1,62	1,90	1,77	0,06
IMC	137	17,44	42,59	29,25	5,94

Statistica descriptivă, evidențiată în Tabelul 7.1, arată o populație cu vârstă medie de $48,62 \pm 15,31$ ani, cu un minim de 18 ani și un maxim de 79 ani la momentul înrolării în studiu. Greutatea medie de $91,81 \pm 18,74$ kilograme cu un minim de 58 de kilograme și un maxim de 134 kg. Înălțimea medie a bărbaților studiați a fost de $1,77 \pm 0,06$ m, astfel rezultă un indice de masă corporală (IMC) mediu de $29,25 \text{ kg/m}^2$.



Graficul 7.3. Reprezentare grafică a etiologiei stricturilor uretrale considerate, rezultat în urma anamnezei și a examenului clinic.

Graficul 7.3 prezintă, în valoare absolută, etiologia stricturilor uretrale rezultate în urma anamnezei și a examenului clinic general și cel al organelor genitale externe. Această stratificare etiologică este ulterior importantă în calcularea scorului USS (Urethral Stricture Score), influențează alegerea procedurii chirurgicale și rata de succes chirurgical.

Astfel, în populația studiată, se regăsesc 14 cazuri de stricturi uretrale cu etiologie posttraumatică, fie asociate cu fracturi ale pelvisului osos, traumatisme prin cădere „călare” – straddle injury, sau prin leziuni penetrante ale perineului cu afectarea uretrală. Se observă în 56 de cazuri nu se poate identifica un factor etiologic pentru dezvoltarea stricturilor uretrale, iar în 42 de cazuri etiologia este atribuită unui act medical anterior efectuat.

Lichenul scleros este o patologie dermatologică cu posibil substrat autoimun, care are ca factori de risc pentru apariție sau evoluție nefavorabilă indicele de masă corporală și vârsta. Astfel, în introducerea studiului am menționat două ipoteze de cercetare din cadrul lui referitor la relația dintre vârstă și lichenul scleros, precum și relația dintre indicele de masă corporală și lichenul scleros genital, aceste două relații fiind importante în procesul decizional al tratamentului reconstructiv.

Prima ipoteză supusă cercetării este cea referitoare la relația dintre vârstă și lichenul scleros, astfel, vom analiza informațiile obținute prin aplicarea testului T Independent pentru a observa dacă prezența modificărilor de lichen scleros genital se corelează statistic semnificativ cu vârsta medie și vom încerca să determinăm importanța acestui efect.

Rezultatul testului Lavene's este $F=7,10$, $p=0,009$ ceea ce înseamnă că varianțele celor două grupuri nu sunt egale. Acest lucru va evidenția un rezultat al testului t independent de $t(37,39) = 2,89$, $p=0,006$, prezentând semnificație statistică semnificativă a asocierii între lichen scleros și vârsta pacienților. Semnificația statistică mare a testului este interpretată prin coeficientul Cohen's $d = 0,527$, având un interval de confidență cuprins între $0,019 - 1,033$. Acest coeficient al efectului semnificației statistice este unul de putere medie, estimând corect relația între vârstă și lichen scleros în aproximativ 69% din cazurile date în populația studiată.

A doua ipoteză este cea a relației între indicele de masă corporală și prezența lichenului scleros genital, ipoteza fiind că lichenul scleros genital este mai prevalent la pacienții cu stricturi uretrale și indice de masă corporală mai mare. Astfel, s-a realizat testul t independent, iar rezultatele sunt regăsite în tabelele de mai jos.

Numărul de cazuri este 18 pentru cei cu lichen scleros și 98 pentru cei cu aspect normal, iar valorile medii ale indicelui de masă corporală sunt asemănătoare.

Prin aplicarea testului t independent de comparare a mediilor indicelui de masă corporală a celor două subgrupuri populaționale studiate reiese că testul Lavene's pentru

egalitatea varianței are o valoare de $F = 0,28$, $p = 0,594$ ceea ce înseamnă ca varianțele celor două subgrupuri sunt asemănătoare, astfel vom realiza testul făcând presupunția că varianțele sunt egale. Prin aplicarea testului t independent obținem $t(114)=0,16$, $p=0,869$, iar aceste valori obținute nu sunt semnificativ statistic. Astfel putem concluziona că nu există o diferență statistică semnificativă în ceea ce privește indicele de masă corporală al pacienților cu aspect clinic normal și a celor cu aspect înalt sugestiv pentru lichen scleros genital. Efectul în populația studiată, exprimat prin coeficientul Cohen's $d = 0,042$ este unul extrem de scăzut.

4.1.3 Discuții

Informațiile anamnestice și examenul clinic general și al organelor genitale, în special al penisului, sunt surse importante de informații referitoare la etiologia stricturii care are o valoare importantă atât în procesul decizional general, cât și în cel al selectării tehnicii chirurgicale. Aceste informații putând duce la crearea unui algoritm decizional în ceea ce privește modalitatea chirurgicală optimă care trebuie selectată.

Prima ipoteză testată este aceea a existenței relației dintre vârstă și elementele examenului clinic sugestive pentru lichen scleros al organelor genitale ca posibilă cauză etiologică.

Testul t independent a evidențiat ca există un efect statistic semnificativ al vârstei asupra lichenului scleros în populația studiată, rezultatele fiind menționate anterior. Totodată, studierea relației între obezitate și prezența lichenului scleros a evidențiat că nu există diferențe statistic semnificative, obezitatea ne fiind mai frecvent asociată cu prezența lichenului scleros al organelor genitale.

4.1.4 Concluzii

Din cele menționate anterior se dovedește că pacienții cu stricturi uretrale reprezintă un grup populațional al cărui istoric chirurgical este în general bogat, iar aceste experiențe chirurgicale pot altera percepția simptomelor pe care ei le raportează la momentul internării, neputând să perceapă totalitatea manifestărilor clinice.

Vârsta și greutatea corporală sunt elemente care împreună cu antecedentele personale patologice, precum lichenul scleros al organelor genitale externe, pot avea un impact important asupra diagnosticului și al managementului. Există o relație directă și semnificativ statistică, între vârstă și lichenul scleros în populația studiată, rezultând că prezența lichenului scleros la pacienții cu stricturi uretrale v-a impune considerații speciale în ceea ce privește managementul acestora.

4.2 Studiul 2 – Cuantificarea preoperatorie și stabilirea parametrilor bazali.

4.2.1 Introducere

Pentru a putea urmări rezultatele post chirurgie reconstructivă uretrală este necesară stabilirea unei linii de bază a populației incluse în studiu, iar acest lucru s-a realizat prin caracterizarea ei folosind chestionare standardizate de evaluare a simptomatologiei, a calității vieții, precum și stabilirea unei linii de bază în ceea ce privește diagnosticul și stadializarea actuală a stricturilor uretrale. Acest lucru s-a realizat prin obținerea unei uretrografii retrograde și a unui clișeu micțional, uroflowmetrie și măsurarea reziduiului vezical postmicțional.

4.2.2 Material și metodă

Pentru realizarea obiectivelor menționate, am realizat un studiu prospectiv pe toți cei 137 de pacienți înrolați, care au terminat perioada de urmărire minimă de un an.

Linia de bază a fost realizată prin aplicarea protocolului general care impune obținerea în preoperator a chestionarelor de standardizare a simptomatologiei și a calității vieții (IPSS, IPSS-QoL, IIEF 5), obținerea unui aspect funcțional al actului micțional prin realizarea unei debitmetrii urinare și a unui reziduu vezical postmicțional, precum și caracterizarea anatomică și morfologică a stricturilor uretrale prin uretrografie retrogradă.

Aprecierea dificultății chirurgicale asociate cu o anumită tehnică a fost făcută în mod subiectiv prin atribuirea unui scor cuprins între 1 și 5, în care 1 reprezintă uretroplastia cu greafă de mucoasă bucală fixată ventral, scorul 2 a fost atribuit tehnicilor ce folosesc lambouri fascio-cutanate, 3 a fost atribuit procedeelor în etape succesive cu sau fără folosirea grefelor, scorul 4 fiind atribuit tehnicilor de uretroplastie cu greafă de mucoasă bucală inserată dorsal, iar scorul 5 fiind atribuit uretroplastiei excizionale și anastomozei termino-terminală. Scorul 1 fiind considerat cel mai mic scor de dificultate, iar scorul 5 cel mai complex.

4.2.3 Rezultate

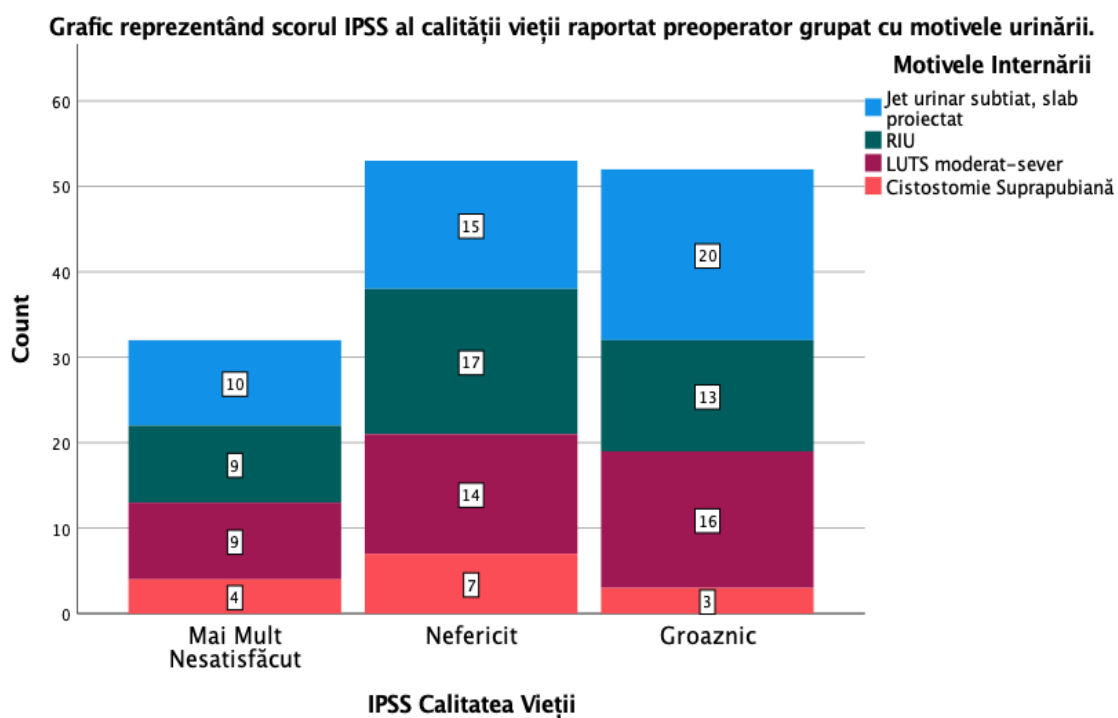
Prezentarea rezultatelor obținute prin aplicarea chestionarelor IPSS și IIEF 5 în context preoperator va începe cu statistica descriptivă a acestora, regăsită pe larg în Tabelul 9. Trebuie precizat că 21 de pacienți au fost excluși din analiza statistică descriptivă, deoarece aceștia, fie nu au activitate sexuală regulată sau prezintă disfuncție erectilă severă. Analiza acestor cazuri v-a fi reluată ulterior.

Astfel, observăm că preoperator se identifică o valoare medie a IPSS de 16,98 puncte cu o deviație standard de 4,1 puncte, valoarea mediană fiind reprezentată de scorul de 16 puncte. Astfel observăm ca majoritar lotul studiat, poate fi clasificat ca intensitate moderată a simptomelor urinare joase asociate. Observă un IPSS cu un minim de 9 și un maxim 28 de

puncte. Skewness si kurtosis au fost calculate pentru a evidenția că variabilele studiate respectă prezumpțiile statistice asumate de majoritatea testelor, fiind sugestive pentru distribuții majoritar normale.

În ceea ce privește analiza scorului IIEF 5 în populația studiată, variabilă folosită ca „marker” de calitate a vieții, se observă o valoare medie de 14,64 de puncte obținute, rezultând că populația studiată prezintă, în medie, un grad de disfuncție erectilă moderată. Valoarea mediană a grupului este de 18 cu un minim de 7 și o valoare maximă de 25.

Scorul IPSS al calității vieții pacienților a fost evaluat separat ca indicator al percepției subiective a acestora asupra patologiei lor urologice. În reprezentarea grafică de mai jos se observă că majoritatea pacienților au răspuns la această întrebare ca fiind nefericiți sau groaznic, echivalând cu un scor numeric de 5 sau 6.



Graficul 7.8. Reprezentare grafică a scorului IPSS al calității vieții raportat la motivele internării pacienților.

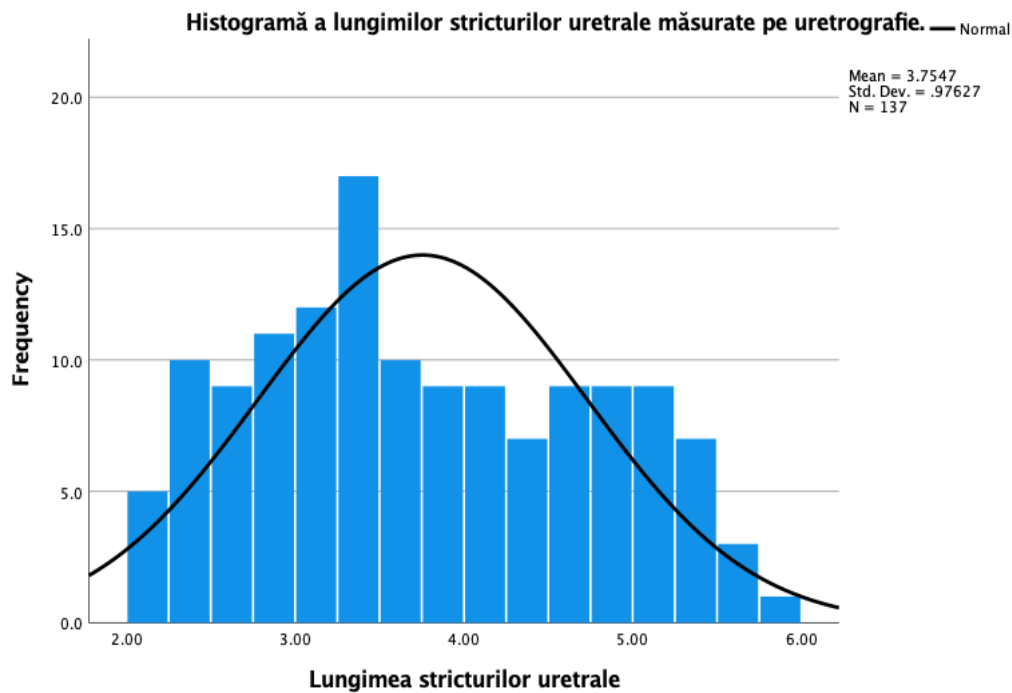
Analizând graficul de mai sus, observăm ca există o tendință a pacienților de a raporta un scor de calitate a vieții mai mare, cu cât numărul de proceduri endoscopice sau minim invazive realizate anterior a fost mai mare. Din această observație voi formula ipoteza conform căreia, scorul de calitate a vieții este mai mare cu cât numărul de intervenții chirurgicale anterioare este mai mare. Pentru a cerceta această relație statistică presupusă voi realiza un test statistic non-parametric de tipul Kurskal-Wallis, al cărui rezultat este observabil în graficul de mai jos.

Rezultatului Kruskal-Wallis este negativ cu $H(3)=3.33$, $p=0,343$, ceea ce înseamnă ca ipoteza nulă este validă și prin urmare nu există o relație directă între raportarea unui scor de calitate a vieții mai mare și numărul de intervenții minime endoscopice anterior realizate.

Tabel 7.8. Sinteza statisticii descriptive a cazurilor studiate din punct de vedere al statusului funcțional prin analiza fluxului maxim, a timpului micțional efectiv, și a volumului rezidual micțional.

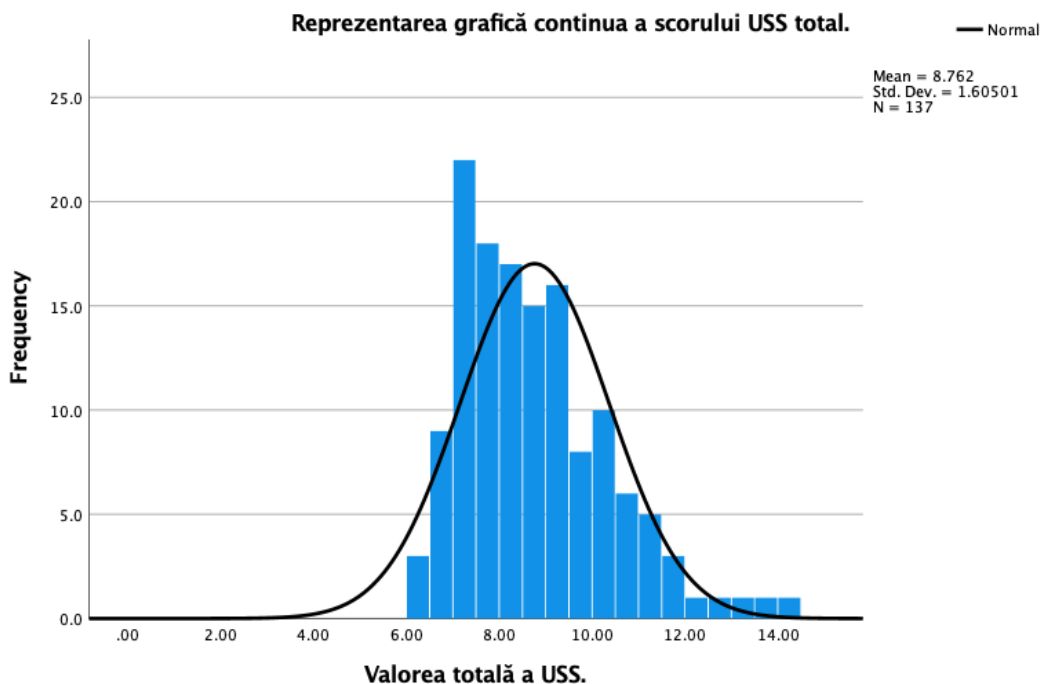
		Qmax Preoperator	Timp Micțional Preoperator	Volum Rezidual Postmicțional
N	Valid	123	123	123
	Missing	14	14	14
Media		4,48	164,44	106,13
Mediană		4,36	163	111,90
Deviația Standard		1,73	43,46	42,12
Skewness		0,24	0,05	0,80
Kurtosis		-0,84	-1,06	1,66
Minimum		1,50	90	0
Maximum		7,9	240	251

În tabelul de mai sus este caracterizat lotul studiat din punct de vedere al statusului funcțional al micțiunii, prin analiza debitului urinar maxim, a timpului micțional efectiv precum și cel al rezidiului vezical micțional. Astfel se observă că fluxul maxim mediu în lotul studiat este de 4,48 ml/s cu un minim de 1,5 ml/s și un maxim de 7,9 ml/s. Timpul micțional efectiv mediu este de 164,44 s fiind mult crescut, iar minimum este 90 s.



Graficul 7.15. Reprezentarea grafică continuă a lungimii măsurate pe uretrografia retrogradă și distribuția lor normală, care prezintă ușoare devieri pe verticală.

Se observă ca valoare medie a stricturilor uretrale este 3,75 cm cu o deviație standard de 0,97 cm, iar dimensiunea minimă este de 2,01 cm și cea maximă de 5,81 cm. Kurtosis a fost calculat datorită acestei distribuții care pare că nu respectă normalitatea, iar valoarea lui este de -1,08. Majoritatea testelor statistice făcând asumția unui kurtosis < 10.



Graficul 7.16. Reprezentarea grafică continuă a rezultatului scorului USS total în urma aplicării acestuia pe uretrografia retrogradă.

Valoarea totală a scorului USS are rolul de a prezice dificultatea intervenției chirurgicale propuse. Astfel, pe lotul studiat vom obține un scor USS aplicat pe uretrografie a cărui valoare medie este de 8,76 de puncte și o deviație standard de 1,6 puncte.

Această aplicare a scorului USS pe uretrografie o vom testa prin comparația cu aplicarea intraoperatorie a acestui scor așa cum este el descris, pentru a evidenția relația de corelație.

Una din ipoteze studiului a fost aceea de evidențierea capacității scorului USS total aplicat radiologic de a estima complexitatea intervenției chirurgicale, astfel ipoteza nulă este aceea că scorul USS obținut radiologic nu este corelat cu dificultatea intervenției chirurgicale. În acest sens, am realizat o corelație statistică bivariată și am obținut un indice de corelație Pearson's $R = 0,536$, $p < 0,001$. Studiind relația mai departe prin aplicarea unui test de tipul analiza varianței (One-Way ANOVA) am obținut $F(4)=22,63$ cu un $p < 0,001$. Aceste teste evidențiază faptul că ipoteza nulă este falsă și vom accepta ipoteza alternativă, respectiv se dovedește că scorul USS aplicat radiologic are o valoare prognostică asupra complexității tehnicii chirurgicale propuse.

4.2.4 Discuții

În conformitate cu metodologia generală de cercetare, dar și cu cea specifică acestui studiu, am încercat să obțin o caracterizare de bază preoperatorie, realizată minim invaziv și cât mai obiectivă, pentru a fi folosită ca termen de comparație la vizitele de urmărire.

Astfel, aplicarea chestionarului IPSS are rolul de a standardiza simptomatologia raportată de pacienți la înrolare precum și a aprecia calitatea vieții percepută de aceștia. Scorul IIEF 5 sau SHIM, are rolul de a evalua și standardiza funcția sexuală a bărbaților din lotul studiat, astfel încât să permită cercetarea uneia din ipotezele de cercetare primare, aceea că funcția sexuală nu este influențată de chirurgia reconstructivă urologică.

Caracterizarea stricturilor confirmate pe uretrografie folosind criteriile scorului USS, oferă posibilitatea aprecierii dificultății chirurgicale și contribuie la realizarea unui plan chirurgical prin selecția tehnicii chirurgicale potrivite. Astfel, am demonstrat că scorul USS total aplicat pe explorările radiologice, se corelează statistic semnificativ în populația studiată prin aplicarea testului ANOVA, acesta evidențiind o valoare $F=22,63$, $p < 0.001$.

Această modalitate de aplicare și folosire a scorului USS, prin aplicarea pe rezultatele radiologice și faptul că acest scor poate fi corelat statistic cu dificultatea atribuită tehnicii chirurgicale propuse este o modalitate inovativă de folosire și predicție.

4.2.5 Concluzii.

Scopul major al acestui studiu este acela de a prezenta informațiile care vor reprezenta termenul de comparație al rezultatelor postoperatorii în populația studiată, iar pentru a putea realiza o comparație cât mai corectă am standardizat simptomatologia folosind chestionarul IPSS, iar evaluarea calității vieții pacienților a fost standardizată prin întrebarea cu acest scop asociată chestionarului IPSS și chestionarul IIEF 5.

O a doua concluzie în ceea ce privește scorul USS total obținut radiologic, este legată de valoarea acestui scor în anticiparea dificultății intervenției chirurgicale. După ce am atribuit fiecărei tehnici chirurgicale utilizate un scor de dificultate, subiectiv, am testat ipoteza care nulă care spune că scorul USS radiologic nu poate prezice complexitatea intervenției. Astfel, am aplicat un test Pearson's R și o analiză statistică a varianței, care a fost înalt semnificativ statistică, ceea ce înseamnă ca respingem ipoteza nulă și vom accepta ipoteza conform căreia scorul USS aplicat radiologic poate prezice dificultatea intervenției chirurgicale.

4.3 Studiul 3 – Analiza variabilelor intraoperatorii și a tehnicilor chirurgicale folosite în chirurgia reconstructivă.

4.3.1 Introducere.

Există foarte multe variații în ceea ce privește raportarea caracteristicilor stricturilor uretrale și a elementelor ce țin de tehnica chirurgicală. Prin urmare, această heterogenitate a raportărilor rezultatelor duce la o identificare dificilă și comparare a elementelor comune, iar în aceste condiții meta analizele devin practic imposibil de realizat datorită lipsei de omogenitate în ceea ce privește variabilele studiate în diferite studii.

4.3.2 Material și metodă.

Pentru demonstrarea obiectivelor generale și specifice ale studiului, am realizat un studiu prospectiv pe lotul general de pacienți care la momentul intervenției chirurgicale aveau diagnosticul clinic, funcțional și radiologic de strictură uretrală ce necesită tratament prin tehnici de chirurgie reconstructivă.

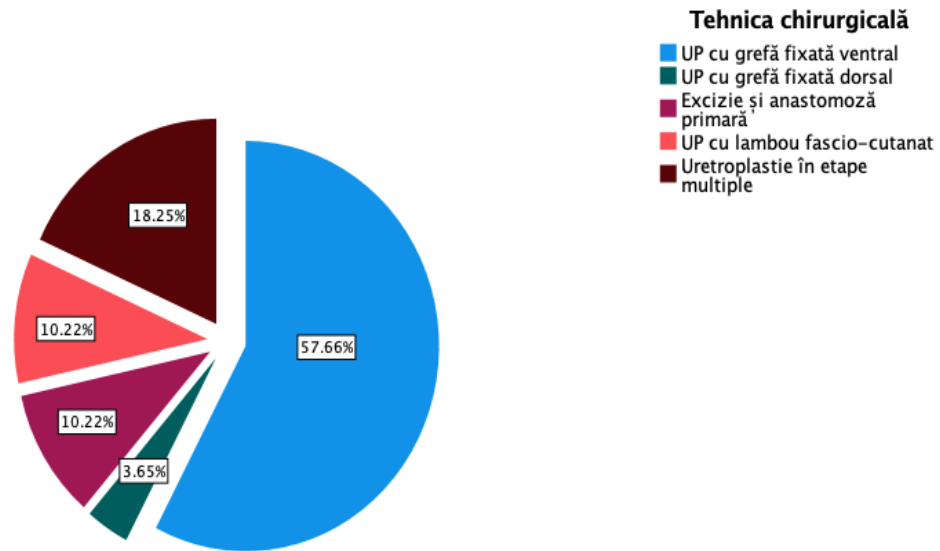
Astfel pe lotul total de 137 de pacienți, înrolați și urmăriți prospectiv, la momentul intervenției chirurgicale am notat elemente intraoperatorii identificate, iar în încercarea de standardizare acestea au fost raportate conform criteriilor scorului USS. Astfel am identificat etiologia stricturilor uretrale, numărul acestora, lungimea lor, patența lumenului și localizarea lor.

4.3.3 Rezultate.

Prezentarea rezultatelor o voi aborda prin prezentarea principalelor tehnici chirurgicale folosite în cele 137 de cazuri studiate. Prin urmare vom observa în graficul de mai jos că

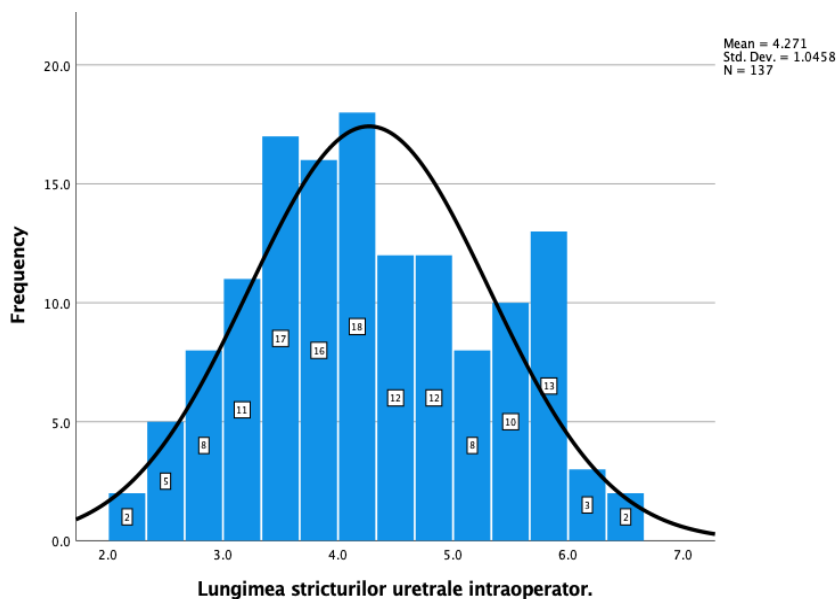
principala tehnică chirurgicală folosită este cea a uretroplastie cu grefă de mucoasă bucală fixată ventral într-o proporție de 57,66% din cazuri. Restul tehnicilor practicate s-au impus în mai puține cazuri, după cum este observabil în graficul de mai jos.

Distribuția lotului în funcție de tehnica chirurgicală folosită intraoperator.



Graficul 7.19. Reprezentare grafică a principalelor tipuri chirurgicale realizate pe lotul studiat.

Lungimea stricturilor uretrale fiind un parametru continuu voi prezenta și statistica descriptivă asupra rezultatelor lui pentru o mai bună caracterizare a populației studiate din această perspectivă, cât și pentru a testa prezumțiile statistice de distribuție normală.



Graficul 7.26. Histogramă cu distribuția populației studiate în funcție de lungimea stricturilor uretrale măsurate intraoperator, precum și curba distribuției normale.

În histograma de mai sus este evidențiată distribuția lotului studiat în funcție de lungimea măsurată intraoperator a stricturilor uretrale și curba de distribuție normală. Se observă că în mare această curbă este respectată, dar se impune calcularea kurtosis-ului și a skewness pentru o caracterizare mai exactă a respectării criteriilor de distribuție normală.

Din rezultatul testul t în pereche observăm că diferența observată între cele două medii în timpul realizării statisticii descriptive este una ne semnificativă. Pentru clarificare am testat ipoteza nulă conform căreia nu există o corelație statistică între valoarea determinată radiologic și cea determinată prin măsurare directă a leziunii. Rezultatul obținut $t(136)=19,15$, $p<0,001$ este un test înalt semnificativ statistic care dovedește că ipoteza nulă este falsă și prin urmare vom accepta ipoteza alternativă formulată inițial.

Aplicarea testului de corelație ne oferă o caracterizare mai robustă din punct de vedere statistic, al cărui rezultat este înalt semnificativ statistic cu coeficient de corelație Pearson's $R=0,954$, $p<0,001$ și un interval de confidență 95% $IC=(0,93 - 0,96)$. Acest lucru semnifică că relația studiată este corectă în 95,4% din cazuri. În alte cuvinte măsurarea radiologică a lungimii stricturii uretrale este corectă în 95,4% din cazuri cu asumarea erorilor de măsurare, atât radiologică cât și intraoperatorie.

În lumina rezultatelor statistice prezentate referitor la corelarea lungimii determinate radiologic cu cea măsurată, se validează aplicarea acestei modalități de determinare preoperator pentru obținerea de informații prețioase cu un înalt impact asupra procesului decizional de management al stricturilor uretrale. Totodată, corelarea celor două variabile validează analizele statistice efectuate în Studiul 2.

Table 7.17. Statistică descriptivă generală a scorului USS total atât radiologic cât și a celui obținut în urma intervențiilor chirurgicale.

	USS total radiologic	USS total
Mean	8,76	9,20
Median	8,48	8,9
Std. Deviation	1,60	1,33
Skewness	0,93	0,61
Kurtosis	0,82	-0,06
Minimum	6,13	6,83
Maximum	14,41	13,4

Tabelul de mai sus reprezintă o sinteză a statisticii descriptive realizate pe cele două variabile, scorul USS determinat preoperator și cel determinat postoperator. Se observă o diferență a valorilor medii ale acestor două valori. Vom aplica aceleași teste statistice pentru a evidenția corelația lor și prin urmare validarea aplicării scorului USS pe rezultatele radiologice. Demonstrând acest lucru, implicit vom valida și aplicațiile scorului USS determinat preoperator în ceea ce privește estimarea dificultății chirurgicale.

Conform rezultatelor testului t realizat în pereche pentru compararea valorilor medii a celor două variabile, cu rezultatul $t(136)=10,4$, $p<0,001$ fiind statistic semnificativ. Acest confirmă ipoteza alternativă că diferența mediilor nu este foarte mare, confirmând astfel că cele două variabile sunt corelate.

Rezultatul prezintă un coeficient de corelație statistică Pearson's $R=0,959$, $p<0,001$, caracterizând o relație de corelație puternică cu semnificație statistică importantă, ceea ce înseamnă că ipoteza conform căreia pot prezice scorul USS intraoperator prin aplicarea criteriilor acestuia pe rezultatele radiologice este validă și foarte puternică, fiind capabilă să prezică cu exactitate în 95,9% din cazuri.

Prin validarea aplicării scorului USS pe rezultatele radiologice, cu un grad mare de certitudine, putem deduce concluzia că toată analiza predictivă realizată anterior este corectă. Ceea ce înseamnă că scorul USS total obținut în baza caracteristicilor stricturii uretrale este și el înalt corelat cu dificultatea intervenției chirurgicale, așa cum a fost ea demonstrată în studiul anterior al acestei lucrări.

4.3.4 Discuții.

Caracterizarea după criterii cât mai obiective posibil, care pot fi aplicabile și anterior intervenției chirurgicale, poate avea un impact extrem de mare asupra literaturii din acest domeniu al chirurgie urologice reconstructive. Literatura din acest domeniu este redusă ca număr și extrem de heterogenă în ceea ce privește metodologia de cercetare și raportare a rezultatelor, iar din acest motiv compararea rezultatelor este practic imposibilă.

Unul din obiectivele majore ale acestei lucrări este acela de a demonstra că există posibilitatea de a standardiza atât colectarea rezultatelor, cât și analiza lor. Prin rezultatele prezentate anterior am evidențiat că acest lucru este posibil, găsind corelații statistice între parametrii studiați care pot fi utilizați într-o manieră reproductibilă și în cercetări ulterioare.

Aplicarea scorului USS a fost descris și în alte studii publicate, această modalitate a fost dezvoltată pentru a putea raporta standardizat caracteristicile stricturilor uretrale și astfel să ofere posibilitatea analizelor comparative ale diferitelor studii, dar și realizarea de meta-analize statistice care vor crește calitatea informațiilor existente în acest moment în literatură.

4.3.5 Concluzii.

Am demonstrat că folosirea criteriilor scorului USS pentru standardizarea caracterizării stricturilor uretrale este o modalitate foarte bună de a raporta aceste leziuni astfel încât să permită comparații ulterioare.

Dacă aplicarea criteriilor USS pe rezultatele radiologice prezintă o concordanță statistică importantă cu scorul obținut intraoperator, așa cum demonstrat în acest studiu, atunci va fi posibilă și compararea loturilor utilizate în diferite studii din diferite centre.

Am demonstrat că etiologia stricturilor uretrale corelat cu antecedentele personale patologice, au un aport important în procesul decizional al selecției tehnici chirurgicale ce va fi folosită în tratamentul acestora.

4.4 Studiul 4 – Monitorizarea rezultatelor funcționale la distanță și identificarea semnelor de recidivă.

4.4.1 Introducere.

În acest studiu voi prezenta rezultatele urmăririi postoperatorii a pacienților, la distanță de intervenția chirurgicală, în conformitate cu protocolul general de studiu.

Conform recomandărilor ghidurilor internaționale în ceea ce privește urmărirea postoperatorie a pacienților care trec printr-un procedeu de chirurgie reconstructivă uretrală, este necesară obținerea unei uretroskopii la 1 an postoperator pentru evaluarea calibrului uretral. Acest lucru este invaziv, creează neplăceri pacienților și este greu de acceptat.

4.4.2 Material și metodă.

În ceea ce privește organizarea studiului pentru demonstrarea obiectivelor, atât cele specifice cât și cele generale, voi folosi lotul de pacienți înrolați și urmăriți prospectiv, de 137 de bărbați cu stricturi uretrale.

La acești pacienți la care protocolul de standardizare a simptomatologiei, prin aplicarea de chestionare precum IPSS, IIEF 5, IPSS QoL, s-a realizat preoperator și astfel avem o bază de comparație. Aplicând și în perioada de urmărire aceleași chestionare, aceluiași lot de pacienți, are la bază ideea de a standardiza obținerea de informații și minimizarea variațiilor. Totodată, aplicarea unui chestionar aceluiași om de mai multe ori, reduce și o eroare de variabilitate inter-grup.

4.4.3 Rezultate.

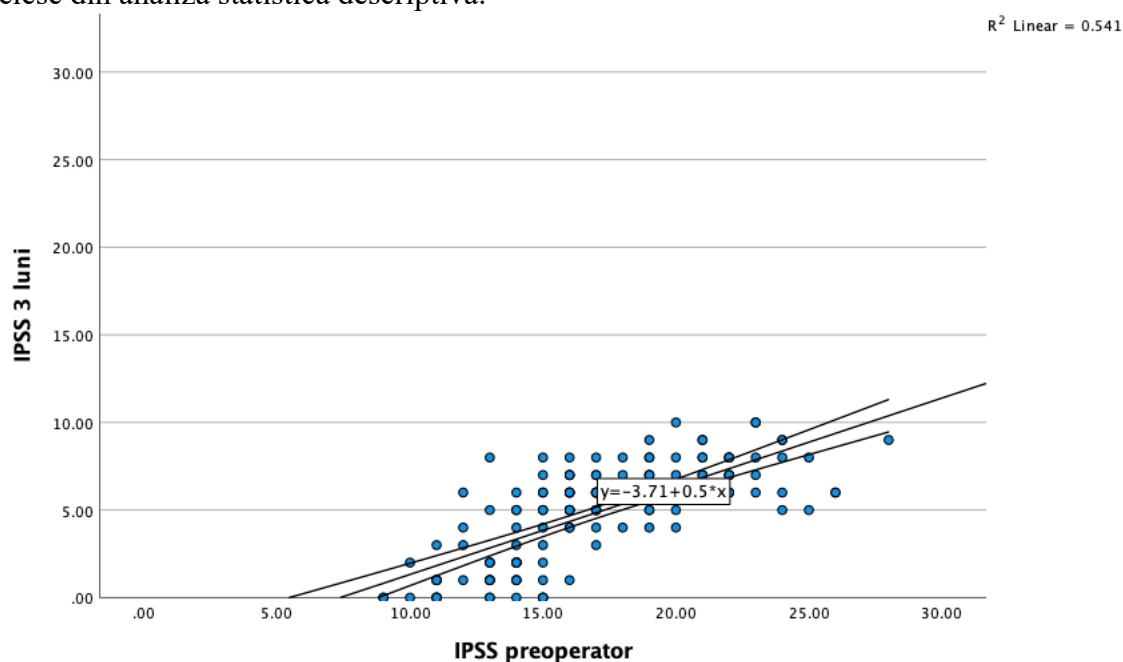
Prima vizită a acestor pacienți s-a desfășurat la 3 luni postoperator, când aceștia au fost evaluați non-invaziv prin administrarea IPSS, scorul IPSS de calitate a vieții și scorul IIEF 5. După obținerea rezultatelor chestionarelor, le-am cerut să se supună unei uroflowmetrii din

care am înregistrat debitul urinar maxim, timpul micțional efectiv și apoi am măsurat prin ultrasonografie volumul urinar rezidual.

Următorul pas a cercetării acestei relații este acela de a analiza diferența mediilor celor două scoruri și voi realiza acest lucru prin aplicarea unui test t în pereche, al cărui rezultat poate fi vizualizat în tabelul de mai jos. Astfel, testul pune în evidență $t(109)=2,9$, $p=0.004$, fiind un rezultat înalt semnificativ statistic.

După cum se observă coeficientul de corelație Pearson's $R=0,792$, $p<0,001$, ceea ce înseamnă că nivelul de corelație între cele două scoruri este unu puternic și cu importanță semnificație statistică. Astfel, putem să deduce concluzia că scorul IIEF 5 nu suferă modificări semnificative atunci când pacienții sunt supuși unor intervenții chirurgicale uretrale reconstructive.

Cea de a doua variabilă studiată în ceea ce privește rezultatul postoperator la prima vizită, este cea scorului IPSS. Aceasta a înregistrat o scădere importantă a mediei, așa cum reiese din analiza statistică descriptivă.



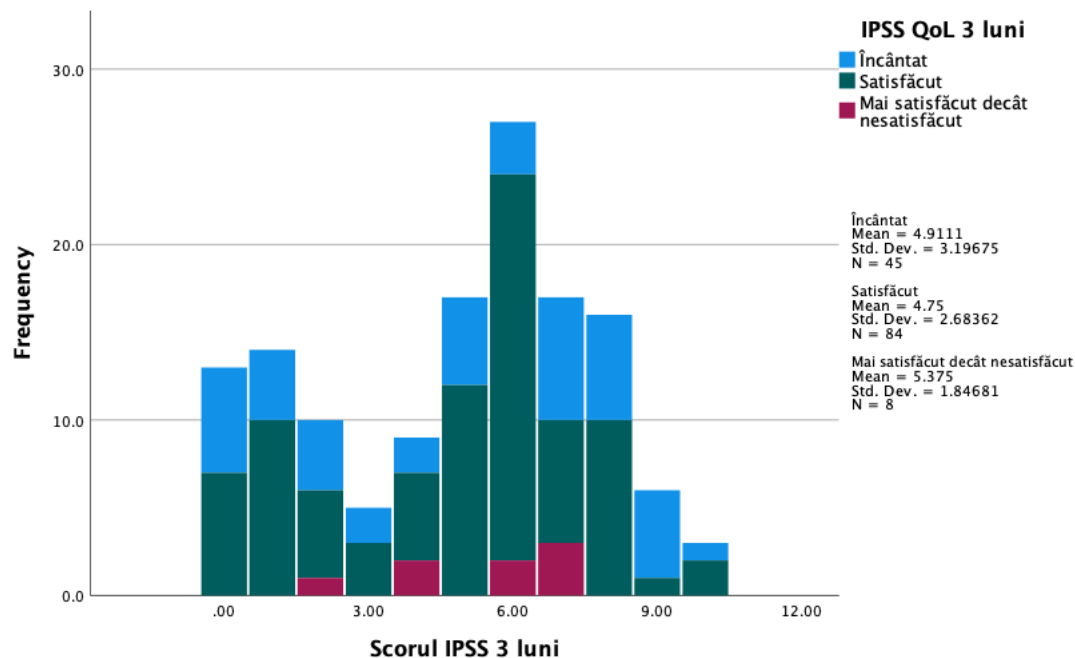
Graficul 7.32. Reprezentare grafică a scorurilor IPSS preoperator și cel postoperator obținut la prima vizită, după chirurgia reconstructivă a uretrei.

Din graficul de mai sus se observă că există o relație între cele două directă, dar care necesită analiză statistică mai amănunțită. Acest rezultat ne arată că există mediile sunt diferite, având un rezulta $t(136)=50,94$, $p<0,001$, diferența mediilor fiind înalt semnificativ statistică și astfel sugerând că relația dintre cele două trebuie evaluată în continuare.

Aplicând acest test se observă nu doar ca există o legătura statistică, ci faptul că cele două variabile sunt strâns corelate, acest lucru fiind demonstrat prin coeficientul de corelare

Pearson $R=0,736$, $p<0,001$ care are un interval de încredere calculat $95\%IC=(0,646 - 0,803)$. Acest rezultat semnifică că relația dintre scorul IPSS preoperator și cel raportat la 3 luni poate fi anticipată, cu corectitudine într-un procent de 73,6% din cazuri.

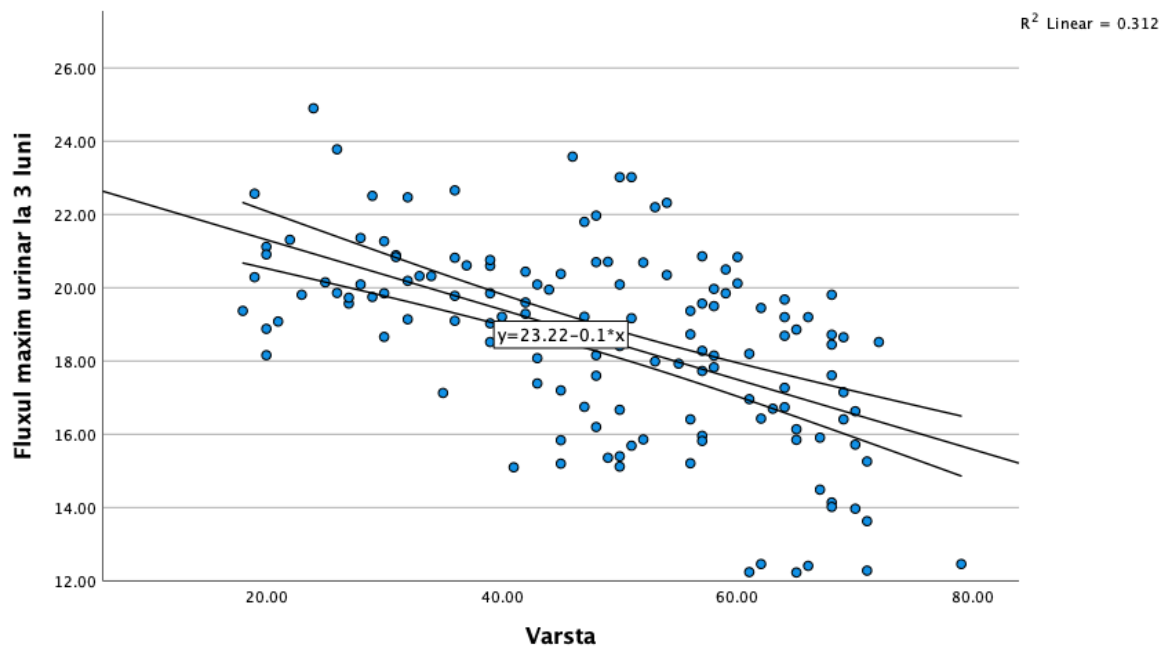
Analiza scorului IPSS de calitate a vieții arată că lotul studiat a trecut de valori raportate de nefericit și groaznic, la scoruri de satisfăcut și încântat.



Graficul 7.33. Histogramă cu distribuția lotului studiat în funcție scorul IPSS total la 3 luni și modificări de culoare atribuite conform scorului IPSS QoL la 3 luni.

Se observă în graficul de mai sus că scorurile raportate pentru simptomatologie, au înregistrat o scădere totală așa cum am arătat pe larg anterior, dar și scorurile de calitate a vieții au înregistrat o îmbunătățire semnificativă.

Analiza funcțională la controlul de 3 luni s-a realizat prin realizarea unei debitmetrii urinare și măsurarea volumului vezical rezidual. Cea mai evidentă modificare este cea a valorilor medii pentru fiecare parametru, astfel că valoarea medie a fluxului urinar maxim a crescut de la 4,48 ml/s la 18,58 ml/s, cele două variabile respectând criteriile de normalitate.

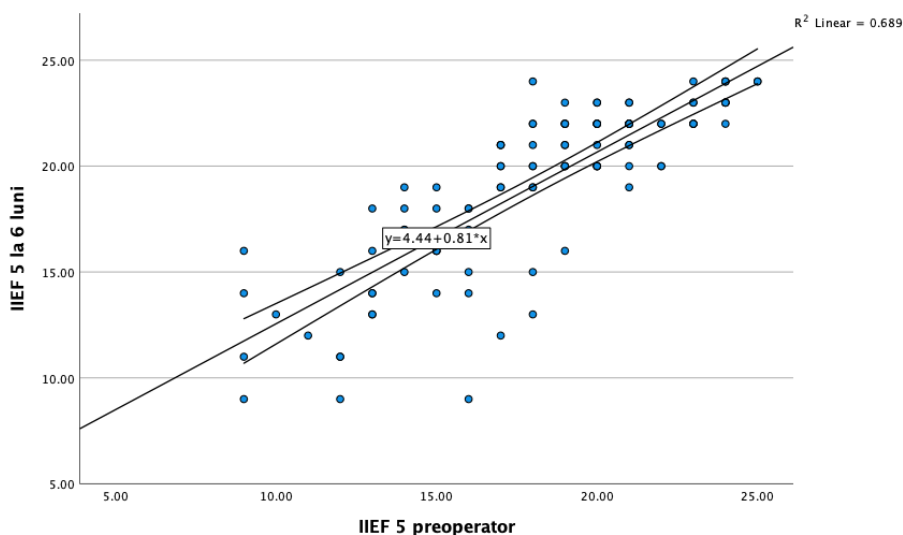


Graficul 7.34. Reprezentare grafică a fluxului urinar maxim obținut la 3 luni postoperator raportat la vârsta pacienților.

După cum se observă în reprezentarea grafică de mai sus, a fluxului urinar maxim determinat la vizita de 3 luni și raportat la vârsta pacienților, este evidentă tendința de scădere a valorilor fluxului maxim cu cât vârsta este mai mare.

Pentru a valida cât mai exact această relație statistică voi aplica un test de corelație bivariată al cărui coeficient de corelație Pearson $R = -0,559$, $p < 0,001$, și un interval de confidență 95% $IC = (-0,66 - -0,43)$, $p < 0,001$.

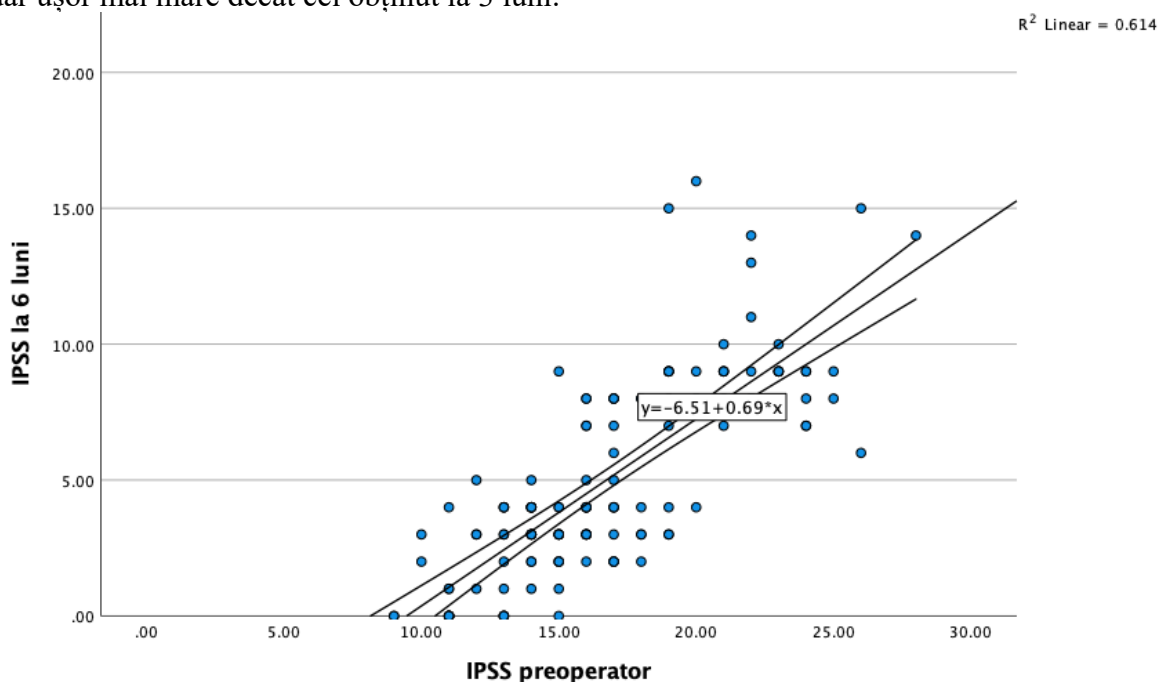
Următoarea vizită a pacienților a fost la 6 luni din momentul intervenției chirurgicale iar aceștia au fost supuși aceluiași protocol de investigație ce presupune aplicarea chestionarelor IPSS, IPSS de calitate a vieții și IIEF 5.



Graficul 7.35. Reprezentare grafică predictivă a scorului IIEF 5 preoperator și a celui obținut la 6 luni.

Scorul IIEF 5 preoperator, folosit ca termen de comparație și predicție a efectului intervenției chirurgicale asupra funcției sexuale, este evidențiat în graficul de mai sus, unde se observă o relație de liniaritate în ceea ce privește cele două variabile.

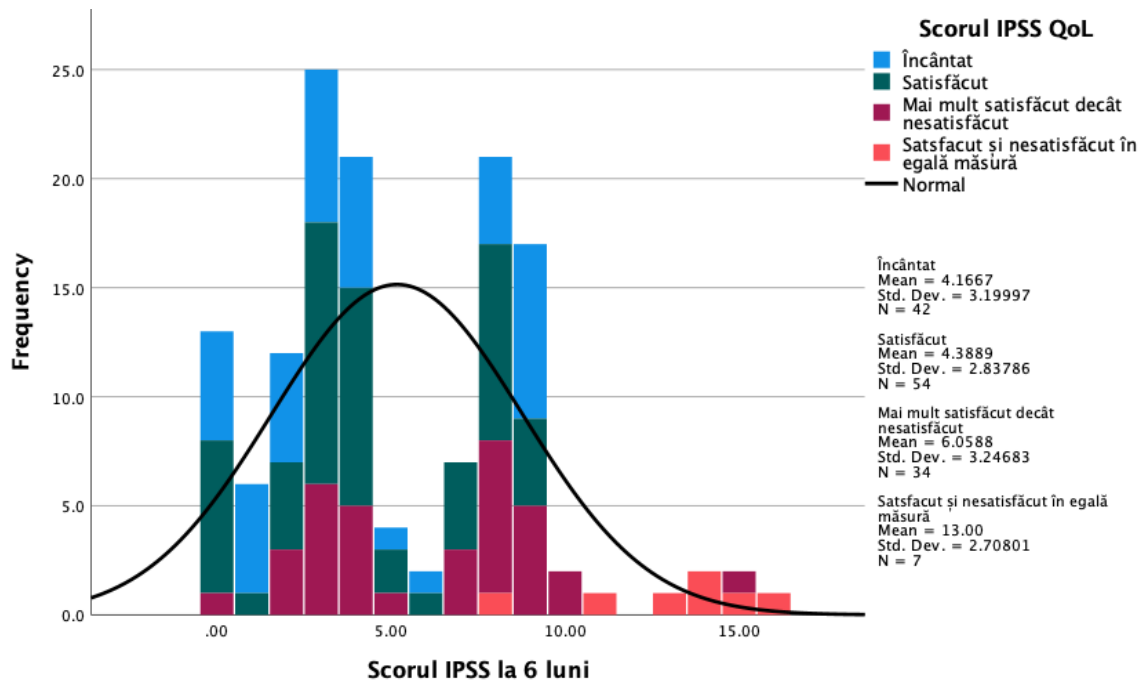
Următorul parametru obținut și studiat la vizita de 6 luni este cel al scorului IPSS, a cărui valoare medie de 5.17 puncte, este semnificativ mai mică decât scorul obținut preoperator, dar ușor mai mare decât cel obținut la 3 luni.



Graficul 3.36. Reprezentare grafică a corelației dintre scorul IPSS preoperator și cel obținut la 6 luni.

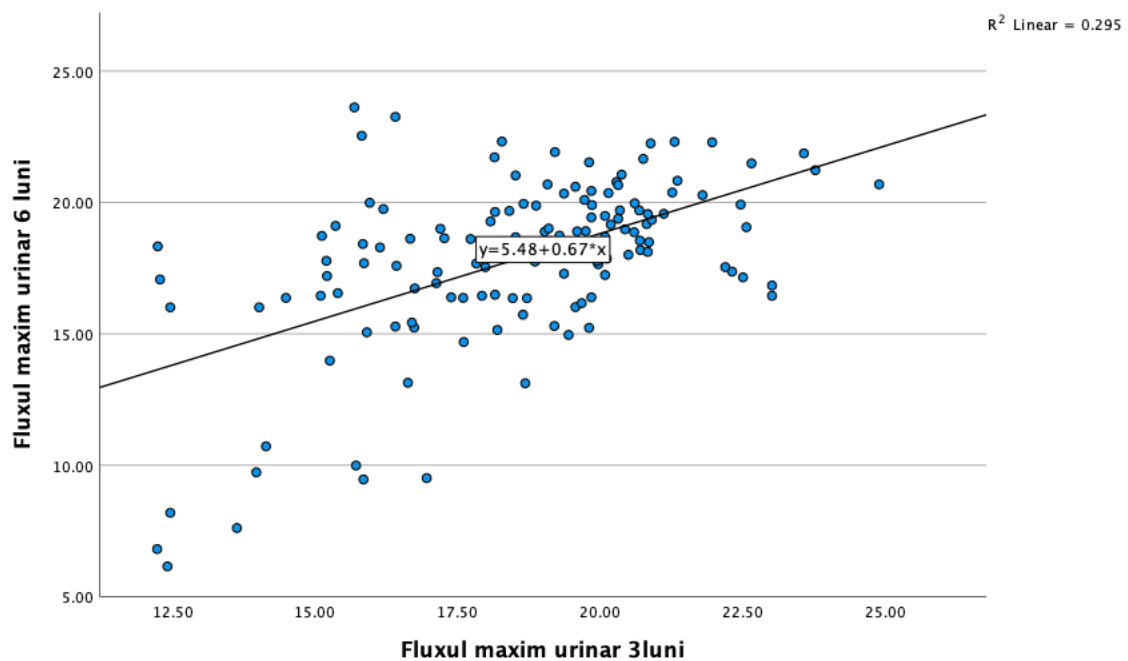
Reprezentând grafic scorurile IPSS preoperator și cel la 6 luni se observă ca există o relație liniară între cele două, dar mai observăm și ca există variabile foarte excentrice. Astfel voi realiza teste suplimentare pentru a evidenția și distinge aceste diferențe.

Analiza scorului IPSS de calitate a vieții poate fi observat în graficul de mai jos, fiind observabilă devierea pe orizontală (skewness) a unor scoruri. Acest grup extrem este format din valori mari ale scorului IPSS total, iar raportat la scorul de calitate al vieții observăm că în mare măsură aceștia au raportat un scor 3 = „Satisfăcut și nesatisfăcut în egală măsură”.



Graficul 7.36. Histogramă cu distribuția scorurilor IPSS la 6 luni din care observăm că există o deviere pe verticală, dar și pe orizontală, fiind mai importantă cea pe orizontală.

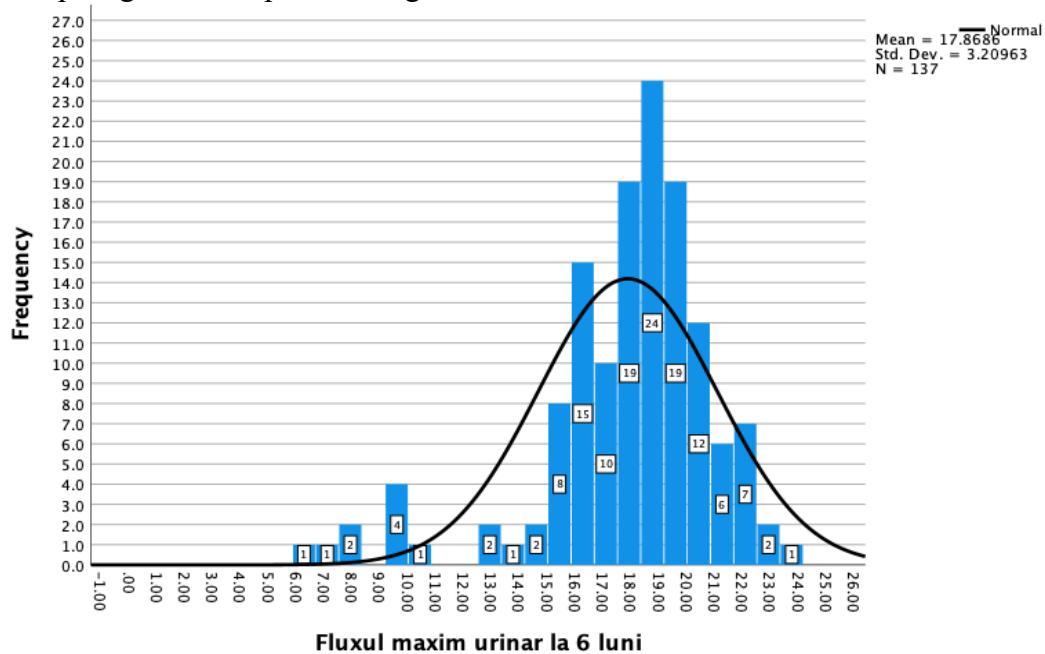
Putem vedea din histogramă că gruparea aceea extremă corespunde unui număr de 7 pacienți, al cărui scor IPSS mediu este de 13 puncte, iar scorul de calitate a vieții raportat de aceștia este majoritar un scor de 3= „Satisfăcut și nesatisfăcut în egală măsură”.



Graficul 7.37. Reprezentarea grafică a cazurilor în funcție de valorile fluxului maxim la 3 luni și la 6 luni.

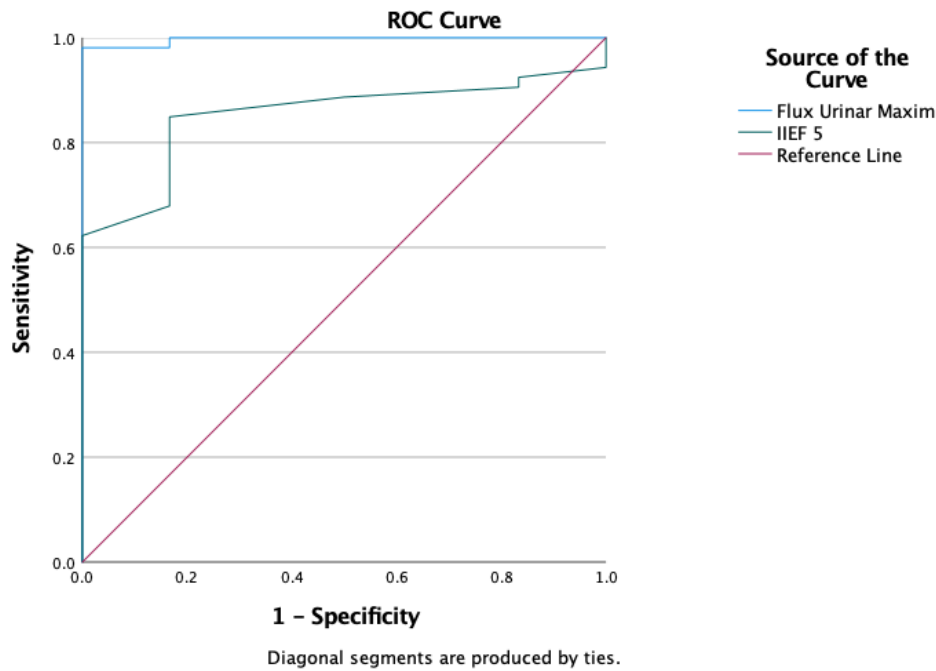
O altă abordare în încercarea de identificare a numărului de cazuri al cărui flux urinar maxim a scăzut la 6 luni, acestea nefiind numeric suficiente pentru a modifica mediile acestor parametrii, este cea vizuală. Astfel în graficul de mai sus se observă valorile care la 6 luni au valori mai mici de 10 ml/s.

Realizând o histogramă simplă a valorilor fluxului urinar maxim obținut la 6 luni se observă mai clar grupul de pacienți cu valori sub 10 ml/s, fiind 8 în total. Aceasta este o modalitate bună de a diferenția anumite valori care nu sunt în număr suficient de mare pentru a produce un impact general asupra lotului general studiat.



Graficul 7.38. Histogramă cu distribuția valorilor fluxului urinar maxim obținut la 6 luni, curba de distribuție normală.

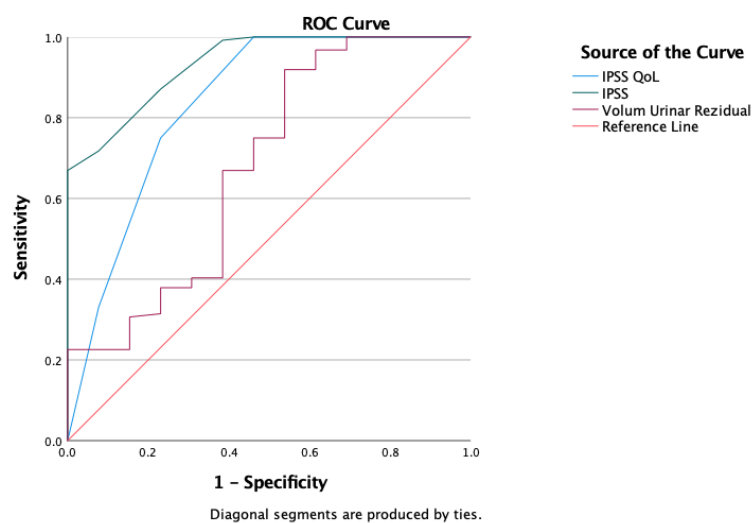
Având în vedere că la vizita de 6 luni, am identificat primele cazuri clasificate ca eșec chirurgical, voi realiza o analiză de tip ROC (Receiver Operating Curve) a modalităților de urmărire folosite. Astfel, voi realiza o analiză ROC variabilelor a căror valori crescătoare semnifică un rezultat favorabil, sau succes chirurgical și o analiză a variabilelor a căror valoare descrescătoare este echivalentă cu un rezultat pozitiv sau succes chirurgical. Astfel, primul grup de variabile analizat este acela al fluxului urinar maxim, scorului IIEF5, iar cel de-al doilea v-a fi reprezentat de scorul IPSS, IPSS pentru calitatea vieții și cel al volumului urinar rezidual.



Graficul 7.40. Curbă ROC de analiză a sensibilității și specificității fluxului urinar maxim la 6 luni și a scorului IIEF 5 de a determina recidivele stricturilor uretrale.

Se observă în graficul de mai sus că cele două modalități de explorare a recidivelor stricturilor uretrale, a căror valori au fost interpretate ca fiind cu atât mai bune cu cât acestea au fost mai pozitive, au arii calculabile situate sub curbe importante numeric, ceea ce corespunde cu sensibilitate și specificitate mare a acestor două teste, în identificarea recidivelor stricturilor uretrale.

Al doilea grup de variabile analizate va fi cel al variabilelor a căror valoare descrescătoare sunt considerate ca fiind predictive pentru succesul chirurgical. Astfel, voi analiza variabile precum IPSS, IPSS pentru calitatea vieții și volumul urinar rezidual.



Graficul 7.41. Curbe ROC de analiză a sensibilității și specificității aplicării scorului IPSS, IPSS pentru calitatea vieții și cel al volumului urinar rezidual.

În graficul de mai sus se observă ariile de sub curbele de sensibilitate și specificitate ale celor trei variabile studiate. Înțelegem că aria de sub curbă a scorului IPSS este cea mai mare, urmată de aria asociată scorului IPSS pentru calitatea vieții, ultimul dintre ele, cu cea mai mică arie fiind volumul urinar rezidual. Prin urmare ne vom aștepta ca IPSS să prezinte cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru identificarea recidivelor stricturilor uretrale.

În ceea ce privește stabilirea limitelor acestor teste, vom considera că limita acestui test este valoarea de 7 puncte, cea care face diferența între o simptomatologie ușoară și una moderată, considerând că agravarea simptomatologiei se face în baza recidivei stricturii uretrale. Astfel, la un scor IPSS de 7 vom avea o sensibilitate de 0,718 ceea ce se traduce în probabilitate de a identifica corect recidiva în aproximativ 71,8% din cazuri. La aceeași limită de 7 specificitatea este de 0,077, reprezentând 7,7%, adică probabilitatea de a identifica pacienții care nu prezintă recidivă. Se observă că la valoarea a limită aleasă de 7 puncte a scorului IPSS avem o sensibilitate acceptabilă de 71,8%, dar o specificitate extrem de mică, de 7,7%, ceea ce înseamnă că scorul IPSS nu este capabil să identifice cazurile care nu au recidivă (true negative rate).

Limita de discriminare a scorului IPSS pentru calitatea vieții, este cea a valorii de 1 punct pe această scară, ea fiind concordantă cu răspunsul „Satisfăcut”. Respectând limita impusă acest test va avea o sensibilitate de 0,75, ceea ce este echivalent cu 75% probabilitate ca variația pozitivă a scorului IPSS pentru calitatea vieții să identifice în mod pozitiv o recidivă a stricturii uretrale.

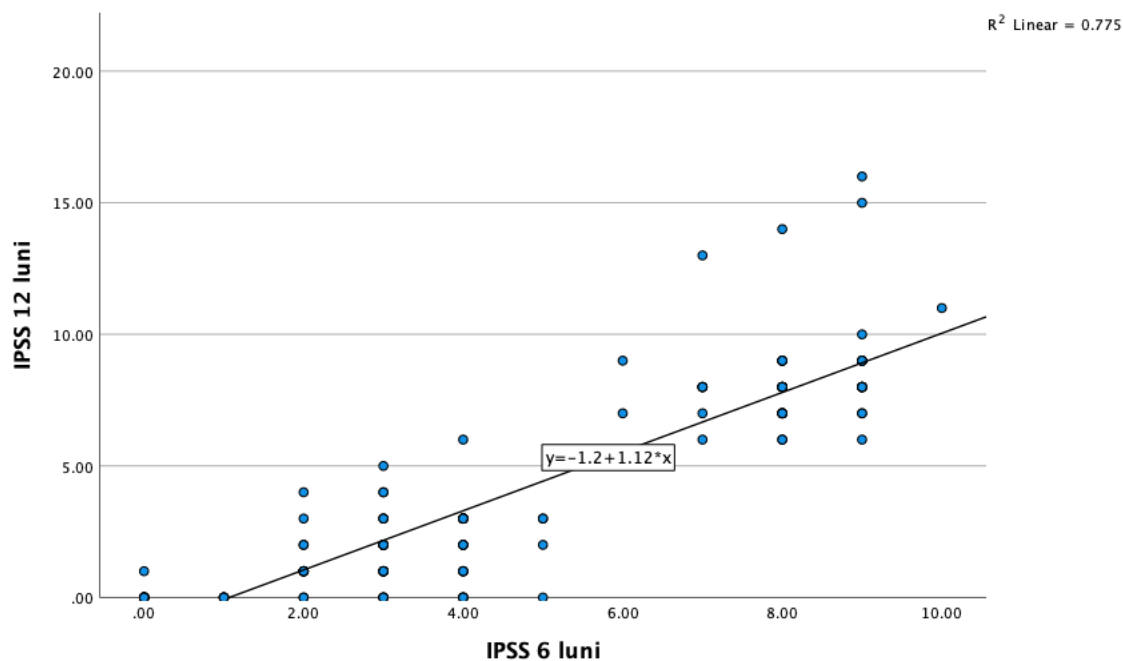
Pentru volumul urinar rezidual vom accepta ca valoare de discriminare limită, cea acceptată ca normalitate în literatura de specialitate de 50 de ml. Astfel, respectând valoarea impusă, vom avea o sensibilitate 0,976, echivalent cu 97,6% probabilitate de a identifica recidivele stricturilor uretrale. Asociază o specificitate de 0,692, adică 69,2% probabilitate a putea identifica cazurile fără recidivă. Problema generală fiind că acest test nu are o valoare suficient de mare a ariei de sub curbă.

Voi începe analiza datelor obținute la vizita de 12 luni postoperator, prin analiza statisticii descriptive a rezultatelor aplicării chestionarelor.

Table 7.47. Sinteza statisticii descriptive a scorurilor IIEF 5 și IPSS obținute la 12 luni.

N	IIEF 5 (12 luni)		IPSS(12 luni)	
	Valid	Missing	Valid	Missing
	111	26	128	9
Mean	19.10		4.00	
Median	21		3	
Std. Deviation	4.68		3.82	
Skewness	-1.05		.78	
Kurtosis	.41		-.14	
Minimum	7		0	
Maximum	25		16	

Pentru o vizualizare mai bună a scorurilor raportate, le vom compara cu cele obținute la vizita pacienților de 6 luni.

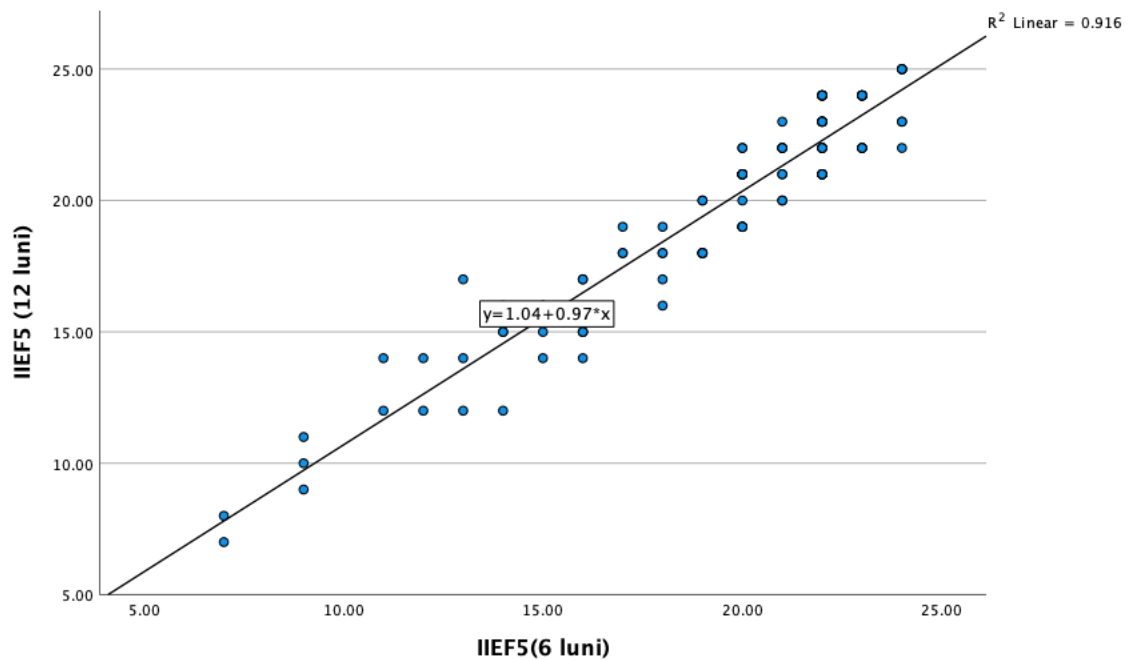


Graficul 7.42. Reprezentare grafică a scorurilor IPSS la 6 și 12 luni din care se observă 4 valori care deviază de la trend distribuției, cu creștere a valorii la 12 luni.

Se observă în graficul de mai sus că există un trend de corelație liniară al valorilor care în general este respectat, cu excepția a 4 valori care înregistrează creșteri ale valorilor IPSS de la controlul de 6 luni la cel de 12 luni.

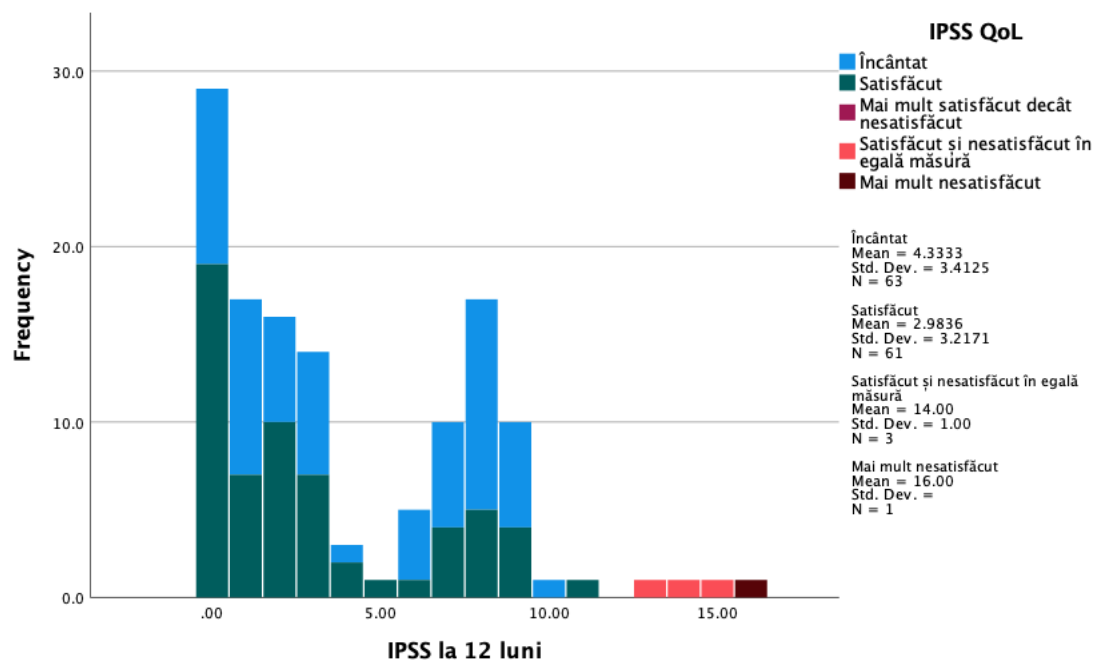
O altă concluzie a testelor efectuate este aceea că din punct de vedere al funcției erectile, aceasta nu suferă modificări semnificative în contextul acestui tip de intervenții chirurgicale, neexistând dovezi care să susțină o rată mai mare a disfuncției erectile. Din dovezile statistice

menționate anterior, se pare că în cazul rezolvării problemelor micționale induse de stricturile uretrale, apare și o ușoară îmbunătățire a scorului IIEF 5.



Graficul 7.43. Reprezentare grafică a distribuției punct cu punct al valorilor IIEF 5 la 6 și 12 luni din care se observă liniaritatea.

Am ales analiza acestui parametru să fie făcută vizual, în raport cu scorul IPSS total obținut la 12 luni, iar rezultatul poate fi observat în graficul de mai jos.



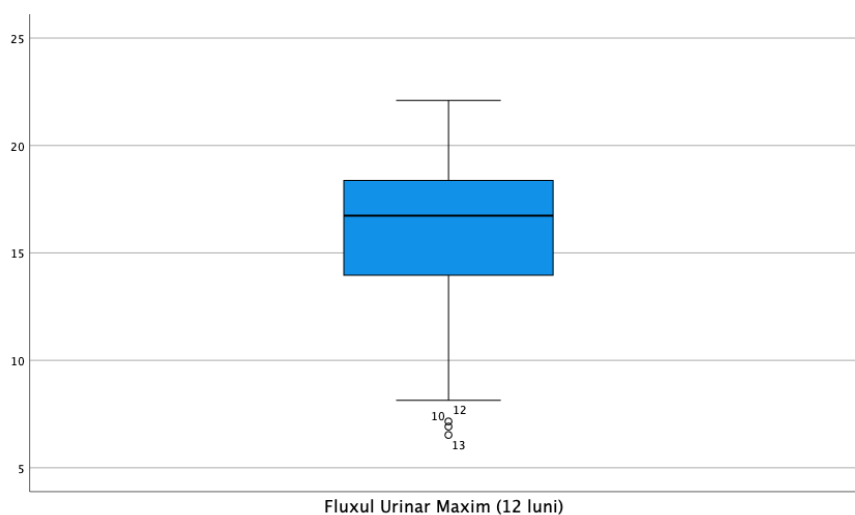
Graficul 7.44. Histogramă cu distribuția scorurilor IPSS totale obținute la 12 luni, codificate în culori în funcție de scorul atribuit pentru calitatea vieții.

Se observă în graficul de mai sus, că există 4 cazuri, identificate și anterior prin analiza scorului IPSS total, al căror scor de calitate a vieții atribuit de pacienți sunt excentrici situați pe histogramă, dar și aprecierea oferită este echivalentă scorurilor de 3 și 4. Cu mare probabilitate vom avea încă 4 cazuri de eșec chirurgical, iar identificarea acestora va continua prin analiza funcțională a actului micțional.

Observăm că media fluxului urinar maxim la 12 luni este de 16,06 ml/s, ceea ce este mai mare ca media acceptată a normalității în literatură de 15 ml/s. Din punct de vedere al distribuției, lotul studiat respectă criteriile de normalitate calculate prin skewness și kurtosis. O altă observație este mai interesantă și anume aceea a valori minime obținute care după cum se observă, are o valoare de 6,53 ml/s. Acest lucru este înalt sugestiv pentru un nou eșec chirurgical al tehnicilor reconstructive, astfel că putem identifica unul din cazurile observate anterior în baza analizei scorului IPSS.

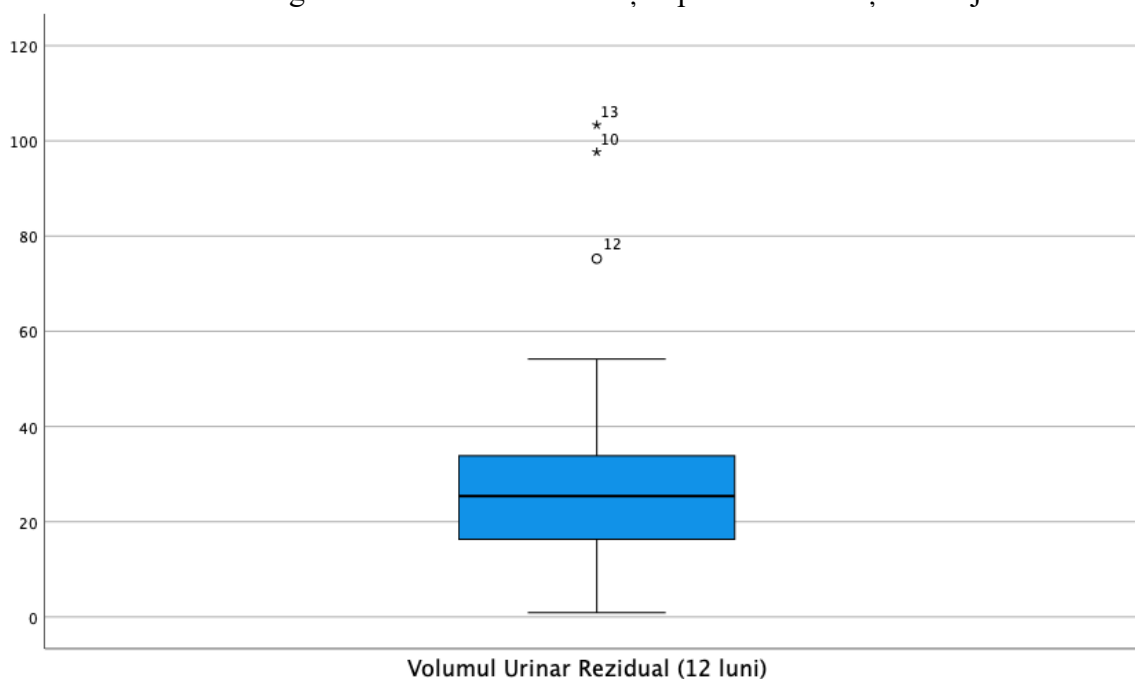
A doua variabilă testată este cea a fluxului urinar maxim a cărei analiză grafică a distribuției, poate fi observată în graficul de mai jos. Prin reprezentarea grafică observăm valoarea medie a fluxului urinar, limitele inter-cvartalelor, precum și valorile maxime și minime considerate ca distribuție normală, respectând regula diferenței inter-cvartalelor. Sunt marcate prezența a 3 cazuri care încalcă această regulă cu multiplicator de 1,5, precum și numărul corespondent al cazului din baza de date analizată.

Totodată, observăm că valoarea minimă acceptată ca distribuție minimă normală este sub 10 ml/s, ceea ce induce o ușoară eroare în analiză, iar existența acestor valori poate sugera viitoare eșecuri.



Graficul 7.48. „Box and whisker plot” care reprezintă valoarea medie a fluxului maxim urinar, limitele de 25 și 75% (box), precum și distribuția valorilor maxime și minime înregistrate (whiskers).

A treia variabilă studiată din punct de vedere al distribuției, va fi aceea a volumului urinar rezidual al cărui grafic de analiză a distribuției poate fi evidențiat mai jos.

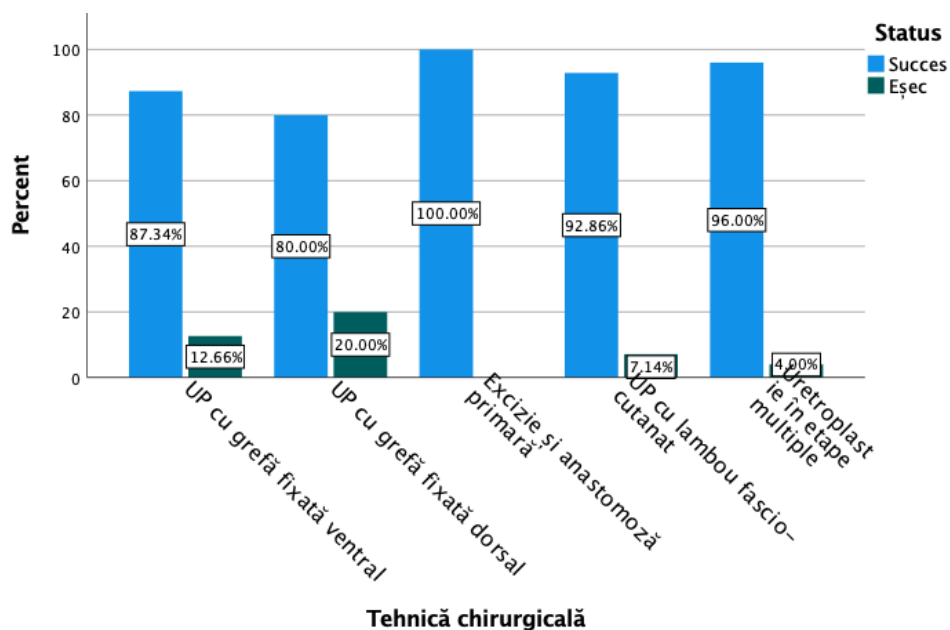


Graficul 7.49. „Box and whisker plot” care reprezintă valoarea medie a volumului urinar rezidual, limitele de 25 și 75% (box), precum și distribuția valorilor maxime și minime înregistrate (whiskers).

În urma analizei de normalitate am evidențiat 3 cazuri care în mod cert nu îndeplinesc criteriile de succes chirurgical impuse de metodologia generală de studiu.

În ultima parte de rezultate prezentate în această lucrare, voi încerca să determin rata de succes chirurgical total la finalul perioadei de urmărire. Astfel, după identificarea cazurilor de mai sus, am creat o nouă variabilă cu două nivele pentru a clasifica cazurile în funcție de statusul final la 12 luni. „Eșec” a fost atribuit cazurilor identificate în analiza de mai sus, al cărui flux maxim a fost < 10 ml/s, la care scorul IPSS și cel de calitate a vieții a crescut raportat cu vizitele anterioare.

După obținerea acestor rate globale de succes și eșec, se impune problema identificării cazurilor de eșec din punct de vedere al tehnicii chirurgicale, care se realizează simplu, prin reprezentarea grafică ce poate fi regăsită mai jos.



Graficul 7.50. Reprezentarea a tehnicilor chirurgicale în valoare absolută și a numărului de cazuri de eșec în funcție de tehnică.

În graficul de mai sus este evidențiat numărul total de intervenții chirurgicale pentru fiecare tehnică în parte și numărul de eșecuri chirurgicale pentru fiecare tehnică în parte. Se observă că cele mai multe cazuri de eșec sunt înregistrate la pacienții cu uretroplastii cu grefă de mucoasă bucală fixată ventral, având și ponderea cea mai mare dintre toate intervențiile chirurgicale. Astfel că pentru uretroplastiile cu grefă de mucoasă bucală fixată ventral avem o rată totală de succes chirurgical la 12 luni postoperator de 87,34%

4.4 Discuții.

Unul din obiectivele principale ale acestui ultim studiu a fost acela de a prezenta rezultatele postoperatorii, exprimate în conformitate cu protocolul de urmărire stabilit. Astfel că am analizat în mod succesiv informațiile obținute în baza aplicării chestionarelor IPSS, IPSS pentru calitatea vieții, IIEF 5, fluxul urinar maxim și volumul urinar rezidual, la 3 luni, 6 luni și 12 luni postoperator. Scopul acestei analize seriate a fost acela de a identifica cazurile de recidivă a stricturilor uretrale în perioada de urmărire.

4.5 Concluzii.

În acest capitol am prezentat datele obținute în urmărirea pacienților, analiza statistică a acestora astfel încât să pot susține una din ipotezele principale ale acestui studiu și anume că aplicarea sistematică a protocolului de urmărire are posibilitatea de a discrimina eșecul intervențiilor chirurgicale reconstructive.

Evaluarea la 3 luni postoperator a evidențiat modificări semnificative în ceea ce privește parametrii folosiți în urmărire, realizând o caracterizare generală a calității vieții și a statusului funcțional.

Evaluarea la 6 luni postoperator a identificat primele cazuri de recidivă a stricturilor uretrale după tratarea lor prin aplicarea tehnicilor de chirurgie uretrală reconstructivă. Astfel că în această etapă am realizat și teste suplimentare statistice de discriminare a cazurilor studiate a căror recidive a fost suspicionate în urma analizei statistice a parametrilor obținuți la acest control.

Totodată am calculat și sensibilitatea și specificitatea testelor folosite pentru recidivă și am evidențiat că acestea au sensibilitate bună sau foarte bună în identificarea recidivelor stricturilor uretrale după chirurgia reconstructivă uretrală.

O analiză mai amănunțită a ratelor de succes a evidențiat în Graficul 7.50, că uretroplastiile cu greșă de mucoasă bucală fixată ventral au o rată de succes chirurgical de 87,34%. Uretroplastiile cu greșă de mucoasă bucală fixată dorsal, puține la număr, și realizate în cazurile în care pacienții au avut deja o uretroplastie cu greșă de mucoasă bucală fixată ventral eșuată, o rată generală de succes de 80%. Uretroplastiile cu lambou fascio-cutanat au înregistrat o rată generală de succes la 12 luni postoperator de 92,86%.

Concluzii și contribuții personale.

Studiul de față reprezintă o încercare nouă de standardizare pentru literatură din domeniu de a oferi posibilitatea standardizării, astfel dorind crearea unei metodologii de cercetare în acest domeniu ce poate să ofere posibilitate unor studii mari, multicentrice și cu o calitate a informației de înaltă valoare.

Acest studiu și-a dorit să cerceteze ideea de standardizare a raportărilor în ceea ce privește raportarea simptomatologiei prin aplicarea de chestionare precum IPSS și IPSS pentru calitatea vieții, IIEF 5 folosit ca indicator al calității vieții. Standardizarea diagnosticului a fost realizată prin evaluarea fluxului urinar maxim apreciat prin debitmetria urinară. Aprecierea efectului obstructiv indus de strictura uretrală a fost apreciat printr-un indicator indirect al acestui eveniment, cel de măsurare a volumului urinar rezidual.

Aceste elemente au avut rolul de a oferi o puternică suspiciune diagnostică care ulterior a fost confirmat radiologic prin efectuarea unei uretrografii retrograde și a unei cisto-uretrografii micționale. Standardizarea rezultatului uretrografic este una din problemele majore în literatura de specialitate, raportarea lui nefiind standardizată. Astfel că în studiul de față am

cercetat aplicarea criteriilor scorului USS, un scor în baza unor elemente clinice și chirurgicale, pe rezultatul radiologic obținut pentru o raportare comparativă cât mai exactă.

La baza raționamentului pentru acest protocol de investigație a fost odată standardizarea, dar și dorința de a testa ipoteza conform căreia un protocol de urmărire postoperator non-invaziv poate fi implementat fără a fi necesare explorări invazive de tipul uretroscopiei.

Am demonstrat că în lotul studiat există o legătură importantă a vârste pacienților și prezența lichenului scleros avansat așa cum reiese din rezultatul Studiului 1, prin aplicarea de teste statistice de tipul testului t independent care în cazul studierii acestei relații a fost puternic semnificativ statistic, sugerând ca pacienții diagnosticați cu lichen scleros au o asociere cu vârsta mai mare, confirmând astfel date din literatura generală[54].

A doua ipoteza testată în acest studiu a fost aceea prin care o relație de asociere există între prezența lichenului scleros și obezitate. Am demonstrat că lotul studiat este unul supraponderal prin calcularea valorii medii a indicelui de masă corporală. Studiarea acestei relații a evidențiat că testele statistice atât de comparare a mediilor cât și a celor de corelație au fost negative și fără semnificație statistică, ne reușind să evidențiez această relație în lotul studiat de mine[52].

Examenul clinic al pacienților cu stricturi uretrale reprezintă un instrument folositor în privința obținerii de informații și prin translatarea acestor informații în obținerea unei posibile etiologii a patologiei uretrale.

În afară de crearea unei caracterizări generale a populației studiate ce v-a servii ca linie de comparație generală, acest studiu a avut și obiectivul de a evalua posibilitate aplicării criteriilor scorului USS pe rezultatele radiologice în scopul de a standardizare a informațiilor, dar și în scopul de a obține o modalitate de predicție asupra dificultății procedurii chirurgicale care se impune în cazul respectiv, precum și testarea valenței de predicție funcțională a testului.

Analiza grafică a scorului IPSS pentru calitatea vieții raportat la simptomatologie și la numărul de intervenții chirurgicale minim invazive anterioare a evidențiat un posibil trend statistic de corelație, dar testând ipoteza că numărul de astfel de intervenții anterioare va duce la raportarea unui scor mai mare cu cât sunt mai numeroase s-a dovedit a fi statistic nesemnificativă prin realizarea unei analize non-parametrice de tipul Kruskal-Walis. Astfel, am concluzionat că acest scor nu este influențat de istoricul chirurgical până la momentul uretroplastiei.

Tot în acest studiu am demonstrat că elementele ce constituie scorul USS aplicat pe uretrografie are corespondență clinică foarte bună, aproape de coliniaritate și astfel calcularea unui scor USS în baza rezultatului radiologic, oferă două avantaje majore.

Primul avantaj este acela de descriere a leziunilor cu o mare acuratețe și într-o manieră care ulterior poate fi reproductibilă și standardizată pentru compararea în meta analize.

Cel de-al doilea avantaj al calculării acestui scor a fost faptul că el poate prezice cu mare acuratețe complexitatea unei asemenea intervenții chirurgicale, care pentru un chirurg reconstructiv începător poate avea implicații importante în ceea ce privește realizarea planului operator.

După obținerea scorului USS radiologic, am verificat ipoteza conform căreia acesta are o valență de caracterizare funcțională a leziunilor studiat, acest lucru făcându-se prin realizarea unei corelații statistice bivariate cu fluxul urinar maxim, al cărui rezultat a fost unul negativ, astfel că am stabilit limitarea scorului prin faptul că acesta nu asociază valențe funcționale.

Am validat în acest studiu, afirmația conform căreia elementele de examen clinic și etiologia, care am concluzionat anterior ca este o relație statistică bivariată, au valoare importantă în ceea ce privește selecția tehnicii chirurgicale demonstrând anumite tendințe de selecție a acestora în funcție de antecedente, examen clinic și etiologie.

Totodată am demonstrat că localizarea stricturii așa cum a fost ea identificată intraoperator, are un rol semnificativ în ceea ce privește selecția tehnicii chirurgicale folosite.

Am demonstrat concordanța celor două scoruri USS, cel obținut radiologic și cel obținut intraoperator prin observație directă, testele statistice fiind cu înaltă semnificație statistică. Concordanța între cele două scoruri există, deși am evidențiat o ușoară tendință a scorului USS radiologic de a subestima leziunile pe care le caracterizează, existând o diferență medie de aproximativ 0,4 puncte. Acest lucru se datorează cel mai probabil unei erori de măsurare radiologică a stricturii, cel mai probabil datorată poziționării oblice în timpul obținerii acestor radiografii, subestimând lungimea uretrală. Analizând global cele două scoruri, acestea au prezentat un coeficient intens semnificativ statistic și foarte mare ca putere, concordanța celor două existând în aproximativ 96% din cazuri.

Ipoteza conform căreia scorul IIEF 5 poate fi folosit ca indicator al calității vieții a fost testat în dinamică, valoarea scorului la fiecare vizită fiind corelată cu vizita anterioară, observându-se o concordanță puternică a valorilor studiate și înalt semnificativ statistică, ceea ce ne sugerează două concluzii importante.

Prima fiind aceea că scorul IIEF 5 nu suferă modificări postoperatorii, fiind astfel un indicator fidel al faptului că acest spectru de intervenții chirurgicale, în sfera genitală nu modifică în nici un fel funcția erectilă.

A doua concluzie care reiese în urma analizei acestui parametru este aceea că folosirea lui ca indicator al calității vieții este nefolositoare, datorită faptului că variația acestuia este una foarte mică, iar sensibilitatea lui pentru identificarea recurențelor este foarte mică.

Prin urmare, ca să pot pune în evidență numărul mic de recidive, raportat la restul lotului, am apelat tehnici de analiză a normalității statistice ale cărui valori sunt semnificativ statistic și înalt sugestive pentru normalitate, dar reprezentarea testarea grafică a normalității și analiza acestei distribuții în raport cu respectarea regulii deferenței inter-cvartalelor am reușit să pun în evidență cazurile care îndeplineau criteriile de eșec. Aceste criterii au fost IPSS în creștere, IPSS pentru calitatea vieții de asemenea în creștere și fluxul urinar maxim < 10 ml/s, cu sau fără creșterea volumului urinar rezidual.

Analiza scorului IPSS de calitate a vieții a evidențiat cazurile care au raportat un scor mai mare față de cel declarat la vizita anterioară.

Analiza scorului IPSS de asemenea a evidențiat cazurile de recidivă observate anterior prin celelalte tehnici, iar corelarea acestuia cu scorul de calitate a vieții face ca această observație să fie și mai evidentă statistic.

Un element suplimentar în acest studiu a fost catalogarea cazurilor în funcție de elementele menționate anterior, în „succes” și „eșec”. Aceasta îmi permite realizarea unei clasificări a cazurilor la finalul perioadei de urmărire. Aceste rate globale au fost de 90,5% de succes și 9,5% de eșec. Defalcând această rată globală observăm că majoritatea cazurilor de eșec s-au regăsit printre uretroplastiile cu greșă de mucoasă bucală fixată ventral, cu un număr total de 10 cazuri din cele 79 inițiale.

Totodată observăm că uretroplastiile cu excizie și anastomoză uretrală primară nu au înregistrat nici un eșec, acest lucru se datorează faptului că ele au fost practicate doar în stricturile de etiologie post traumatică pe de o parte și a faptului că cele care eșuează, o fac la scurt timp postoperator și astfel nu îndeplinesc criteriul de urmărire în timp stabilit de la început. Motivul pentru care acestea eșuează precoce postoperator, este în general un defect de tehnică în care excizia leziunii este incomplet.

Bibliografie Selectivă

- [1] R. A. Santucci, G. F. Joyce, and M. Wise, "Male urethral stricture disease.," *J. Urol.*, vol. 177, no. 5, pp. 1667–1674, May 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.01.041.
- [2] E. Palminteri, E. Berdondini, P. Verze, C. De Nunzio, A. Vitarelli, and L. Carmignani, "Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world.," *Urology*, vol. 81, no. 1, pp. 191–196, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.urology.2012.08.062.
- [3] D. M. Stein *et al.*, "A geographic analysis of male urethral stricture aetiology and location.," *BJU Int.*, vol. 112, no. 6, pp. 830–834, Oct. 2013, doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11600.x.
- [4] S. B. Kulkarni, G. Barbagli, J. S. Kulkarni, G. Romano, and M. Lazzeri, "Posterior urethral stricture after pelvic fracture urethral distraction defects in developing and developed countries, and choice of surgical technique.," *J. Urol.*, vol. 183, no. 3, pp. 1049–1054, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.juro.2009.11.045.
- [5] A. S. Fenton, A. F. Morey, R. Aviles, and C. R. Garcia, "Anterior urethral strictures: etiology and characteristics.," *Urology*, vol. 65, no. 6, pp. 1055–1058, Jun. 2005, doi: 10.1016/j.urology.2004.12.018.
- [6] J. Zhang, Y.-M. Xu, Y. Qiao, S.-B. Jin, D.-L. Wu, and B.-J. Gu, "An evaluation of surgical approaches for posterior urethral distraction defects in boys.," *J. Urol.*, vol. 176, no. 1, pp. 292–5; discussion 295, Jul. 2006, doi: 10.1016/S0022-5347(06)00518-0.
- [7] J. M. Latini, J. W. McAninch, S. B. Brandes, J. Y. Chung, and D. Rosenstein, "SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries.," *Urology*, vol. 83, no. 3 Suppl, pp. S1-7, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.urology.2013.09.009.
- [8] R. G. Gomez *et al.*, "SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries.," *Urology*, vol. 83, no. 3 Suppl, pp. S48-58, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.urology.2013.09.023.
- [9] G. D. Webster, *Reconstructive Urology*, no. vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993.
- [10] W. A. De Sy and W. Oosterlinck, "[Treatment of stricture of the male urethra].," *Acta Urol. Belg.*, vol. 49, no. 2, pp. 93–250, Apr. 1981.

- [11] M. Singh and J. P. Blandy, "The pathology of urethral stricture.," *J. Urol.*, vol. 115, no. 6, pp. 673–676, Jun. 1976, doi: 10.1016/s0022-5347(17)59331-3.
- [12] L. S. Baskin *et al.*, "Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue.," *J. Urol.*, vol. 150, no. 2 Pt 2, pp. 642–647, Aug. 1993, doi: 10.1016/s0022-5347(17)35572-6.
- [13] A. G. Cavalcanti, S. Yucel, D. Y. Deng, J. W. McAninch, and L. S. Baskin, "The distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthase in urethral stricture formation.," *J. Urol.*, vol. 171, no. 5, pp. 1943–1947, May 2004, doi: 10.1097/01.ju.0000121261.03616.63.
- [14] R. Mathur, G. Aggarwal, B. Satsangi, F. Khan, and S. Odiya, "Comprehensive analysis of etiology on the prognosis of urethral strictures.," *Int. Braz J Urol*, vol. 37, no. 3, pp. 362–370, 2011, doi: 10.1590/s1677-55382011000300010.
- [15] J. W. KIBUKAMUSOKE, "GONORRHOEA AND URETHRAL STRICTURE.," *Br. J. Vener. Dis.*, vol. 41, pp. 135–136, Jun. 1965, doi: 10.1136/sti.41.2.135.
- [16] A. A. Figueiredo, A. M. Lucon, C. M. Gomes, and M. Srougi, "Urogenital tuberculosis: patient classification in seven different groups according to clinical and radiological presentation.," *Int. Braz J Urol*, vol. 34, no. 4, pp. 422–32; discussion 432, 2008, doi: 10.1590/s1677-55382008000400004.
- [17] A. A. Figueiredo *et al.*, "A better understanding of urogenital tuberculosis pathophysiology based on radiological findings.," *Eur. J. Radiol.*, vol. 76, no. 2, pp. 246–257, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.ejrad.2009.05.049.
- [18] A. Levy *et al.*, "Insights into the Pathophysiology of Urethral Stricture Disease due to Lichen Sclerosus: Comparison of Pathological Markers in Lichen Sclerosus Induced Strictures vs Nonlichen Sclerosus Induced Strictures.," *J. Urol.*, vol. 201, no. 6, pp. 1158–1163, Jun. 2019, doi: 10.1097/JU.0000000000000155.
- [19] G. Barbagli *et al.*, "Lichen sclerosus of the male genitalia and urethral stricture diseases.," *Urol. Int.*, vol. 73, no. 1, pp. 1–5, 2004, doi: 10.1159/000078794.
- [20] G. Barbagli, M. De Angelis, E. Palminteri, and M. Lazzeri, "Failed hypospadias repair presenting in adults.," *Eur. Urol.*, vol. 49, no. 5, pp. 887–94; discussion 895, May 2006, doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.027.
- [21] S. Das and H. S. Tunuguntla, "Balanitis xerotica obliterans--a review.," *World J. Urol.*, vol. 18, no. 6, pp. 382–387, Dec. 2000, doi: 10.1007/PL00007083.
- [22] L. Riddell, A. Edwards, and J. Sherrard, "Clinical features of lichen sclerosus in men attending a department of genitourinary medicine.," *Sex. Transm. Infect.*, vol. 76, no.

- 4, pp. 311–313, Aug. 2000, doi: 10.1136/sti.76.4.311.
- [23] G. Barbagli, F. Mirri, M. Gallucci, S. Sansalone, G. Romano, and M. Lazzeri, “Histological evidence of urethral involvement in male patients with genital lichen sclerosus: a preliminary report.,” *J. Urol.*, vol. 185, no. 6, pp. 2171–2176, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.juro.2011.02.060.
- [24] J. S. Liu *et al.*, “Lichen sclerosus and isolated bulbar urethral stricture disease.,” *J. Urol.*, vol. 192, no. 3, pp. 775–779, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.juro.2014.03.090.
- [25] P. E. Lipsky and J. D. Taurog, “The Second International Simmons Center Conference on HLA-B27-Related Disorders.,” *Arthritis and rheumatism*, vol. 34, no. 11. United States, pp. 1476–1482, Nov. 1991, doi: 10.1002/art.1780341120.
- [26] S. Horowitz *et al.*, “Ureaplasma urealyticum in Reiter’s syndrome.,” *J. Rheumatol.*, vol. 21, no. 5, pp. 877–882, May 1994.
- [27] M. C. Uygur, B. Gulerkaya, U. Altug, C. Germiyanoglu, and D. Erol, “13 years’ experience of penile fracture.,” *Scand. J. Urol. Nephrol.*, vol. 31, no. 3, pp. 265–266, Jun. 1997, doi: 10.3109/00365599709070345.
- [28] S. J. Hall, J. R. Wagner, R. A. Edelstein, and G. A. Carpinito, “Management of gunshot injuries to the penis and anterior urethra.,” *J. Trauma*, vol. 38, no. 3, pp. 439–443, Mar. 1995, doi: 10.1097/00005373-199503000-00028.
- [29] B. J. Miles, R. J. Poffenberger, R. N. Farah, and S. Moore, “Management of penile gunshot wounds.,” *Urology*, vol. 36, no. 4, pp. 318–321, Oct. 1990, doi: 10.1016/0090-4295(90)80237-h.
- [30] K. J. Cline, J. A. Mata, D. D. Venable, and J. A. Eastham, “Penetrating trauma to the male external genitalia.,” *J. Trauma*, vol. 44, no. 3, pp. 492–494, Mar. 1998, doi: 10.1097/00005373-199803000-00011.
- [31] C. Chapple *et al.*, “Consensus statement on urethral trauma.,” *BJU Int.*, vol. 93, no. 9, pp. 1195–1202, Jun. 2004, doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04805.x.
- [32] P. E. Jorgensen, N. Weis, and E. Bruun, “Etiology of urethral stricture following transurethral prostatectomy. A retrospective study.,” *Scand. J. Urol. Nephrol.*, vol. 20, no. 4, pp. 253–255, 1986, doi: 10.3109/00365598609024507.
- [33] B. P. Duel, J. S. Barthold, and R. Gonzalez, “Management of urethral strictures after hypospadias repair.,” *J. Urol.*, vol. 160, no. 1, pp. 170–171, Jul. 1998.
- [34] W. Zheng, G. Vilos, S. McCulloch, P. Borg, and J. D. Denstedt, “Electrical burn of urethra as cause of stricture after transurethral resection.,” *J. Endourol.*, vol. 14, no. 2, pp. 225–228, Mar. 2000, doi: 10.1089/end.2000.14.225.

- [35] N. F. Davis *et al.*, “Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multi-institutional study.,” *World J. Urol.*, vol. 38, no. 2, pp. 473–480, Feb. 2020, doi: 10.1007/s00345-019-02775-x.
- [36] J. J. Wyndaele and D. Maes, “Clean intermittent self-catheterization: a 12-year followup.,” *J. Urol.*, vol. 143, no. 5, pp. 906–908, May 1990, doi: 10.1016/s0022-5347(17)40132-7.
- [37] P. Albers, J. Fichtner, P. Bruhl, and S. C. Muller, “Long-term results of internal urethrotomy.,” *J. Urol.*, vol. 156, no. 5, pp. 1611–1614, Nov. 1996.
- [38] J. W. Steenkamp, C. F. Heyns, and M. L. S. de Kock, “Internal Urethrotomy Versus Dilation as Treatment for Male Urethral Strictures,” *J. Urol.*, pp. 98–101, 1997, doi: 10.1097/00005392-199701000-00033.
- [39] C. F. Heyns, J. W. Steenkamp, M. L. De Kock, and P. Whitaker, “Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful?,” *J. Urol.*, vol. 160, no. 2, pp. 356–358, Aug. 1998, doi: 10.1016/s0022-5347(01)62894-5.
- [40] G. Barbagli, F. Azzaro, I. Menchi, A. Amorosi, and C. Selli, “Bacteriologic, histologic and ultrasonographic findings in strictures recurring after urethrotomy. A preliminary study.,” *Scand. J. Urol. Nephrol.*, vol. 29, no. 2, pp. 193–195, Jun. 1995, doi: 10.3109/00365599509180561.
- [41] S. P. Elliott, M. V Meng, E. P. Elkin, J. W. McAninch, J. Duchane, and P. R. Carroll, “Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE.,” *J. Urol.*, vol. 178, no. 2, pp. 529–34; discussion 534, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.03.126.
- [42] H. L. Attwater, “THE HISTORY OF URETHRAL STRICTURE*,” *Br. J. Urol.*, vol. 15, no. 2, pp. 39–51, Jun. 1943, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1943.tb10503.x>.
- [43] I. Korneyev, D. Ilyin, D. Schultheiss, and C. Chapple, “The first oral mucosal graft urethroplasty was carried out in the 19th century: The pioneering experience of Kirill Sapezhko (1857-1928),” *European Urology*, vol. 62, no. 4. Elsevier B.V., pp. 624–627, 2012, doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.035.
- [44] A. F. Morey and J. W. McAninch, “When and how to use buccal mucosal grafts in adult bulbar urethroplasty,” *Urology*, vol. 48, no. 2, pp. 194–198, 1996, doi: 10.1016/S0090-4295(96)00154-9.
- [45] G. Barbagli, C. Selli, A. Tosto, and E. Palminteri, “Dorsal free graft urethroplasty.,” *J. Urol.*, vol. 155, no. 1, pp. 123–126, Jan. 1996.

- [46] J. W. McAninch, "Reconstruction of extensive urethral strictures: Circular fasciocutaneous penile flap," *J. Urol.*, vol. 149, no. 3, pp. 488–491, 1993, doi: 10.1016/S0022-5347(17)36125-6.
- [47] A. Orandi, "ONE-STAGE URETHROPLASTY," *Br. J. Urol.*, vol. 40, no. 6, pp. 717–719, 1968, doi: 10.1111/j.1464-410X.1968.tb11872.x.
- [48] J. P. Blandy, M. Singh, and G. C. Tresidder, "URETHROPLASTY BY SCROTAL FLAP FOR LONG URETHRAL STRICTURES," *Br. J. Urol.*, vol. 40, no. 3, pp. 261–267, 1968, doi: 10.1111/j.1464-410X.1968.tb09886.x.
- [49] A. W. El-Kasaby *et al.*, "The use of buccal mucosa patch graft in the management of anterior urethral strictures," *J. Urol.*, vol. 149, no. 2, pp. 276–278, 1993, doi: 10.1016/S0022-5347(17)36054-8.
- [50] D. B. Bayne, T. W. Gaither, M. A. Awad, G. P. Murphy, E. C. Osterberg, and B. N. Breyer, "Guidelines of guidelines: a review of urethral stricture evaluation, management, and follow-up," *Transl. Androl. Urol.*, vol. 6, no. 2, 2017, doi: 10.21037/tau.2017.03.55.
- [51] C. Chapple *et al.*, "SIU/ICUD consultation on urethral strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty," *Urology*, vol. 83, no. 3 SUPPL., 2014, doi: 10.1016/j.urology.2013.09.012.
- [52] P. R. Doiron and C. B. Bunker, "Obesity-related male genital lichen sclerosus," *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 31, no. 5, pp. 876–879, May 2017, doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14035>.
- [53] G. C. Ives *et al.*, "Evaluation of BMI as a Risk Factor for Complications following Gender-affirming Penile Inversion Vaginoplasty," *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open*, 2019, doi: 10.1097/gox.0000000000002097.
- [54] C. B. Bunker and T. N. Shim, "Male genital lichen sclerosus," *Indian J. Dermatol.*, vol. 60, no. 2, pp. 111–117, 2015, doi: 10.4103/0019-5154.152501.