

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETROPERİTONEAL FİBROZİS TANISIYLA
TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ:
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
DENEYİMİ**

DR. ATILLA OKAN KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETROPERİTONEAL FİBROZİS TANISIYLA
TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ:
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
DENEYİMİ**

DR. ATILLA OKAN KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ ÇELİK

İZMİR 2020

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| İçindekiler..... | i |
| Teşekkür | iii |
| Tablolar ve Şekiller Dizini | iv |
| Simgeler ve Kısaltmalar | v |
| Özet | vi |
| Summary | vii |
| 1.Giriş ve Amaç..... | 1 |
| 2.Genel Bilgiler | 3 |
| 2.1.Epidemiyoloji, Genetik ve Çevresel Faktörler, Risk Faktörleri..... | 3 |
| 2.1.1.Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.2.Genetik Faktörler..... | 3 |
| 2.1.3.Çevresel Faktörler | 3 |
| 2.1.4.Risk Faktörleri..... | 4 |
| 2.2.Etiyopatogenez | 5 |
| 2.3.Bulgular | 10 |
| 2.3.1.Klinik Bulgular..... | 10 |
| 2.3.2.Üreteral ve Renal Komplikasyonlar | 10 |
| 2.3.3.Vasküler Komplikasyonlar..... | 10 |
| 2.4.Tanısal Yöntemler | 11 |
| 2.4.1.Laboratuvar Bulguları | 11 |
| 2.4.2.Görüntüleme Yöntemleri..... | 12 |
| 2.4.2.1.Konvansiyonel Radyografi..... | 12 |
| 2.4.2.2.İntravenöz Ürografi | 12 |
| 2.4.2.3.Ultrasonografi..... | 12 |
| 2.4.2.4.Bilgisayarlı Tomografi | 13 |
| 2.4.2.5.Manyetik Rezonans Görüntüleme | 14 |
| 2.4.2.6.Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri | 14 |
| 2.4.3.Histopatolojik Değerlendirme | 15 |
| 2.5.Tedavi..... | 16 |
| 2.5.1.Başlangıç Tedavisi | 16 |
| 2.5.2.Uzun Dönem Tedaviler | 17 |
| 2.5.2.1.Azatioprin..... | 17 |

| | |
|--|----|
| 2.5.2.2.Siklofosfamid | 17 |
| 2.5.2.3.Mikofenolat mofetil..... | 17 |
| 2.5.2.4.Metotreksat..... | 18 |
| 2.5.2.5.Tamoksifen..... | 18 |
| 2.5.2.6.Biyolojik ajanlar | 18 |
| 2.5.3.Cerrahi Tedaviler..... | 18 |
| 2.5.3.1.Açık Üreterolizis | 19 |
| 2.5.3.2.Laparoskopik Üreterolizis | 19 |
| 2.5.3.3.Retrograd Üreteral Kateterizasyon..... | 19 |
| 2.5.3.4.Perkütan Nefrostomi | 19 |
| 2.6.Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi..... | 19 |
| 2.7.Uzun Süreli İzlem..... | 20 |
| 3.Gereç ve Yöntem..... | 21 |
| 4.Bulgular..... | 23 |
| 5.Tartışma..... | 30 |
| 6.Sonuç..... | 35 |
| 7.Kaynaklar | 36 |

TESEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fırat Bayraktar'a, tezimin oluşturulmasında yardım ve destekleri olan Prof. Dr. Fatoş Önen, Doç. Dr. Gerçek Can, Uzm. Dr. Cihan Heybeli, Uzm. Dr. Aydan Köken Avşar başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile yol gösteren, hekimliği daha çok sevmeme katkıda bulunan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ali Çelik'e, tezimin oluşum sürecinde ve yazımında çok büyük katkısı olan, Nefroloji servisinde birlikte çalıştığım saygıdeğer Dr. Serkan Yıldız'a

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Yetişme sürecimde ve öğrencilik ve hekim olma sürecinde her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve ağabeyime,

Her zaman yanımda olan, bütün zorluklar ve mutluluklarda benimle olan, tezimin oluşmasında dahi çok emekleri olan sevgili eşim Melis'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

TABLULAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. İkincil RPF nedenleri | 4 |
| Şekil 1. Kronik periaortitin antiteleri | 5 |
| Tablo 2. IgG4 ilişkili hastalıklar ve tutulum yerleri..... | 7 |
| Tablo 3. IgG4 ilişkili hastalıklar tanı kriterleri | 8 |
| Tablo 4. Demografik veriler ve başvuru yakınmaları | 23 |
| Tablo 5. Hastaların eşlik eden hastalıkları | 24 |
| Tablo 6. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri | 25 |
| Tablo 7. Hastaların tanı anındaki laboratuvar, görüntüleme bulguları, tedavi rejimleri, tedavi sonrası değerlendirilmeleri | 27 |
| Tablo 8. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması | 28 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANCA: Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor

Anti-dsDNA: anti-double stranded DNA

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CCR: C Kemokin Reseptörü

CRP: C Reaktif Protein

ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

FDG: 18F-Florodeoksiglukoz

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HLA: İnsan Lökosit Antijenleri

HU: Hounsfield ünitesi

IgG4: Immunglobulin G4

IL: İnterlökin

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

RPF: Retroperitoneal Fibrozis

SUV: Standardised Uptake Value - Tümördeki aktivite konsantrasyonu

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

TNF: Tümör nekrozis faktör

Treg: Düzenleyici T hücreler

USG: Ultrasonografi

ÖZET

Retroperitoneal Fibrozis Tanısıyla Takip ve Tedavi Edilen Hastaların Değerlendirilmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Deneyimi

AMAÇ: Retroperitoneal fibrozis (RPF); retroperitoneal dokunun fibrozis ve inflamasyonu ile karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı; merkezimizde RPF tanısı alan ve tedavi edilen hastaları geriye dönük olarak incelemek ve değerlendirmektir.

YÖNTEMLER: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2009 - 2017 yılları arasında RPF tanısı alan 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, tanı sırasındaki ve izlemdeki klinik bulguları, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, tıbbi ve cerrahi tedaviler hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi ve değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 25 hastanın 17'si erkek ve 8'i kadın, tanı aldığındaki yaş ortalamaları 53.28 ± 13.51 yıl idi. Hastaların ortalama izlem süresi 39.16 ± 30.72 ay idi. Hastalar merkezimize en sık bel ağrısı yakınmasıyla başvurdu (n=14; %56). Hastaların ilk başvuru sırasında; ortalama serum kreatinin düzeyi 2.79 ± 0.48 mg/dL, ortalama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 54.3 ± 8.54 mL/dakika/1.73m², ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 66.17 ± 5.67 mm/saat, ortalama serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi 78.43 ± 13.85 mg/L olarak saptandı. RPF tanısı için başvuru sırasında görüntüleme yöntemi olarak; 12 hastada (%48) ultrasonografi, 20 hastada (%80) bilgisayarlı tomografi, 6 hastada (%24) manyetik rezonans görüntüleme ve 9 hastada (%36) pozitron emisyon tomografi kullanıldı. Hastalarda tıbbi tedavi olarak en sık metilprednizolon ve azatioprin bileşimi tercih edildi (n=20; %83.3). 9 hastada iki taraflı olacak şekilde toplam 14 hastaya (%58.3) çift J stent yerleştirildi. Hastaların uygulanan tedavi sonrası; ortalama serum kreatinin düzeyleri 1.00 ± 0.15 mg/dL, ortalama eGFR 88.33 ± 4.84 mL/dakika/1.73m², ortalama ESH 16.98 ± 1.9 mm/saat, ortalama serum CRP düzeyi 4.85 ± 1.43 mg/L olarak saptandı. En sık kullanılan tedavi, metilprednizolon-azatioprin bileşimidir. Hastaların tedavi öncesi kreatinin (p<0.05), eGFR (p<0.05), CRP (p<0.05), ESH (p<0.05), hemoglobün (p<0.05) değerleri tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında tedavi açısından istatistiksel yanıt alındı. 4 hastaya (%16) böbrek yerine koyma tedavisi verildi.

SONUÇ: RPF multidisipliner yaklaşım gerektiren ve tedavi ile yüksek oranda remisyon sağlanabilen nadir bir hastalıktır. Hastaların tedaviye yanıtı değerlendirilirken kitle görünümünün sebat etmesi, kronik fibrotik bir sürecin sonucu olabileceğinden her durumda yanıtızsızlık olarak değerlendirilmemelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Retroperitoneal Fibrozis, Kreatinin, Metilprednizolon, Azatioprin

SUMMARY

The Evaluation Of Patients With Retroperitoneal Fibrosis Were Followed Up And Treated: Dokuz Eylül University Hospital Experience

OBJECTIVE: Retroperitoneal fibrosis (RPF) is a rare disease characterized by fibrosis and inflammation of the retroperitoneal tissue. The purpose of study is; to evaluate the patients with RPF who diagnosed and treated in our center retrospectively.

METHODS: 25 patients with RPF diagnosed at Dokuz Eylül University Hospital between 2009 and 2017 were included in this study. Demographic characteristics, associated diseases, clinical findings, laboratory tests, imaging modalities, medical and surgical treatments were obtained retrospectively from patient files and evaluated.

RESULTS: 17 of the patients were male and 8 were female. The mean age at diagnosis was 53.28 ± 13.51 . The mean follow-up period was 39.16 ± 30.72 months. Patients were most commonly referred to our center with back pain (n=14; 56%). At the first evaluation of the patients; mean serum creatinine level was 2.79 ± 0.48 mg/dL, mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 54.3 ± 8.54 mL/min/1.73m², mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 66.17 ± 5.67 mm/h, mean C-reactive protein (CRP) level was 78.43 ± 13.85 mg/L. As an imaging method for RPF diagnosis; ultrasonography was used in 12 patients (48%), computerized tomography in 20 patients (80%), magnetic resonance imaging in 6 patients (24%), positron emission tomography in 9 patients (36%). The most commonly used medical treatment was the combination of methylprednisolone and azathioprine (n=20; 83.3%). 14 patients were inserted double J stents, 9 of them were bilaterally. After treatment; mean serum creatinine level was 1.00 ± 0.15 mg/dL, mean eGFR was 88.33 ± 4.84 mL/min/1.73m², mean ESR was 16.98 ± 1.9 mm/h, mean serum CRP was 4.85 ± 1.43 mg/L. A statistically significant difference was observed between baseline and follow-up variables including serum creatinine (p<0.05), eGFR (p<0.05) , serum CRP (p<0.05), ESR (p<0.05), and haemoglobin (p<0.05). 4 patients (16%) underwent renal replacement therapy.

CONCLUSION: RPF is a rare disease that requires a multidisciplinary approach. Clinical remission can be achieved with the use of corticosteroids and azathioprine. No regression in mass size does not always mean unresponsiveness to treatment. The fibrotic mass may not reduce with treatment.

KEY WORDS: Retroperitoneal Fibrosis, Creatinine, Methylprednisolone, Azathioprine

1. GİRİŞ ve AMAC

Retroperitoneal fibrozis (RPF), retroperitoneal dokunun fibrozis ve inflamasyonu ile karakterize abdominal aortu ve iliak arterleri çevreleyen, özellikle üreter etkilenmesi yapan nadir bir hastalıktır^{1,2}. Hastalığın insidansı 0,1-1,3/100000 olarak bildirilmiştir^{3,4}. RPF immünglobülin G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH) olarak adlandırılan multifokal fibroinflamatuvar hastalık grubu içerisinde yer alır. Hastaların yaklaşık %60'ı idiyopatik karakterdedir. İkincil RPF nedenleri arasında maligniteler, ilaçlar, radyoterapi, cerrahi sayılabilir. Tanı alan erkek hastaların sayısı kadın hastaların sayısından yaklaşık 3 kat fazladır ve tanıdaki ortalama yaş 64±11 olarak saptanmıştır³.

Hastalığın tarifi ilk kez Fransız ürolog Joaquin Albarran tarafından 1905'te yapılmıştır. 1948 yılında John Ormond tarafından bilateral üreteral obstrüksiyonu olan ve anüri ile bulgu veren 2 hastada, üreteri ve diğer organları saran inflamasyon içeren retroperitoneal kitle tanımlanmıştır⁵.

Klinik bulgular müphem karakterli olup, hastalar genellikle sistemik semptomlar (halsizlik, iştah azalması, kilo kaybı), karın ve bel ağrısı tariflerler^{6,7}. Üreterlerde gelişen darlık nedeni ile ağrı kolik karakterde olabilir. Hasta kesin tanı alana kadar bu nonspesifik bulgular devam edebilir. En sık görülen ve en ciddi komplikasyon hidronefrozdur, hastaların %47-100'ünde saptanabildiği bildirilmiştir⁸.

Henüz tam bir sınıflandırma kriteri yoktur. İdiyopatik RPF kronik periaortit hastalık spektrumundaki bir antitedir. Kronik periaortit; nadir görülen, genellikle idiyopatik, fibroinflamatuvar bir durumdur. İnflamatuvar abdominal aort anevrizmasından perianevrizmal retroperitoneal fibrozise kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir¹.

İnflamatuvar bir süreç olmasından ötürü akut faz yanıtlarında (eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein) artış saptanabilir³. Böbrek komplikasyonlarına bağlı serum kreatinin değerlerinde yükseklik saptanabilir⁹. Tanıda görüntüleme yöntemleri olarak ultrasonografi (USG), direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılabilir. Gerek duyulduğunda histopatolojik incelemeye başvurulabilir. Tedavide hedef, inflamasyonun baskılanması ve komplikasyonların yönetilmesidir. İnflamasyona yönelik sistemik glukokortikoidler, immünsüpresif tedaviler kullanılabilir.

Bu çalışma ile 2009 – 2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı ve Üroloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen RPF tanılı hastaların demografik özellikleri, eşlik eden

hastalıkları, tanı sırasındaki ve izlemdeki klinik bulguları, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, tıbbi ve cerrahi tedavileri değerlendirilip bu sonuçların literatür ile karşılaştırması retrospektif olarak planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji, Genetik ve Çevresel Faktörler, Risk Faktörleri

2.1.1 Epidemiyoloji

Retroperitoneal fibrozis (RPF) nadir bir hastalıktır. Finlandiya’da yapılmış olan bir çalışmaya göre hastalığın insidansı 0,1/100000, prevalansı 1,4/100000 olarak saptanmıştır⁴. Daha sonra Hollanda’da yapılan bir çalışmaya göre insidans yaklaşık 10 kat fazla (1,3/100000) olarak bulunmuştur³. Hastaların yaklaşık %70’i idiyopatik karakterdedir. İkincil nedenlerin insidansı hakkında yeterli çalışma yoktur.

Tanı alan erkek hastaların sayısı kadın hastaların sayısından yaklaşık 3 kat fazladır ve tanıdaki ortalama yaş 64±11 olarak saptanmıştır^{3,8}. Brandt ve arkadaşlarının çalışmasında 204 hastada yaş ortalaması 55.6 olarak bildirilmiştir⁸. Scheel ve arkadaşları 48 hastanın olduğu çalışmada ortalama yaşı 54.2 olarak saptamışlardır¹⁰. Etnik yatkınlık veya ailesel geçiş hakkında yeterli kanıt yoktur^{6,11}.

2.1.2 Genetik Faktörler

Martorana ve arkadaşlarının 35 kronik periaortit tanılı ve 350 sağlıklı gönüllüde yaptıkları bir çalışmaya göre HLA-DRB1*03 ve daha az ölçüde HLA-B*08 allelleri kronik periaortit ile ilişkilendirilmiştir¹². Bu alleller diyabetes mellitus tip 1, Hashimoto tiroiditi ve myastenia gravis gibi otoimmün hastalıklarla da birliktelik gösterebilir. Literatürde idiyopatik RPF ile seronegatif spondiloartropati birlikteliği olan olgu sunumları mevcuttur. Ancak idiyopatik RPF tanılı olgular ile HLA-B27 antijeni arasında ilişki belirgin değildir. Otuz yedi hasta ile yapılan başka bir çalışmaya göre kronik periaortitin perianevrizmal formlarından biri olan inflamatuvar abdominal aort anevrizması olan hastalarda HLA-DRB1*15 ve B1*0404 allelleri ile ilişkili bulunmuştur¹³. Diğer genetik faktörler içerisinde kemokin reseptörlerinin hastalıkla ilişkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur^{14,15}.

2.1.3 Çevresel Faktörler

Sigara kullanımının ve asbest maruziyetinin retroperitoneal fibrozis gelişimine sebep olabileceğine yönelik olgu sunumları mevcuttur^{4,8,16}. Düzenli sigara kullananlarda, aralıklı

kullananlara göre risk daha fazladır. RPF ile hem mesleki hem de meslek dışı asbest maruziyeti arasında önemli bir ilişki bulunmuştur¹⁶.

2.1.4 Risk Faktörleri

RPF idiyopatik ve ikincil nedenlere bağlı olarak ikiye ayrılmaktadır. İdiyopatik form yaklaşık tüm hastaların %70'ini oluşturmaktadır. Son çalışmalarda idiyopatik formun IgG4 ilişkili hastalıklar içinde olabileceği belirtilmektedir. İkincil nedenler içinde birçok faktör mevcut olup tablo 1'de belirtilmiştir^{1,17,18}.

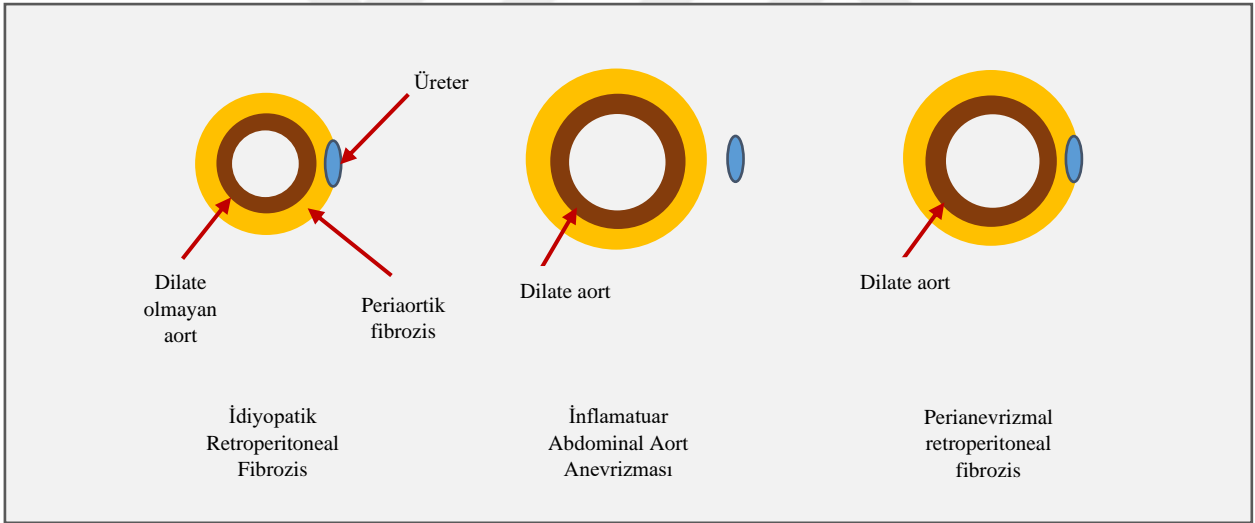
Tablo 1. İkincil RPF nedenleri, Vaglio ve arkadaşlarının 2006 yılındaki yayınından alınmıştır¹.

| Nedenler | Örnekler |
|---------------------------|---|
| İlaçlar | Metiserjid, pergolid, bromokriptin, ergotamin, metildopa, hidralazin, beta blokerler, biyolojik ajanlar (etanersept, infliksimab) |
| Malign hastalıklar | Karsinoidler, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar, sarkomlar, kolon karsinomları, prostat, meme, mide maligniteleri |
| Enfeksiyonlar | Tüberküloz, histoplazmoz, aktinomikoz |
| Radyoterapi | Testiküler seminom, kolon karsinomu ve pankreatik karsinomlara yönelik |
| Ameliyat | Lenfadenektomi, kolektomi, histerektomi, aort anevrizma cerrahileri |
| Diğer | Histositozlar, Erdheim-Chester hastalığı, amiloidoz, travma, baryum içeren lavmanlar |

2.2 Etiyopatogenez

Kronik periaortit; idiopatik retroperitoneal fibrozis, inflamatuvar abdominal aorta anevrizması ve perianevrizmal retroperitoneal fibrozisi içeren bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır¹⁹. Bu üç antitenin histopatolojik olarak benzer yapıları mevcuttur¹. İdiyopatik retroperitoneal fibroziste aort dilatasyonu mevcut olmayıp aort çevresinde fibro-inflamatuvar doku bulunur ve bu doku çevredeki organlara doğru genişleyebilir. Örneğin üreteral tıkanıklık bulgusu oluşturabilir. İnflamatuvar abdominal aorta anevrizmasında dilate aort mevcut olup çevresindeki doku genişleyebilir ancak tıkanıklık bulgusu yoktur. Perianevrizmal retroperitoneal fibroziste ise inflamatuvar abdominal aorta anevrizmasına ek olarak aortun çevresindeki doku diğer organlara doğru ilerler ve tıkanıklık bulguları oluşturabilir^{17,19,20}. (Şekil 1)

Şekil 1. Kronik periaortitin antiteleri, Vaglio ve arkadaşlarının 2006 yılındaki yayımından alınmıştır¹.



İdiyopatik RPF patogenezi net değildir. 1980'lerde Mitchinson ve Parums tarafından yapılan çalışmalara göre RPF, aterosklerotik plaktaki antijenlere karşı yangısal yanıt olarak düşünülmüştür. Plaktaki okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve seroide karşı olan makrofajlarla başlayan ardından T ve B lenfositlerle ilerleyen immün yanıtın aortun adventisyasında devam ettiği öne sürülmüştür^{21,22}. Kronik periaortitli hastaların histokimyasal incelemesinde inflamatuvar yanıtın intima katmanında kalmadığı media ve adventisya katmanına ilerlediği görülmüştür. Aort duvar biyopsilerinde antikorlar olması (özellikle IgG),

advertisyada seroid yüklü makrofajların olması bu düşünceyi desteklemiştir. Ancak kanda okside LDL ve seroide yönelik antikolar, kronik periaortitli hastalar dışında, yakınması olmayan yaşlı popülasyonda veya iskemik kalp hastalığı olanlarda da bulunabilir¹⁷. Bunun devamında hastalığın patogenezinin aydınlatılabilmesi için çalışmalar yapılmıştır.

Martorano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre RPF tanısı olan hastalarda HLA DRB1*03 allelinin bulunduğu gösterilmiştir¹². Bu allel otoimmün hastalıklarda (diyabetes mellitus tip 1, myastenia gravis, sistemik lupus eritematozus) bulunur²³. İdiyopatik RPF tanılı hastalarda anti-tiroidperoksidaz antikor prevalansı %24,7 (sağlıklı kişilerde %10,6) saptanmıştır. 45 ay takip ile RPF tanılı hastaların %25'inde levotiroksin tedavisini gerektirecek hipotiroidizm saptanmıştır²⁴. Ormond tarafından yapılan çalışmaya göre 2 hastanın periaortik damarlarından alınan biyopsi örneklerinin incelenmesinde vaskülit ile benzer görünüm saptanmıştır⁵. Moroni ve arkadaşları RPF'li hastalarda akış sitometrisi ile dolaşımdaki endotel hücrelerinin sayısının artmış olduğunu belirtmiştir. Ateroskerozu olan hastalarda veya sağlıklı kontrollerde bu hücreler normal seviyededir. RPF hastalarında bağışıklık baskılayıcı tedavi sonrası kontrolde ise bu hücreler normal seviyelere inmiştir²⁵. Sadece aortoiliak alanın değil diğer damarların da (renal, çölyak, torasik, mesenterik) etkilenebileceği ortaya konmuştur. Palmisano ve arkadaşlarının çalışmasına göre kronik periaortit tanılı hastaların %30'unda torasik aortun etkilendiği ortaya konmuştur²⁶.

IgG4 ilişkili hastalıklar neredeyse her organ sistemini etkileyebilmektedir²⁷. 2001 yılında, otoimmün pankreatitli bir olguda yüksek IgG4 serum düzeyi olduğu belirtilmiştir²⁸. Devamında yapılan araştırmalar ve çalışmalara göre IgG4 ilişkili hastalıklar spektrumu ortaya konmuştur. Dokularda IgG4 içeren plazma hücreleri, storiform fibrozis ve kitlesel lezyonlar ve serum IgG4 düzeyinde yükseklik saptanır. Etkilediği organ sistemine göre farklı klinik ve görüntüleme bulguları vermesine rağmen aynı patogeneze, histopatolojik bulgular ve benzer laboratuvar bulguları mevcuttur (tablo 2).

Tablo 2. IgG4 ilişkili hastalıklar ve tutulum yerleri, Stone ve arkadaşlarının 2012 yılındaki yayınından alınmıştır²⁷.

| IgG4 ilişkili hastalıklar | Etkilenen doku ve organlar |
|---|--|
| Mikulicz hastalığı | Tükrük bezi ve lakrimal bez tutulumu |
| Küttner tümörü | Submandibüler bez tutulumu |
| Riedel tiroiditi | Tiroid bezi tutulumu |
| Eozinofilik anjiosentrik fibrozis | Orbita ve üst solunum yolu tutulumu |
| Multifokal fibroskleroz | Orbita, tiroid bezi, retroperiton, mediasten ve diğer doku ve organ tutulumu |
| İnflamatuar psödotümör | Orbita, akciğerler, böbrekler ve diğer organlar |
| Mediastinal fibrozis | Mediasten tutulumu |
| Retroperitoneal fibrozis | Retroperiton tutulumu |
| Periaortit ve periarterit | Dolaşım sistemi tutulumu |
| İnflamatuar aort anevrizması | Aort tutulumu |
| İdiyopatik hipokomplementemik tübülointerstisyel nefrit | Böbrek tutulumu |

RPF de bu spektrum içinde yer almaktadır. Ayrıca IgG4 ilişkili hastalıklar içerisinde %20-56 hastada retroperitoneal tutulum mevcuttur²⁹⁻³¹. Umehara ve arkadaşları IgG4 ilişkili hastalıklar için tanı kriterlerini oluşturmuştur, bu kriterler tablo 3'te gösterilmiştir³². Kesin tanı proliferatif hastalıkların dışlanması ve her 3 kriterin de mevcut olması ile konulur. Muhtemel tanı 1. ve 2. kriterlerle, mümkün tanı ise 1. ve 3. kriterlerle konulur.

Tablo 3. IgG4 ilişkili hastalıklar tanı kriterleri, Umehara ve arkadaşlarının 2014 yılındaki yayınından alınmıştır³².

| Kriter | Kesin | Mümkün | Muhtemel |
|---|-------|--------|----------|
| 1) Tek veya çoklu organda diffüz/lokalize şişlik veya kitle | + | + | + |
| 2) IgG4 serum düzeyi \geq 135 mg/dL | + | - | + |
| 3) Histopatoloji | + | + | - |
| a) Fibrozis ile birlikte lenfosit ve plazma hücrelerinin gösterilmesi | | | |
| b) IgG4+ plazma hücre infiltrasyonu | | | |
| IgG4/IgG pozitif hücrelerin $>$ %40 ve her büyük büyütme alanında $>$ 10 IgG4+ plazma hücreleri | | | |

IgG4 ilişkili hastalıkta tetikleyici faktörlerin uyarısından sonra yardımcı T hücrelerinin (Th2) uyardığı inflamatuvar süreçte IL-4, IL-5 ve IL-13 rol oynar²⁷. IL-6'nın da patogeneizde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmiştir^{7,33}. Bir diğer yol ise düzenleyici T hücrelerin (Treg) aktivasyonudur. Treg hücreler TGF- β ve IL-10 üretimine katkıda bulunur. TGF- β ile fibrozisin gelişimi, IL-10 ile de B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümü ve IgG4 sentezlenmesi uyarılır²⁷. CCL11/eotaksin ile eosinofillerin ve mast hücrelerinin granüllerini salıvermesi ile de fibroblastların uyarılması pekişir⁷. Etkilenen organda masif hücre toplanması ile literatürde “tumefactive enlargement” denen kitlesel oluşumlar meydana gelir. Ayrıca immünkompleks birikimi ile epitel hasarı ve organ hasarı da oluşabilir^{27,34}.

İdiyopatik RPF tanısı almış olgular immünolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildiğinde %47-59 olguda IgG4 ilişkili hastalığa özgü lezyon saptanmıştır^{2,29,35}. IgG4 ilişkili RPF tanılı hastalardan yapılan retroperiton örneklemelerinde IgG4 pozitif plazma hücrelerinin sayısı diğer IgG4 ilişkili hastalıklara göre daha az oranda saptanmıştır. Bunun nedeni olarak hastalığın başlangıcı ile tanı arasındaki gecikme, klinik tablonun geç oturması düşünülebilir. Bu sebeple retroperitoneal biyopsi örneklerinde hücresel infiltrasyona göre fibrozisin baskın olması da anlaşılabilir. Fibrozisin baskın olduğu biyopsi materyallerinde hücre sayıları yerine IgG4 pozitif hücrelerin IgG içeren toplam hücrelere oranı daha anlamlı saptanabilir^{7,17}.

Zen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IgG4 ilişkili RPF olan hastalarda IgG4 ilişkisiz RPF'lere göre daha yüksek serum IgG4 düzeyleri saptamıştır²⁹. Biyopsi sonucu IgG4 ilişkili hastalık ile uyumlu olan hastalarda serum IgG4 düzeyi her zaman yüksek olmayabilir. Ayrıca serum IgG4 düzeyleri pankreas kanserinde, primer sklerozan kolanjitte, kolanjiyokarsinomda yüksek olabilir³⁶. Khosroshahi ve arkadaşlarının çalışmasına göre IgG4 ilişkili RPF tanılı hastalarda, diğer RPF tanılı hastalara göre yaş, cinsiyet, laboratuvar, radyolojik açıdan belirgin bir fark saptanmamıştır². Ancak rekürens oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda immünsüpresif tedavinin daha yoğun ve uzun süre uygulanması önerilmiştir³⁵.

İlacı bağı RPF'de ergot deriveleri (ergotamin, mertiserjid), dopamin agonistleri (pergolid, bromokriptin, kabergolin), metildopa, nonselektif beta blokerler (propranolol³⁷), diğer beta blokerler (metoprolol, atenolol), hidralazin, parasetamol, steroid olmayan yangı gidericiler olabilir³⁸(Tablo 1). Couderc ve arkadaşları 2013'te romatoid artrit nedeniyle etanersept tedavisi verilmiş iki hastada RPF geliştiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar biyolojik ajan (TNF- α inhibitörü) kullanan iki hastada şaşırtıcıdır çünkü RPF tedavisinde biyolojik ajanlar gerektiğinde kullanılabilir. Ayrıca ikinci vakadaki hasta etanerseptin yanında metotreksat tedavisini de kullanmaktaydı. Metotreksat da RPF tedavisinde yeri olabilen bir ajandır.

Asbest maruziyetinin ve sigara kullanımının etyolojide yer alabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur¹⁶. Malignitelere ikincil RPF %8-10 arasında saptanır³⁹. Retroperindoki metastatik hücrelere veya retroperitondan kaynaklanan primer tümörlere (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, sarkomlar) yanıt olarak oluşabilir. Radyoterapi, travma, cerrahi ikincil sklerotik yanıt olarak ortaya çıkabilir. Daha az sıklıkla non-Largenhans histiositoz olan Erdheim-Chester hastalığına bağlı olabilir⁴⁰.

2.3 Bulgular

2.3.1 Klinik Bulgular

Bel, yan ve karın ağrısı en sık gözlenen semptomlardır⁴⁰. Genelde müphem karakterli olan (kolik tarzda olmayan, hareketle, dışkılama, kusma ile azalmayan) bu ağrı üreter etkilenmesi olduğunda kolik tarza bürünür. Yapılan çalışmalara göre başvuran hastaların %90'ında ağrı mevcuttur^{3,10}.

Ağrı antiinflamatuar ilaçlarla bir miktar baskılanabilir. Sistemik inflamasyonun eşlik etmesi ile ağrının yanına iştah azalması, kilo kaybı, ateş, halsizlik, yorgunluk eklenebilir⁴¹. Daha az sıklıkla varikosel, hidrosel, erektil disfonksiyon, kabızlık, kladikasyon, ödem, alt ekstremitte derin ven trombozu olabilir⁴². Kırk hastanın dahil edildiği bir çalışmada erkek hastaların neredeyse yarısı testis ağrısı tariflemiştir⁴³. IgG4 ile ilişkili RPF tanılı hastalarda, IgG4 ilişkisiz olanlara göre semptomlar daha ani başlar, diğer doku ve organ sistemlerinin tutulumuna bağlı olarak çeşitli semptomlar eşlik edebilir²⁷.

2.3.2 Üreteral ve Renal Komplikasyonlar

Üreteral darlık, hastalığın en sık komplikasyonudur⁷. RPF ile üreter genellikle mediale doğru çekilir. Tanıda gecikme nedeniyle hastalarda pelvikalisijel sistemde genişleme ve süreç devam ederse böbreklerde atrofi gelişebilir⁷. İki taraflı üreteral tıkanıklık gelişirse hastada oligüri, anüri, hipertansiyon, sıvı elektrolit bozuklukları gelişebilir, akut böbrek hasarı oluşabilir¹.

2.3.3 Vasküler Komplikasyonlar

Kronik periaortite eşlik eden anevrizmal formlara yönelik cerrahi ve endovasküler girişimler yapılabilir. RPF tanısı olmayan bazı aort anevrizmalı olgularda cerrahi ve endovasküler tedaviler sonrası RPF gelişebilir⁴⁴. Fibröz kitleler venöz sisteme bası yapabileceği için alt ekstremitte ödemi ve derin ven trombozu riski yüksektir. Bir çalışmaya göre 48 hastanın 11'inde (%23) alt ekstremitte ödemi izlenmiştir⁴².

2.4 Tanısal Yöntemler

2.4.1 Laboratuvar Bulguları

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) en sık kullanılan ve genellikle de RPF'de artan akut faz yanıtıdır¹. %50-100 olguda artmış olarak bulunabilir^{8,10,45}. Hastalığın takibinde de kullanılırlar.

Üreteral etkilenim mevcut olduğunda azotemi saptanabilir. Etkilenim derecesine göre de akut böbrek hasarı derecesi artmaktadır. Olguların %40-50'sinde başvuru anında serum kreatinin seviyeleri yüksektir⁹. Böbrek yetmezliği ve sistemik inflamasyona ikincil normokrom normositer anemi %50 olguda saptanabilir^{10,40}. Poliklonal hipergamaglobulinemi gözlemlenebilir⁴⁶.

RPF'ye eşlik eden otoimmün durumlar olabilir. Ayırıcı tanıda otoantikörler kullanılabilir. Vaglio ve arkadaşlarının çalışmasında antinükleer antikör oranı %60 saptanmıştır⁴⁵. Bazı olgu çalışmalarında antinötrofilik sitoplazmik antikörler (ANCA), anti-tiroglobulin, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La saptanabildiği bildirilmiştir⁴⁷⁻⁵⁰.

Biyopsi ile gösterilmiş IgG4 ilişkili hastalığa sahip olan olguların %70'inde kan IgG4 düzeyi yüksektir²⁷. Sağlıklı yetişkinlerin %5'inde, polianjitis ile birlikte olan eozinofilik granülomatöz, Castleman hastalığı, eozinofilik pnömonide yüksek IgG4 düzeyi saptanabilir^{51,52}.

2.4.2 Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme tanıda esas yöntemlerden biridir. Ayırıcı tanıda ve tanı sonrası hastalık izleminde yeri vardır.

2.4.2.1 Konvansiyonel Radyografi

Tetkik RPF tanısında yetersizdir. Hastaların klinik bulgularının başlangıcında ayırıcı tanıda kullanılır. İleri düzey hastalıkta batın orta alanlarında yumuşak doku görünümü veya psoas gölgesinin kaybolması izlenebilir⁶.

2.4.2.2 İntravenöz Ürografi

Özellikle pelvikalisiyel sistemin durumunu ortaya koyar. Üreterde mediale doğru çekilme, dıştan bası ve hidroüreteronefroz üçlemesi önemli bir bulgudur. Bu bulgular RPF dışında tümörlerde, lenfadenopatilerde bulunabilir⁵³. Üreterdeki bu bulgular sağlıklı popülasyonun %20'sinde görülebilir bu nedenle bu tetkikin tanıda sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür⁵⁴.

2.4.2.3 Ultrasonografi

İlk başvurulacak görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi (USG) kullanılmalıdır. USG özellikle akut böbrek hasarı saptanmış olan hastalarda postrenal böbrek yetmezliğinin araştırılmasında kullanılır. USG bulguları içerisinde üreteri etkileyebilen ve tek taraflı veya çift taraflı hidroüreteronefroz yapabilen hipoekoik/anekoik kitle görülür¹. Fibrotik reaksiyonun varlığını ve derecesini tam olarak değerlendirmek için prevertebral ve paravertebral lomber omurga kapsamlı olarak değerlendirilmelidir⁶.

Bilgisayarlı tomografide (BT) RPF saptanan hastaların yalnızca %25'inde USG'de bulgu saptanmıştır. Bu nedenle RPF tanısında USG'nin sensitivitesinin düşük olduğu düşünülmüştür.^{55,56}

2.4.2.4 Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) RPF'nin yeri, genişliği, komşu organlar ve vasküler yapılar üzerindeki etkisini gösterme konusunda etkilidir. Obstruktif üropati gelişen olgularda parenteral kontrast madde kullanımı uygun değildir. Fibrozisin merkezi genellikle aort bifurkasyonu seviyesinde bulunur. RPF, aort ve iliak arterlerin yakınında başlayıp retroperitondan geçerek üreterlere ulaşabilir³⁹.

RPF, paraspinal alanda, demarkasyon hattı belirgin ama irregüler yapıda, çevredeki kaslara göre izodens olarak saptanabilir⁵⁷. Fibrozisin artması ile ilerleyen dönemlerde kitlenin kontrast tutulumu azalır. Kontrast madde tutulumu ile lezyonun metabolik aktivitesi arasında bağlantı yoktur¹. Olguların %25'inde kitle yanında lokalize lenf nodları saptanabilir³.

Godfrey Hounsfield tarafından tanımlanan Hounsfield ünitesi (HU) skalası nicel bir ölçü birimidir. Suyun attenuasyon değeri sıfır kabul edilir. Pozitif attenuasyon alanında yumuşak doku, hematoma, kalsifikasyon, kemik gibi yapılar, skalanın negatif tarafında ise attenuasyon değerleri sudan daha düşük olan yağ ve hava gibi maddeler bulunur. Kontrast madde sonrası kontrast maddenin doku içinde dağılması ile inflamasyonun sebat ettiği dokudaki HU yüksek bulunmuştur. Hastalığın erken döneminde inflamasyonun ön planda, geç döneminde ise fibrozisin ön planda olması sebebiyle hastalığın erken döneminde HU yüksek bulunmuştur⁵⁸. Bir çalışmaya göre bazal HU değerleri ve retroperitoneal dokunun başlangıç transvers çapının, 12 aylık tedaviden sonra böbrek değerlerinde iyileşme açısından öngördürücü olabileceği belirtilmiştir⁵⁹.

Amis ve arkadaşlarının çalışmasına göre genellikle RPF, aort ve vena cavanın omur iskeletinden uzaklaşmasına neden olmaz³⁹. Malignitenin eşlik ettiği durumlarda ise malign tümörün veya olası lenf nodlarının bu mesafeyi açtığı düşünülmüştür. Fagan ve arkadaşları ise malign karakterli olan lezyonlarda nodülerite ve lobülasyon olduğunu, idiyopatik lezyonlarda ise plak benzeri görünüm olduğunu belirtmiştir⁶⁰. Gerek görüldüğünde BT eşliğinde kitleden biyopsi yapılabilir.

2.4.2.5 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Retroperitoneal fibrozis tanı ve izleminde manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yeri BT'ye eşdeğerdir⁶¹. BT'de kontrast madde olarak kullanılan iyotlu bileşenlere allerjisi olan veya düşük dereceli akut böbrek hasarı olan hastalarda gadolinyum gibi maddeler kullanılarak yapılan görüntüleme de başarılıdır. RPF, T1 ağırlıklı sekansta hipointens iken, T2 ağırlıklı sekansta intensite hastalık aktivitesi ile (doku ödemi ve hiperselüleriteye bağlı olarak) ilişkilidir⁵³.

Uzun süreli RPF mevcut olduğunda ileri dönemlerde inflamasyon yerini fibroze bırakacağı için doku ödemi azalacaktır. Hem T1 hem T2 ağırlıklı sekansta hipointens görünüm saptanabilir^{62,63}. Arrive ve arkadaşlarının çalışmasına göre malign süreçlere ikincil RPF'de T2 ağırlıklı sekansta intensite artışı, kitlede heterojenite ön plana çıkmıştır ve bu durumda biyopsi önerilmiştir⁶¹. Glomerüler filtrasyon hızı $<30 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ olan hastalarda veya hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalarda kontrast madde kullanımı ile nefrojenik sistemik fibrozis riski bulunmaktadır.

2.4.2.6 Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Galyum-67 tek foton emisyon tomografisi (G67-SPECT) ve F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) tetkiki RPF tanı ve izleminde kullanılmaktadır. G67 sintigrafisi kronik periaortiti olan hastalarda, hastalığın aktivasyonunu taramada ve tedaviye yanıtta başarılı bulunmuştur⁶⁴. FDG-PET tetkiki dokudaki metabolik aktivitenin bir göstergesidir. Dokudaki artmış glikoz tüketimi (örn. inflamasyon) artmış FDG tutulumu olarak görüntülenmektedir. FDG-PET, tüm vücudun görüntülediği bir yöntem olduğu için, diğer bölgelerdeki inflamatuvar süreçler, olası maligniteler de saptanabilmektedir⁶⁵.

FDG-PET, uygun tedavi ile akut faz belirteçlerinde azalma olan hastalara uygulandığında, düşük miktarda FDG birikimi gösterilmiştir. Böylece hastalık aktivitesinin azaldığını göstermede başarılı bulunmuştur⁶⁶.

2.4.3 Histopatolojik değerlendirme

RPF, retroperitoneal dokunun fibrozis ve inflamasyonu ile karakterize abdominal aortu ve iliak arterleri çevreleyen, özellikle üreter etkilenmesi yapan nadir bir hastalıktır^{1,2}. Histolojik olarak fibrozis ve kronik inflamasyon ile karakterizedir. Fibrozis komponenti tip 1 kollajen, fibroblast ve myofibroblastlardan oluşur. Nadiren mitoz izlenir. Kollajenöz stroma içerisinde belirgin perivasküler hyalinizasyon gösteren küçük damar yapıları bulunur⁶⁷. İnflamatuar infiltrat lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve az sayıda eozinofilden oluşur ve perivasküler veya diffüz patern sergileyebilir. Perivasküler paternde küçük kan damarlarının çevresinde lenfosit agregasyonu vardır. Lenfositler damar duvarını infiltre edip nekroz oluşturarak vaskülit tablosu ortaya çıkarabilir. Diffüz patern ise kollajen bandlar arasında daha seyrek dağılmış inflamatuvar hücreler şeklinde izlenir⁶⁸. Nötrofil ve granülom yapıları nadir görülür.

Plazma hücreleri de sayıca belirgindir. IgG4 pozitif plazma hücrelerinin total IgG pozitif plazma hücrelerine oranı %40'tan fazla ise ve diğer bulgular (storiform fibrozis, eozinofil infiltrasyonu ve obliteratif flebit) varsa IgG4 ilişkili RPF olarak tanımlanır.

Periaortik RPF'li hastalarda aorta adventisiasında da fibroinflamatuvar reaksiyon görülür. Diğer tabakalarda aterosklerotik değişiklikler izlenebilir. Bu, kronik periaortitin arkasında yatan temel kavramdır. Torasik aorta ve major dallarında da tutulum görülebilir⁷. Sklerozan lenfoma da retroperitonu tutabilir. Foliküler ya da diffüz patern sergileyebilir. Bu açılardan RPF ile ayırımına dikkat edilmelidir⁶⁹.

2.5 Tedavi

Retroperitoneal fibrozis, medikal ve cerrahi tedavi ile başarılı yanıt alınabilen bir hastalıktır. Tedavisiz kalan olgularda ciddi komplikasyonlar (örneğin ileri dönem böbrek yetmezliği) meydana gelebilir. Tedavide hedef inflamasyonun baskılanması ve komplikasyonların yönetilmesidir. İnflamasyona yönelik sistemik steroidler, immünsüpresif tedaviler kullanılabilir.

İkincil nedenlere bağlı RPF'de altta yatan hastalığa yönelik tedavi planlanmalıdır. Medikal tedavi ile üriner sistem obstrüksiyonuna yanıt alınabilir ama bu süreçte sebat eden üriner sistem obstrüksiyonu böbrek hasarı meydana getirebilir. Bu nedenle bu durumda cerrahi tedavi planı yapılabilir.

Görüntülemelerin, laboratuvar bulgularının ışığında her hastaya doku tanısı gerekliliği tartışmalı bir konudur. Maligniteyi düşündürecek klinik ve laboratuvar bulguları varlığında, atipik lokalizasyonda, aortayı öne doğru iten lezyonlarda, izleyen birimin retroperitoneal fibroze yaklaşım deneyimi kısıtlıysa, hasta başlangıç tedavisine yanıt vermiyorsa doku tanısı önerilmiştir. Ancak tipik lokalizasyonda, beklenen görüntüleme bulguları olan maligniteyi düşündürmeyecek klinik ve laboratuvar bulgularında biyopsi yapılmayabilir^{1,70}.

2.5.1 Başlangıç Tedavisi

Tedaviye ilk olarak glukokortikoid ile başlanır. Prednizon başlangıç dozu 0,75-1 mg/kg/gün 4-8 hafta boyunca planlanır⁴³. Birkaç ayda doz azaltımı ile idame dozu olarak 5-10 mg/gün tedavisine ulaşılır¹⁷. Başlangıç tedavisi ile laboratuvar bulgularında (kreatinin, ESH ve CRP) ve görüntüleme bulgularında yanıt alınması beklenir.

Vaglio ve arkadaşlarının çalışmasına göre, başlangıç glukokortikoid tedavisinden sonra idame olarak hastalar, düşük doz glukokortikoid tedavisi alanlar ve tamoksifen tedavisi alanlar olarak iki kola ayrılmıştır. Glukokortikoid tedavisi ile nüks oranları tamoksifen tedavisine göre düşük bulunmuştur. Tamoksifen tedavisi altında nüks gelişen ve glukokortikoid tedavisine geçilen hastalarda remisyon sağlanmıştır⁴³.

Fernando ve arkadaşlarının çalışmasında PET görüntüleme ile başlangıçta metabolik olarak aktif lezyonların tedaviye daha iyi yanıt verdiği saptanmıştır⁷¹. İnflamatuar süreç baskın olan hastalarda glukokortikoid tedavi ile yanıtın daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Uzun süreli ve yüksek doz glukokortikoid tedavisinin yan etkilerinin azaltılması için izlemde glukokortikoid dozu azaltılarak immünsüpresif ilaçlar eklenmelidir¹⁷.

4 haftada klinik ve görüntüleme ile yanıt alınamayan hastalarda diğer tanılar tekrar gözden geçirilmelidir. Biyopsi ile tanının doğruluğu kanıtlanmalıdır. Eğer biyopsi ile RPF tanısı konmuş ve glukokortikoid tedavi ile yeterli yanıt alınamamışsa hastada inflamasyona göre fibrozis baskın bir patolojik süreç olduğu düşünülebilir. Yüksek doz glukokortikoid ile (1 mg/kg/gün) tedaviye devam edilir ve izlemde tedaviye diğer ilaçlar eklenebilir.

2.5.2 Uzun Dönem Tedaviler

Glukokortikoid tedavilerin uzun süre yüksek dozdan kullanılması belirli sorunlar oluşturabilmektedir. Bu nedenle glukokortikoidler doz azaltımı ile azaltılırken tedavinin yanına immün sistemi düzenleyecek ve uzun süre kullanılacak diğer tedavilerin eklenmesi gerekebilir. Hangi ilacın seçileceği hastanın klinik, laboratuvar, görüntüleme bulgularına ve hastayı takip eden merkezin deneyimine göre karar verilmelidir.

2.5.2.1 Azatioprin

Pürin sentezini engelleyerek T ve B lenfositlerin proliferasyonunu baskılar. Myelosüpresyon oluşturur. Bir çalışmaya göre azatioprin ve glukokortikoid tedavi bileşimi uygulanan 26 hastanın tümünde, immünsüpresif tedavinin faydalı olduğu görülmüştür⁷². Bu çalışmada azatioprin dozu olarak 100 mg/gün olarak kullanılmıştır.

2.5.2.2 Siklofosfamid

Siklofosfamid, metabolitleri ile DNA'nın alkilenmesi üzerinden etki göstermektedir. Bazı hastalarda başlangıç tedavisi olarak siklofosfamid kullanılmıştır ancak son zamanlarda ilk sıra tedavi olarak önerilmemektedir^{73,74}.

2.5.2.3 Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil, inosin monofosfat dehidrogenaz enzimini seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek etki gösterir. Böylece pürin sentezi durdurulur. İmmünsüpresif etki T ve B lenfositlerin proliferasyonunu engeller⁷⁵. Oral kullanımı ve böbrek yetmezlikli hastalarda kullanılabilmesi avantaj sağlar⁷⁶. Günlük 2 gram

mikofenolat mofetil ve glukokortikoid tedavisiyle remisyona ulaşılabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁷⁷.

2.5.2.4 Metotreksat

Metotreksat, folik asit antimetaboliti olarak etki gösteren bir ilaçtır. Geri dönüşümlü olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asidin tetrafolik aside dönüşümünü engeller. Alberici ve arkadaşlarının çalışmasına göre sık relaps olan hastalarda metotreksat eklenmesi ile remisyona ulaşmada ve remisyonda kalmada başarı sağlanabilir⁷⁸.

2.5.2.5 Tamoksifen

Tamoksifen oral yolla kullanılan seçici östrojen reseptör düzenleyicisidir. Antifibrotik aktivitesi mevcuttur. Glukokortikoid tedavisine alternatif olabileceği düşünülmüştür⁷⁹. Glukokortikoidler yan etki oluşturduğunda veya kontrendikasyon durumlarında kullanılabilir. Daha önce belirtildiği gibi glukokortikoidlere göre daha düşük etkilidir⁴³.

2.5.2.6 Biyolojik ajanlar

Literatürde IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumabın tedavide kullanıldığı bir olgu sunumu mevcuttur. Glukokortikoid tedavisi etkin olarak uygulanamayan kronik periaortitli iki olguda kullanılmıştır ve yanıt alınmıştır³³.

Birçok tedavi ile remisyona sağlanamamış bir hastada ritüksimab ile remisyona sağlandığı bildirilmiştir⁸⁰. Glukokortikoid ve metotreksat bileşim tedavisine dirençli bir vakada infliksimab ile yanıt alındığı bildirilmiştir⁸¹.

2.5.3 Cerrahi Tedaviler

RPF tedavisinde üriner obstrüksiyon böbrek hasarı oluşturabilecek düzeye eriştiğinde öncelikle retrograd üreteral kateterizasyon veya perkütan nefrostomi drenajı yapılabilir⁸². RPF'nin standart cerrahi tedavisi üreterlerin fibrotik bantlardan temizlenmesi ve intraperitonealizasyon ya da ometal sarma ile ekstrensek basıdan korunmasıdır⁸³.

2.5.3.1 Açık Üreterolizis

Karın orta hattan kesi ile cerrahi müdahale yapılmaktadır. Açık üreteroliziste kanama, uzun hastanede kalma süresi, intraperitoneal yapışıklıklar, ileus, barsak yaralanması, yara yeri enfeksiyonları gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir⁸⁴.

2.5.3.2 Laparoskopik Üreterolizis

Küçük insizyon uygulanması, kısa hastanede kalış süresi, kan transfüzyonu ihtiyacının az olması, insizyonel herni ve intraperitoneal yapışıklıkların daha az olması gibi avantajları mevcuttur^{85,86}.

2.5.3.3 Retrograd Üreteral Kateterizasyon

Sistoskopik yöntemle özel olarak hazırlanmış kateterlerin üreterlere yerleştirilmesidir. Obstrüktif olaylarda, üreter ve pelvis yaralanmalarında, üreteral fistüllerde kullanılabilir. Perkütan nefrostomiye göre hastaların hayat kalitesi daha iyi olmaktadır⁸⁷.

2.5.3.4 Perkütan Nefrostomi

Retrograd yolla üreterin geçilemediği durumlarda, özel olarak hazırlanmış kateterlerle üst üriner sistem obstrüksiyonlarında, böbrek taşlarına müdahalede, obstrüksiyon tanı ve takibinde, üriner fistülde perkütan yaklaşımla uygulanmaktadır. Retrograd üreteral kateterizasyonda ve perkütan nefrostomide enfeksiyon, tekrarlayan girişim riskleri bulunmaktadır⁸⁸⁻⁹⁰.

2.6 Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilir. Hastaların başvuru yakınmalarında gerileme olması, akut faz belirteçlerinde ve böbrek fonksiyon testlerinde düzelme ve görüntüleme yöntemleriyle kitle boyutunda ve bası bulgularında azalma görülmesi tedavi yanıtı olarak yorumlanır. ESH ve

CRP düzeyi tedavi izleminde kullanılır. Özellikle akut faz yanıtı yüksek olan ve inflamatauar süreç baskın olan hastalarda tedavi sonrası yanıt belirgindir. İdrar yollarında obstrüksiyon bulgularının takibi için USG yararlıdır. Tedavi başlangıcı sonrası yaklaşık 4-8 hafta içinde kontrol görüntülemelerin yapılması önerilmiştir. Görüntüleme yanıtı olarak ilerleme, stabil hastalık ve gerilemenin belirtildiği çalışmalarda radyolojik olarak yaklaşık %25 boyut değişimi baz alınmıştır^{1,3,91}.

2.7 Uzun Süreli İzlem

Tedavi süresi yayınlarda yaklaşık 6 ay – 2 yıl olarak belirtilmiştir^{42,43,92-94}. Yanıt alınan hastalarda tedavi dozları kademeli olarak azaltılarak kesilmiş ve izleme alınmıştır. İmmünsüpresyon tedavisinin kesilmesi sonrası hastalık tekrarlayabilir⁹². İzleme alınan hastalarda klinik yakınmalar, laboratuvar ve görüntüleme bulguları takibe alınmalıdır.

3. GEREK VE YÖNTEM

“Retroperitoneal Fibrozis Tanısıyla Takip ve Tedavi Edilen Hastaların Değerlendirilmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Deneyimi” çalışması etik kurul 13.09.2018 tarihli 4242-60A dosya numarası ile onaylanmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı ve Üroloji Anabilim Dalı’nda 2009-2017 yılları arasında retroperitoneal fibrozis (RPF) tanısı alan ve izlenen 25 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Hasta verilerine hastane bilgi yönetim sistemi ortamında geriye dönük tarama yaparak ulaşıldı. Çalışmaya RPF tanısı alan, 18 yaş ve üzerinde olan hastalar dahil edildi. Bağımlı değişkenler olarak 18 yaş ve üzeri retroperitoneal fibrozis tanılı hastalar kabul edildi. Bağımsız değişkenler ise;

- Cinsiyet,
- Hastanın tanı anındaki yaşı,
- Hastanın tanı anındaki klinik bulguları (karın ağrısı, bel ağrısı, ateş, halsizlik, dispne, kilo kaybı, anüri, yüksek tansiyon),
- Eşlik eden hastalıklar sorgulama bilgileri (hipertansiyon, büyük damar trombozu, diyabetes mellitus, nefrolitiazis, üveit, kronik böbrek yetmezliği, glomerulonefrit, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, malignite, radyoterapi öyküsü),
- Tanı anında ve tedavi sonrası laboratuvar bilgileri (beyaz küre, nötrofil, lenfosit, eozinofil, hemoglobin, sedimentasyon, CRP, kreatinin, eGFR, IgG4 düzeyi, idrar dansitesi, idrar mikroskopik incelemesi),
- eGFR, CKD-EPI formülüne göre hesaplandı.
- Tanı anında ultrasonografi bulguları (karın içinde kitle, böbrek boyutlarında artma, pelvi-kalisyel sistem genişlemesi), bilgisayarlı tomografi bulguları (karın içinde kitle, böbrek boyutlarında ve pelvi-kalisyel sistem genişlemesi, aortit, anevrizmal dilatasyon), manyetik rezonans görüntüleme bulguları (karın içinde kitle, böbrek boyutlarında artma ve pelvi-kalisyel sistem genişlemesi, aortit, anevrizmal dilatasyon), pozitron emisyon tomografisi bulguları (karın içinde kitle, kitle SUV değeri, aortit, ek tutulum)
- Tedavi sonrası ultrasonografi bulguları (tedavi öncesi ile karşılaştırma), bilgisayarlı tomografi bulguları (tedavi öncesi ile karşılaştırma) manyetik

rezonans bulguları (tedavi öncesi ile karşılaştırma), pozitron emisyon tomografisi bulguları (tedavi öncesi ile karşılaştırma)

- Medikal tedavi (metilprednizolon, azatioprin, tamoksifen, metotreksat, siklofosfomid, infliksimab, rituksimab), girişimsel tedavi (üreterolizis, çift j stent, nefrostomi, iliak stent, arter grefti)

Hastaların girişimsel işlemler ve ilaç tedavileri sonrası pelvi-kalisyel genişliğin değerlendirilebilmesi için hasta bazlı USG değerlendirilmesi yapıldı. Tedavi sonrası kesitsel görüntüleme değerlendirilmesi yaklaşık 3 aylık kontrollerle yapıldı. Sonraki izlemleri ise 6-12 aylık aralıklarla gerçekleştirildi.

Tedavi yanıtı değerlendirilirken klinik bulgular, böbrek fonksiyon testleri, akut faz belirteçleri ve görüntüleme sonuçları göz önüne alındı. Hastaların tedaviye yanıtı sayılabilmesi için; (1)- 1 yıllık takiplerinde görüntüleme yöntemleriyle ölçülen kitle boyutunun en az %25 oranında küçülmesi, (2)- akut faz yanıtlarının düzelmesi, (3)- üreteral darlığın düzelmesi, (4)- böbrek fonksiyon testlerinde belirgin iyileşme görülmesi, (5)- hastanın yakınmalarında düzelme olarak kabul edildi. Bu beş koşulu karşılayan hastalar tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi.

Hastalığın doğası gereği fibrozis ile iyileşen dokularda kitle bulgusunun tedavi ile boyutlarının gerilemeyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle görüntüleme yanıtı diğer bulgularla birlikte değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar bulgularında anlamlı düzelme olan, ancak görüntüleme yöntemleriyle kitle boyutunda yeterli küçülme olmayan hastalarda, yukarıda tanımlanan kronik fibrotik süreç göz önüne alınarak tedavi yanıtı hasta özelinde ve multidisipliner olarak değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak IBM SPSS Statistics 24.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Laboratuvar tetkiklerinin normal dağımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılan veriler ortalama \pm standart sapma ile, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak bildirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin istatistiksel analizi t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizi Mann Whitney U testi ile yapıldı. Wilcoxon testi ile sonuçların değerlendirilmesi açısından %95 güven aralığında %5 hata payı dikkate alınarak $p < 0,05$ anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

2009-2017 yılları arasında retroperitoneal fibrozis (RPF) tanısı alan 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların 17'si erkek (%68), 8'i kadın (%32) hastaydı. Erkek/kadın oranı 2.1:1'dir. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları 53.28 ± 13.51 yıl, ortalama izlem süresi 39.16 ± 30.72 aydır. Hastaların demografik verileri ve başvuru yakınmaları tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Demografik veriler ve başvuru yakınmaları.

| No | Cinsiyet | Yaş (yıl) | Yakınma |
|----|----------|-----------|---|
| 1 | K | 58 | Bel ağrısı, karın ağrısı, idrar miktarında azalma |
| 2 | E | 33 | Nefes darlığı |
| 3 | E | 37 | Bel ağrısı |
| 4 | E | 45 | Halsizlik |
| 5 | E | 62 | Halsizlik |
| 6 | E | 61 | Bel ağrısı |
| 7 | E | 52 | Bel ağrısı, kilo kaybı |
| 8 | K | 59 | Bel ağrısı, karın ağrısı, ateş, kilo kaybı |
| 9 | K | 56 | Karın ağrısı, kilo kaybı |
| 10 | E | 60 | Karın ağrısı |
| 11 | E | 68 | Bel ağrısı |
| 12 | E | 53 | Bel ağrısı |
| 13 | K | 49 | Bel ağrısı |
| 14 | E | 55 | Bel ağrısı |
| 15 | K | 57 | Karın ağrısı |
| 16 | E | 61 | Karın ağrısı |
| 17 | E | 73 | Karın ağrısı |
| 18 | K | 58 | Bel ağrısı, karın ağrısı |
| 19 | E | 47 | Bel ağrısı, karın ağrısı, idrar miktarında azalma |
| 20 | E | 43 | Bel ağrısı, karın ağrısı |
| 21 | K | 77 | Bel ağrısı, karın ağrısı |
| 22 | E | 60 | Karın ağrısı |
| 23 | E | 61 | Halsizlik |
| 24 | E | 17 | Halsizlik |
| 25 | K | 30 | Bel ağrısı, karın ağrısı |

K: Kadın, E: Erkek

Hastalar merkezimize en sık bel ağrısı yakınmasıyla başvurdu (n=14; %56). Karın ağrısı tarifleyen 13 hasta (%52), hem bel ağrısı hem de karın ağrısı tarifleyen 7 hasta vardı. Sırasıyla 3 hasta (%12) kilo kaybı, 2 hasta (%8) idrar çıkışında azalma, 1 hasta (%4) nefes darlığı yakınmasıyla başvurdu. Başvuru esnasında kan basıncı yüksekliği sadece idrar çıkışı olmayan 2 hastada görüldü. Tanı anında hastaların eşlik eden hastalıkları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların eşlik eden hastalıkları.

| Ek hastalıklar | Hasta sayısı n (%) |
|---|--------------------|
| Hasta sayısı | 25 (%100) |
| Hipertansiyon | 11 (%44) |
| Tip 2 diyabetes mellitus | 5 (%20) |
| Glomerulonefrit | 2 (%8) |
| Hiperlipidemi | 3 (%12) |
| Nefrolitiazis | 2 (%8) |
| Büyük damar trombozu | 1 (%4) |
| Üveit | 1 (%4) |
| Kronik böbrek yetmezliği | 1 (%4) |
| Kronik inaktif hepatit B virüs enfeksiyonu | 1 (%4) |
| Koroner arter hastalığı | 1 (%4) |
| Radyoterapi öyküsü | 0 (%0) |

Bir hastanın RPF tanısından 6 yıl önce vena cava superior sendromu sonrası greft operasyonu ve izlemde de greft trombozu öyküsü bulunmaktadır. Plevral efüzyonu bulunan ve nefes darlığı tarifleyen hastanın tetkiklerinde etyolojide patolojik süreç saptanamamıştır. Bir hastada mesanede saptanan lezyondan alınan örnekte nefrojenik adenom tanısı konulmuştur.

RPF tanısında görüntüleme yöntemi olarak; 12 hastada (%48) ultrasonografi (USG), 20 hastada (%80) bilgisayarlı tomografi (BT), 6 hastada (%24) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 9 hastada (%36) pozitron emisyon tomografi (PET) kullanıldı (tablo 6).

Tablo 6. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri.

| Tanı Anında Görüntüleme Bulguları | USG, Hasta sayısı n, (%) | BT, Hasta sayısı n, (%) | MRG, Hasta sayısı n, (%) | PET, Hasta sayısı n, (%) |
|--|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Değerlendirilen hasta sayısı | 12, (%48) | 20, (%80) | 6, (%24) | 9, (%36) |
| Tetkikte saptanan kitle bulgusu | 0, (%0) | 17, (%68) | 6, (%24) | 5, (%20) |
| Pelvi-kalisyel sistem genişleme | 9, (%36) | 15, (%60) | 2, (%8) | |
| İki taraflı genişleme | 6, (%24) | 8, (%32) | 0, (%0) | |
| Tek taraflı genişleme | 3, (%12) | 7, (%28) | 2, (%8) | |
| Tek taraflı genişleme sağ tarafta olan hastalar | 3, (%12) | 6, (%24) | 1, (%4) | |
| Tek taraflı genişleme sol tarafta olan hastalar | 0, (%0) | 1, (%4) | 1, (%4) | |
| Periaortit bulgusu olan hastalar | | 5, (%20) | 1, (%4) | 4, (%16) |
| Anevrizmal dilatasyon olan hastalar | | 2, (%8) | 1, (%4) | |

Tanı anında USG ile değerlendirilmiş 12 hasta (%48) tespit edildi. Bu hastaların görüntüleme bulguları incelendiğinde USG’de herhangi bir kitle bulgusu saptanmadı. Pelvi-kalisyel sistem genişlemesi açısından değerlendirildiğinde 9 hastada (%36) genişleme olduğu görüldü. 9 hastanın 6’sında (%24) iki taraflı, 3’ünde (%12) tek taraflı genişleme saptandı. Tek taraflı genişleme olan 3 hastada bu genişlemeler sağ böbrekte görüldü. Bir hasta dışında böbrek boyutları normal olarak saptandı.

Tanı anında BT ile değerlendirilmiş 20 hasta (%80) tespit edildi. 17 hastada (%68) kitle bulgusu saptandı. 5 hastada (%20) BT’de periaortit ile uyumlu bulgular vardı. Periaortit 3 hastada ana iliak arterler çevresinde, 2 hastada infrarenal abdominal aort çevresinde saptandı. 2 hastada (%8) aortite anevrizmal dilatasyon eşlik ediyordu. Bu anevrizmaların biri abdominal aorta diğeri torasik aorta yerleşimliydi. 15 hastada (%60) pelvi-kalisyel sistemde genişleme saptandı. 8 hastada (%32) iki taraflı, 7 hastada (%28) tek taraflı genişleme görüldü. Tek taraflı genişleme olan 7 hastanın değerlendirilmesinde 6 hastada (%24) sağda, 1 hastada

(%4) solda genişleme saptandı. Üç hastada (%12) sağ tarafta, 1 hastada (%4) sol tarafta böbrekte atrofi mevcuttu.

Tanı anında MRG ile değerlendirilen 6 hasta (%24) hastanın tümünde kitle bulgusu saptandı. MRG’de periaortit ile uyumlu bulgu olan 1 hasta (%4) saptandı. Ana iliak arterler çevresinde olan bu periaortit bulgusu yanında anevrizmal dilatasyon da saptandı. 2 hastada (%8) pelvi-kalisyel sistemde genişleme saptandı. İki taraflı genişleme olan hasta yoktu. 1 hastada (%4) sağ taraflı, diğer hastada sol taraflı genişleme saptandı. 6 hastada (%24) böbrek boyutları normal olarak saptandı.

Tanı anında PET ile değerlendirilmiş 9 hasta (%36) tespit edildi. 5 hastada da (%20) kitle bulgusu saptandı. Lezyonların SUV tutulumları 2 - 8.3 arasındaydı. Hastaların 4’ünde (%16) periaortit saptandı. 2 hastada ana iliak arterler çevresinde, 2 hastada abdominal aort çevresinde periaortit olduğu görüldü. Hastalarda PET görüntülemesinde ek tutulum alanı saptanmadı.

Tanı anında 2 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Bir hastaya IgG4 ilişkili tübülointerstisyel nefrit tanısı konuldu (24 numaralı hasta), diğer hastaya ANCA ilişkili vaskülit ile siklofosfamid içeren tedavi rejimi düzenlendi (17 numaralı hasta). Başvuru anında 4 hastaya (%16) böbrek yerine koyma tedavisi uygulandı.

9 hastada (%36) IgG4 düzeyi ölçüldü. En düşük düzey 24 mg/dL, en yüksek düzey 511 mg/dL, ortalama 151.89 ± 156.86 mg/dL olarak saptandı. Hastaların 4’ünde 135 mg/dL’nin üzerindeydi. O dönemde hastanemizde bu tetkik çalışılmadığı için yurt içinde çalışılan bir merkez değerlendirme için seçildi.

Tanıda 5 hastada (%20) kitleye yönelik histopatolojik değerlendirme yapıldı. Dört hastada RPF ile uyumlu histopatolojik bulgular izlendi. Bu hastalardan ikisinde lenfoid folikül yapıları mevcuttu. Biyopsilerde vaskülit ile uyumlu bulgu izlenmedi.

Yirmi dört hastaya (%96) medikal tedavi verildi. Bir hasta tanı sonrası izleminden çıktı. Medikal tedavi alan 24 hastanın tamamı bileşim tedavisi aldı. 23 hastada (%92) metilprednizolon tedavisi kullanıldı. Metilprednizolon tedavisine eşlik olarak 20 hastaya (%83.3) azatioprin, 3 hastaya (%12.5) metotreksat, 1 hastaya (%4.2) siklofosfamid, 1 hastaya (%4.2) infliksimab tedavisi verildi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar, görüntüleme bulguları, tedavi rejimleri, tedavi sonrası değerlendirilmeleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların tanı anındaki laboratuvar, görüntüleme bulguları, tedavi rejimleri, tedavi sonrası değerlendirilmeleri.

| No | Başvuru ESH (mm/h) | Başvuru CRP (mg/dL) | Başvuru Kreatinin (mg/dL) | Başvuru IgG4 (mg/dL) | Üreter Etkilenimi | Birinci Basamak Tedavi | Tedavi Sonrası ESH (mm/h) | Tedavi Sonrası CRP (mg/dL) | Tedavi Sonrası Kreatinin (mg/dL) | Tedavi Sonrası IgG4 (mg/dL) | Yanıt | Nüks | İkinci Basamak Tedavi | Takip Süresi (ay) |
|----|--------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------|------|-----------------------|-------------------|
| 1 | 48 | 46 | 6.08 | 62 | Çift taraflı | MP + AZA | 16 | 1 | 0.95 | - | Var | Yok | - | 41 |
| 2 | 76 | 100 | 0.69 | 511 | Yok | MP + AZA | 18 | 1 | 0.83 | - | Var | Yok | - | 10 |
| 3 | 55 | 32 | 1.07 | 98 | Sol | İNF + MTX | 40 | 24 | 1.07 | - | Yok | - | RTX | 51 |
| 4 | 25 | 38.1 | 0.8 | - | Yok | MP + MTX | 8 | 4 | 0.69 | - | Var | Var | CP | 117 |
| 5 | 110 | 45 | 1.11 | - | Yok | MP + MTX | 13 | 0.5 | 0.97 | - | Var | Yok | - | 80 |
| 6 | 44 | 21 | 1.28 | 46 | Sağ | MP + AZA | 7 | 2 | 1.22 | - | Var | Yok | - | 21 |
| 7 | 110 | 280 | 0.86 | 136 | Yok | MP + AZA | 28 | 7 | 0.78 | - | Var | Yok | - | 55 |
| 8 | 110 | 64 | 1.19 | - | Yok | MP + AZA | 10 | 2 | 0.94 | - | Var | Yok | - | 71 |
| 9 | 90 | 115 | 0.64 | 24 | Yok | MP + AZA | 19 | 2 | 0.68 | - | Var | Yok | - | 28 |
| 10 | 87 | 36 | 6.38 | - | Çift taraflı | MP + AZA | 30 | 9 | 1.04 | 0.24 | Var | Yok | - | 59 |
| 11 | 92 | 58 | 0.68 | - | Sağ | MP + AZA | 15 | 2 | 0.97 | - | Var | Yok | - | 38 |
| 12 | 56 | 160 | 4.63 | - | Çift taraflı | MP + AZA | 31 | 28 | 0.90 | - | Var | Yok | - | 4 |
| 13 | 25 | 15.1 | 0.67 | 26 | Yok | MP + AZA | 6 | 0.3 | 0.64 | - | Var | Yok | - | 6 |
| 14 | 41 | 18 | 0.95 | - | Sol | MP + AZA | 7 | 1 | 0.73 | - | Var | Yok | - | 26 |
| 15 | 65 | 66 | 2.79 | - | Sağ | İzlem dışı | - | - | - | - | - | - | - | 0 |
| 16 | 72 | 31.6 | 4.42 | - | Sağ | MP + AZA | 26 | 1.9 | 0.90 | - | Var | Yok | - | 24 |
| 17 | 72 | 179 | 5.65 | - | Sağ | MP + CP | 5 | 1.2 | 4.31 | - | Yok | - | MP + AZA | 50 |
| 18 | 56 | 106 | 5.36 | - | Çift taraflı | MP + AZA | 20 | 9.8 | 0.82 | - | Var | Var | MP + AZA | 88 |
| 19 | 42 | 199 | 7.82 | 246 | Çift taraflı | MP + AZA | 20 | 4.3 | 0.68 | - | Var | Yok | - | 37 |
| 20 | 21 | 91 | 1.11 | - | Yok | MP + AZA | 15 | 4.6 | 0.99 | - | Var | Yok | - | 11 |
| 21 | 57 | 80.5 | 5.56 | - | Çift taraflı | MP + AZA | 23 | 3 | 0.74 | - | Var | Yok | - | 6 |
| 22 | 52 | 97.9 | 2.41 | - | Çift taraflı | MP + AZA | 4 | 0.8 | 0.64 | - | Var | Yok | - | 41 |
| 23 | 76 | 29.2 | 4.56 | - | Çift taraflı | MP + AZA | 15 | 3.4 | 0.92 | - | Var | Yok | - | 18 |
| 24 | 110 | 18.6 | 1.26 | 218 | Yok | MP + AZA | 12 | 1.1 | 0.90 | 22 | Var | Yok | - | 18 |
| 25 | 61 | 21.3 | 1.66 | 62 | Sağ | MP + AZA | 20 | 2.4 | 0.75 | - | Var | Yok | - | 79 |

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, MP: Metilprednizolon, AZA: Azatioprin, İNF: İnfliksımab, MTX: Metotreksat, CP: Siklofosfamid, RTX: Ritüksımab

En sık kullanılan tedavi rejimi metilprednizolon ve azatioprin oldu (n=20, %83.3). Metilprednizolon dozu olarak hastalarda ortalama 55.67±7.99 mg/gün tedavisi uygulandı. Azatioprin tedavisi alan tüm hastalarda 2.5 mg/kg/gün ve izlemde 1.5 mg/kg/gün tedavisi uygulandı. Siklofosfamid tedavisi 15 mg/kg/ay sonrası 50mg/gün olarak düzenlendi.

Bağ dokusu hastalığı (posterior üveit) tanısı olan bir hasta glukokortikoid ve azatioprin tedavisi almaktaydı. İzlemde yanıt alınamaması üzerine azatioprin yerine siklosporin tedavisine geçilmişti. Glukokortikoid ve siklosporin tedavisi sonrasında hastada sol yan ağrısı nedeniyle yapılan tetkiklerde RPF tanısı konuldu. Çoklu bağışıklık baskılayıcı tedavi geçmiş olan hastada infliksimab tedavisi kararı alındı. İnfliksimab ile 5mg/kg dozunda tedavi planlandı. İzlem sürecinde nüks gelişmesi üzerine rituksimab tedavisine geçildi.

Dört numaralı hastada izlemde ANCA ilişkili vaskülit ve RPF nüksü gelişmesi üzerine siklofosfamid tedavisine geçildi. On sekiz numaralı hastada iyileşmeyi takip eden beşinci yılda nüks gelişti. Nüks gelişme süresinin uzun olması nedeniyle ilk basamak tedavisinin tekrarına karar verildi.

Tedavi sonrası hastaların kreatinin, eGFR, CRP, ESH, hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler tablo 8’de dir.

Tablo 8. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | p değeri |
|--------------------------------------|---------------|----------------|----------|
| Sedimentasyon, mm/saat | 66.17 ± 5.67 | 16.98 ± 1.9 | <0.05 |
| C Reaktif Protein, mg/dL | 78.43 ± 13.85 | 4.85 ± 1.43 | <0.05 |
| Kreatinin Düzeyi, mg/dL | 2.79 ± 0.48 | 1.00 ± 0.15 | <0.05 |
| eGFR, mL/dk/1.73m² | 54.3 ± 8.54 | 88.33 ± 4.84 | <0.05 |
| Hemoglobin, g/dL | 11.13 ± 0.35 | 13.34 ± 0.28 | <0.05 |

En sık kullanılan tedavi bileşimi olan metilprednizolon-azatioprin tedavisi verilen hastalarda da tedavi yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alındı.

İzlemde bulunan 24 hastanın 17’sine (%70.8) cerrahi müdahale yapıldı. Dört hastaya (%16.7) üreterolizis uygulandı. İki hastaya iki taraflı, iki hastaya sağ tarafa yönelik üreterolizis işlemi yapıldı. Dokuz hastaya iki taraflı, beş hastaya tek taraflı olmak üzere 14 hastaya (%58.3) çift J stent yerleştirildi. İki hastaya iki taraflı olmak üzere toplam dört hastaya (%17.4) nefrostomi işlemi yapıldı. Üç hastaya (%12.5) iliak stent, iki hastaya (%8.3) arter grefti uygulandı.

Başvuru anında dört hastaya (%16) böbrek yerine koyma tedavisi olarak hemodiyaliz uygulandı. İzlemde üç hastada hemodiyaliz tedavisine son verildi. Bir hastada ise olası tanı gecikmesine bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle başvurusundan itibaren hemodiyaliz tedavisine devam edildi.

Tedavi sonrası iki hastada (%8) IgG4 düzeyi ölçülmüştür. Bir hastada IgG4 düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 218.0 mg/dL ve 22.0 mg/dL olarak saptanmıştır. Tedavi sonrası değerlendirme için takipli olan 24 hastadan 20 hastaya (%90.9) BT, 4 hastaya (%18.2) MRG, 1 hastaya (%4.5) PET görüntülemesi yapıldı.

Hastaların klinik bulgularında, akut faz belirteçlerinde, böbrek fonksiyon testlerinde ve görüntüleme yöntemleri ile ölçülen kitle boyutlarında iyileşme tedavi yanıtı olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar bulgularında iyileşme olan 22 hastanın 16'sında görüntülemelerde kitle boyutunda gerileme saptanırken 6 hastada kitle boyutunda gerileme olmadığı görüldü. Fibrozis ile iyileşen dokulardaki kitle bulgusunun kullanılan tedavi rejimleri ile gerilemeyebileceği göz önüne alınarak bu altı hasta tedaviye yanıt vermiş kabul edildi. Bu hastaların izleminde klinik bulgularda ve laboratuvar bulgularında bozulma olmadı. İzlemde olan 24 hastanın 22'si (%91.6) ilk basamak tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi. Bu hastalardan ikisinde (%8,3) takipte nüks gelişti.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde tanı alan 25 RPF tanılı hasta alındı. Hastaların 17'si erkek (%68), 8'si kadın (%32) ve erkek/kadın oranı 2.1:1 olarak saptandı. Literatürdeki çalışmalarda cinsiyet dağılımları çalışmamızdaki oranlarla uyumludur^{3,8}. Hastalarımızın tanı anındaki yaş ortalaması 53.28 ± 13.51 yıl olarak saptandı. Brandt ve arkadaşlarının⁸ çalışmasında 204 hastada yaş ortalaması 55.6 yıl, Scheel ve arkadaşlarının 48 hastanın dahil olduğu çalışmasında ortalama yaş 54.2 yıldır¹⁰.

Literatürde hastalığın insidansı: 0,1/100000, prevalansı: 1,4/100000 olarak saptanmıştır⁴, ancak ülkemizde hastalığın sıklığını saptayabilmek için yeterli çalışma yoktur. RPF olgularının yaklaşık %70'i idiyopatik karakterdedir. İkincil RPF nedenleri arasında bazı ilaçlar, malignite, enfeksiyonlar, radyoterapi, cerrahi girişimler bulunmaktadır. İkincil RPF insidansı hakkında yeterli çalışma yoktur.

RPF, fibroinflamatuvar sürecin baskın olduğu kronik bir hastalıktır. İnflamasyon ve fibrozise bağlı doku hasarı, organ etkilenmesi sonucu ağrı meydana gelebilir. Anoreksi, libido kaybı, kilo kaybı, halsizlik, bulantı görülebilir^{10,41}. Kermani ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanmış 185 hastanın dahil edildiği kapsamlı çalışmaya göre hastaların başvurudaki en sık yakınmaları karın ağrısı (%40) ve bel ağrısıdır (%38). Bizim çalışmamızda da en sık başvuru yakınması bel ağrısı (n=14; %56) ve karın ağrısı (n=13; %52) idi. Hastalarımızda kilo kaybı, idrar çıkışında azalma ve halsizlik de yakınmalar arasındaydı. İdrar çıkışı azalan iki hastada kan basıncı yüksekliği olduğu görüldü.

Danimarka'da yapılmış bir çalışmaya göre yeni tanı konmuş idiyopatik RPF olgularının %45'inin IgG4 ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur. IgG4 ilişkili RPF olgularında doku lenfoplasmositik hücre yoğunluğu IgG4 ilişkili olmayan RPF'ye göre daha fazladır. Bu çalışmaya göre IgG4 ilişkili RPF, subakut bir süreçle oluşabilir. IgG4 ilişkili olmayan RPF ise fibrozisin baskın olduğu uzun bir süreci temsil edebilir^{95,96}.

Hastalarımızdan birine RPF tanısı sırasında, bir diğerine ise izlem sürecinde ANCA ilişkili vaskülit tanısı koyulmuştu (%8). Bir hastaya IgG4 ilişkili tübülointerstisyel nefrit tanısı konuldu. Literatürde ANCA pozitifliği ile RPF birlikteliğini gösteren vakalar tanımlanmıştır^{49,97}.

Posterior üveit tanısı ile metilprednizolon, azatioprin, siklosporin kullanım öyküsü bulunan bir hastamızda RPF gelişmiştir. RPF, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı, sarkoidoz gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Bu gibi hastalıklarda

bilindiği gibi üveit gelişebilir. Daha az oranda RPF hastalarında üveitin izole olarak da görülebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur⁹⁸. Bunun dışında episklerit, orbital psödötümör ve ksantomatozis gibi göz hastalıkları da karşımıza çıkabilir.

RPF, üreterleri çevreleyen fibrotik dokunun lümeni daraltması sonucu böbrek işlev bozukluğuna ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Marmara Üniversitesi'nde yapılan çalışmaya göre 20 hastanın başvuru anındaki kreatinin ve eGFR ortanca değerleri sırasıyla 2.7 (0.7-7.2) mg/dL, 24.8 (6.3-99.5) mL/dk/1.73m² olarak saptanmıştır⁹⁹ İlaç tedavisine ek olarak böbreğe uygulanan girişimsel tedaviler böbrek fonksiyonlarını korumada ve iyileştirmede etkilidir¹⁰⁰. Hastalarımızdan evre 5 böbrek yetmezliği saptanan (GFR<15 mL/dk/1.73m²) 8 hastanın 6'sına ürolojik girişimsel müdahale yapıldı, tedavi ile kreatinin ve eGFR değerlerinde anlamlı iyileşme görüldü. Hemodiyaliz tedavisine ihtiyaç duyan 4 hastanın 3'ünde hemodiyaliz ihtiyacı ortadan kalktı. Bir hastada tanı ve tedavide gecikme nedeniyle kronik böbrek yetmezliği gelişti. İlaç tedavisi ve girişimsel yöntemlerle yanıt alınamayan hastada hemodiyaliz tedavisinin devamına karar verildi. Bu durum erken tanının böbrek fonksiyonlarının korunması açısından önemli olduğunu göstermektedir. Başarılı ilaç tedavisi ve girişimsel yöntemler ile hemodiyaliz tedavisine izlemde gerek duyulmayabilir.

Kronik periaortit; idiopatik retroperitoneal fibrozis, inflamatuvar abdominal aorta anevrizması ve perianevrizmal retroperitoneal fibrozisi içeren bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır¹⁹. Çalışmamızda BT'de periaortit ile uyumlu bulgu olan 5 hasta (%20) saptandı. Periaortit 3 hastada ana iliak arterler çevresinde, 2 hastada infrarenal abdominal aort çevresinde saptandı. 2 hastada (%8) periaortite anevrizmal dilatasyon eşlik ediyordu. Aort etkilenimi nedeniyle damar duvarında zayıflama, anevrizmaya sebep olabilir. Bir hastamız aort anevrizması nedeniyle ameliyat sonrası komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. RPF tanılı hastalarda hayati tehdit edebilecek bu gibi durumlar açısından dikkatli olunmalıdır.

RPF tanısı klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile konulur. Histopatolojik değerlendirme tanı sırasında destekleyici tetkiktir, bulgular RPF'ye özgü olmayabilir. Histolojik olarak fibrozis ve kronik inflamasyon ile karakterizedir. Retroperitonda gelişen bu hastalık aorta, üreterlere ve diğer organlara komşu olduğundan biyopsi işlemi tehlikeli olabilir.

RPF'de, sistemik inflamasyon nedeniyle akut faz belirteçlerinde yükseklik ve anemi görülür. Van Bommel ve arkadaşlarının 53 hastanın dahil olduğu çalışmada başvuruda bütün hastalarda akut faz yanıtlarında yükseklik saptanmıştır^{3,101}. Bizim hastalarımızın

tamamında tanı anında CRP ve ESH değerleri yüksek bulundu, tedavi ile bu değerlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma elde edildi.

Tanısal görüntüleme yöntemleri olarak; USG, BT, MRG, PET/BT kullanılmaktadır. USG, pelvi-kalisyel sistem genişlemesinin tanısında ve takibinde yararlıdır. Bizim gözlemlerimize göre USG, özellikle pelvi-kalisyel sistemde genişlemeyi saptamada çok başarılıdır. Kitle varlığını değerlendirmede kesitsel görüntüleme yöntemleri daha başarılı bulunmuştur. Son yıllarda tanıda PET/BT ve MR ürografi yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Ancak Bilgisayarlı Tomografi, fibrozisin yeri, genişliği ve çevre yapılarla olan etkisini göstermede etkindir. Üreterlerdeki tıkanıklığa ikincil böbrek yetmezliği görülebileceğinden bu hastalarda, damar içi kontrast madde kullanımı uygun değildir.

Dokunun metabolik aktivitesinin tayininde, 9 hastada FDG-PET yöntemi kullanıldı. Özellikle erken ve metabolik aktif safhalarda lezyonun FDG tutulumunun tanıda ve tedaviye yanıtta önemli bir yeri mevcuttur. Fernando ve arkadaşları çalışmasına göre bu test ile RPF tanısında histopatolojik örnekleme gerekliliğinin azalabileceği, RPF izleminde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir⁷¹. Tedavi yanıtını değerlendirirken bir hastada FDG-PET yöntemi uygulanmış, diğer hastalarda diğer kesitsel görüntüleme yöntemleri tercih edilmiştir. FDG-PET ile izlenen hastada lezyonlarda SUV değerinde azalma olmamış, bununla uyumlu olarak laboratuvar bulgularında ve klinik bulgularında da iyileşme görülmemiştir.

Üreterlerdeki uzun süreli tıkanıklık hastalarda kalıcı böbrek hasarına neden olabilir. Öncelikli olarak nefrostomi ve retrograd üreteral kateterizasyon ile pelvi-kalisyel sistem ve üreterlerde tıkanıklık bulgularının önüne geçilmeye çalışılır. Gerekli durumlarda üreterolizis uygulanabilir. Mertens ve arkadaşları çalışmasında; RPF tanılı olguların %73'ünde boşaltım yollarında tıkanıklık görülmüştür. Bu çalışmada nefrostomi ve çift J stent tedavileri sonuçları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. İki yöntemin de güvenilir girişimler olduğu belirtilmiştir⁸⁷. Hasta grubumuzda hastaların %70.8'inde böbreğe yönelik girişim ihtiyacı doğmuştur.

Hastaların ilaç tedavisinde immünsüpresyon rejimleri yer almaktadır. Glukokortikoid temelli tedavi rejimi kullanılır. Ancak Baker ve arkadaşlarının çalışmasına göre sadece glukokortikoid tedavisi alan hastalarda, tedavi kesilmesi sonrası inflamasyonun tekrar başlayabileceği belirtilmektedir¹⁰². Bu nedenle uzun süreli glukokortikoid tedavisinin olası

yan etkilerinden kaçınmak için doz azaltılması ve diğer immünsüpresif ilaçlarla birlikte verilmesi önerilmektedir.

Marcolongo ve arkadaşlarının 26 hastanın dahil olduğu bir çalışmada 15 hasta azatioprin ve prednizon, diğer 11 hasta ise siklofosfomid ve prednizon tedavisi almış⁷⁴. Bu çalışmada azatioprin ve prednizon tedavisi, siklofosfamid ve prednizon tedavisinden daha güvenilir olarak bulunmuştur.

Moroni ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmasında; 17 hastanın tümüne glukokortikoid tedavisi verilmiştir. Sonrasında hastalar 3 gruba bölünerek birinci gruba üreterolizis, ikinci gruba azatioprin, üçüncü gruba ise tamoksifen tedavisi eklenmiş. İzlem sonrasında birinci gruptan 2 hastada, ikinci gruptan 1 hastada nüks saptanmış¹⁰³.

Van Bommel ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında RPF tanılı hastalarda tek başına tamoksifen tedavisi kullanılmış. Tedavi yanıt değerlendirmesinde %85 hastada klinik yanıt alınmış. Kontrol görüntülemelerinde gerileme saptanmış. Tamoksifenin tedavide güvenli bir ajan olduğu belirtilmiştir⁹².

Vaglio ve arkadaşlarının çalışmasında ise; RPF tanısı alan hastalarda birinci basamak tedavisi olarak glukokortikoid verilmiş. Remisyon saptanan hastalar sadece glukokortikoid idame tedavisi veya tamoksifen tedavisi alan iki gruba ayrılmış. Değerlendirmede tamoksifen alan grupta nüks oranı daha yüksek bulunmuştur⁴³. Alberici ve arkadaşlarının çalışmasında ise nüks gelişen hastalarda metotreksat eklenmesi ile remisyona ulaşmada ve remisyonunda kalmada başarı sağlanmıştır⁷⁸.

Bizim hastalarımız arasında tek başına glukokortikoid tedavisi alan hasta yoktu. Hastalarımızın hepsi bileşim tedavisi almıştı. En sık kullanılan birleşim tedavisi 20 hasta ile metilprednizolon ve azatioprin'den oluşmaktaydı. Metilprednizolon ve azatioprin bileşim tedavisini alan hastaların tedavi öncesi kreatinin, eGFR, CRP, ESH, hemoglobin değerleri tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görüldü. Metotreksat, siklofosfamid, infliksimab tedavileri de diğer hastalarda kullanıldı ve hastalarımızın büyük bölümünde tedaviye yanıt alındı.

Hastaların tedavi sonrası takiplerinde klinik bulguları, laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları yer alır. Tedaviye yanıt değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri önemli bir yer tutar. Tedavi sonrası görüntüleme yöntemleri içinde kolay ulaşılabilir bir

yöntem olarak USG mevcuttur ancak kitleyi değerlendirmede yetersiz görünmektedir. Kitlenin tedaviye yanıtının kesitsel görüntülemeler ile aralıklı izlemi daha uygun olacaktır.

RPF hastalarında tip 1 kollajen içeren fibröz zeminde fibroblastlar, myofibroblastlar ve kronik yangısal infiltrasyon bir araya gelerek kitle görüntüsü oluşturur⁴⁰. Kronik süreçte oluşan bu lezyonlar tedavi ile bir miktar gerileme gösterse de bazı hastalarda kollajenöz dokunun kaybolması zor olabilir. Başarılı bir tedavi ile inflamasyon baskılanabilir ve kitlenin büyümesi engellenebilir ancak fibrotik doku sebat edebilir⁶⁶. Bu nedenle tedavi sonrası kesitsel görüntüleme ile devam eden kitle tek başına yanıtızsızlık olarak değerlendirilmemeli, klinik ve laboratuvar bulguları ile hasta özelinde karar verilmelidir. Çalışmamızda klinik ve laboratuvar bulgularında iyileşme olan 6 hastada retroperitondaki kitlelerde küçülme saptanamamıştır. Bu durum hastalığın fibrotik doğasına bağlı olabilir. Bu 6 hastanın izleminde klinik ve laboratuvar bulgularında iyilik hali devam etmiş olup, bu sonuç da literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışma retrospektif özellikte olduğu için hastaların yanıt değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. FDG-PET yöntemine tanıda sıklıkla başvurulmuş ancak izleminde tercih edilmemiştir. Çoğu hastada teknik sebeplerle IgG4 düzeyi ölçülememiştir. FDG-PET görüntüleme yöntemi lezyonun metabolik aktivitesini de gösterebildiği için tedavi yanıtını değerlendirmede daha doğru sonuçlar verebilir⁷¹. Tedavi ile inflamasyon baskılanan hastalarda FDG-PET görüntülemesinde fibrotik dokuda aktivitenin azaldığı bildirilmiştir^{66,71}

6. SONUC

Hastanemizin RPF tanı ve tedavisindeki deneyimi bize şunları göstermiştir. Tedavide metilprednizolon ve azatioprin bileşimi, girişimsel yöntemlerle birlikte kullanıldığında tatmin edici yanıtlar alınmıştır, nüks oranları düşük saptanmıştır. Bileşim tedavisi hem yanıt oranını artırmış hem de daha düşük doz metilprednizolon kullanımına olanak sağladığı için olası yan etkiler az gözlenmiştir.

Tanı ve tedavi yanıtının takibinde görüntüleme yöntemleri önemli bir yer tutmaktadır. En kolay ulaşılan ve maliyeti düşük olan USG, pelvi-kalisyel sistem genişliğini değerlendirmek için uygun bir yöntemdir. Retroperitoneal kitleleri ortaya koymada ise kesitsel görüntüleme yöntemleri daha başarılıdır.

Hastaların tedaviye yanıtı değerlendirilirken kitle görünümünün sebat etmesi, kronik fibrotik bir sürecin sonucu olabileceğinden her durumda yanıtızsızlık olarak değerlendirilmemelidir. Kitlenin aktif bir süreci mi yansıttığı, yoksa kronik fibrotik özellikte mi olduğu değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9506):241-251.
2. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(2):82-91.
3. Van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):193-201.
4. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2004;363(9419):1422-1426.
5. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol*. 1948;59(6):1072-1079.
6. Cronin CG, Lohan DG, Blake MA, Roche C, McCarthy P, Murphy JM. Retroperitoneal fibrosis: A review of clinical features and imaging findings. *Am J Roentgenol*. 2008;191(2):423-431.
7. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol Vol 27, Issue 7 July 2016*. 2016;27(7):1880-1889.
8. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S. Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: Results of a urological registry. *J Urol*. 2011;185(2):526-531.
9. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2011.
10. Scheel PJ, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: The clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):202-207.
11. Mehta AS, Blodgett TM. Retroperitoneal Fibrosis as a Cause of Positive FDG PET/CT. *J Radiol Case Rep*. 2011;5(7).
12. Martorana D, Vaglio A, Greco P, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: Another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Care Res*. 2006;55(1):126-130.

13. Rasmussen TE, Hallett J, Metzger RLM, et al. Genetic risk factors in inflammatory abdominal aortic aneurysms: Polymorphic residue 70 in the HLA-DR B1 gene as a key genetic element. *J Vasc Surg.* 1997;25(2):356-364.
14. Boiardi L, Vaglio A, Nicoli D, et al. CC chemokine receptor 5 polymorphism in chronic periaortitis. *Rheumatology.* 2011;50(6):1025-1032.
15. Mangieri D, Corradi D, Martorana D, et al. Eotaxin/CCL11 in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012.
16. Goldoni M, Bonini S, Urban ML, et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: A case-control study. *Ann Intern Med.* 2014.
17. Runowska M, Majewski D, Puszczewicz M. Retroperitoneal fibrosis - The state-of-the-art. *Reumatologia.* 2016;54(5):256-263.
18. Manganelli S, Giannitti C, Galeazzi M, Rossi M. Retroperitoneal fibrosis following a long-standing etanercept treatment in a spondyloarthritis patient. *Jt Bone Spine.* 2018;85(3):389-390.
19. Tzou M, Gazeley DJ, Mason PJ. Retroperitoneal fibrosis. *Vasc Med.* 2014;19(5):407-414.
20. Castelein T, Coudyzer W, Blockmans D. IgG4-related periaortitis vs idiopathic periaortitis: Is there a role for atherosclerotic plaque in the pathogenesis of IgG4-related periaortitis? *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(7):1250-1256.
21. Parums D V. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology.* 1990.
22. Parums D V., Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med.* 1990.
23. Karaoglan M., Keskin M., Keskin O., Ozturk S. Immunogenetics and clinical characteristics of patients with the most common organ-specific autoimmune diseases: Evaluation in respect of gender and autoimmunity. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:270-271.
24. Vaglio A. Association between idiopathic retroperitoneal fibrosis and autoimmune thyroiditis: a case-control study. *Autoimmun Rev.* 2015.
25. Moroni G, Del Papa N, Moronetti LM, et al. Increased levels of circulating endothelial

- cells in chronic periaortitis as a marker of active disease. *Kidney Int.* 2005;68(2):562-568.
26. Palmisano A, Urban ML, Corradi D, et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: A systemic large vessel vasculitis? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(11):2004-2009.
 27. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med*. 2012;366(6):539-551.
 28. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001.
 29. Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al. Retroperitoneal fibrosis: A clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1833-1839.
 30. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-Related Systemic Disease: Features and Treatment Response in a French Cohort: Results of a Multicenter Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1).
 31. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology*. 2015;54(11):1982-1990.
 32. Umehara H, Okazaki K. Comprehensive diagnostic criteria for igG4-related disease. In: *Igg4-Related Disease*. Springer Japan; 2014:35-39.
 33. Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L, et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2469-2475.
 34. Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007;45(6):1538-1546.
 35. Koo BS, Koh YW, Hong S, et al. Clinicopathologic characteristics of igG4-related retroperitoneal fibrosis among patients initially diagnosed as having idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(2):194-198.
 36. Ngwa TN, Law R, Murray D, Chari ST. Serum immunoglobulin G4 level is a poor predictor of immunoglobulin G4-related disease. *Pancreas*. 2014;43(5):704-707.

37. Shirani M, Davoudian A, Sharifi A. Retroperitoneal fibrosis associated with propranolol : a case report ; is corticosteroid administration necessary after ureterolysis ? 2013;2(2):67-69.
38. Alberti C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: Short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *G di Chir.* 2015;36(4):187-191.
39. E S Amis J. Retroperitoneal Fibrosis. *Am J Roentgenol.* 1991;157(2):321-329.
40. Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal Fibrosis: Evolving Concepts. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(4):803-817.
41. Demko TM, Diamond JR, Groff J. Obstructive nephropathy as a result of retroperitoneal fibrosis: A review of its pathogenesis and associations. *J Am Soc Nephrol.* 1997.
42. J Scheel P, Feeley N. Retroperitoneal Fibrosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:365-381.
43. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: An open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9788):338-346.
44. Frech A, Gratl A, Fraedrich G, Glodny B, Klocker J. Periaortitis as a rare complication after endovascular aneurysm repair. *Circulation.* 2015.
45. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, Ferretti S, Garini G, Buzio C. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: A prospective study. *Am J Med.* 2003.
46. Gilkeson, G. S., & Allen, N. B. Retroperitoneal fibrosis: a true connective tissue disease. *Rheumatic Disease Clinics*, 22(1), 23-38. 1996.
47. Vaglio A, Manenti L, Allegri L, Ferrozzi F, Corradi D, Buzio C. ANCA-positive periaortic vasculitis: Does it fall within the spectrum of vasculitis? *J Intern Med.* 2002.
48. Izzedine H, Servais A, Launay-Vacher V, Deray G. Retroperitoneal fibrosis due to Wegener's granulomatosis: A misdiagnosis as tuberculosis [2]. *Am J Med.* 2002.
49. Mavragani CP, Voulgarelis M. Retroperitoneal fibrosis and c-ANCA positivity. *Clin Rheumatol.* 2007.

50. Armigliato, M., Paolini, R., Bianchini, E., Monesi, G., Zamboni, S., & D'Andrea, E.. Hashimoto's thyroiditis and graves' disease associated with retroperitoneal fibrosis. *Thyroid*. 2002.
51. Pipitone N, Vaglio A, Salvarani C. Retroperitoneal fibrosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(4):439-448.
52. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol*. 2012.
53. Vivas I, Nicolás AI, Velázquez P, Elduayen B, Fernández-Villa T, Martínez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: Typical and atypical manifestations. *Br J Radiol*. 2000.
54. Saldino RM, Palubinskas AJ. Medial placement of the ureter: a normal variant which may simulate retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 1972.
55. Feinstein RS, Gatewood OMB, Goldman SM, Copeland B, Walsh PC, Siegelman SS. Computerized Tomography in the Diagnosis of Retroperitoneal Fibrosis. *J Urol*. 1981;126(2):255-259.
56. Doolin EJ, Goldstein H, Kessler B, Vinocur C, Marchildon MB. Familial retroperitoneal fibrosis. *J Pediatr Surg*. 1987;22(12):1092-1094.
57. Dalla-Palma L, Rocca-Rossetti S, Pozzi-Mucelli RS, Rizzato G. Computed tomography in the diagnosis of retroperitoneal fibrosis. *Urol Radiol A J diagnostic imaging*. 1981.
58. Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS, Brufau BP, Colella JRA, Molina CN. Retroperitoneal fibrosis: Role of imaging in diagnosis and follow-up. *Radiographics*. 2014;34(1):535-552.
59. Gao L, Wang H, Xu Y, Zhang Z. Computed tomography parameters can be used as predictive markers for the improvement of renal function in patients with retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015.
60. Fagan CJ, Larrieu AJ, Amparo EG. Retroperitoneal fibrosis: Ultrasound and CT features. *Am J Roentgenol*. 1979;133(2):239-243.
61. Arrive L, Hricak H, Tavares NJ, Miller TR. Malignant versus nonmalignant

- retroperitoneal fibrosis: Differentiation with MR imaging. *Radiology*. 1989;172(1):139-143.
62. Brooks AP, Reznick RH, Webb JAW. Magnetic resonance imaging in idiopathic retroperitoneal fibrosis: Measurement of T1 relaxation time. *Br J Radiol*. 1990.
63. Yuh W, J. Barloon T, J. Sickels W, V. Kramolowsky E, D. Williams R. Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis and Followup of Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. *J Urol*. 1989;141:602-605.
64. Van Bommel EFH, Siemes C, Van Der Veer SJ, Han SH, Huiskes AWLC, Hendriksz TR. Clinical value of gallium-67 SPECT scintigraphy in the diagnostic and therapeutic evaluation of retroperitoneal fibrosis: a prospective study. *J Intern Med*. 2007;262(2):224-234.
65. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics*. 2004;24(2):523-543.
66. Vaglio A, Greco P, Versari A, et al. Post-treatment residual tissue in idiopathic retroperitoneal fibrosis: Active residual disease or silent “scar”? A study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(2):231-234.
67. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *La Rev Med interne*. 2015;36(1):15-21.
68. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int*. 2007;72(6):742-753.
69. Wu J, Catalano E, Coppola D. Pathology update: Retroperitoneal fibrosis (Ormond’s disease): Clinical pathologic study of eight cases. *Cancer Control*. 2002;9(5):432-437.
70. van Bommel EF. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med*. 2002;60(6):231.
71. Fernando A, Pattison J, Horsfield C, D’Cruz D, Cook G, O’Brien T. [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Diagnosis, Treatment Stratification, and Monitoring of Patients with Retroperitoneal Fibrosis: A Prospective Clinical Study [Figure presented]. *Eur Urol*. 2017;71(6):926-933.

72. Průcha M, Kolombo I, Štádl P. Combination of Steroids and Azathioprine in the Treatment of Ormond's Disease--A Single Centre Retrospective Analysis. *Prague Med Rep.* 2016.
73. Binder M, Uhl M, Wiech T, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):311-312.
74. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med.* 2004;116(3):194-197.
75. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(1):23-46.
76. Jois RN, Kerrigan N, Scott DGI. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis [3]. *Rheumatology.* 2007;46(4):717-718.
77. Adler S, Lodermeier S, Gaa J, Heemann U. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology.* 2008;47(10):1535-1538.
78. Alberici F, Palmisano A, Urban ML, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1584-1586.
79. van Bommel EFH, Hendriksz T, Huiskes A, Zeegers A. Brief communication: tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann InternMed.* 2006;144:101-106.
80. Maritati F, Corradi D, Versari A, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1262-1264.
81. Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(5):776-778.
82. Jois RN, Gaffney K, Marshall T, Scott DGI. Chronic periaortitis. *Rheumatology.* 2004;43(11):1441-1446.

83. Fisch M, Wammack R. Surgical Therapy of Ormond's Disease. In: *Advanced Urology Surgery.* ; 2008.
84. Miles RM, Brock J, Martin C. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A sometime surgical problem. *Am Surg.* 1984.
85. Srinivasan AK, Richstone L, Permpongkosol S, Kavoussi LR. Comparison of Laparoscopic With Open Approach for Ureterolysis in Patients With Retroperitoneal Fibrosis. *J Urol.* 2008.
86. Lajer H, Widecrantz S, Heisterberg L. Hernias in trocar ports following abdominal laparoscopy. A review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997.
87. Mertens S, Zeegers AG, Wertheimer PA, Hendriksz TR, van Bommel EF. Efficacy and complications of urinary drainage procedures in idiopathic retroperitoneal fibrosis complicated by extrinsic ureteral obstruction. *Int J Urol.* 2014;21(3):283-288.
88. Pearle MS, Pierce HL, Miller GL, et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. *J Urol.* 1998.
89. Ramsey S, Robertson A, Ablett MJ, Meddings RN, Hollins GW, Little B. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. *J Endourol.* 2010.
90. M. SE, Stephanie T, David M, Ojas S. Percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stenting in patients with obstructive pyelonephritis and sepsis: implementation of a hospital-wide protocol. *J Urol.* 2018;199(4S):e1208-e1208.
91. Magrey MN, Husni ME, Kushner I, Calabrese LH. Do acute-phase reactants predict response to glucocorticoid therapy in retroperitoneal fibrosis? *Arthritis Care Res.* 2009;61(5):674-679.
92. Van Bommel EFH, Pelkmans LG, Van Damme H, Hendriksz TR. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med.* 2013;24(5):444-450.
93. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: Dose and duration. *J Urol.* 2002;168(2):550-555.
94. Harreby M, Bilde T, Helin P, Meyhoff HH, Vinterberg H, Nielsen VAH.

- Retroperitoneal fibrosis treated with methylprednisolon pulse and disease-modifying antirheumatic drugs. *Scand J Urol Nephrol*. 1994.
95. Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Emerging Treatment Models in Rheumatology: IgG4-Related Disease: Insights Into Human Immunology and Targeted Therapies. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1722-1732.
 96. Lomborg N, Jakobsen M, Bode CS, Junker P. IgG4-related disease in patients with newly diagnosed idiopathic retroperitoneal fibrosis: a population-based Danish study. *Scand J Rheumatol*. 2019;00(00):1-6.
 97. Possenti S, Londrino F, Jeannin G, Salviani C, Cancarini G, Gregorini GA. Retroperitoneal fibrosis at the onset of ANCA associated vasculitis: The risk of a delay in the diagnosis of vasculitis. *Presse Med*. 2013;42(4):742.
 98. Alpert DR, Patel J, Chiang PK. Idiopathic retroperitoneal fibrosis presenting with recurrent bilateral uveitis. *BMJ Case Rep*. 2011.
 99. Şekerci ÇA, Tanıdır Y, Özgen MB, Koç M, Akbal C, Şimşek F. Retroperitoneal Fibrozis Tedavisi Deneyimi: Marmara Üniversitesi Üroloji ve Nefroloji Bölümlerinin 26 Yıllık Deneyimi. *Turkish Nephrol Dial Transplant*. 2017;26(3):305-310.
 100. van Bommel EFH, Siemes C, Hak LE, van der Veer SJ, Hendriksz TR. Long-Term Renal and Patient Outcome in Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis Treated With Prednisone. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):615-625.
 101. Pelkmans LG, Aarnoudse A-JLH, Hendriksz TR, van Bommel EFH. Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2819-2825.
 102. Baker LRI, Mallinson WJW, Gregory MC, et al. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis. A Retrospective Analysis of 60 Cases. *Br J Urol*. 1987;60(6):497-503.
 103. Moroni G, Gallelli B, Banfi G, Sandri S, Messa P, Ponticelli C. Long-term outcome of idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with surgical and/or medical approaches. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(9):2485-2490.