

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

***Raportul cost eficacitate al tratamentului endoscopic vs tratament
chirurgical al refluxului vezico-ureteral la copil***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. DR. JINGA VIOREL

Student – doctorand:

CARAGAȚĂ

FLORENTINA – RUXANDRA

MULȚUMIRI

Studiul de față se aseamănă cu procesul de regizare al unui film: prima oară ai viziune pentru a putea elabora scenariul, apoi te gândești la costurile necesare pentru a putea finaliza viziunea măreață, urmând perioada de producție ce reprezintă momentul de filmare, montaj și realizarea propriu-zisă a studiului și, nu în ultimul rând, perioada de regizare cinematografică cu publicarea tezei de doctorat.

La realizarea acestui film au luat parte numeroși actori cu diferite roluri. Unii au fost actori principali, alții secundari, alții au participat la repetate dublări ale filmării, alții doar câteva secunde dar, fără de care acest studiu nu s-ar fi putut finaliza.

Doresc să adresez un sincer mulțumesc tuturor actorilor ce au luat parte la realizarea acestui film, tuturor celor care m-au îndrumat, sprijinit, încurajat și mi-au oferit un spațiu pentru realizarea perioadei de producție și care pentru mine reprezintă o adevărată sursă de inspirație: coordonatorul tezei de doctorat domnul Prof. Univ. Dr. Jinga Viorel, directorul medical al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, domnul Prof. Univ. Dr. Bălănescu Radu care împreună cu doamna Conf. Univ. Dr. Bălănescu Laura reprezintă pentru mine părinți spirituali din punct de vedere profesional deoarece au fost alături de mine la fiecare pas cu multă dăruire, viziune și atașament.

Cu această ocazie țin să mulțumesc soțului meu, părinților și prietenilor mei pentru sprijinul moral și material necondiționat pe care mi l-au oferit și pentru fiecare clipă de curaj pentru a putea continua ori de câte ori simțeam că îmi este imposibil să realizez această cercetare.

Cu deosebită considerație mă înclin și vă mulțumesc încă o dată!

CUPRINS

INTRODUCERE	7
1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	13
1.1. APARATUL URINAR	13
1.1.1. Aspecte embriologice	13
1.1.1.1. Morfogeneza ureterală și renală	16
1.1.2. Anatomia tractului urinar	17
1.1.2.1. Mecanisme anti-reflux la nivelul ureterului	29
1.1.2.2. Malformații congenitale ureterale și renale	30
1.1.2.2.1 Malformațiile congenitale renale	30
1.1.2.2.2. Malformațiile congenitale ureterale	31
1.1.2.2.3. Malformațiile congenitale vezicale	32
1.2. REFLUXUL VEZICO-URETERAL	33
1.2.1. Generalități	33
1.2.1.1. Etiologia	35
1.2.1.2. Epidemiologie	35
1.2.1.3. Factori de risc	36
1.2.1.4. Refluxul vezico-ureteral primar	37
1.2.1.5. Refluxul vezico-ureteral secundar	38
1.2.1.6. Clasificarea severității refluxului vezico-ureteral	39
1.2.1.7. Evoluția refluxului vezico-ureteral	40
1.2.2. Modalități de diagnostic	41
1.2.2.1. Cistografia micțională	41
1.2.2.2. Ecografia cu substanța de contrast	43
1.2.2.3. Cistografia cu radionuclide	44
1.2.2.4 Rezonanță magnetică	45
1.3. POSIBILITĂȚI TERAPEUTICE	45
1.3.1 Tratamentul medical (conservator)	45
1.3.2. Tratamentul chirurgical	50
1.3.2.1. Intervenția endoscopică	50
1.3.2.1.1 Tehnica HIT	51
1.3.2.1.2. Tehnica STING	56
1.3.2.2. Intervenția laparoscopică	56

1.3.2.2.1 Tehnica Lich-Gregoir	57
1.3.2.2.2 Tehnica Cohen	57
1.3.2.3. Intervenția chirurgicală deschisă	57
1.3.2.3.1. Tehnica Cohen	57
1.3.2.3.2. Tehnica Glenn-Anderson	58
1.3.2.3.3. Tehnica Lich-Gregoir	59
1.3.2.3.4. Tehnica Politano-Leadbetter	59
1.3.2.3.5. Tehnica Paquin	59
1.3.2.3.6. Tehnica Hutch	60
1.3.3. Complicații	60
1.4. ANALIZA COSTULUI INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE	62
1.4.1. Costurile intervenției endoscopice	62
1.4.2. Costurile intervenției chirurgicale deschise	63
1.4.3. Costurile intervenției chirurgicale laparoscopice	64
2. CERCETARE PERSONALĂ	65
2.1. OBIECTIVELE STUDIULUI	65
2.2. MATERIAL ȘI METODĂ	65
2.3. METODE STATISTICE FOLOSITE	67
2.3.1. Reprezentabilitatea eșantionului	67
2.4. REZULTATE	69
2.4.1. Rezultate	69
2.4.2. Malformații	125
2.4.3. Compararea metodelor BLAND ALTMAN	146
2.5. DISCUȚII	160
2.6. CONCLUZII	165
BIBLIOGRAFIE	168

INTRODUCERE

Teza de față tratează o serie de aspecte importante în legătură cu patogeniza refluxului vezico-ureteral. Acest tip de patologie prezintă un larg interes de cercetare științifică, atât prin aspectele psiho-sociale implicate, cât și prin considerabilele urmări asupra calității vieții, dar mai ales prin complicațiile organice pe care boala le generează. Imperios necesară este cunoașterea principalelor caracteristici ale acestei categorii de pacienți pentru o cât mai bună înțelegere a cauzelor de apariție și evoluție a acestei patologii și pentru adaptarea cât mai corectă a tratamentului chirurgical aplicat fiecărui pacient.

Teza de doctorat cuprinde două părți. Prima parte, stadiul actual al cunoașterii, este subîmpărțită în patru capitole ce tratează aspecte legate de embriologia, anatomia și fiziopatologia aparatului reno-urinar, caracteristicile ce țin de etiologia, epidemiologia, factorii de risc, clasificarea, evoluția și metodele de diagnostic ale refluxului vezico-ureteral, posibilitățile terapeutice medicale, endoscopice, chirurgicale deschise și laparoscopice ce i se adresează, cât și analiza costurilor acestor tipuri de intervenții. Partea a doua, partea specială, cuprinde un studiu realizat în clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică a Spitalului de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” ce își propune analiza raportului cost-eficiență al tratamentului endoscopic și al celui chirurgical al refluxului vezico-ureteral la copil.

1. MOTIVAȚIE, IPOTEZĂ ȘI OBIECTIVE

Motivația alegerii temei pentru teza de doctorat are la bază prevalența crescută a patologiei de reflux vezico-ureteral în rândul pacienților tratați în Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” - București. Posibilitatea diagnosticării antenatale a contribuit la creșterea numărului de cazuri raportate în cadrul acestei patologii. Un număr semnificativ de pacienți se prezintă în spital în urma debutului simptomatic asociat infecției de tract urinar. De cele mai multe ori aceste infecții netratate corespunzător conduc la apariția sau accentuarea refluxului vezico-ureteral, la dilatarea joncțiunii pielo-caliceale și în final, la insuficiențe renale. Spitalul pune la dispoziție o varietate de materiale pentru diferitele abordări terapeutice ale acestei patologii. Astfel am fost motivată să analizez costurile suportate de acesta pentru managementul și tratamentul endoscopic și chirurgical al acestor pacienți.

Designul studiului în cauză a plecat de la procesul de producție al unui film, bazându-se pe desfășurarea a patru etape distincte. Asemeni producției cinematografice, studiul de cercetare poate fi definit ca suma evenimentelor ce se desfășoară din ziua unui proiectului până în ultima zi a acestuia având ca obiectiv final publicarea raportului cost-eficiență al variantelor de tratament în cadrul refluxului vezico-ureteral.

Etapă inițială în realizarea unui film este reprezentată de elaborarea unui scenariu. În cadrul acestui studiu, această etapă corespunde formulării unei ipoteze de cercetare ce derivă din realizarea viziunii asupra studiului. Aferent acestei viziuni este necesară setarea obiectivelor principale și secundare de includere urmărite în desfășurarea studiului.

Obiectivele principale:

- Studiarea eficacității și adresabilității celor trei tipuri de tratament ale refluxului vezico-ureteral: chirurgical-clasic, laparoscopic și endoscopic.
- Evaluarea costurilor aferente celor trei tipuri de tratament ale refluxului vezico-ureteral: chirurgical-clasic, laparoscopic și endoscopic.
- Compararea costurilor necesare pentru tratarea pacienților cu malformații și reflux vezico-ureteral în funcție de tipul de malformație.

Obiectivele secundare:

- Compararea zilelor de spitalizare necesare pentru fiecare tip de tratament al refluxului vezico-ureteral.
- Este infecția de tract urinar un predictor al creșterii costurilor de tratament?
- Analiza costurilor de spitalizare în funcție de gradul de reflux vezico-ureteral.
- Influența tipului de malformații asupra principalilor parametri studiați: vârsta la includere în studiu, vârsta la diagnostic, grad reflux, intervalul de timp de la diagnostic la intervenția terapeutică și numărul zilelor de spitalizare.

2. MATERIAL ȘI METODĂ

Etapă următoare este perioada de pregătire ce poate fi transpusă în setarea materialului și metodei adoptate în realizarea studiului. Studiul s-a realizat în Clinica de Chirurgie Pediatrică a Spitalului de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”. Au fost incluși pacienții cu diagnosticul de reflux vezico-ureteral internați în clinica noastră în ultimii 5 ani.

Astfel că, lotul total este alcătuit din 545 pacienți, dintre care 250 băieți și 295 fete. Pacienții au fost împărțiți în funcție de gradul de reflux, de prezența malformației și în funcție de sex.

Parametrii studiați (sex, mediu de proveniență, vârsta la includere în studiu, vârsta la diagnostic, modalitatea de diagnostic (prenatal/antenatal), numărul de infecții de tract urinar, localizarea refluxului (unilateral/bilateral), gradul de reflux, intervalul de timp de la diagnostic la intervenția terapeutică, vârsta la intervenția terapeutică, numărul de zile de spitalizare, costul spitalizării, rezultatul intervenției chirurgicale (vindecat/ameliorat mai mult de 50% / ameliorat mai puțin de 50% / neameliorat), prezența și tipul malformațiilor), materialele necesare, costurile aferente acestora în vederea efectuării cercetării și nu în ultimul rând, programele pentru analiza datelor obținute.

Costul de spitalizare a fost calculat per total, atât pentru personalul medical, cât și pentru materialele necesare, după cum urmează: (Acces sală de operație, Chirurg operator, Chirurg ajutor, Anestezist, Asistent chirurgie, Asistent anestezie, Infirmier, Halate, Mănuși sterile, Mănuși de protecție, Câmpuri sterile, Trusă laparoscopie, Telescop (sterilizare + uzură), Fibră (sterilizare + uzură), CO2 (gaz pentru intervenția laparoscopică), Seringi, Sondă uretero-vezicală, Catheter, Huse protecție, Comprese, Betadină, Flacoane ser fiziologic, Uzură aparat laparoscopie, Steristrip-uri, Sonde cook, Soluție Deflux.

METODE STATISTICE FOLOSITE

Reprezentabilitatea eșantionului

Cercetarea de față a fost una selectivă, așadar reprezentabilitatea eșantionului, dar și precizia acestuia au fost o provocare. Mărimea eșantionului a fost condiționată, conform teoriei sondajului statistic, de următoarele criterii: omogenitatea populației raportată la factorii de interes luați în calcul la realizarea studiului, probabilitatea de garantare a rezultatelor și mărimea intervalului de încredere (eroarea de estimare a rezultatelor). Probabilitatea cu care se garantează datele, adică nivelul de încredere, a fost prestabilită la 95%, în faza de selectare a lotului de studiu. Metoda de calcul a volumului eșantionului (n) a depins de volumul colectivității generale (N), eroare acceptată de reprezentativitate (Δx), coeficientul „ t ” corespunzător probabilității de garantare a rezultatelor, proporția (p) componentelor care conțin caracteristica cercetată.

În urma aplicării formulei la numărul și structura pacienților internați în clinica în care a avut loc studiul, pentru intervalul de încredere de 95%, s-a putut identifica un necesar minim de 95 subiecți (pentru o eroare acceptată de maxim 10%) sau 255 pacienți (pentru o

eroare acceptată de 5%). Au fost incluși doar 545 pacienți. Modul de alegere a subiecților participanți și încadrarea într-un volum minim garantat a asigurat eșantionului atât reprezentativitate, cât și precizie.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programelor GraphPad 6 Prism și MedCalc 14.1.

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

Pentru analiza corelațiilor au fost folosite testele de corelație disponibile în programul MedCalc 14.1. S-a analizat coeficientul de corelație r, care poate lua valori între -1 și 1. O corelație invers proporțională între parametri studiați este definită de o valoare r între -1 și 0. O valoare de 0, sau apropiată acesteia arată lipsa oricărei corelații, iar relația uniliniară, direct proporțională este definită ca o valoare între 0 și 1 a coeficientului de corelație. Pentru fiecare analiză în parte s-a studiat distribuția Gaussiană a datelor, astfel încât să se folosească coeficientul Pearson, dacă aceasta se respectă și coeficientul Spearman dacă nu se respectă. Analizele cu o valoare p mai mică decât 0.05 au fost validate și considerate semnificativ statistice. Aceste corelații au fost reprezentate grafic prin metodele grafice disponibile la analizele de regresie liniară.

Au mai fost necesare și comparații ale frecvențelor de distribuție, a diferiților parametri, pentru care am folosit testul Chi Square și după caz riscul relativ (RR) sau odds ratio (OR) pentru a ridica suspiciuni referitoare la șanse sau riscuri.

Având în vedere că este vorba de o comparație între diferitele metode de tratament, analizele statistice Bland Altman și reprezentările lor grafice au fost imperios necesare. În această metodă grafică, diferențele sau raporturile (ratios) dintre doi parametri corespunzători celor două tehnici au fost comparate pe rând cu mediile aferente. Din grafic, trebuie subliniată importanța analizei liniilor de egalitate care pot releva o diferență sistematică între variabile, care crește și devine mai importantă din punct de vedere statistic dacă aceasta se încadrează în afara intervalului de confidență. Linia de regresie de pe grafic poate sublinia, în funcție de poziția ei pe grafic, o diferență proporțională între variabil.

Urmează etapa de producție ce cuprinde trei părți: filmarea, montajul și realizarea propriu-zisă. Procesului de filmare îi corespunde în cadrul studiului efectuarea tuturor investigațiilor paraclinice ce orientează clinicianul către un diagnostic.

➤ Paraclinice:

- Sumarul de urină cu sediment urinar

- Urocultura
- Antibiotograma

➤ Investigațiile imagistice:

- Uretrocistografia micțională (VCUG)
- Ecografia cu substanță de contrast (SVCUG)
- Cistografia cu radionuclide
- Rezonanța magnetică

Caracterul interdisciplinar al studiului reiese din colaborarea necesară cu specialiști de medicină de laborator, microbiologi, pediatri, anesteziști și nu în ultimul rând radiologi, aceștia din urmă având un rol cheie în algoritmul de tratament al patologiei studiate. Montajul se poate asemana procesului de coroborare a tuturor datelor clinice și paraclinice în vederea obținerii unui diagnostic de certitudine.

Etapă de realizare din cinematografie este transpusă în realizarea tratamentului conservator, endoscopic și prin tehnicile chirurgicale. Premergător acestei etape este necesară evaluarea metodelor disponibile de tratament și alegerea tipului optim, individualizat pe pacient.

Tratamentul conservator

Obiectivul terapiei conservatoare este prevenirea ITU febrilă. Terapia conservatoare se bazează pe înțelegerea faptului că RVU se poate remite spontan, mai ales la pacienții tineri cu grad scăzut de reflux. Rezoluția este de aproape 80% în gradele RVU I-II și 30-50% în gradele RVU III-V în 4-5 ani de urmărire. Rezoluția spontană este scăzută la reflux de grad înalt bilateral. [110]

Scopul principal în abordarea terapeutică a pacienților cu RVU este păstrarea funcției renale prin minimizarea riscului de pielonefrită. RVU nu afectează rinichiul în absența ITU și prezența funcției normale a tractului urinar inferior.

Tabel 1.1. Avantajele și dezavantajele tratamentului conservator
([127])

Proceduri	Avantaje	Dezavantaje
Supraveghere	Posibilitatea rezoluției spontane (gradele I-III: 13%)	Risc de injurie renală (ITU febrile)

	pe an; gradele IV–V: 5% pe an)	
Profilaxie antibiotică continuă	Posibilitatea rezoluției spontane (gradele I–III: 13% pe an; gradele IV–V: 5% pe an)	Risc de injurie renală (ITU febrile) Compliantă la tratament discutabilă Dezvoltarea rezistenței la antibiotic
Corecție endoscopică	Pacient tratat în ambulator Procedură minim invazivă	Rata de succes variabilă: 70–90% (pe termen lung) VCUG necesare urmării evoluției
Corecție chirurgicală	Succesul intervenției are un rezultat imediat și permanent Rata scăzută de complicații Nu necesită urmărire VCUG în evoluție	Spitalizare de 2-3 zile Morbiditate asociată unei intervenții chirurgicale

ITU = infecție de tract urinar; VCUG = voiding cystourethrogram.

Tabel 1.2. Managementul copilului cu RVU primar conform ghidurilor *European Association of Urology*
([128])

Vârsta mai mică de 1 an	Grade I–V	Antibioprofilaxie continuă recomandată	Circumcizie recomandată în caz de RVU de grad scăzut
Vârsta între 1–5 ani	Grade I–III	Antibioprofilaxie continuă recomandată	În caz de malformații asociate sau în cazul apariției ITU, a noilor injurii renale sau a lipsei de aderență la tratament sub antibioprofilaxie, este recomandată corecția endoscopică sau chirurgicală a RVU

	Grade IV–V	Este recomandată corecția endoscopică sau chirurgicală a RVU	-
Vârsta peste 5 ani	Pacienți de sex masculin	Nu necesită tratament	În cazul apariției ITU se recomandă corecția endoscopică sau chirurgicală a RVU
	Pacienți de sex feminin	Este recomandată corecția endoscopică sau chirurgicală a RVU	-

Riscurile și beneficiile de diagnosticare RVU sunt puse în discuție astăzi în ceea ce privește sănătatea și impactul financiar: Care este avantajul de a prescrie o profilaxie pe termen lung? RVU este o manifestare clinică care nu se bazează pe o boală simplă, ci pe un număr de factori care influențează exprimarea simptomatologiei și consecințele acestuia. Sexul, vârsta, funcția renală, disfuncția vezicală, gradul, localizarea (unilateral/bilateral), anomaliile anatomice asociate și factorii genetici vor determina cât de periculos va fi RVU pentru dezvoltarea și funcția renală. [130], [131]

Managementul copiilor cu RVU s-a schimbat în decursul anilor. Studiile pe loturi mari de pacienți: studiul internațional RIVUR (Randomized Intervention for Vesicoureteral Reflux), studiul Swedish reflux trials, studiul PRIVENT, studiul RIVUR, împreună cu tratamentul actual, au contribuit la influențarea opiniei curente. [132], [133], [134]

Strategia de tratament pentru copiii cu RVU trebuie să fie individualizată pentru fiecare pacient și trebuie să se bazeze pe mai mulți factori coexistenți, cum ar fi vârsta, sexul, lateralitatea, gradul de reflux, prezența disfuncției de golire și afectarea renală. Modelele de calcul și nomogramele ar trebui folosite pentru a analiza situația specifică a copilului și ar trebui discutate cu părinții. [135]

- Intervenția endoscopică este una dintre cele mai folosite, ea având o cost-eficiență excepțională datorită ușurinței cu care se efectuează, a reintegrării rapide a pacientului în societate, a numărului de zile de spitalizare redus cât și a costurilor de spitalizare foarte mici. În pofida numărului mare de avantaje, procedura nu este lipsită de complicații, una dintre cele mai importante fiind megaureterul secundar. Această complicație este rar întâlnită în urma tratamentului endoscopic de reflux vezico-

ureteral prin DEFLUX[®] la copii. În literatura de specialitate sunt descrise două tehnici endoscopice (tehnica HIT și tehnica STING).

- Tehnica HIT - tehnica de implantare a hidrodistensei (HIT) - care implică injectarea Dx / HA de-a lungul întregului tunel detrusor pentru coaptarea maximă a ureterului. [136], [137]
- Tehnica STING - injectarea endoscopică de dextranomer / acid hialuronic (Dx / HA) este o abordare eficientă și minim invazivă în tratarea refluxului vezicoureteral pediatric (RVU). [192], [193], [194], [195], [196], [197]

➤ Intervenția laparoscopică - prezintă multiple avantaje față de intervenția deschisă. Avantajele tehnicii laparoscopice sunt mult mai multe, recuperarea pacientului fiind mult mai rapidă, rezultatul estetic fiind considerabil mai bun, afectarea detrusorului este minimă, durata spitalizării este redusă, durerea postoperatorie resimțită de pacient este mai mică. Intervenția laparoscopică, la fel ca și intervenția endoscopică, prezintă două tehnici (tehnica Lich-Gregoir și tehnica Cohen).

- Tehnica Lich-Gregoir se poate efectua prin abord trans sau extraperitoneal.
- Tehnica Cohen ce se efectuează prin abord transvezical și presupune insuflarea vezicii cu CO₂.

➤ Intervenția chirurgicală deschisă prezintă 5 tehnici.

- Tehnica Cohen - aceasta constă în incizia circumferențială a mucoasei vezicii urinare și disecția ureterului la locul de inserție în hiatusul vezical, astfel se creează un tunel submucos trans-trigonal și se reimplantează ureterul pe partea opusă, rezultând o încrucișare a ureterelor, cel drept se va deschide în hiatusul stâng iar ureterul stâng se va deschide în hiatusul drept, urmând anastomozele uretero-vezicale. [199], [200], [201], [202], [203], [204]
- Tehnica Glenn-Anderson - este o reimplantare infrahiatală în care orificiul ureteral este poziționat distal la nivelul vezicii urinare. [205], [206], [207], [208], [209]
- Tehnica Lich-Gregoir - este reprezentată de detrusorafia extravezicală suprahiatală. [210], [211], [212]
- Tehnica Politano-Leadbetter - este o procedură suprahiatală cu abord endo și extravezical ce recreează orificiul ureteral într-o poziție anatomică normală. Această tehnică este o procedură sigură și standardizată. [214]

- Tehnica Paquin - creează un hiatus ureteral nou sub viziune directă. Această tehnică se realizează printr-o abordare combinată extravezicală și intravezicală și este mai potrivită pentru ureterele dilatate sau reimplantarea complexă și eșuată. [215], [221], [222], [223], [224]

Etapa finală, realizarea copiilor de filmare, este asemuită dublării etapelor de intervenție chirurgicală, continuarea tratamentului după caz și monitorizarea clinică și paraclinică postoperatorie.

3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datele demografice nu au prezentat o legătură puternică cu vârsta la diagnostic. După ce am exclus pacienții care au primit diagnosticul prenatal, am împărțit grupul în două loturi conform sexului și am obținut o diferență semnificativ statistică ($p=0.003$) în ceea ce privește vârsta la diagnostic (băieții au o medie de $40,08 \pm 2,894$ $N=146$ și fetele $52,23 \pm 2,748$ $N=201$). Fetele sunt diagnosticate mai tardiv decât băieții.

Unele studii au raportat o incidență crescută a RVU la sexul feminin, la fel ca și în studiul nostru. Un studiu din India a raportat o preponderență crescută, dar și diagnosticarea mai precoce a sexului masculin. [42], [67], [80] Chiar dacă la analiza diferenței dintre media vârstei de la includerea în studiu sunt diferențe între băieți și fete, se pare că, deși fetele sunt diagnosticate la o vârstă mai mare ($39,24 \pm 2,786$ $N=161$) în comparație cu băieții ($31,51 \pm 2,871$ $N=120$), totuși această diferență nu este semnificativ statistică ($p=0.054$). Această valoare p este mică și nu trebuie negat rezultatul și cu siguranță nu este un factor de decizie în anularea unei concluzii de studiu, conform căreia fetele tind să fie diagnosticate la vârste puțin mai mari.

Ultrasonografia (US) a fost metoda de evaluare a hidronefrozei postnatale. US este o metodă neinvazivă, neiradiantă, ieftină și nu prezintă contraindicații, în schimb ne aduce informații prețioase despre dimensiunea și structura internă a rinichiului, despre indexul parenchimos și despre dilatarea sistemului colector renal. [142], [144] Cei mai mulți pacienți au fost diagnosticați după repetate episoade de infecție de tract urinar. La o primă evaluare a reprezentării grafice a analizei ce compară vârsta la diagnostic a pacienților împărțiți în două loturi conform celor două modalități de diagnostic postnatal, se poate observa că există o oarecare tendință ca pacienții cu hidronefroză tind să aibă o medie a vârstei la diagnostic cu aproape 7 luni mai mare în comparație cu pacienții diagnosticați cu

infecție de tract urinar. Cel mai probabil, simptomatologia infecțioasă, este mai „zgomotoasă” și îi face pe părinți să aducă copilul mai repede la spital. Deși este o diferență de luat în calcul, trebuie menționat că valoarea p nu este semnificativ statistică. Datele noastre sunt în concordanță cu faptul că frecvența de distribuție a infecțiilor de tract urinar la pacienții care au o localizare bilaterală a refluxului vezico-ureteral nu reprezintă un factor de risc independent pentru acest tip de localizare. $P=0.35$ Hidronefroza este prezentă în special în grupul pacienților cu localizare unilaterală. Practic, există o diferență semnificativ statistică în ceea ce privește frecvența de distribuție între cele două loturi create după localizarea refluxului vezico-ureteral ($p=0.0004$). [36], [44]

Urmărind dacă există vreo corelație între numărul de episoade de ITU și gradul de reflux, am observat că rezultatele noastre sunt în concordanță cu cele din literatură, astfel că, dacă numărul de episoade ITU crește, cu atât gradul de reflux bilateral va fi mai mare [dreapta ($r=0.27$, $p=0.0008$); stânga ($r=0.28$, $p=0.0004$)]. Totuși, există o corelație invers proporțională și semnificativ statistică între vârsta la diagnostic și gradul de reflux unilateral. Practic, cu cât vârsta este mai mare, cu atât gradul de reflux este mai mic ($p=0,0028$). Însă, există o corelație direct proporțională între intervalul de timp de la diagnostic până la intervenție și numărul de episoade ITU ($r=0.12$, $p=0.01$).

Am găsit și o corelație invers proporțională, între gradul de reflux și vârsta la intervenție. Practic, cu cât gradul de reflux este mai mare, cu atât vârsta la intervenție va fi mai mică. Acest fapt se datorează și complianței părinților deoarece observă că există probleme majore și astfel se prezintă la medicul de specialitate cât mai repede cu putință.

Ultimele ghiduri de urologie pediatrică, recomandă ca tratamentul să fie ales și efectuat după grupe de risc. [136] Tratamentul fiind conservator, endoscopic, laparoscopic și chirurgical, Tekgul și colab. au grupat pacienții în grupele de risc, după: sex, reflux vezico-ureteral simptomatic, gradul de reflux vezico-ureteral, anomalii renale și malformații ale tractului urinar. [140] În studiul de față tratamentul pacienților a fost ales în același mod, dar ne-am gândit să analizăm numărul de zile de internare după fiecare tip de intervenție și costurile pe care Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” îl suportă pentru acestea. Cum era de așteptat, cea mai mică perioadă de spitalizare o au pacienții care au suferit intervenții endoscopice, urmați de pacienții care au suferit intervenții laparoscopice și într-un final pacienții pentru care a fost preferat abordul clasic, deschis (4 zile vs. 7 zile vs 11 zile) $P=0.0001$. Corelând zilele de spitalizare și costul total, bineînțeles că am observat că dacă numărul zilelor de spitalizare este mai mare, cu atât costurile finale vor fi mai mari. Coeficientul de corelație este mare $r=0.69$ și susținut puternic semnificativ

statistic. În studiul nostru ne-am axat și asupra pacienților cu malformații vs fără malformații, astfel că pacienții cu malformații sunt incluși în studiu o durată medie de 7 luni mai mică decât pacienții fără malformații, dar această diferență nu este semnificativ statistică $p=0.08$. Am împărțit pacienții cu malformații ale tractului urinar în malformații superioare, inferioare și alte malformații (sindroame etc). Cel mai repede au fost incluși în studiu pacienții cu malformații renale superioare (28 luni), urmați de pacienții cu malformații renale inferioare (37 luni), iar în cele din urmă pacienții cu alte malformații și sindroame (53 luni). Diferența deși există, nu este semnificativ statistică $P=0.24$. Deși spitalizarea pacienților cu malformații costă mai mult decât a pacienților fără malformații, între tipurile de malformații nu există o diferență semnificativ statistică ($p=0.73$). Totuși, este de remarcat că cel mai scump este în medie tratamentul pacienților cu alte malformații și sindroame (8200 lei).

În decursul anilor, s-au dezvoltat multe tehnici operatorii în tratarea RVU, tehnici deschise intravezicale, de asemenea și extravezicale ce au dus la corectarea acestei patologii. Au mai fost dezvoltate și tehnici laparoscopice și endoscopice. [150], [152] Deși fiecare metodă este unică, în ceea ce privește chirurgia deschisă, toate tehnicile au un punct comun, acela de a prelungi porțiunea intramurală a ureterului prin încorporarea acestuia în submucoasă. Reimplantarea trans-trigonală (tehnica Cohen) este una dintre cele mai populare și cea mai eficientă intervenție pentru refluxul vezico-ureteral bilateral. [164] Ca și alternative, au mai fost descrise în literatura de specialitate și tehnica Glenn-Anderson (care este o procedură infrahiatală endovezicală și nu modifică semnificativ poziția anatomică normală a ureterului), procedura Lich-Gregoir (detrusorafie extravezicală suprahiatală), tehnica Politano-Leadbetter (procedura suprahiatală cu abord endo și extravezical ce recrează orificiul ureteral într-o poziție anatomică normală). [172], [176], [184] Preoperator trebuie efectuată cistoscopie pentru a observa poziția și forma orificiilor ureterale și mucoasa vezicii urinare. [140] De-a lungul istoriei, tehnicile chirurgicale deschise s-au dovedit a fi bune și cu rate de succes foarte mari. Intervențiile laparoscopice au o durată mai mare față de chirurgia deschisă însă, avantajele acestei tehnici sunt multiple, recuperarea mai rapidă a pacientului, rezultat estetic mai bun, afectarea detrusorului este minimă, durata spitalizării este redusă, durerea postoperatorie resimțită de pacient este mai mică. [201] Intervenția endoscopică este una dintre cele mai folosite tehnici, ea având o cost-eficiență excepțională datorită ușurinței cu care se efectuează, a reintegrării rapide a pacientului în societate, a numărului de zile de spitalizare redus, cât și a costurilor de spitalizare foarte mici. [173], [178] Toate tehnicile s-au dovedit a fi sigure, însă în studiul nostru singurul factor decizional în alegerea tipului de intervenție este gradul de reflux. Totuși, noi am încercat să observăm

dacă și vârsta poate fi un criteriu de alegere a tipului de intervenție (laparoscopică, endoscopică sau clasică), însă în urma analizei seriate Bland Altman plot, putem cu certitudine afirma că vârsta nu trebuie să fie un criteriu de alegere a tipului de intervenție.

Managementul unui pacient cu RVU diferă în funcție de o serie de variabile, dintre acestea cele mai importante sunt gradul de severitate al refluxului, tratamentul administrat pacientului, intervenția chirurgicală endoscopică / deschisă / laparoscopică. [172], [176], [178], [184] Pentru o bună înțelegere a bilanțului economic al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” a fost imperios necesar o statistică financiară pentru fiecare tip de intervenție chirurgicală în parte. Pentru efectuarea intervențiilor sunt necesare, pe lângă accesul în blocul operator, prezența unui personal sanitar calificat format din chirurg operator, chirurg ajutor, anestezist, asistent de anestezie, asistent de chirurgie, infirmier de chirurgie și materiale sanitare necesare.

Materialele sanitare utilizate în cadrul intervențiilor sunt: două halate, două perechi de mănuși sterile, 3 perechi de mănuși de protecție, 4 câmpuri, cistoscop, o sondă uretrovezicală, două seringi de 10 ml, o fiolă de ser fiziologic de 1000 ml, o fiolă ser fiziologic de 100 ml, cathejel, 10 comprese și 5 ml betadină. Costul total al acestor materiale sanitare se va ridica la suma de 165,09 lei / intervenție. Pentru fiecare tip de intervenție în parte, costurile totale diferă astfel: pentru intervenția endoscopică este necesară suma de 910,09 lei, aceasta reprezentând costul de achiziție, pentru intervenția chirurgicală deschisă 3585,06 lei pentru un interval de 4 ore, iar pentru intervenția chirurgicală laparoscopică este necesară suma de 1308,84 lei. Acestea implică analiza costurilor necesare în vederea îndeplinirii tuturor cerințelor necesare efectuării actului chirurgical. Astfel, analiza liniilor de egalitate dintre analizele Bland-Altman ne relevă o diferență sistematică între costuri, în special în analizele care implică intervenția endoscopică. Magnitudinea acestei diferențe sistematice este susținută și de liniile grafice corespunzătoare intervalului de confidență și în special de poziția liniilor de egalitate care se găsesc în afara acestui interval. Există de asemenea și o diferență proporțională, susținută de linia de regresie a diferențelor și de valorile p foarte mici (sub 0.0001).

Alegerea intervenției endoscopice ne poate cu certitudine oferi costuri mai mici de tratament, dar trebuie avut în vedere că se adresează stadiilor incipiente de RVU, iar pentru reușita acestei proceduri este esențială experiența chirurgului.

4. CONCLUZII

1. Intervenția endoscopică, este cea mai puțin costisitoare, urmată de intervenția laparoscopică și de cea chirurgicală. Pacienții care au necesitat mai multe intervenții, au avut un necesar financiar mai mic decât cei cu intervenția chirurgicală. Unul dintre motive, este că de cele mai multe ori, intervențiile au fost endoscopice. Diferențele de costuri sunt susținute de o valoare p , puternic semnificativ statistică ($p < 0.0001$).

Cele mai multe cazuri din acest studiu au fost rezolvate endoscopic și este normal ca cel mai mare număr de cazuri vindecate și ameliorate să fie tot în dreptul acestui tip de intervenție. Totuși, abordul laparoscopic pare să fi avut o eficiență. Abordul chirurgical este mai puțin folosit și este de asemenea grevat de complicații. Intervenția endoscopică a fost utilizată cam în toate gradele de reflux, în special în 1, 2 și 3, intervenția laparoscopică a fost preferată pentru gradele de reflux 3 și 4, iar intervenția chirurgicală pentru stadiile avansate 3,4 și 5.

Se pare că intervenția endoscopică este excelentă pentru stadiile 1,2 și 3. Pentru stadiul 2 este un lider absolut și este de menționat că intervenția chirurgicală ar trebui chiar contraindicată, având în vedere imbalanța risc-beneficiu și cost-eficiență. În stadiul 3, eficiența se împarte între cele 3 tipuri de intervenție, iar având în vedere costurile, ar fi de preferat ca pacientul să fie operat endoscopic, dacă operatorul stăpânește tehnica destul de bine. Gradele avansate de reflux ar trebui tratate prin intervenție chirurgicală de tip deschis sau laparoscopic, dacă este posibil.

2. În grupul copiilor fără malformații avem mai multe fete decât băieți ($n=139$ vs $n=58$), diagnosticate de la o vârstă mai mică în medie cu aproximativ 9 luni ($p=0.0945$). În grupul copiilor cu malformații raportul sexelor se inversează, și avem mai mulți băieți decât fete, diagnosticați de la o vârstă mai mică cu aproximativ 12 luni ($n=86$ vs 62) $p=0.0765$. Per total, copiii cu malformații sunt diagnosticați de la o vârstă mai mică comparativ cu copiii fără malformații (36,37 luni $n=148$ vs 44.24 luni $n=195$, $p=0.062$). În medie, ambele grupuri stau în spital aproximativ 6 zile (6.2 vs 6.9, $p=0.27$), dar diferența de costuri de spitalizare este semnificativ mai mare la copiii cu malformații (6912 lei vs 6366 lei, $p=0.038$). Este de menționat că deviația standard este mult mai mare la copiii cu malformații (3148 lei vs 1056 lei). Rata de complicații postoperatorii a fost mai mare la pacienții cu malformații, în raport cu celălalt grup (28.75% vs 17.1%). Aplicând testul Chi Square,

obținem și o diferență a frecvenței de distribuție semnificativ statistică ($p=0.0438$), cu $OR=1.727$ ($95\%CI=1.01-2.97$), ce subliniază prezența malformațiilor ca factor de risc pentru dezvoltarea de complicații postoperatorii. Totuși, efectuarea unei analize ROC asupra pacienților fără complicații, ce folosește ca variabilă costul spitalizării și, ca și criteriu de clasificare, prezența malformațiilor ne relevă un cut-off point de 7488 lei ($AUC=0.51$, sensibilitate= 43.7% și specificitate= 67.3% , $p=0.6$). Practic, pentru a se obține într-un final un rezultat bun, în 67% dintre cazuri s-au cheltuit măcar 7488 lei.

3. Între tipurile de malformații nu există o diferență semnificativ statistică ($p=0.73$). Totuși, este de remarcat că cel mai scump este în medie tratamentul pacienților cu alte malformații și sindroame (8200 lei).

4. Cea mai mică perioadă de spitalizare o au pacienții care au suferit intervenții endoscopice, urmați de pacienții care au suferit intervenții laparoscopice și într-un final pacienții pentru care a fost preferat abordul clasic, deschis (4 zile vs. 7 zile vs 11 zile). $P=0.0001$. Există o corelație direct proporțională și puternic semnificativ statistică între numărul de zile de spitalizare și gradul de reflux ($r=0.46$, $p<0.0001$). Practic, cu cât gradul de reflux este mai mare cu atât numărul zilelor de spitalizare va fi mai mare.

5. Există o relație puternică, direct proporțională între costul de spitalizare și numărul de episoade de infecție de tract urinar, $r=0.3$, $p<0,0001$. Astfel că, putem afirma că, cu cât numărul de infecții de tract urinar este mai mare, cu atât costul de spitalizare va fi mai mare.

6. Analiza Bonferroni ne-a confirmat ipoteza conform căreia cu cât gradul de reflux este mai mare, cu atât costurile de spitalizare vor fi mai mari. Avem de a face cu un salt financiar foarte mare pentru pacienții cu un grad de RVU peste 3 (de la aproximativ 5000 de lei la 8200 lei) $P=0.0005$.

7. Pacienții cu malformații sunt incluși în studiu o durată medie de 7 luni mai mică decât pacienții fără malformații, dar această diferență nu este semnificativ statistică $p=0.08$

8. Cel mai repede au fost incluși în studiu pacienții cu malformații urinare superioare (28 luni), urmați de pacienții cu malformații urinare inferioare (37 luni), iar în cele din urmă

pacienții cu alte malformații și sindroame (53 luni). Diferența, deși există, nu este semnificativ statistică $P=0.24$.

9. Cea mai mică vârstă la diagnostic o au pacienții cu malformații urinare superioare, urmați de pacienții cu malformații renale inferioare și de pacienții cu alte malformații și sindroame (15 luni vs 30 luni vs 46 luni) $p=0.19$, nesemnificativ statistic.

10. Cel mai mare interval de timp dintre diagnostic și intervenția terapeutică l-au avut pacienții cu malformații renale superioare, urmați de cei cu alte malformații, iar cel mai prompt s-a intervenit la pacienții cu malformații urinare inferioare.

11. Cea mai mică vârstă medie la intervenția chirurgicală au avut-o pacienții cu malformații renale superioare (27 luni), urmați de pacienții cu malformații renale inferioare (37 luni) și de pacienții cu alte tipuri de malformații (53 luni). $P=0.24$

12. Nu există diferențe semnificativ statistice între grupurile studiate în ce privește zilele de spitalizare. $P=0.6$

5. PREOCUPĂRILE NAȚIONALE / INTERNAȚIONALE, LIMITE, PERSPECTIVA ÎN VIITOR

Preocupările naționale / internaționale de cercetare a raportului cost eficiență al tratamentului endoscopic vs tratamentul chirurgical în refluxul vezico-ureteral la copil sunt de mare anvergură datorită nevoii de standardizare a unei metode, atât din punct de vedere al eficacității, cât și al costurilor cât mai mici suportate de spitalele în care se realizează astfel de intervenții.

Studiul de față a prezentat câteva limite pe care nu am reușit să le depășesc, una dintre acestea a fost incapacitatea de a avea acces la documentele oficiale privind costurile suportate de Spitalul „Grigore Alexandrescu”, deoarece în sistemul informatic medical Hipocrate se găsesc doar costurile pe zilele de spitalizare și masă.

Una dintre limite a fost și lipsa unei finanțări pentru a putea examina un lot cât mai mare de pacienți.

Perspectiva asupra continuării acestui studiu este o adevărată provocare deoarece tema studiată presupune o urmărire pe termen lung a pacientului și un necesar financiar important.

BIBLIOGRAFIE

- [36] Lee Y.J., Lee J.H., Park Y.S., Risk factors for renal scar formation in infants with first episode of acute pyelonephritis: a prospective clinical study. *Journal of Urology*, 187, p. 1032, 2012;
- [42] Jacobson S.H., Hansson S, Jakobsson B., Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr Suppl*, 88, p. 22, 1999;
- [44] Koff S.A., Wagner T.T., Jayanthi V.R., The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *Journal of Urology*, 160, p. 1019, 1998;
- [67] Berrocal T., Gayá F., Arjonilla A., et al., Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology*, 221, pp. 359-365, 2001;
- [80] Arena F., Romeo C., Cruccetti A., et al., Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir.*, 23, pp. 31-34, 2001;
- [110] Elder J.S., Peters C.A., Arant B.S. Jr., et al., Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *Journal of Urology*, 157, pp.1846-1851, 1997;
- [127] tabel bibliografie;
- [128] Tekgul S., Riedmiller H., Gerharz E., et al., Guidelines on paediatric urology. *European Association of Urology Web site*, http://www.uroweb.org/gls/pdf/19_Paediatric_Urology.pdf;
- [130] Wennberg A.L., Altman D., Lundholm C., et al., Genetic influences are important for most but not all lower urinary tract symptoms: a population-based survey in a cohort of adult Swedish twins. *Eur Urol.*, 59, pp. 1032-1038, 2011, SI Zaffanello M., Tardivo S., Cataldi L., et al., Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of candidate gene polymorphisms. *Pediatr Nephrol.*, 26, pp. 1017-1029, 2011;

- [131] Estrada C.R., Passerotti C.C., Graham D.A., et al., Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *Journal of Urology*, 182, pp. 1535-1541, 2009;
- [132] Smellie J.M., Jodal U., Lax H., et al., Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr.*, 139, pp. 656-663, 2011;
- [133] Skurnik D., Pier G.B., Andremont A., Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.*, 96, p. 198, 2011
- SI Mathews R., Carpenter M., Chesney R., et al., Controversies in the management of vesicoureteral reflux: the rationale for the RIVUR study. *J Pediatr Urol.*, 5, pp. 336-341, 2009;
- [134] Brandström P., Esbjörner E., Herthelius M., et al., The Swedish reflux trial in children: I. Study design and study population characteristics. *Journal of Urology*, 184, pp. 274-279, 2010;
- [135] Roussey-Kesler G., Gadjos V., Idres N., et al., Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *Journal of Urology*, 179, pp.674-9, 2008;
- [136] Matouschek, Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection. *Urologe A*, 20, pp. 263-264, 1981;
- [137] Puri P., O'Donnell B., Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 289, pp. 5-7, 1984;
- [140] Haferkamp A., Contractor H., Möhring K., et al., Failure of subureteral bovine Collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. *Urology*, 55, pp. 759-763, 2000;
- [142] Aydogdu O., Ozcan C., Burgu B., et al., Does the diameter of dextranomer microspheres affect the success in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux? *Urology*, 80, pp. 703-706, 2012;
- [144] Citamak B., Dogan H.S., Altan M., et al., Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? *J Pediatr Urol*, 11, pp. 90.e1-90.e5, 2015;
- [150] Park K.J., Jeon T.Y., Yoo S.Y., et al., The appearance of dextranomerehyaluronic acid copolymer implants on ultrasound may predict resolution of vesicoureteral reflux after injection therapy. *Clin Radiol*, 69, pp. 939-944, 2014;

- [152] Ozcan C., Ergun R., Ozbek S.S., *et al.*, Bladder ultrasound in the evaluation of the efficacy of dextranomer/hyaluronic acid injection for treatment of vesicoureteral reflux. *J Clin Ultrasound*, 35, pp. 357-362, 2007;
- [164] Perez-Brayfield M., Kirsch A.J., Hensle T.W., *et al.*, Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid for complex cases of vesicoureteral reflux. *Journal of Urology*, 172, pp. 1614-1616, 2004;
- [172] Park K.J., Jeon T.Y., Yoo S.Y., *et al.*, The appearance of dextranomerehyaluronic acid copolymer implants on ultrasound may predict resolution of vesicoureteral reflux after injection therapy. *Clin Radiol*, 69, pp. 939-944, 2014;
- [173] Kajbafzadeh A.M., Aryan Z., Tournchi A., *et al.*, Long-term ultrasound appearance of concomitant autologous blood and dextranomer/hyaluronic acid copolymer implants: is it associated with successful correction of vesicoureteral reflux? *Urology*, 81 (2), pp. 407-413, 2013;
- [176] Ellsworth P.I., Yates J.K., Caldamone A.A., Presence of dextranomerhyaluronic acid (DxHA) mound on postoperative ultrasound does not predict resolution of vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol*, 7, pp. 438-440, 2011;
- [178] Stenberg A., Larsson E., Lindholm A., *et al.*, Injectable dextranomer-based implant: histopathology, volume changes and DNA-analysis. *Scand J Urol Nephrol*, 33 (6), pp. 355-361, 1999;
- [184] Elder J.S., Diaz M., Caldamone A.A., Cendron M., Greenfield S., Hurwitz R., *et al.*, Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis, I: reflux resolution and urinary tract infection. *Journal of Urology*, 175, pp. 716-722, 2006;
- [192] Peters C.A., Skoog S.J., Arant B.S.Jr., Copp H.I., Elder J.S., Hudson R.G., *et al.*, Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *Journal of Urology*, 184 (3), pp. 1134-1144, 2010;
- [193] O'Donnell B., Puri P., Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of teflon. *Br Med J*, 289, pp. 7-9, 1984;
- [194] Kirsch A.J., Perez-Brayfield M., Smith E.A., Scherz H.C., The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *Journal of Urology*, 171, pp. 2413-2416, 2004;
- [195] Routh J.C., Reinberg Y., Ashley R.A., Inman B.A., Wolpert J.J., Vandersteen D.R., *et al.*, Multivariate comparison of the efficacy of intraureteral versus subtrigonal techniques of dextranomer/hyaluronic acid injection. *Journal of Urology*, 178, pp. 1702-1705, 2007;

- [196] Yucel S., Gupta A., Snodgrass W., Multivariate analysis of factors predicting success with dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux. *Journal of Urology*, 177 (4), pp. 1505-1509, 2007;
- [197] Gupta A., Snodgrass W., Intra-orifice versus hydrodistention implantation technique in dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux. *Journal of Urology*, 180, pp. 1589-1592, 2008;
- [199] Cohen S.J., The Cohen reimplantation technique. *Birth Defects Orig Artic. Ser.*, 13, pp. 391-395, 1977;
- [200] Kennelly M.J., Bloom D.A., Ritchey M.L., et al., Outcome analysis of bilateral Cohen cross-trigonal ureteroneocystostomy. *Urology*, 46, pp. 393-395, 1995;
- [201] Androulakakis P.A., Stefanidis A.A., Karamanolakis D.K., et al., The long-term outcome of bilateral Cohen ureteric reimplantation under a common submucosal tunnel. *BJU Int.*, 91, pp. 853-855, 2003;
- [202] Yeung C.K., Sihoe J.D., Borzi P.A., Endoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation under carbon dioxide bladder insufflation: a novel technique. *J Endourol*, 19, pp. 295-299, 2005;
- [203] Hong C.H., Kim J.H., Jung H.J., et al., Single-surgeon experience with transvesicoscopic ureteral reimplantation in children with vesicoureteral reflux. *Urology*, 77, pp. 1465-1469, 2011;
- [204] Marchini G.S., Hong Y.K., Minnillo B.J., et al., Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. *Journal of Urology*, 185, pp. 1870-1875, 2011;
- [205] Politano V.A., Leadbetter W.F., An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *Journal of Urology*, 167, pp. 1055-1061, 2002;
- [206] Glenn J.F., Anderson E.E., Distal tunnel ureteral reimplantation. *Journal of Urology*, 97, pp. 623-626, 1967;
- [207] Anderson E.E., Glenn J.F., Distal tunnel ureteral reimplantation. *Journal of Urology*, 97, pp. 623-626, 1967;
- [208] Gonzales E.T., Glenn J.F., Anderson E.E., Results of distal tunnel ureteral reimplantation. *Journal of Urology*, 107, pp. 572-575, 1972;
- [209] Krambeck A.E., Gettman M.T., BaniHani A.H., et al., Management of nephrolithiasis after Cohen cross-trigonal and Glenn–Anderson advancement ureteroneocystostomy. *Journal of Urology*, 177, pp. 174-178, 2007;

- [210] Schwentner C., Oswald J., Lunacek A., et al., Lich–Gregoir reimplantation causes less discomfort than Politano–Leadbetter technique: results of a prospective, randomized, pain scale-oriented study in a pediatric population. *Eur Urol.*, 49, pp. 388-395, 2006;
- [211] Palmer J.S., Extravesical ureteral reimplantation: an outpatient procedure. *Journal of Urology*, 180, pp. 1828-1831, 2008;
- [212] Minevich E., Aronoff D., Wacksman J., et al., Voiding dysfunction after bilateral extravesical detrusorrhaphy. *Journal of Urology*, 160, pp. 1004-1006, 1998;
- [214] Steffens J., Langen P.H., Haben B., et al., Politano–Leadbetter uretero-neocystostomy. A 30-year experience. *Urol Int.*, 65, pp. 9-14, 2005;
- [215] Mesrobian H.G., Kramer S.A., Kelalis P.P., Reoperative ureteroneocystostomy: review of 69 patients. *Journal of Urology*, 133, pp. 388-390, 1985;
- [221] Parrott T.S., Woodard J.R., Wolpert J.J., Ureteral tailoring: a comparison of wedge resection with infolding. *Journal of Urology*, 144, pp. 328-329, 1990;
- [222] Agarwal M.M., Singh S.K., Agarwal S., et al., A novel technique of intracorporeal excisional tailoring of megaureter before laparoscopic ureteral reimplantation. *Urology*, 75, pp. 96-99, 2010;
- [223] Fretz P.C., Austin J.C., Cooper C.S., et al., Long-term outcome analysis of Starr plication for primary obstructive megaureters. *Journal of Urology*, 172, pp. 703-705, 2004;
- [224] Krambeck A.E., Gettman M.T., BaniHani A.H., et al., Management of nephrolithiasis after Cohen cross-trigonal and Glenn-Anderson advancement ureteroneocystostomy. *Journal of Urology*, 177, pp. 174-178, 2007;

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Activitate științifică – articole publicate:

1. Ulici Al., Nechifor R., Stoica I., **Caragață R.** - *Scleroterapia la un pacient cu malformație vasculară venoasă de deget – Prezentare de caz.* Revista de Dermatologie, București, 2012;
2. Radu Bălănescu, Laura Topor, **Ruxandra Caragață** - *Torsiune bilaterală de testicul la nou-născut.* Congresul Societății de Chirurgie Pediatrică, Alba Iulia, 2013;
3. Radu Bălănescu, Laura Topor, **Ruxandra Caragață**, Andreea Moga - *Tratamentul laparoscopic al chistului hidatic hepatic.* Congresul Societății de Chirurgie Pediatrică, Alba Iulia, 2013;
4. Radu Bălănescu, Laura Topor, **Ruxandra Caragață**, Andreea Moga, Gabriel Drăgan - *Laparoscopic repair of a right paraduodenal hernia presenting with volvulus of the small intestine – a case report.* Al VII-lea Congres Național al Asociației Române pentru Chirurgie Endoscopică, București, 2013;
5. Radu Bălănescu, Laura Topor, **Ruxandra Caragață**, Andreea Moga, Gabriel Drăgan - *Bladder exstrophy staged repair – a case report.* PESPOS – Neuropathic Bladder, Bladder Reconstruction, Research in Regenerative Urology and Pediatric Voiding Disorders, Viena, 2013;
6. Radu Bălănescu, Laura Topor, **Ruxandra Caragață** - *Refluxul vezico-ureteral – tratament minim-invaziv (reimplantare vezico-ureterală laparoscopică și cură endoscopică).* Al II-lea Simpozion Național de Urologie Pediatrică, Cluj, 2014;
7. Radu Bălănescu, Laura Bălănescu, Andreea Moga, Gabriel Drăgan, **Ruxandra Caragață**, Florin Djendov - *Laparoscopic resection of adrenal ganglioneuromas in a 13 years old patient.* The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology, vol XI, No 3, July-September 2015;

Capitole în cărți:

Elemente de diagnostic și tratament în urologia pediatrică, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2014 - *Anomalii de poziție și dezvoltare a rinichilor* - Radu N. Bălănescu, Laura Topor, **Ruxandra Caragață**.