



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETROPERİTONEAL FİBROZİS HASTALARININ
EPİDEMİYOLOJİ VE TEDAVİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür YILMAZ

BURSA-2020



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RETROPERİTONEAL FİBROZİS HASTALARININ
EPİDEMİYOLOJİ VE TEDAVİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür YILMAZ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

BURSA-2020

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntemler.....	21
Bulgular.....	24
Tartışma ve Sonuç	32
Kaynakça	40
Ek 1 Kısaltmalar	47
Ek 2 Kısaltmalar	49
Teşekkür.....	50
Özgeçmiş.....	51

ÖZET

Retroperitoneal Fibrozis fibrotik ve inflamatuvar dokunun retroperitonda genellikle vasküler ve üriner yolağı çevrelediği ve renal yetmezliğe neden olabilen bir hastalıktır. Erkeklerde kadınların yaklaşık 3 katıdır. Ortalama tanı yaşı 50-60 yıldır. Cerrahi ve medikal tedavi kullanılmaktadır. Etyolojinin çoğunluğunun belirsiz olması, semptom ve bulguların spesifik olmaması, ayırıcı tanıda birçok tabloyla karışması ve genellenebilir tedavi rejiminin olmaması önemli sorunlardandır. Merkezimizin hastalık özelliklerinin deneyimini sunmayı; tedavi rejimi, tanımları konusunda standardizasyon önerilerinde bulunmayı ve bölgesel, ulusal bir örnek oluşmasını amaçladık.

Kasım 2000 - Haziran 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Retroperitoneal Fibrozis tanısı ile takipli 35 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların epidemiyolojik, başvuru semptom ve bulguları, laboratuvar değerleri, koomorbiditeleri, tanı araçları, görüntüleme özellikleri, tedavileri ve takip süreleri araştırıldı. Hastalar, tedavi rejimi ve tedaviye cevabın standardize edilmesi amaçlı 'Tam', 'Kısmi', 'Yetersiz' yanıtı gruplara ayrılarak 'Tam Yanıtlı' ile 'Kısmi ve Yetersiz Yanıtlı' gruplar kıyaslanarak analiz edildi.

Çalışmamızda tanı yaşı ortalama 50-60 yıl, erkeklerde kadınların yaklaşık 3 katı tanı ve %91 düzeyinde idiopatik etyoloji saptandı. Başvuru laboratuvar, semptom ve bulgular literatüre benzerdi. Görüntüleme bulgularında üreter basısı %74, vasküler bası %45, tromboz %28,5 saptandı. Steroid ve Azatioprinin en sık kullanılan medikal tedaviler olduğu bu çalışmamızda, başlangıç tedavi rejiminde yanıt grupları arasında anlamlı fark görüldü (p:0,037). Tedavi rejimleri alt grup analizinde hasta sayısı yetersiz olmakla birlikte tam yanıtlı olan 7 hastadan 6 'sının başlangıçta kombinasyon tedavisi aldığı izlendi. Tam yanıtlılardaki bu oranın analizindeki anlamlı farkın oluşmasında etkili olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak başlangıç tedavisinde kombinasyon rejimine ağırlık verilmesi önerilmekle beraber etioloji, tedavi süresi, yanıt ve tedavi rejimi değerlendirmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Retroperitoneal Fibrozis, Başlangıç Tedavisi, İdiopatik

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Retroperitoneal Fibrosis Patients for Epidemiology and Treatment

Retroperitoneal Fibrosis is a disease in which fibrotic and inflammatory tissue usually surrounds the vascular and urinary tract in the retroperitoneum and can cause renal failure. It is about 3 times that of women in men. The average age at diagnosis is 50-60 years. Surgical and medical treatment is used. The most important problems are that the majority of the etiology is uncertain, the symptoms and signs are not specific, they are confused with many tables in differential diagnosis, and there is no generalizable treatment regimen. To present the experience of the disease features of our center; we aimed to make standardization recommendations on the treatment regimen and its definitions and to establish a regional and national example.

Between November 2000 and June 2020, the files of 35 patients who were followed up with the diagnosis of Retroperitoneal Fibrosis at Uludağ University Medical Faculty Hospital were retrospectively reviewed. Epidemiological, admission symptoms and findings, laboratory values, comorbidities, diagnostic tools, imaging features, treatments and follow-up times were investigated.

Patients were divided into groups with 'Full', 'Partial', 'Inadequate' responses created with serology, symptoms and findings, mass size reduction parameters to standardize treatment regimen and response to treatment. In the analysis, 'Full Response' and 'Partial and Inadequate Response' groups were compared and analyzed.

In our study, the mean age of diagnosis was 50-60 years, approximately 3 times the diagnosis in men and 91% idiopathic etiology. The admission laboratory, symptoms, and findings were similar to the literature. On imaging findings, ureter compression was 74%, vascular pressure 45%, and thrombosis 28.5%. In our study, in which steroid and azathioprine are among

the most commonly used medical treatments, a significant difference was observed between the response groups in the initial treatment regimen ($p: 0.037$). In the treatment regimen subgroup analysis, although the number of patients was insufficient, it was observed that 6 out of 7 patients with complete response initially received combination therapy. It was thought that this ratio in complete responses was effective in the significant difference in the analysis.

In conclusion, although it is recommended to focus on the combination regimen in the initial treatment, larger studies are needed to evaluate the etiology, duration of treatment, response and treatment regimen.

Keywords: Retroperitoneal Fibrosis, Initial Therapy, Idiopathic

GİRİŞ VE AMAÇ

1.Genel Bilgiler

1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Retroperitoneal fibrozis (RPF), genelde retroperitoneal alanda aort, vena cava inferior, iliak arter gibi vasküler yapılar ile üreterleri çevreleyen inflamatuvar bir olay ve fibrotik doku birikimi sonucu gelişen nadir bir hastalıktır (1).

İlk tanımlama üreter tıkanıklığına neden olan fibrotik patoloji olarak 1905'de Fransız ürolog Joaquin Albarran tarafından yapıldı (2). Ama bu hastalığı 2 vaka ile retroperitonda üreteryal tıkanıklığa neden olan inflamatuvar ayrı bir klinik durum olarak ilk olarak 1948'de değerlendiren John Ormond olduğundan İRPF (İdiopatik RPF), Ormond Hastalığı olarak da bilinmektedir (1).

Retroperitoneal fibrozise etiyolojik olarak idiyopatik ve sekonder sebeplere bağlı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tüm hastaların yaklaşık 3'te 2'sini İdiopatik RPF oluşturmaktadır. Sekonder RPF ilaç, malignite, cerrahi, enfeksiyon ve radyasyon sebepli oluşabilmektedir (3).

Son yıllarda tanı sıklığı artan ve IgG4 ilişkili hastalık spektrumu ile ilişkili olarak da değerlendirilen IgG4 ilişkili RPF idiyopatik grupta önemli bir yer kaplamaktadır (4).

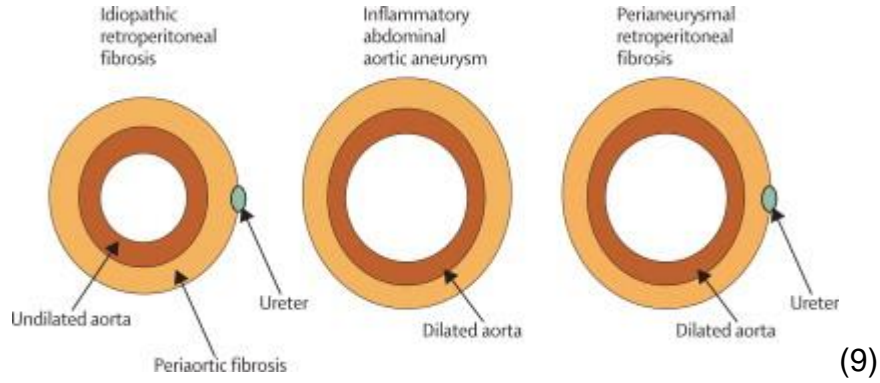
RPF yıllık insidansı 0.1/100.000 ve prevalansı 1.4/100.000 düzeyindedir (5). Erkekler kadınlardan daha fazla hastalıktan etkilenmektedir. Erkek kadın oranı 2/1 ile 3/1 arasındadır (6). Ortalama tanı yaşı 50-60 yıldır (3).

1.2 Etiyopatogenez

1.2.1 Primer Retroperitoneal Fibrosis

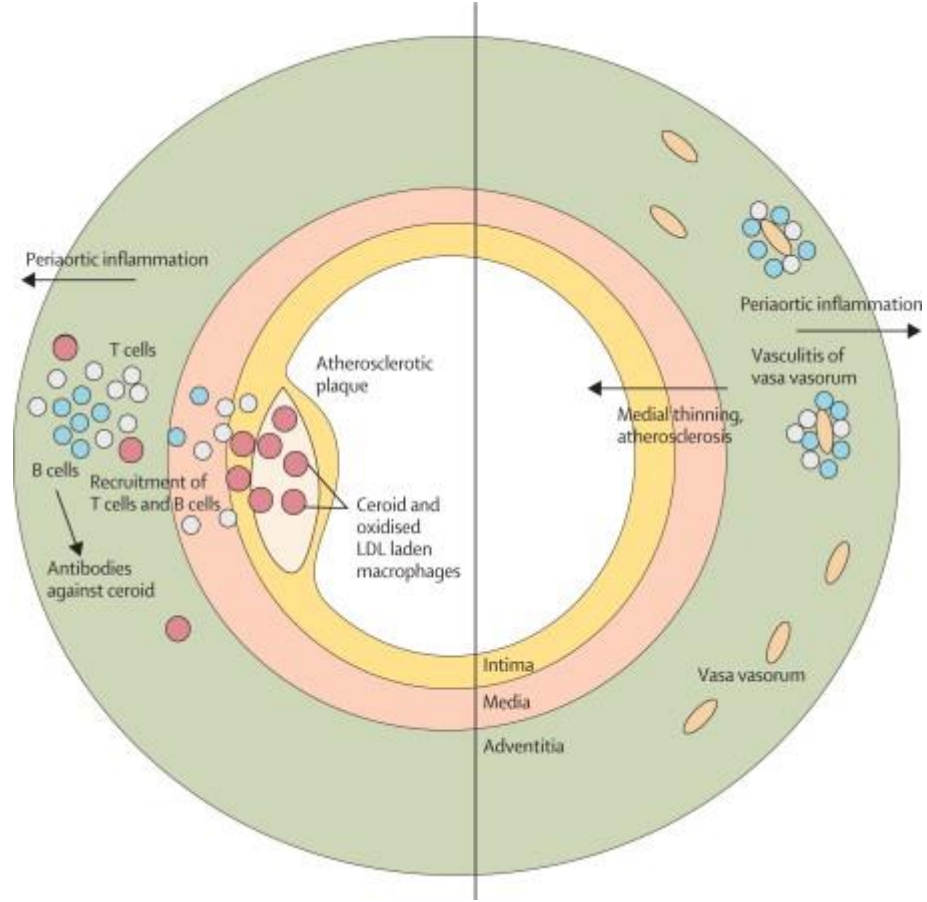
Paraaortik fibroinflamatuvar dokunun retroperitonda birikmesi sonucu oluşan İdiyopatik Retroperitoneal Fibroz (İRPF), kronik periaortitlerin (CP) üç tezahurunden biri olarak görülmektedir. İRF'de aort çapı normaldir ve fibrotik kitle komşu yapıları saracak şekilde yayılmaktadır. Diğer CP formları arasında fibrozisin sadece dilate aortu kapsadığı İAAA'lar (inflamatuvar abdominal aort

anevrizmaları) ve çevre yapıların da dahil olduğu PRPF (perianevrizmal retroperitoneal fibroz) bulunur (7,8).



Şekil-1: İdiyopatik retroperitoneal fibroz , inflamatuvar abdominal anevrizma ve perianevrizmal retroperitoneal fibrozun şematik gösterimi (9)

RPF patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda ortaya atılmış en önemli görüşlerden biri abdominal aortadaki aterosklerotik plakta bulunan oksitlenmiş LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve seroidin antijen gibi makrofajlar tarafından immünokompetan T ve B lenfositlerine sunulması sonrası adventisyada bölgesel inflamatuvar reaksiyonun tetiklenmesi tablosudur (8,10). Aterosklerotik plağın aortik duvarda yaptığı incelme ve bozulmanın inflamasyonun ana tetikleyicisi olduğunu savunan görüşer de vardır. Kronik periaortitli hastalarda alınan örneklerin immunhistokimyasal incelenmesinde adventisyadaki seroid içeren makrofajlar ve ateroskleroz plak yakınındaki ağırlıklı olarak IgG (immunglobulin G) yapısındaki antikolar bu görüşleri desteklemektedir (11). Ama bu görüşler çocuklarda ve aortta aterosklerotik değişiklikler olmayan vakalardaki tabloyu açıklayamamaktadır (12). IRPF'nin patogenezi ile ilgili bu teoriler öne sürülmüş olsa da konstitüsyonel semptomlar, akut faz reaktanlarında yükselme ve eşlik eden otoimmün hastalıklar IRPF'nin lokal bir reaksiyondan ibaret olmadığını, sistemik bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (7).



Şekil-2:Kronik periaortitin iki potansiyel patogenetik mekanizması (9).
LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein

Solda sunulan aortit hipotezi; aterosklerotik odakta oksitlenmiş LDL ve seroid gibi antijenler makrofajlarca B ve T lenfositler gibi immünkompetan hücrelere sunar. Bu hücreler medial ve adventisyal tabakada birleşip aktive edilir. B lenfositler tarafından da seroide karşı antikor üretilir. İnflamatuar reaksiyon daha sonra aort etrafına ve retroperitona yayılır.

Sağdaki hipotez; vasa vasorumlardaki infalamatuar reaksiyon sonrası oluşan vaskülitik tablo ve bunun neden olduğu kronik periaortit ile aort duvarında incelme oluşması ve aterosklerozun tetiklenmesi ek olarak da bu inflamatuvar sürecin retroperitona uzanması tablosu görülebilir (9).

RPF patogenezindeki önemli faktörlerden biri de genetik değişikliklerdir. İdiyopatik RPF ile otoimmün hastalıkların bir göstergesi olan HLA-DRB1 * 03 arasında genom çapında anlamlı bir ilişki saptanmış. Bu ilişki, HLA-DRB'nin peptit bağlayıcı cebinde yer alan Arg74 (74 pozisyonunda arjinin) varlığına bağlanmış, Arg74'nin ayrıca otoimmünite ile ilişkili olduğu ortaya konmuş. Bu bulgular, idiyopatik RPF'nin otoimmün bir hastalık olabileceği ve hastalığı tetikleyen bir otoantijenin varlığını teşvik ettiğini göstermektedir. HLA-DRB1*03'ün (Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta) Tip1 DM (Diyabetes Mellitus), hashimato tiroiditi ve miyestenia gravis ile ilişkisi de bu

görüşü desteklemektedir (13). Diğer genetik ilişkiler arasında bir kemokin reseptörü olan CCR5'i (C-C Chemokine Receptor Type 5) kodlayan genin D32 polimorfizmi ve eozinofil kemotaksisinde görevli Eotaksin-1'i kodlayan CCL11 (Chemokine (c-c motif) Ligand 11) genin TTC AT haplotipi bulunur (14).

RPF oluşumunda çevresel faktörlerden asbest ve sigara önemli iki risk faktörüdür (5). Bu iki faktör arasında potansiyalize etki mevcuttur (15).

1.2.2 Sekonder Retroperitoneal Fibrozis

İkincil RPF'nin birçok sebebi ve mekanizması bulunmaktadır .En sık bilinen sebepler ilaçlar, maligniteler, enfeksiyonlar, radyasyon ve cerrahidir.

En çok suçlanan ilaçlar ergot alkaloidlerinden Metiserjid ve Ergotamin; Pergolid, Bromokriptin ve Kabergolin gibi dopamin agonistleri; Metildopa; Hidralazin; Sotolol ve Proplanalol gibi selektif olmayan ile Metoprolol ve Atenolol gibi beta-1 selektif beta-blokörler; Aspirin, Fenasetin gibi analjezikler gösterilmektedir (16). Ergot türevlerinin yaptığı fibrozis retroperiton dışında perikard, plevra ve akciğerlerde de benzer etki oluşturabilmektedir. Sebebi tam olarak açıklanamamakla birlikte seratonine bağlı olduğu düşünülmektedir (17). Son yıllarda özellikle romatolojik hastalıklarda kullanımı artan biyolojik ajanlar da nadiren RPF'ye neden olabilmektedir. IgG1 yapısındaki monoklonal TNFalfa antikorlu İnfliximab ve TNFalfa blokörü Etanercept'e bağlı vakalar bildirilmiştir (18,19).

Enfeksiyona ikincil RPF, enfektif odağın lokal yayılımına ya da uzak bir odağın tetiklediği immün reaksiyona bağlı oluşabilmektedir. Spinal ve parasipinal Tüberkülozis ilişkili apseler sonrası oluşan RPF, lokal yayılıma örnek gösterilebilir. En yaygın görülen enfektif ajan M.Tuberculozis olmakla birlikte diğer etkenler de Aktinomikozis ve Histoplazmozis'tir (20).

Maligniteler tüm RPF vakalarının %8-10'unu oluşturarak ikincil sebepler içinde önemli bir yere sahiptir. Malignite ilişkili RPF; metastatik hücrelerin retroperitondaki etkisi sonucu oluşan desmoplastik doku ya da Hodking , Non-Hodking Lenfoma ve sarkomlar gibi primer kitlenin varlığına dayalı oluşabilmektedir. Retroperitonda bütün malignitelere bağlı metastaz oluşabilmekle birlikte en sık görülenler meme, mide, kolon, prostat, akciğer ve

böbrek kaynaklı olanlardır (21). Malignite geçmişi olan kişilerde ortaya çıkan retroperitoneal fibrozis ve hidronefroz öncelikle primer malignitenin nüksünü düşündürmelidir. Maligniteye ilişkili RPF primer hastalığın tedavisi ile gerileyebilir ve başarılı tedavilerle hastalar stent ve paraneoplastik semptomlardan kurtulabilirler (22).

Retroperitoneal fibroz, Langerhans olmayan hücre histiyositozunun bir formu olan ECD (Erdheim Chester Hastalığı) semptomlarından biri olabilir. Bu nadir hastalık, en sık görülen bulguların iskelet, kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi tutulumu, gözde ekzoftalmi, diyabet insipidus ve interstisyel akciğer hastalığı olduğu çoklu organları etkileyebilir. Bu klinikopatografik özelliklerin varlığında tanıyı doğrulamak için biyopsi gerekir (23).

Tablo-1: Retroperitoneal fibrozisin ana sekonder sebepleri (9)

Örnekler	
İlaçlar	Metiserjid, Bromokriptin, Pergolid, Ergotamin Beta-Blokörler, Hidralazin, Metildopa, Analjezikler
Maligniteler	Mide, Meme, Akciğer, Kolon, Üriner, Prostat Karsinomaları; Hodking ve Non-Hodking Lenfomalar; Sarkomlar; Karsinoid Tümörler
Enfeksiyonlar	Tüberküloz, Aktinomikoz, Histoplazmozis
Radyoterapi	Testiküler, Pankreatik ve Kolon Karsinomaları
Cerrahi	Kolektomi, Lenfadenektomi, Aort Anevrizma Operasyonları, Histerektomi
Diğerleri	Histiyositoz, Erdheim-Chester Hastalığı, Amiloidoz

1.2.3 IgG4 İlişkili RPF

IgG4 İlişkili Hastalık yakın zamanlarda keşfedilen, çoklu organlarda fibroinfalomatuar şişliklerle kendisini gösteren heterojen kliniği olan bir hastalıktır. Çoğu zaman plazmada IgG4 seviyelerinin artışı ve doku düzeyinde IgG4 pozitif plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir (24). En yaygın yerler lenf düğümleri, pankreas, tükürük bezleri, böbrekler, safra kanalları ve gözyaşı bezleridir. Ancak hemen hemen her organ veya vücut bölgesini içerebilir. IgG4-RD (IgG4 İlişkili Hastalık) hastalarının %20-56'sında retroperitoneal tutulum bildirilmiştir (25).

Şu anda bağımsız olarak tanınan bir dizi hastalığın IgG4 RD spektrumuna dahil edilebileceğine inanılmaktadır. Bunlar Otoimmün Pankreatit,

Mikulicz Hastalığı, Riedel Tiroiditi, Küttner Tümörü, İnflamatuar Psödotümör, İnterstisyel Nefrit, İnterstisyel Pnömoni, Aortun Enflamatuar Anevrizmaları, Sklerozan Mezenterit ve Retroperitoneal Fibroz'dur (26).

Son yıllarda, esas olarak IRPF tanısı konan hastalarda IgG4-RD prevalansı üzerine yapılan bazı çalışmalarda hasta grubunun klinik özelliklerinin sunumu üzerine odaklanmıştır. Retroperitoneal dokudaki immünohistokimyasal ve histopatolojik incelemeler, IRPF'li hastaların yaklaşık yarısında (%47-59) IgG4-RD için spesifik lezyonlar olduğunu göstermiştir (27).

Retroperitoneal örneklerde mutlak IgG4 pozitif plazma hücresi sayısı doku IgG4-RD'den tipik olarak etkilenen diğer organlardan daha düşüktür. IgG4+/IgG+ hücre oranının değerlendirilmesi teşhis açısından daha yararlıdır. Retroperitoneal dokudan alınan materyalinde bulunan ve IgG4 ile ilişkili RPF'nin tanımlanmasına yardımcı olan IgG4-RD'nin diğer histopatolojik özellikleri arasında storiform fibroz, lenfoplazmasitik filtrasyon, dokuda artan eozinofili ve obliteratif flebit yer alır (28). Bazı yazarlara göre, IgG4 ile ilişkili RPF'li hastaların serumundaki IgG4 konsantrasyonu, IgG4-RD ile ilgisi olmayan RPF'li hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Öte yandan, serumdaki IgG4 konsantrasyonunun biyopsi ile doğrulanmış IgG4-RD hastalarının % 30'una kadar normal olabileceği ve diğer durumlarda da yükselebileceği bilinmektedir. Bu nedenle, bu belirteç ilk ayırıcı tanıda yardımcıdır, ancak kesin tanı koymak için yeterli değildir (29).

1.3 Klinik

1.3.1 Klinik Semptom ve Bulgular

Tüm RPF formları (yani idiyopatik, ikincil ve IgG4-İlgili) benzer klinik bulgulara sahiptir, bu nedenle klinik özellikleri ayırıcı tanıda yardımcı olmayabilir. Bununla birlikte, hastalar genellikle sistemik ve lokalize olmak üzere iki tip şikayet ifade ederler. Lokalize olan şikayetler kitlenin varlığı ve mekanik bası etkisine bağlı olabiliyorken; sistemik olanlar, hastalığın inflamatuvar etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (9). Lokalize semptomlar arasında yan, sırt veya abdominal ağrı en sık görülen klinik semptomlardır (7,30). Ağrı genellikle yer değiştirmez ve künt vasıftadır. Hareket veya palpasyonla artmaz. Bununla birlikte,

üreter tutulursa, ağrı daha kolik tipte olabilir (9). Kabızlık genellikle şiddetli olmamakla birlikte nadir değildir ancak duodenumun doğrudan tutulumuna bağlı ince bağırsak tıkanıklığı nadirdir (7).

Çoğu hastada, lokalize semptomlardan önce ya da eş zamanlı yorgunluk, düşük dereceli ateş, bulantı, anoreksiya, kilo kaybı ve miyaljiler dahil sistemik veya konstitüsyonel semptomlar gelmektedir (7).

1.3.2 Üretral ve Renal Komplikasyonlar

Üreter tutulumu hastalıkla ilişkili en sık görülen komplikasyondur. Hastalık genellikle medial üreter yer değişikliğine ve sıklıkla pelvik üretral yolun tıkanmasına neden olur (31).

Periaortik alanla sınırlı tutulum nadiren üriner tıkanıklığa neden olurken, periiliak bölgede özellikle çevreye genişleyen vasıflı olan tutulumlar sıklıkla üreteri etkilerler (32). Üretral tutulum tek veya iki taraflı olabilir ve ikinci durumda ABH sık görülür. Tek taraflı tutulumu olan olgularda, kontralateral progresyon ilk başvurudan haftalar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir (33,34).

Tanıda ilginç bir bulgu, %8-30 sıklıkta görülen böbrek atrofisidir. Bunun önceki üreter tıkanıklığına, RPF ile renal arter stenozuna veya diğer nedenlere bağlı olup olmadığı hala belirsizdir. İdiyopatik RPF renal vasküler pedinküle kadar uzanarak renal ven ve arterlerin sıkışmasına neden olabilir. Bu durumun uzun sürmesi ile oluştuğu düşünülen kollateral vasküler yapılar renovasküler hipertansiyona neden olabilmektedir (35). Yeni başlayan hipertansiyon veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesi tanı alan hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (36).

Hematüri, poliüri ve idrar yolu enfeksiyonları da daha az olmakla birlikte bildirilmiştir. İlerlemiş bilateral üreter tıkanıklığı olan hastalarda oligoanüri ve üremi ile ilgili semptomlar gelişebilir (37).

1.3.3 Vasküler Komplikasyonlar

İdiyopatik RPF tipik olarak aort ve iliak arterlerin etrafında ortaya çıkar, ancak bu damarların stenozu oldukça nadirdir. Tersine, ön planda VCI (vena cava inferior) olmak üzere retroperitoneal venöz ve lenfatik damarlarda kompresyon

daha yaygındır (6,32). Bunun sonunda da alt ekstremitte ödemi ortaya çıkabilir (31). DVT(Derin Ven Trombozu) bazen kronik venöz kompresyon veya tıkanıklığın bir sonucu olarak ortaya çıkan geç retroperitoneal fibrozis komplikasyonudur. Skrotal şişme, varikozel veya hidrokoel sık görülür ve muhtemelen gonadal damarların tutulumundan kaynaklanır (7). Periaortik doku, mezenterik ve çölyak arterlere kadar uzanarak mezenterik vaskülit andıran stenoz ve iskemik komplikasyonlara neden olabilir (38). Klidikasyon ve bağırsak iskemisi daha az yaygın klinik belirtilerdedir (39).

Fizik muayene bulguları tanısız anlamda yetersiz düzeydedir. Karında veya lomber bölgede hassasiyet, ele gelen bazen de hassas ve pulsatil olan kitle palpe edilebilir. Aort dilatasyonunda da üfürüm duyulabilir (33). Hastanın renal arter tutulumu nedeniyle hipertansiyonu olabilir. Bazı çalışmalarda bu bulgunun hastaların tanı sırasında yaklaşık yarısında görüldüğü belirtilmiştir. Alt ekstremitte ödemi, tromboflebit ve DVT görülebilir. Ayrıca genitoüriner sistem muayenesinde hidrosel ve testiküler hassasiyet de diğer beklenen muayene bulgularındandır (40).

1.4 Teşhis

1.4.1 Laboratuvar Bulguları

İnflamasyon belirteçlerinden ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) ve CRP (C-Reaktif Protein) RPF'de genellikle artar ve rutin olarak hastalık aktivitesini izlemek için kullanılır (41). Bununla birlikte hem ESH hem de CRP retroperitoneal fibrozisin tanısında duyarlılık ve özgüllükten yoksundur (42). Bu belirteçler şiddetli ve semptomatik hastalarda daha yüksek olmakla beraber tedaviye cevabı öngörmezler ve düzeyleri her zaman kitle boyutu ile korele değildir (41). Buna rağmen ESH ve CRP düzeylerinin izlemi hastalık takibinde yararlıdır (43). Ek olarak, birçok nüks vakasında akut faz belirteçlerinin normal düzeylerde olduğu bilinmektedir (42).

Anemi seyrek değildir. Genellikle normokromik ve normositiktir, kronik inflamasyon anemisi ile uyumludur. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu ile de ilişkili olabilir. Bazı hastalarda lökositoz, eozinofili, hiperferritinemi ve hipergammaglobulinemi de görülebilir (43).

Üreter tıkanıklığı olan hastalarda kreatinin, üreter tıkanıklığının şiddetine bağlı olarak değişken bir şekilde yükselir (9). Bu hastalarda renal parankim etkilenmese bile üreter tutlumuna bağlı mikroskobik ya da makroskopik hematüri görülebilir. Proteinüri ve idrar sedimentine altta yatan glomerulopati varlığı açısından dikkat edilmelidir (44).

ANA (Anti-nükleer antikorlar) hastaların % 5-60'ında pozitifdir; bazı hastalarda romatoid faktör, anti-nötrofil sitoplazmik, anti-düz kas hücreleri ve anti-tiroid antikorlar dahil olmak üzere diğer otoantikorlar da pozitif olabilir (7). Bununla birlikte, pozitif otoantikorlar mutlaka bu otoantikorlarla ilişkili hastalıkların klinik bulgularının varlığını veya gelişimini yansıtmaz (45).

Yüksek IgG4 seviyeleri IgG4 ile ilişkili RPF ile ilişkilendirilmiştir. Ancak İdiyopatik RPF'de IgG4'ün sistematik bir değerlendirmesi yoktur. Bununla birlikte, yüksek serum IgG4'lü hastaların tam oranı ve bu biyobelirteçlerin prognostik önemi hala bilinmemektedir (32).

2016'da yapılan bir araştırmada, serolojik testlere göre IgG4 ile ilişkili RPF'de ortalama IgG4 serum konsantrasyonu 4337 mg / L iken, IgG4 ile ilişkili olmayan RPF'de sadece 270 mg / L saptanmış (46).

Bazı çalışmalarda, aktif hastalık sırasında kemokin (C-C motifi) ligand 11(CCL11) / eotaksin-116 ve CCL18 gibi serum kemokinlerinin aktif hastalık sırasında arttığı ; CCL18'in tedaviden sonra RPF kalınlığı varyasyonlarıyla ilişkili olduğu ortaya konmuş (14,47).

Retroperitoneal maligniteler herhangi bir spesifik laboratuvar testi ile tanımlanamaz. Ancak RPF olduğundan şüphelenilen bir hastaya yaklaşırken yaşa uygun bir kanser taraması yapılması zorunludur (44).

1.4.2 Görüntüleme

Görüntüleme çalışmaları RPF hastalığı seyrinin saptanması ve izlenmesi için kritik öneme sahiptir. Ultrason ve Konvansiyonel grafi, RPF'nin dolaylı etkilerine ikincil bulgular gösterebilir, ancak genellikle tanı için seçilen çalışmalar değildir (48). Tanı için BT (Bilgisayar Tomografi) ya da MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) yapılması zorunludur (49).

1.4.2.1 Ultrasonografi

Ultrasonografide, alt lomber omurganın önünde hipoekoik, sınırlanmış ancak düzensiz konturlu retroperitoneal kitle olarak görülebilir. Maligniteyi ekarte etmek için kullanılmaz (50). Buna rağmen kolayca kullanılabilmesi ve RPF'nin sık komplikasyonlarından hidronefrozu hızlı ve maliyet etkin bir şekilde tespit etmesi nedeniyle öncelikle kullanılan tetkiklerden birisidir (49). Bazı durumlarda ultrasonografi üreterohidronefrozun değerlendirilmesi yoluyla dolaylı olarak RPF takibinde kullanılabilir (45).

1.4.2.2 BT

Konvansiyonel Radyografi hastalığın teşhisinde yardımcı olmazken, BT ve MRG tanı için mevcut en uygun görüntüleme araçlarıdır. RPF'nin tipik bulgusu, paraaortik alandan renal arter ve iliak arterlere uzanan iyi sınırlanmış ama düzensiz yumuşak periaortik kitledir. Ayrıca kitle yerleşim olarak yukarı yerleşimli ve doedonum, renal pelvis ile böbrekleri içerebilir (51). Ancak bu bu tutulumlarda malignitenin ekarte edilmesi gerekmektedir (49). Atipik tutulumlar arasında paraaortik alan tutulumu olmayan ve IRPF'nin abdominal aort çevresinde minimal çizgisel olarak ortaya çıktığı vakalar bulunmaktadır (51). Radyokontrast madde enjeksiyonundan sonra bağ doku soğurması psoas kasınıninkine benzer düzeyde olmakla birlikte artış hastalık evresine göre değişir. Erken evrelerde fazla iken, aktif olmayan ve geç evrelerde azdır (52). BT taramaları RPF 'ye özgü diğer hidronefroz, derin ven trombozu veya böbrek damar tutulumu gibi bulguların saptanmasında yararlıdır (49).

Fibrotik kitle yakınındaki lokalize lenfadenopati vakaların dörtte birinde görülür. Bunlar genellikle enflamatuvar sürece reaktif olan subsantimetrik lenf düğümleridir ve malignite şüphesini artırmamalıdır (53). Aortun ve IVC'nin öne yer değiştirmesine neden olan posterior lenf nodlarını malignite açısından değerlendirmek gerekir (54).

1.4.2.3 MRG

MRG, ilerlemiş kronik böbrek hastalığı (GFR (Glomerul Filtrasyon Hızı) \ 30 ml / dakika ve altı) olan hastalarda kaçınılması gereken gadolinyum içeren

kontrast ajan kullanılmadan bile BT'ye kıyasla daha yüksek kontrast çözünürlüğe sahiptir. Klinik uygulamada, MRG, RPF'nin teşhisinde ve izlenmesinde BT'ye eşdeğerdir. IRPF'nin tipik MRG özellikleri, T1 ağırlıklı görüntülerde kitlenin düşük sinyal yoğunluğu ve aktif iltihaplanma derecesini yansıtan T2 ağırlıklı görüntülerde değişken yoğunluktur. Lezyon ne kadar aktif olursa, T2 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal o kadar yoğun olur ve gadolinyum uygulandığında kontrast artışı o kadar yüksek olur. Tersine hastalık remisyonunda iken gadolinyum artışı genellikle düşüktür (51). Yakın zamanlı olan bazı çalışmalarda diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde, diffüzyon katsayısı değerlerinin ve kontrast sonrası sinyal yoğunluğu özelliklerinin kronik RPF, aktif RPF ve malign RPF arasında önemli ölçüde değiştiği gözlemlenmiş (55).

BT veya MRG'deki RPF'nin morfolojik yönleri doktorun idiyopatikleri ikincil formlardan ayırt etmesine yardımcı olabilir. İdiyopatik formlar genellikle periferik infiltrasyonlu plak benzeri yoğunluklarla karakterize edilirken, ikincil formların proliferasyonu genellikle nodüler ve lobludur (50). Kitle büyüklüğü açısından; idiyopatik RPF, lenfomalar ve metastazlardan farklı olarak genellikle böbrek hilusunun distalinde, öne doğru yer değiştirmeyen aortun ön ve lateralinde bulunur ve üreterler medial olarak itilir. Kanserler genellikle psoas kaslarını yerinden çıkaran veya kemiği tahrip eden lifli kitle olarak görülürken idiyopatik RPF bu özelliklerin hiçbirini içermeyebilir (56).

1.4.2.4 FDG-PET/CT (Pozitron Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi)

FDG-PET/CT, RPF'nin metabolik aktivitesinin oldukça hassas bir şekilde ölçülmesine izin verir, böylece hem tanı hem de takibe yardımcı olur. Bunu yaparken, C-reaktif proteinden daha iyi performans gösterir (42). Özellikle lezyonun aktivitesine göre tedavi yorumu yapılabilir. Kanıtlanmamış olmakla birlikte aktivitenin yüksek olduğu hastaların tedaviye iyi yanıt alınacağı, aktivitenin düşük olduğu hastalarda da tedaviden fayda görülmeyeceği söylenebilir (32,57). Bununla birlikte 18 FDG-PET/CT'nin, neoplastik ve enfeksiyöz lezyonlar tarafından yoğun FDG (fluorodeoxyglucose) birikimi göstermesi nedeni tanısal özgüllüğünü sınırlıdır (58).

1.4.3 Biyopsi ve Histopatoloji

Doku biyopsisi RPF kesin tanısını koymak ve malignite olasılığını dışlamak için kuvvetle önerilmektedir. Bu özellikle konstitusyonel semptomlar, lenfadenopati veya atipik kitle görünümü olan hastalarda önemlidir (48). IgG4-İlişkili Hastalığın kesin tanı kriterlerini yerine getirmek için spesifik histolojik bulgular zorunludur. Atipik radyografik özellikleri olanlara ve biyopsi için yeterli ekstraretroperitoneal lezyonu olmayan hastalarda RPF biyopsisi düşünülmelidir. Daha az invaziv olması nedeniyle BT eşliğinde iğne biyopsisi tercih edilir. Bununla birlikte, retroperitoneal lezyonlardan örnek almak genellikle zordur (22). Ek olarak, iğne biyopsisi, ikincil RPF'nin sebeplerinden biri olan lenfoma durumunda tanı ve alt sınıflandırma için yeterli örnekler sağlayamaz (59). Laparoskopik biyopsi, aortu yeterli kalınlık olmadan çevreleyen fibroz doku örneklemede daha güvenli ve güvenilir olabilir. Bu yöntemlerle örneklemin zor yapılacağı hastalarda daha invaziv olmasına rağmen açık biyopsi yapmaktan çekinilmemelidir (22).

Makroskopik bulgular açısından, RPF'nin idiyopatik ve ikincil formları benzer görünebilir. RPF, retroperitoneal yağ dokusuna sızan ve lifli bir kapsülü olmayan sert ve grimsi bir kütle olarak görülür. Neoplastik formlarda retroperitoneal kitleler, tümör tipine bağlı olarak morfolojide düzensiz görünür (44).

İdiyopatik RPF örneklerinin mikroskopik incelenmesinde fibröz bir doku ve enflamatuar bir infiltrat olmak üzere iki bileşen mevcuttur (60). Fibroz bileşen, immünohistokimyasal olarak doğrulanan tip 1 kollajen, fibroblastlar ve miyofibroblastların bulunduğu bir grup kollajenden ve bol miktarda matrinden oluşur. Fibroblast popülasyonunda aktif proliferasyon belirtisi (mitoz) görülmez. Kollajen stroma, sıklıkla belirgin bir perivasküler hiyalinizasyon gösteren çeşitli miktarlarda sinir ve küçük kan damarları içerir. Enflamatuar bileşen lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri ve nadiren de eozinofillerin olduğu perivasküler ve diffüz tutulum yapabilen çeşitli şekillerde fibroz dokuyu infiltre eden görünmektedir. Perivasküler modelde, toplanmış lenfositler küçük retroperitoneal damarları çevreler ve merkezde B hücrelerinin çevrede de ve CD4 (cluster of

differentiation) ve CD8 pozitif T hücrelerinin olduğu bir yapıya sahiptir. Diffüz modelde kollojen demetleri içindeki dar boşluklarda T hücre baskın lenfositlerden oluşan enflamatuvar infiltrasyon ile karakterizedir (45).

IgG4 ile ilişkili RPF'de mikroskopik bulgular idiyopatik RPF bulgularına benzer özellikler taşımaktadır. İdiyopatik RPF'de olduğu gibi, enflamatuvar infiltrat T ve B lenfositlerinden oluşur ama burada B hücreleri tipik olarak germinal merkezlerde bulunurken T hücreleri dağınık bir şekilde yayılır. IgG4 ile ilişkili RPF daha yaygın olarak obliteratif flebit, hafif ila orta derecede olan eozinofil infiltrat ve storiform paternli fibroz bir yapıdan oluşur (61). IgG4-pozitif plazma hücreleri IgG-pozitif plazma hücrelerinin % 40'ından fazlasını oluşturduğunda, storiform fibroz yapı ve obliteratif flebit gibi diğer özellikler bulunduğu IgG4 ilişkili RPF histolojik kriterleri karşılanmış olur (24).

1.5 Ayırıcı Tanı

Maligniteler ve enfeksiyonların dışlanması RPF tanısında önde gelen zor konulardandır. BT / MRG'de RPF'yi taklit edebilen maligniteler arasında çeşitli karsinom tipleri, retroperitoneal lenfomalar, sarkomlar ve retroperitoneal metastazlar bulunur (50). Karsinoidler de metastaz olmadan bile henüz açıklanamayan mekanizmalarla RPF'e neden olabilmektedir (62).

Retroperitoneal fibromatoz, histolojik olarak birbirine geçen demetlerle düzenlenmiş, tek tip bir fibroblast çoğalması ile karakterize infiltratif büyümenin görüldüğü, metastatik özelliğin görülmediği kitleden oluşturmaktadır. Gardner sendromu ile ilişkilidir. Muhtemelen kasların bağ dokusundan ve üstteki fasyalarından kaynaklanır. Cerrahi eksizyondan sonra tekrar edebilmektedir (63). Çocuklarda daha sık görülen enflamatuvar miyofibroblastik tümör (enflamatuvar psödötümör) histolojik olarak, genellikle miksoid ve enflamatuvar bölgelerle ilişkili miyofibroblast proliferasyonu ile karakterizedir. Ayrıca lokal rekürrens potansiyeli vardır. Ancak uzak metastazlar nadirdir (64). İnflamatuvar malign fibröz histiyositoma ve enflamatuvar fibrosarkom da ayırıcı tanıda gözönünde bulundurulması gereken diğer hastalıklardandır (9).

Enfeksiyonlar arasında tüberküloz her zaman düşünülmelidir. Komşu odaklardan retroperitona yayılabilir veya uzak konumdayken hastalığı

tetikleyebilir (20). Pelvik Aktinomikoz pelvik RPF'yi taklit edebilir ve özellikle intrauterin cihaz kullanımı öyküsü olan kadınlarda şüphelenilmelidir (65).

Takayasu ve dev hücreli arterit, yaygın aort kalınlaşmasına neden olabilir ve RPF'yi taklit edebilir ancak retroperitoneal yayılım ve üreteral tutulum yapmazlar (66).

1.6 Tedavi

Retroperitoneal fibrosiz tedavisinde; fibroinflamatuvar rekasiyonun ilerlemesini engellemek, üreter ve diğer retroperitoneal yapılardaki tıkanıklığı gidermek veya hafifletmek, akut faz reaksiyonu ve sistemik belirtileri geriletmek, hastalık nüks ve relapsını engellemek gibi birçok amaç bulunmaktadır (9). Tedavi çoğu zaman ürolojik müdahalenin sistemik tedavi ile kombinasyonu şeklindedir. Şimdiye kadar IRPF tedavisi algoritması oluşturulmamıştır (12).

Hidronefroz ve renal yetmezlik bulguları varsa tedavinin ilk amacı üreter tıkanıklığının giderilerek renal fonksiyonların korunmaya çalışılmasıdır. Üreterlerin intraperitonealizasyonu ve üreteroliz artık ilk basamak yaklaşımı değildir ve Double J Stent veya nefrostomi gibi konservatif prosedürler ve ardından tıbbi tedavi tercih edilir (67). Bununla birlikte, herhangi bir kılavuz mevcut olmasa da, üreteral obstrüksiyon hafif olduğunda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığına, tıbbi tedaviye başlanması tavsiye edilir (32).

Retroperitoneal fibrozisin tedavisinde ikincil ve idiopatik olmasına göre tedavi yaklaşımı belirlenmektedir (68).

1.6.1 İkincil (Sekonder) RPF'de Tedavi

Etiyolojide sebep olan faktörü düzeltmek ya da ilacı durdurmak gerekir. Yaklaşık birkaç ay içinde klinikte iyileşme görülmektedir. İlaça bağlı RPF'de takiplerde ilacın kesilmesine rağmen belirgin iyileşme yoksa glukokortikoid tedavisi kullanılabilir. Bu tedavi İdiopatik RPF tedavi planına benzer şekilde uygulanabilir (68). Ne yazık ki tedavi edilemeyen kanserler, travma, majör cerrahi ve radyoterapinin neden olduğu RPF'nin sistemik tıbbi tedavi için net bir endikasyonu yoktur ve sadece palyatif cerrahi yaklaşımlardan yararlanılabilir (44).

1.6.2 İdiopatik RPF de Tedavi

1.6.2.1 Medikal Tedaviler

1.6.2.1.1 Glukokortikoidler

Kortikosteroidler en çok kullanılan ve birinci basamak tedavide önerilen ilaçlardır. Akut faz reaksiyonunda yer alan sitokinlerin çoğunun sentezini baskılar, enflamatuar bileşeni azaltır ve kollajen sentezini ve olgunlaşmasını engeller (69).

Kortikosteroidler semptomların hızlıca iyileşmesini sağlar ve sıklıkla retroperitoneal kitlenin boyutunda bir azalmaya ve obstrüktif komplikasyonlarda gerilemeye yol açar (70).

Tıbbi tedavi en kısa sürede başlatılmalıdır. Glukokortikoidlerle tedavinin, hastalık aktivitesini azaltmada ve böbrek fonksiyonlarını korumada hastaların büyük çoğunluğunda oldukça etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (71).

Genel olarak kabul edilen bir glukokortikoid tedavisi rejimi yoktur, ancak glukokortikoidlerin orta-yüksek dozlarda kullanılması ve hastaların yakın takibi altında kademeli olarak azaltılması konusunda geniş bir mutabakat vardır (72). Genellikle 40-60 mg'lık bir başlangıç prednizon dozu uygulanır ve nüksetmeyi önlemek için 2 yıla kadar tedavi uzatılabilmektedir (9). Bazı kaynaklarda da steroid dozunun 0.5-1 mg/kg dan başlanması, 1-2 ay bu dozda devam edildikten sonra kademeli düşürülerek ortalama 5-7.5 mg /gün idame dozu ile en az 6-9 ay kullanılması önerilmektedir (49,73).

Remisyon, görüntüleme kitle boyutunda gerileme ile hidronefroza azalma ve hastalık aktivitesinde düzelmeye (semptomatik rahatlama, akut faz reaktanlarında normalleşme) ile tanımlanır (44,49,73). Çoğu hastada semptomlarda rahatlama tedavinin ilk 2 haftasında görülebiliyorken, laboratuvardaki gerileme ortalama 6 haftada gözlenmektedir. Yaklaşık 4-12 aylık tedaviden sonra hastaların çoğunda fibroziste kısmi de olsa gerileme görülmektedir (73).

Steroid tedavisinden sonra remisyon oranları %75 ile %95 arasında değişmektedir (33,73).

1.6.2.1.2 Bir Başlangıç Tedavisi Olarak Tamoksifen

Antifibrotik etkiye sahip bir anti-östrojen ajanı olan tamoksifen, özellikle steroidle ilişkili toksisite yaşayan hastalarda veya glukokortikoidlere kontrendikasyonlar olduğunda glukokortikoidlere alternatif olarak önerilmektedir (74).

Antifibrotik etkinin ilacın antianjiyojenik özelliklerine, fibroblast proliferasyonu ve kollajen üretiminde yer alan büyüme faktörlerinin salınımını azaltma kapasitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (75).

Tromboembolizm ve malignite riskine rağmen iyi tolere edilen tamoksifenin 8 aylık kullanımının glukokortikoidlerle yapılan randomize kontrolü karşılaştırmasında RPF tedavisinde fayda görülmesine rağmen remisyonun korunmasında (nüks glukokortikoidlerde %17 görülmüşken tamoksifende %50 düzeylerinde görülmüş) ve retroperitoneal kitlenin küçülmesinde glukokortikoidlerin bariz üstünlüğü ortaya çıkmıştır. Bu araştırmada Cushing sendromu, hiperkolesterolemi gibi yan etkiler tamoksifende beklendiği gibi daha hafif düzeyde görülmüştür (33).

1.6.2.1.3 Glukokortikoidlere Dirençli Hastalarda İmmüsupresifler

Remisyon elde edilemediğinde, idame dozun düşük tutulması amaçlı, glukokortikoid kullanılmayan ya da yan etkilerinin tolere edilemediği düşünüldüğü durumlarda da hem başlangıç hem de idamede ek immüsupresif ilaçlar kullanılabilir (49).

Glukokortikoidlerin dört haftalık tedavisi ile klinik ya da radyolojik olarak iyileşme olmaması durumunda kontrol görüntüleme ve gerekirse biyopsi ile tanının doğruluğu değerlendirilmelidir. Tanıda değişiklik yoksa mevcut başlangıç glukokortikoid tedavisi yüksek dozda bir ay daha devam edilip iki ila dört ayda kesilmesi planlanabilir bunun yanında yanıtı iyileştirmek ve steroid dozunu azaltmak için literatürde en sık kullanılanlar tamoksifen, azotioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklosporin, siklofosfamid olmak üzere diğer immüsupresif tedaviler eklenebilir (68).

Sadece steroid ile steroid ve immunsupresiflerin kombinasyonunun kullanımının doğrudan karşılaştırıldığı yayınlar yetersiz olduğundan kombinasyonun üstün olup olmadığı netleşmemiştir (68).

Bir pürin anti-metaboliti olan Azatiyoprinin 2 mg/kg dozuna kadar kullanımı ile RPF tedavisinde özellikle glukokortikoid dozunun azaltılması ve idame tedavi ile nükslerin azaltılması konusunda başarı sağlandığı birçok yayında ortaya konmuştur (76–78). İlaça bağlı sitopenik ve hepatotoksik yan etkilerin yakından izlenmesi gerekmektedir.

Alkilleyici bir anti-neoplastik bir ajan olan siklofosfamidin oral ve intravenöz formlarının başarı ile kullanıldığı yayınlar mevcuttur (78,79).

MMF (Mikofenolat mofetil), tek başına veya glukokortikoidler ile birlikte immünosupresyonun indüklenmesinde başka bir alternatiftir. Dokuz hastadan oluşan bir çalışmada 2g / gün MMF rejimi ve 1 mg / kg prednizon alan hastaların tümü 6 ay içinde radyolojik ve biyolojik gerileme göstermiştir. 5 yıllık takipte nüks görülmemiştir (80). RPF de sıkça görülebilen renal yetmezlik tablolarında kullanılabilmesi de avantajdır.

Antimetabolik ilaçlardan Metotreksat 20 mg/hafta dozuna kadar çıkılabilen ve çeşitli hastalıklarda da steroid etkisinden kaçınmak için sıkça kullanılan bir ajandır. Steroid ile birlikte RPF tedavisinde uzun dönemde iyi tolere edilen ve hastalık kontrolünde önemli rolü olabilen bulunmakadır. Renal yetmezliğe, sitopeni ve hepatotoksisiteye dikkat edilmelidir (81,82).

Kalisinörin inhibitörü olan ve etkisini T hücreleri üzerinden gösteren Siklosporin 2001'de yapılan bir çalışmada glukokortikoid tedavisi yan etkileri ile komplike olan bir vakada kullanım sonrası radyolojik, obstruktif ve laboratuvar düzeylerinde gerileme görülmüştür (83).

1.6.2.1.4 Başlangıç Tedavisinde Kombine İmmunsupresif Kullanımı

Retroperitoneal fibrozun başlangıç tedavisi için glukokortikoid tek tedavi olarak daha sık kullanılmakla birlikte, uzun süreli ve yüksek doz prednizon için nispeten kontrendikasyonları olan hastalarda alternatif başlangıç tedavileri daha düşük glukokortikoid dozları ile etkili tedavi sağlayabilir (68).

Mikofenolat Mofetil ve Kolşisin ile bu yönde yapılan olumlu cevabın alındığı çalışmalar mevcuttur (68,84).

1.6.2.1.5 Biyolojik Ajanların Kullanımı

Son yıllarda nüks eden ve dirençli RPF vakalarında biyolojik ajanların başarılı kullanımında artış görülmektedir. Kullanılan ajanlar Rituksimab (anti-CD20 antikoru), infliksimab (anti-TNF-alfa (Tümör Nekroz Faktör) monoklonal antikoru) ve tocilizumab (anti-interlökin-6 reseptör antikoru) olmakla birlikte veriler kesin bir sonuç çıkarılamayacak düzeyde azdır (85–87).

B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine yönelik bir kimerik antikor olan Rituximab ile tedavide IgG4 üreten plazma hücrelerinin öncüllerinde ve serum IgG4 düzeylerinde azalma görülmüştür. Rituximab ile IgG4 ile ilişkili RPF'de dahil olmak üzere çeşitli IgG4-ilişkili Hastalık formlarında tedaviden sonra klinik iyileşme gözlenmiştir (88). 2018'de 20 RPF'li hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, hastaların çoğunda glukokortikoidler olmadan uygulanan Rituximab'ın hastaların çoğunluğunda semptomların düzelmesi ve RPF lezyonlarının boyutunda azalma açısından etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bulunmuş (89).

1.6.2.2 Cerrahi Tedaviler

Hastaların çoğunda tanı sırasında tek veya bilateral hidronefroz olduğu için RPF genellikle sistemik tedavi ve hızlı ürolojik girişimin bir kombinasyonunu gerektirir. Üreteral stent veya perkütan nefrostomi gibi girişimsel işlemlerin geçici uygulanması ve müteakip sistemik tedaviden oluşan konservatif bir strateji genellikle cerrahiye göre etkilidir ve tercih edilmektedir (71). Üreterlerin intraperitonealizasyonu ve omental sargılı cerrahi üreteroliz artık ilk basamak tedavi yaklaşımı değildir (67). Üretral stentleme nefrostomiye göre daha fazla kullanılmakta, hayat kalitesi daha iyi ve başarılı bir yöntemdir. Bununla birlikte, stentler ve nefrostomiler enfeksiyon ve tıkanıklık gibi benzer komplikasyonlara neden olabilmektedirler (90).

Üreteral stentler genellikle "çift J" tipindedir, yani her iki uçta da yerinden oynamasını önlemek için onları yerinde tutan J şeklinde bukleler vardır (91).

Enfekte olma eğilimi gösterdiklerinden, genellikle her 6 ayda bir değiştirilirler (49). Stentler genellikle tıbbi veya cerrahi tedaviden 3 ay sonra çıkarılır. Ancak bu kararı vermek için herhangi bir objektif kriter (klinik veya biyokimyasal) tanımlanmamıştır (92).

Bazen üreteral stentlerin yerleştirilmesi uygun olmayabilir veya başarısız olabilir. Bu gibi durumlarda perkütan nefrostomi uygulanabilir (93). Bazı çalışmalar desteklemese de perkütan nefrostominin üreteral stentlere göre potansiyel olarak daha yüksek süperinfeksiyon riski taşıdığı kabul edilmektedir (94).

Hem tıbbi tedavi hem de idrar drenaj prosedürleri başarısız olduğunda, kalan tek seçenek Üreterolizdir. Üreteroliz, üreterlerin fibrotik dokudan kurtarılmasından oluşur ve avantajı aynı anda biyopsi için örnek alınabilmektedir. Daha sonra üreterler intraperitonealizasyon ile fibrotik yapıdan anatomik olarak ayrılmasını sağlamak için yeniden konumlandırılır. Üreteroliz genellikle açık cerrahi ile yapılır. Ancak laparoskopik ve robotik yaklaşımlar da bildirilmektedir. Operasyonun amacı, üriner tıkanıklığı gidermek ve tedaviye cevap vermeyen hastalarda altta yatan maligniteyi dışlamaktır. Cerrahi teknik standart değildir ve tedavinin sonucu böbrek fonksiyonunun iyileşmesi ile değerlendirilebilir (92).

1.7 Takip Ve Prognoz

RPF'nin üreteral tutulum ile tedavi olmadan gerilemesi nadirdir (92). Malign RPF kötü prognoza sahiptir ve yaklaşık 6 ay gibi kısa süren sağkalım görülmektedir (9).

Son yıllarda öne çıkan bir tablo olan IgG4 ile ilişkili RPF'nin özellikleri idiyopatik RPF ile benzer olsa da bazı yayınlarda IgG4 ile ilişkili RPF hastalarında İdiyopatik RPF vakalarından daha yüksek oranda nüks ve inflamatuvar klinik görüldüğü belirtilmiştir. Bu nedenle IgG4 ile ilişkili RPF hastalarına daha uzun idame süreleri ve daha agresif immünosüpresif tedaviler gerekebileceği belirtilmiştir (27).

İzlem hastalık remisyon ve stabilizasyonundan sonra sistemik semptomların, renal fonksiyonların, akut faz reaktanları seviyelerinin 3-6 ay

aralıklara değerlendirilmesi ve üreteral tıkanıklık ile kitle boyutunun BT, MR ve PET ile değerlendirilmesinden oluşmaktadır (9,31).

Çeşitli yayınların tedaviye yanıt açısından kitle regresyonun değerlendirilmesinde takipteki ölçümlerine göre sınıflandırmaları mevcuttur;

- ❖ Birkaç yayında ilk yıl 2 defa sonrası yılda bir kez görüntülemelerin yapıldığı takiplerde; kitlede büyüme varsa ilerleyen, %<20 altı gerileme varsa stabil, %20-%50 arası gerileme varsa kısmi cevaplı, %50 üstü gerileme varsa belirgin ya da tam regresyon şeklinde değerlendirilmiş. Takiplerde stentten kurtulma tedavi başarısı açısından anlamlı değerlendirilmiş (50,74).
- ❖ Diğer bir yayında, tedaviye cevapta kitle boyutundaki %25'lik azalma anlamlı görülmüş (67).

Takipte aydınlatılamamış bazı konular da mevcuttur. Tedavi başarısının tanımlanmasında renal yetmezlik tablosu, retroperitoneal kitlenin tamamen kaybolmasının gerekip gerekmediği, üreteroliz gibi kitleyi etkilemeyen cerrahi tedavilerin yeri tartışmalıdır. Şu anda, tıbbi veya cerrahi tedaviye yanıt için kesin doğrulanmış bir belirteç yoktur ve uzun dönem değerlendirmesi zorunludur. Çünkü nüksler 16 yıla kadar bildirilmiştir (50).

2.Amaç

Bu tek merkezli yürütülen çalışma ile, 20 yıllık sürede RPF tanısı olan 35 hastanın epidemiyolojik, etyolojik, koomorbidite, görüntüleme, tedavi özelliklerinin ve tedavi cevabının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve nadir görülen bu hastalık açısından bölgesel ve ulusal bir örnek sunulması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 2000 - Haziran 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Retroperitoneal Fibrozis tanısı ile takipli 35 hasta dahil edilmiştir. Hasta bilgilerine MIA-MED Hastane Bilgi Yönetim Sistemindeki poliklinik izlem, epikriz, arşiv kullanılarak ulaşılmıştır.

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07 Mayıs 2019 tarihli ve 2019-8/22 numaralı karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, beden kitle indeksi, hastalık etyolojisi, başvuru semptomları (bel ağrısı, karın ağrısı, yan ağrısı, kilo kaybı, alt ekstremitte ödem, bulantı, halsizlik, iştahsızlık, skrotal şişlik, oligüri), komorbiditeleri, tanı laboratuvar değerleri (kreatinin, hemoglobin, lökosit, eozinofil, nötrofil, CRP, Sedimentasyon, IgG4, ANA (Antinükleer antikor), HBV (Hepatit B Virüs) ve HCV (Hepatit C Virüs) antijenleri), ilk tanı aracı, komplikasyonlar (üreter basısı, vasküler bası, tromboz), görüntüleme özellikleri (kitle lokalizasyonu, renal atrofi), tedavi tipleri, kullanılan medikal (steroid, azatioprin, mikofenolat mofetil, kolşisin, siklofosfamid, rituximab, talidomid, kemoterapi), cerrahi ve girişimsel tedaviler, tedavi süreleri, takip süreleri ve tedavi yanıtları değerlendirilmiştir.

Etyolojide maligniteye sekonder RPF ayırımında; sekonder başka etyoloji olmaması, aktif malignite varlığında yeni ortaya çıkan RPF varlığı kabul edilmiştir. IgG4 ilişkili RPF tanısında hastane patoloji biriminin immünohistokimyasal bulgularının uyumlu olması kabul edilmiş ve destekleyici olarak da serum IgG4 düzeylerinden faydalanılmıştır. Oligüri, 2012 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) tanımlamasına uygun değerlendirilmiştir (0.5 ml/kg/saat 6 saat ya da <400 ml/ 24 saat). Akut böbrek hasarında oligüri varlığı ya da bazal kreatinin değerinde 48 saat içinde en az 0.3 birimlik artış kabul edilmiştir. GFR (Glomerular Filtration Rate) ölçümünde CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) = $141 \times \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr} / \kappa, 1) - 1.209 \times$

0.993Yaş × 1.018 [kadınsa] × 1.159 [zencilerde] formülü kullanılmıştır. ESH, erkeklerde; yaş/2, kadınlarda; (yaş+10)/2 formüllerine göre kullanılmıştır. ANA pozitifliği 1/40 ve üstü pozitif kabul edildi. Hepatit virüs pozitiflikleri için Hbsag (Hepatit B yüzey antijeni) ve Anti-HCV antikoru varlığı pozitif kabul edildi. Görüntüleme bulgularında vasküler bası; abdominal aort, vena kava inferior, iliak arter değerlendirilmiştir. Renal atrofi görüntülemelerde böbrek en uzun çap uzunluğunun 90 mm altında olması kabul edilmiştir.

Tedavi yanıtı 'Tam Yanıt', 'Kısmi Yanıt' ve 'Yetersiz Yanıt' şeklinde sınıflanmıştır. Başvuru kliniğindeki semptom ve bulgular ile serolojik laboratuvar bulguları (CRP, ESH) bir parametre, görüntülemelerde kitle boyutunda regresyon (en uzun çapta en az %25 azalma) diğer bir parametre kabul edilerek; iki parametrede de yanıt alınmışsa tam yanıt, sadece bir parametrede yanıt alınmışsa kısmi yanıt, iki parametrede de yanıt alınamamışsa yetersiz yanıt olarak tanımlanmıştır. Analiz için karşılaştırma grupları belirlenirken ayırım 'Tam Yanıtlı' ve 'Kısmi+Yetersiz Yanıtlı' şeklinde ikiye ayrılmıştır (Tablo-2). Takiplerde yanıt değerlendirme için kontrol görüntülemelerine ulaşamayan 7 hasta yanıt grupları ile olan karşılaştırma analizi dışında bırakıldı. Ek olarak kalan hastalardan bir tanesi de ilk tedavi, idame tedavi ayırımı öğrenilemediğinden tedavi tipi analizi dışında bırakıldı.

Tablo-2: Tedavi Yanıt Tanımları

A) Başvuru kliniği semptom ve bulguları ile serolojik laboratuvar değerleri	
B) Görüntülemelerde kitle boyutunda gerileme (en uzun kitle çapında en az % 25 azalma)	
Tam Yanıt	A ve B'nin ikisi de mevcut
Kısmi Yanıt	A ya da B'den biri mevcut
Yetersiz Yanıt	A ve B'nin ikisi de mevcut değil

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluk testi sonucuna göre medyan(minimum:maksimum) ya da ortalama ± standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edilmiştir. Sürekli

değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları bağımsız çift örneklem t testi ya da Mann Whitney U testi; kategorik değişkenlerin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında ise Fisher'in kesin ki-kare testi ya da Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma 1 Kasım 2000 – 1 Haziran 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Retroperitoneal Fibrozis tanısı ile takipli 35 hasta bilgileri hastane elektronik kayıt sisteminden elde edilen veriler ile yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 9'u (%25,7) kadın, 26'sı (%74,3) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 52 idi. Sigara kullanan 21(%60) hasta mevcuttu. Ortalama BMI (Body Mass Index) 27,82±4,94 idi. Etiyolojilerine baktığımızda 32 hastada (%91,4) idiopatik, 3 (%8,6) hastada maligniteye sekonder RPF tespit edildi. İdiyopatik etiyojiler içinde 4 (%11,4) hastada IgG4 ilişkili RPF, 28 (%80) hastada ise IgG4 dışı etiyojiler mevcuttu.

Tablo-3, tam yanıt, kısmi ve yetersiz yanıt grupları arasında demografik, BMI ve etiyojik özelliklerin karşılaştırmalarını içermektedir. Ortalama yaş değerleri, cinsiyet dağılımı ve ortalama BMI değerlerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Aynı şekilde yanıt grupları arasında sigara kullanımı ve etiyojiler dağılımına göre de anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Tablo-3: Demografik, BMI, etiyojik özellikler ve yanıt grupları arasında karşılaştırılması

	Tüm hastalar (n=35)	Yanıt Grupları Arasında Karşılaştırma*		
		Tam Yanıt (n=8)	Kısmi&Yetersiz yanıt (n=20)	p-değeri
Yaş (yıl)	52(3:74)	50±8,69	47,55±16,94	0,702 ^a
Cinsiyet				
Kadın	9(%25,70)	2(%25)	6(%30)	>0,99 ^b
Erkek	26(%74,30)	6(%75)	14(%70)	
BMI (kg/cm²)	27,82±4,94	28,04±3,19	27,73±5,57	0,853 ^a
Sigara kullanımı	21(%60)	5(%62,50)	11(%55)	>0,99 ^b
Etiyojiler				
İdiyopatik	32(%91,40)	8(%100)	17(%85)	0,536 ^b
Malignite	3(%8,60)	0	3(%15)	
İdiyopatik Etiyojiler				
IgG4 Dışı	28(%80)	8(%100)	13(%76,50)	0,269 ^b
IgG4 ilişkili	4(%11,40)	0	4(%23,50)	

Veriler ortalama±standart sapma, medyan(minimum:maksimum) ve n(%) olarak verilmiştir

a: Bağımsız çift örneklem t-testi, b:Fisher'in kesin ki-kare testi

BMI:Body mass index, IgG4:İmmünglobulin G4, &:Ve

* Yanıtı değerlendirilemeyen 7 kişi karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Başvuru, klinik, semptom ve bulgularına göre 35 hastada yapılan değerlendirmede, 14 (%40) hastada yan ağrısı, 14 (%40) hastada kilo kaybı en sık semptomlardandı. Diğer bulgular Tablo-4 'de gösterilmiştir.

Tablo- 4 semptomların görülme oranlarına göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmaları içermektedir. Tablo incelendiğinde, tabloda yer verilen semptomların görülme oranlarının yanıt grupları arasında farklılık saptanmamıştır.

Tablo-4: Başvuru semptom ile bulguları ve gruplar arasında karşılaştırılması

Semptom	Tüm hastalar (n=35)	Yanıt Grupları Arasında Karşılaştırma*		
		Tam Yanıt (n=8)	Kısmi& Yetersiz yanıt (n=20)	p-değeri ^b
Bel Ağrısı	10(%28,60)	1(%12,50)	7(%35)	0,371
Yan Ağrısı	14(%40)	4(%50)	7(%35)	0,671
Karın Ağrısı	11(%31,40)	3(%37,50)	6(%30)	>0,99
Kilo Kaybı	14(%40)	3(%37,50)	9(%45)	>0,99
Alt Ekstremitede Ödem	8(%22,90)	0	6(%30)	0,141
Bulantı	8(%22,90)	2(%25)	4(%20)	>0,99
Halsizlik	8(%22,90)	2(%25)	3(%15)	0,606
İştahsızlık	3(%8,60)	1(%12,50)	1(%5)	0,497
Skrotal Şişlik	2(%5,70)			
Oligüri	3(%8,60)			

Veriler n(%) olarak verilmiştir. b:Fisher'in kesin ki-kare testi &:Ve

*Tedavi yanıtı değerlendirilemeyen 7 kişi karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Tanı anında bakılan laboratuvar sonuçları Tablo-5 'de gösterilmiştir.

35 hastanın 21 (%60) 'inde tanı sırasında akut böbrek hasarı saptandı. ANA düzeyleri değerlendirilebilen 25 hastanın 4 (%16) 'ünde pozitif, 21 (%84) 'inde negatif saptandı. HBV ve HCV açısından sırasıyla bakılan Hbsag ve Anti-HCV düzeyleri 32 hastada değerlendirildi ve hepsinde negatif olduğu görüldü.

Tablo-5, tanı anı laboratuvar, son kontrol GFR ölçümlerinin ve akut böbrek hasarı durumunun gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarını içermektedir. Tablo incelendiğinde, tam yanıt alınan ile kısmi ve yetersiz yanıtli hasta grupları arasında raporlanan ölçümlere göre farklılık olmadığı görülmektedir.

Tablo-5: Tanı anı laboratuvar, son kontrol GFR değerleri ve akut böbrek hasarı bulguları ve gruplar arasında karşılaştırılması

Tetkikler	Tüm hastalar	Yanıt Grupları Arasında Karşılaştırma*				
		n	Tam Yanıt	n	Kısmi & Yetersiz yanıt	p-değeri
	Medyan (min:maks)					
Kreatinin (mg/dl) (n=34)	1,34(0,50:10,80)	8	1,16 (0,70:2,18)	19	1,38 (0,50:10,80)	0,549 ^c
Hgb (g/dl) (n=33)	12,50(5,70:15,0)	7	11,28±3,18	19	12,10±2,07	0,449 ^a
WBC(cells/mm3) (n=33)	8190(5250:2480)	7	8850 (6900:24800)	19	8290 (5340:16000)	0,427 ^c
NEU (cells/mm3) (n=33)	5270(2560:18270)	7	5560 (4680:1827)	19	5450 (2560:13500)	0,334 ^c
EOZ (cells/mm3) (n=32)	180(0:790)	7	230(0:520)	18	180 (0:550)	0,615 ^c
CRP (mg/dl) (n=29)	2,60(0,3:33,80)	8	5,60 (0,70:9,30)	15	3,10 (0,30:33,80)	0,506 ^c
ESH (mm/saat) (n=31)	52(2:120)	8	52(2:120)	16	45(14:88)	0,569 ^c
IgG4 (mg/dl) (n=25)	49,40(5,89:421)	7	49,40 (6,32:226)	13	35(5,89:421)	0,699 ^c
GFR (mL/min) (n=35)	80(6:127)	8	76 (6:103)	20	73,50 (18:127)	0,862 ^c
	n(%)					
ABH (n=35)	21(%60)	8	4(%50)	20	13(%65)	0,671 ^b
ANA (n=25)		7		11		>0,99 ^b
Negatif	21(%84)		6 (%87,50)		8 (%72,70)	
Pozitif	4(%16)		1 (%14,30)		3 (%27,30)	
HBV ve HCV (n=32)						
Negatif	32(%100)	8	8(%100)	19	19(%100)	

min: minimum, maks:maksimum mm3:milimetreküp, mg/dl:miligram/desilite, mm:milimetre
Veriler ortalama±standart sapma, medyan(minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.
a: Bağımsız çift örneklem t-testi, b:Fisher'in kesin ki-kare testi, c:Mann-Whitney U testi
Hgb:Hemoglobin, WBC:Beyaz Kan Hücresi, NEU:nötrofil, EOZ:Eozinofil, CRP:C-Reaktif Protein
ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı, GFR:Glomeruler Filtrasyon Hızı, ANA:Antinükleer Antikor
HBV:Hepatit B virüs, HCV:Hepatit C Virüs, ABH:Akut Böbrek Hasarı, &:Ve, ml/min:mililitre/dakika
* Tedavi yanıtı değerlendirilemeyen 7 kişi karşılaştırmaya dahil edilmedi.

RPF'ye eşlik eden hastalıklar açısından 35 hasta değerlendirildi. Tablo-6' da sonuçlar verildi. Malignite saptananların 4 (%11,4) 'ü tanı ve öncesi tespit edilmişken, 2 (%5,7) 'si RPF tanısı sonrası ortaya çıkmıştı. Hastaların 5 (%14,3) 'inde otoimmün hastalıklar mevcuttu; 1 kişide IgG4 İlişkili Hastalık, 1 kişide

Poliarteritis Nodosa, 1 kişide Behçet Hastalığı ve İdiopatik Trombositopenik Purpura, 1 kişide Otoimmün Hemolitik Anemi, 1 kişide IgA Nefropati görüldü.

Komorbid hastalık görülme sıklığına göre yanıt grupları arasında farklılık görülmedi (Tablo-6).

Tablo-6: Komorbid hastalıkların görülme sıklığına göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

Komorbiditeler	Tüm hastalar (n=35)	Yanıt Grupları Arasında Karşılaştırma*		
		Tam Yanıt (n=8)	Kısmi ve Yetersiz (n=20)	p-değeri ^b
DM	7(%20)	2(25)	2(10)	0,555
HT	16(%45,70)	3(37,50)	9(45)	>0,99
KAH	4(%11,40)	1(12,50)	3(15)	>0,99
HL	15(%42,90)	3(37,50)	10(50)	0,686
Obezite	11(%31,40)	2(25)	6(30)	>0,99
Metabolik Sendrom	4(%11,40)	1(12,50)	2(10)	>0,99
Nefrolithiazis	4(%11,40)	0	4(20)	0,295
Tanı Öncesi Malignite	4(%11,40)	0	4(20)	0,295
Tanı Sorası Malignite	2(%5,70)	0	1(5)	>0,99
Malignite	6(%17,10)	0	5(25)	0,281
Otoimmün Hastalık	5(%14,30)	1(12,50)	3(15)	>0,99
KOAH	3(%8,60)			
Portal Hipertansiyon	2(%5,70)			

Veriler n(%) olarak verilmiştir. b:Fisher'in kesin ki-kare testi

DM:Diabetes Mellitus HT:esansiyel Hipertansiyon KAH:Koroner Arter Hastalığı HL:Hiperlipidemi KOAH:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

* Tedavi yanıtı değerlendirilemeyen 7 kişi karşılaştırmaya dahil edilmedi.

RPF tanısı için kullanılan tanı araçlarının sayısı ve sıklığı Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo-7: Tanı Aracı

	n=35
BT	15(%42,90)
MR	2(%5,870)
PET ve BT	3(%8,60)
Biyopsi ve BT	15(%42,90)

Veriler n(%) olarak verilmiştir

BT:Bilgisayarlı Tomografi MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET:Pozitron Emisyon Tomografi

Tanı ve takiplerde yapılan görüntülemelerde RPF 'e bağlı saptanan bulgular; 35 hastanın 26'sında (%74,3) üretere bası, 16'sında (%45,7) vasküler bası, 34 hastanın 10'unda (%29,4) tanıda renal atrofi saptandı. Lokalizasyon verilerinde 35 hastanın 29'unda (%82,8) periaortik, 28'inde (%80) periüreteral, 14'ünde (%40) periiliak, 7 'sinde (%20) perikaval tutulum görüldü. 35 hastanın 10 (% 28,57)'unda tromboz saptanmış olup bunların 8'i (% 22,85) venöz, 2'si (%5,7) de arteryel tromboz olarak tespit edildi (Tablo-8).

Tablo-8: Retroperitoneal Fibrozis Tanı ve Takip Görüntüleme Bulguları

	n(%)
Üreter Bası (n=35)	26(%74,30)
Vasküler Bası (n=35)	16(%45,70)
Tromboz (Arter+Ven) (n=35)	10(%28,57)
Tromboze Venler (n=8)	
VCI	3(%37,50)
VCI Dışı	5(%62,50)
Atrofi Tanıda (n=34)	10(%29,40)
Lokalizasyon (n=35)	
Periaortik	29(%82,85)
Perikaval	7 (% 20)
Periiliak	14(%40)
Periüreteral	28 (%80)

Veriler n(%) olarak verilmiştir. VCI:Vena Cava Inferior

Hastalara verilen medikal tedavi değerlendirildiğinde, hastaların 28'inde (%80) steroid, 24'ünde (%68,6) Azatioprin, 10'unda (%28,60) Kolşisin, 2'sinde (%5,7) Mikofenolat Mofetil, 3'ünde (%8,6) Siklofosamid, 1 (%2,9) kişide Tamoksifen, 1 (%2,9) kişide Talidomid, 2 (%5,7) kişide Rituksimab ve 4 (%11,4) kişide de kemoterapi kullanıldı.

Başlangıç ve idame tedavi rejiminde 20 hastada başlangıç ve idame tedavisi steroid ile ek immunsupresif kombinasyonuydu, 5 hastaya önce steroid başlanmış cevapsızlık nedeniyle tedaviye ek immunsupresif verilmişti. Üç hasta ise yalnızca steroid tedavisi almıştı. Geriye kalan 6 hastada başlangıç tedavisinde steroid olmayıp 3 hasta kemoterapi almış, 3 hastaya da başlangıç ve idamede tedavi verilmemişti (Tablo-9).

Tablo-9: Retroperitoneal Fibrozis'te kullanılan tedavi rejimi ve medikal tedaviler

Tedavi Rejimi/Tipi (n=34)	Tüm hastalar, n(%)
Başlangıçta steroid takiben ek immunsupresif	5(%14,70)
Başlangıçta steroid ve ek immunsupresif kombinasyonu	20(%58,80)
Başlangıç ve idamede sadece steroid	3(%8,80)
Başlangıçta steroid yok [Kemoterapi (n=3), Tedavisiz (n=3)]	6(%17,60)
Medikal Tedaviler	
Steroid (n=35)	28(%80)
Azatioprin (n=35)	24(%68,60)
Kolsisin (n=35)	10(%28,60)
Siklofosamid (n=35)	3(%8,60)
Tamoksifen (n=35)	1(%2,90)
Talidomid (n=35)	1(%2,90)
Mikofenolat (n=35)	2(%5,70)
Rituximab (n=35)	2(%5,70)
Kemoterapi (n=35)	4(%11,40)

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Tedavi rejimine göre yanıt grupları arasında yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık olduğu izlenmiştir (**p=0,037**). Tam yanıtli 8 hasta olmasına rağmen; steroid ve azatioprin aldığı bilinen bir hastanın tedavi rejim bilgisine ulaşamadığından analizden çıkarılmıştır. Alt grup analizlerinde “Başlangıçta steroid takiben ek immunsupresif” rejimine göre tam yanıt alınan hastalar ile kısmi ve yetersiz hastaların oluşturduğu grup arasında farklılık bulunmamaktadır (p=0,283). Aynı şekilde diğer bir rejim olan “Başlangıçta steroid ve ek immunsupresif kombinasyonu” ve “Başlangıç ve idamede sadece steroid” rejiminde de gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir (sırasıyla p=0,091 ve p=0,259). Analizde tedavi rejimine göre yanıt grupları arasında anlamlı fark bulunmasına karşın alt grup analizlerde birim sayısının bu farkı ortaya çıkarabilecek yeterlilikte olmaması nedeni ile anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Tablo-10'da medikal tedaviler ile yer verilen diğer karşılaştırmalarda gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır. Tam yanıt alınan 8 hastanın tamamında steroid kullanılmakta iken; ek olarak 6 hastanın Azatioprin, 2 hastanın Kolşisin ve 1 hastanın da Talidomid kullandığı görüldü (Tablo-10).

Tablo-10: Retroperitoneal Fibrozis'te tedavi rejimi ve medikal tedavilerin yanıt gruplarına göre karşılaştırılması

Tedavi Rejimi/Tipi	n=7	Tam Yanıt	n=20	Kısmi Yetersiz Yanıt ve	p-değeri
Başlangıçta steroid takiben ek immunsupresif		0		5(%25)	0,037^d
Başlangıçta steroid ve ek immunsupresif kombinasyonu		6(%85,70)		9(%45)	
Başlangıç ve idamede sadece steroid		1(%14,30)		0	
Başlangıçta steroid yok [Kemoterapi (n=3), Tedavisiz (n=3)]		0		6(%30)	
Medikal Tedaviler					
Steroid (n=35)	8	8(%100)	20	14(%70)	0,141 ^b
Azatioprin (n=35)	8	6(%75)	20	14(%70)	0,99 ^b
Kolsisin (n=35)	8	2(%25)	20	7(%35)	>0,99 ^b
Siklofosamid (n=35)	8	0	20	3(%15)	0,536 ^b
Tamoksifen (n=35)	8	0	20	1(%5)	>0,99 ^b
Talidomid (n=35)	8	1(%12,50)	20	0	0,286 ^b
Mikofenolat (n=35)	8	0	20	2(%10)	>0,99 ^b
Rituximab (n=35)	8	0	20	2(%10)	>0,99 ^b
Kemoterapi (n=35)	8	0	20	4(%20)	0,295 ^b

Veriler n(%) olarak verilmiştir, b:Fisher'in kesin ki-kare testi, d:Fisher –Freeman-Halton testi

Cerrahi ve girişimsel tedavi uygulanan 23 (%65,7) hasta mevcuttu. Bu 23 hastanın 22'sine (%62,9) girişimsel müdahalede bulunuldu. Girişimsel tedavilerde 2 (%9,1) hastaya DJ stent ve nefrostomi katateri, 20 (%90,9) hastaya da sadece DJ stenti takıldı. Cerrahi tedavi 9 (%25,7) hastaya uygulandı. Bunlardan 5 (%55,5) hastaya üreteroliz, 2 (%22,2) hastaya kitle eksizyonu, 1 (%11,1) hastaya üreterotomi, 1 (%11,1) hastaya da nefrektomi yapıldı. Tablo-11 'de yer verilen karşılaştırmalara göre yanıt grupları arasında fark bulunmamaktadır.

Hemodiyaliz yapılan 3 hastanın kısmi ve yetersiz yanıtli hasta grubunda olduğu görüldü.

Tablo-11: Cerrahi ile Girişimsel Tedaviler ve Yanıt Grupları Arasında Karşılaştırılması

	Tüm hastalar n(%)	Yanıt Grupları Arasında Karşılaştırma*				
		n	Tam Yanıt	n	Kısmi & Yetersiz Yanıt	p-değeri ^b
Girişimsel Tedaviler (n=35)	22(%62,90)	8	6(%75)	20	15(%75)	>0,99
DJ Stent	20(%90,90)	6	5 (%83,30)	15	14(%93,3)	0,500
DJ Stent + Nefrostomi	2(%9,10)		1 (%16,70)		1(%6,70)	
Cerrahi Tedaviler (n=35)	9(%25,71)	8	1 (%12,50)	20	8(%40)	0,214
Üreteroliz	5(%55,55)	1	1(%100)	8	4(%50)	-
Üreteroliz dışı	4(%44,44)		0		4(%50)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir, b:Fisher'in kesin ki-kare testi, DJ:Double J Stent

* Tedavi yanıtı değerlendirilemeyen 7 kişi karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Tablo-12'de hastaların tedavi ve takip süre bulguları mevcuttur. 35 hastanın tedavi süreleri sınıflandırıldığında; 0-6 ay tedavi alanların 10 hasta (%28,60), 7-12 ay tedavi alanların 4 hasta (%11,40), 13-24 ay tedavi alanların 10 hasta (%28,60), >24 ay tedavi alanların 11 hasta (%31,40) olduğu görüldü.

Tablo-12'de ek olarak tedavi ve takip sürelerine göre yanıt grupları arasında farklılık bulunmadığı belirlendi.

Tablo-12: Tedavi, Takip Süreleri ve Gruplar Arası Karşılaştırma

	Tüm Hastalar Medyan (ay) (min:maks)	Yanıt Grupları Arasında Karşılaştırma*		
		Tam Yanıt (n=8)	Kısmi & Yetersiz Yanıt (n=20)	p-değeri
Takip Süresi (n=35)	39 (2,2: 234,5)	23,1 (5,1:148,8)	49,4 (5,1 :234,5)	0,182 ^c
Tedavi Süresi (n=35)	16 (0:217)	16 (4:104)	17 (0:217)	>0,99 ^c
	N=35			
Tedavi Süresi				0,765 ^d
0-6 ay	10 (%28,6)	2 (%25)	6(%60)	
7-12 ay	4 (%11,4)	1 (%12,5)	1(%5)	
13-24 ay	10 (%28,6)	3 (%37,5)	5(%25)	
24 ay üstü	11 (%31,4)	2 (%25)	8(%40)	

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

b:Fisher'in kesin ki-kare testi, c:Mann-Whitney U testi, d:Fisher-Freeman-Halton testi

* Tedavi yanıtı değerlendirilemeyen 7 kişi karşılaştırmaya dahil edilmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

RPF yaklaşık 120 yıldır tanınan, erkeklerde daha çok görülen, tanının daha çok 50-60 yaş civarı yoğunlaştığı, genelde retroperitoneal alanda vasküler yapılar ile üreterleri çevreleyen inflamatuvar olay ve fibrotik dokunun neden olduğu nadir bir hastalık olarak bilinmektedir (1,3,6).

Non-spesifik semptom ve bulgularla başvurunun sık görüldüğü bu hastalıkta hidronefroz, vasküler darlık, tromboz ve renal yetmezlik gibi önemli komplikasyonlar eşlik etmektedir. Kesin tanısı histopatolojiye dayanmakla birlikte klinik pratikte görüntüleme yöntemleri daha sık kullanılmaktadır. Medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedavisiz kalındığında hayat kalitesinde kötüleşmenin ve ön planda renal yetmezlik olmak üzere çeşitli organ disfonksiyonlarının görülmesi muhtemeldir (7,9,12,33,45,48).

Çalışmamızda RPF'nin epidemiyolojik, klinik özelliklerinin incelenmesinin yanı sıra özellikle tedavi rejim ve yanıt değerlendirilmesi üzerinde duruldu. Remisyon; başvuru klinik semptom ve bulguların, serolojik değerlerin, kitle boyutunun, hidronefrozun gerilemesi ve stent ihtiyacının kalmaması ile değerlendirilmektedir. Serolojik değerlerde istenen gerileme, normal değerlere dönülmesi ya da %30 ve daha fazla düzeyde azalma olarak kabul edilmektedir (60,96). Kitle boyutunda gerilme miktarı açısından çeşitli görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalarda (74), %20'den daha az küçülme 'Stabil', %20-50 arası küçülme 'Kısmi' ve %50'den daha fazla küçülme 'Tam' remisyon açısından anlamlı bulunmakta iken; bazı çalışmalarda (67) da %25 altı cevapsız, %25 üstü remisyon açısından anlamlı kabul edilmektedir. Remisyon tanımlamasında standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Çalışmamızda klinik semptom ve bulgular ile laboratuvarında düzelme olması durumunu bir parametre, kitle boyutunda ve hidronefrozda gerilemeyi ikinci bir parametre olarak kabul ettik. Tedaviye cevabı; bu iki parametrede de gerileme varsa 'Tam Yanıtlı', ikisinden birinde gerileme varsa 'Kısmi Yanıtlı', her iki parametrede de iyileşme yoksa 'Yetersiz Yanıtlı' olarak kabul ettik. Çalışmamızdaki kitle boyutunda azalmayı %25 ve üstü anlamlı kabul ettik. Kısmi yanıtlı hastaların hiçbirinde kitle boyutunda

%25'ten fazla küçülme yoktu ama bu hastalarda başvuru semptom ile bulgularında ve laboratuvar tetkiklerinde anlamlı düzelme mevcuttu. Bu hastalarda tam yanıt alınmadığı kabul edilmekle birlikte yanıtılık açısından klinik ve laboratuvar bulgularından olumlu sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir. 35 hastadan 7 tanesinin kitle boyutunu gösteren takip görüntülemelerine ulaşılamadığından 28 hastada yanıt değerlendirilebildi. 1 hastada da aldığı tedaviler bilinmesine rağmen başlangıç ve idame tedavi ayrımı bilgisine ulaşılamadığından başlangıç tedavi değerlendirmesine alınmadı. Hastaların başlangıç ve diğer tedaviye analizleri 'Tam ve Kısmi-Yetersiz' şeklinde ikiye ayrılarak karşılaştırıldı.

RPF'de renal yetmezlik ve hidronefroz olması durumunda öncelikle cerrahi tedaviler ön plana çıkmakla birlikte inflamasyon ve fibrozisin ana hatlarını oluşturduğu bu hastalıkta medikal tedavi de sık kullanılmaktadır. Özellikle şikayetlerin gerilemesi, remisyon sağlanması, cerrahi müdahale gerekliliğinin azalması ve nüksün önlenmesi amaçlı medikal tedavi kullanımı önemli bir yer tutmaktadır. (32,71). Medikal tedavide glukokortikoidler en sık kullanılan ilaçlar olmakla birlikte kolşisin ve azotioprin, mikofenolat mofetil, siklosporin, siklofosamid, metotreksat gibi immünsupresif ilaçlar da yaygın kullanılmaktadır. RPF'nin tedavi planlamasında başlangıç tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (33,97). Tedavide daha sıklıkla glukokortikoid ile tedaviye başlanması ve sonrasında diğer immünsupresif ilaçların eklenmesi eğilimi varsa da genel kabul görmüş bir tedavi rejimi bulunmamaktadır (98). Tedaviye glukokortikoidler ve diğer immünsupresiflerin birlikte başlanması eğilimi de azımsanmayacak düzeydedir ve bazı yayınlarda faydalı bulunduğu ifade edilmektedir (49,68,72).

Başlangıç ve idame medikal tedavi planı değerlendirildiğinde, medikal tedavide sadece steroid başlanması ve idamede diğer immünsupresiflerin eklenmesi ile başlangıçta steroid ve immünsupresiflerin birlikte başlanması rejimlerinden hangisinin üstün olduğu net değildir (33,95). Bizim çalışmamız bu açıdan değerlendirildiğinde; başlangıç tedavisinde steroid kullanımı olup daha sonra idamede diğer immünsupresiflerin eklendiği 5 (%14,7) hasta, başlangıç tedavisinde steroid ve diğer immünsupresiflerin birlikte başlandığı 20 (%58,8) hasta bulunmaktadır. Başlangıç tedavisinde steroid ve diğer immünsupresiflerin

birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi rejimi çalışmamızın öne çıkan özelliklerinden biridir. Literatürdeki çalışmalarda, sadece steroid tedavisi ile başlanan rejimlerin daha sık olduğu görülmektedir (98,99).

Tedavi rejimleri incelendiğinde, tedavi dağılımına göre yanıt grupları arasında farklılık görüldü ($p=0,037$). Bu farklılığın hangi tedavi rejiminden kaynaklı olduğunu saptamak için bakılan alt grup analizlerinde “Başlangıçta steroid takiben ek immunsupresif” rejiminde tam yanıt alınan hastalar ile kısmi ve yetersiz yanıtli hastaların oluşturduğu grup arasında farklılık bulunmadı ($p=0,283$). Aynı şekilde “Başlangıçta steroid ve ek immunsupresif kombinasyonu” ve “Başlangıç ve idamede sadece steroid” rejimlerinin değerlendirilmesinde de gruplar arasında farklılık belirlenmemiştir (sırasıyla $p=0,091$ ve $p=0,259$). Başlangıç tedavisinin yanıt grupları arasındaki karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmasına karşın rejimlerin alt grup analizlerde birim sayısının bu farkı ortaya çıkarabilecek yeterlilikte olmaması nedeni ile anlamlı farklılık belirlenemediği düşünülmektedir.

Tedavi rejimleri ve yanıtları değerlendirilebilen tam yanıtli grupta; başlangıçta steroid ve ek immunsupresif kombinasyonu hastaların %85,7'sinde (7 hastanın 6'sı) kullanılmaktayken, başlangıç ve idamede sadece steroid rejimi hastaların %14,3'ünde (7 hastanın 1'i) kullanılmıştır. Diğer rejimlerde tam yanıtli hasta bulunmamaktadır. Her ne kadar alt grup analizinde vaka sayısının yetersiz olmasından dolayı anlamlı fark görülmediği değerlendirilmesinde yapılsa da başlangıç tedavisinde kombinasyon rejiminin çalışmada tam yanıt açısından oransal olarak belirgin düzeyde ön plana çıktığı görülmüştür. Başlangıçtaki kombinasyon tedavisinin, yanıt grupları arasındaki farkı yansıtan rejim olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda başlangıç tedavisinde steroid ve ek immunsupresifin olduğu kombinasyon tedavisine ağırlık verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

RPF hastalarında ortalama tanı yaşı çalışmalarda (3) 50-60 yıl olup, erkeklerde görülme oranı kadınların yaklaşık iki ila üç katı olarak bilinmektedir (6). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 52 ve erkek/kadın oranı 3/1 (26/9) idi. Bu oran literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. 2016 yılında 118 hasta ile yapılan bir çalışmada (100) BMI'nin ortalama 26,6, 2019 yılında yapılan başka bir

çalışmada da (101) ortalama BMI 31,5 olduğu görülmüş. Literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçların bulunduğu BMI değerinin çalışmamızdaki ortalama değeri de 27,82 olarak saptandı. Sigara kullanımı %60 (21 vaka) ile çeşitli çalışmalarla benzer düzeyde bulundu (102). Etiyolojik olarak bakıldığında, RPF hastalarında ön planda malignite, ilaç kullanımı, travma, enfeksiyon gibi geniş kapsamlı ve çeşitli sekonder hastalık sebepleri bulunmaktadır, fakat hastaların en az üçte ikisi idiyopatik RPF olarak bilinmektedir (3,103). Çalışmamızda değerlendirilen 35 hastanın etyolojisine bakıldığında idiyopatik vakalar % 91,4 (32 vaka) ile literatürden daha fazla idi. Bu durumun bölgesel farklılık ya da etiyolojinin tanımlanamaması durumundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda 32 idiyopatik hastanın sadece 4'ünde (%12,5) IgG4 ilişkili RPF saptandı. Literatürde 2009 ve 2013'te yapılan iki çalışmada IgG4 ilişkili RPF %56 ve %57 ile daha yüksek bulunmuştur (28,29). Buradaki belirgin farkın literatürdeki çalışmalarda biyopsi yapılan hasta oranının daha yüksek olmasından ya da hasta sayısındaki farktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İki vakamızda etyolojide sebep olabilecek Tüberküloz hikayesi vardı. Bir hastada TBC tedavi bitimi ile RPF tanısı arasında 2 yıl varken, diğer hastada RPF tanısı konduğunda TBC tedavisi başlanmış ama 9 aylık tedavi sonrasında RPF de gerileme olmaması nedeniyle takiben steroid ve azatioprin tedavisi uygulanıp yanıt alınmış idi. Literatürde sekonder RPF'li hastalarda tedavide alttaki nedenin düzeltilmesi gerekliliği ve TBC ilişkili RPF vakalarında TBC tedavisi ile RPF'ye cevap alındığı bilinmektedir (20). Bizim takip ettiğimiz hastalarda TBC tedavilerine yanıtızlık nedeniyle vakalar idiyopatik kabul edildi. Malignite etyolojili RPF kabul ettiğimiz hastaların hepsinde malignite ve RPF tanısı eş zamanlı kondu.

Çalışmamız başvuru semptomları açısından değerlendirildiğinde; halsizlik, karın ve bel ağrısı, bulantı, alt ekstremitede ödem, iştah azlığı, skrotal ödem, oligüri görülme oranları literatürle uyumlu idi (102). Kilo kaybı ve yan ağrısı semptomları bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur (34). Bu farkın hastaların ve onları inceleyen hekimlerin subjektif değerlendirmelerinden kaynaklandığı düşünüldü. Daha geniş çaplı ve ek komorbiditeler yönünden yeterli hasta sayısına ulaşılan çalışmalarda bu yönden değerlendirme yapılabilir.

Renal fonksiyonların ve serolojik tetkiklerin RPF'de sıklıkla etkilenmesi beklenmektedir. Tanı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde ESH, CRP, WBC, Hemoglobin düzeylerinin 2015'te Çin'de (102) ve 2011'de Mayo Klinik'teki (34) çalışmalarla benzer düzeylerde olduğu; ANA pozitifliğinin ise çalışmamızda %16, Çin'deki çalışmada %27 ve Mayo Klinik'teki çalışmada %5 olduğu görülmektedir. Çalışmamızda 25 hastada bakılan IgG4 düzeyi ortalamaları 49,4 mg/dl idi, %16 hastada normal aralıktan yüksek olduğu tespit edildi. Rituximab'ın etkisinin değerlendirildiği ve IgG4 ilişkili RPF hasta oranının yüksek olduğu bir çalışma (89) ve 30 RPF hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada (102) IgG4 yükseklik oranı %40 düzeylerinde saptanmıştır. Literatürde IgG4 ilişkili hastalıklarda IgG4 düzeyi daha yüksek saptandığından (29) çalışmamızda IgG4 ilişkili RPF hasta sayısının az olmasının bu sonuca yol açabileceği düşünülmektedir. Literatürde nadiren kronik HBV'nin eşlik ettiği RPF vakaları bildirilmesine rağmen çalışmamızdaki 35 hastanın hiç birinde HBV ve HCV pozitifliği yoktu (103).

RPF'de en yaygın komplikasyonlardan biri üreteral kompresyona bağlı gelişen renal yetmezlik tablosudur. Çeşitli çalışmalarda hidronefroz sıklığının %60 ile %100 arasında olduğu belirtilmiştir (3,96,104). Bizim çalışmamızda da hastaların %74,3'ünde (26 hasta) hidronefroz görüldü. Bunların 15'inde bilateral, 11'inde de unilateral tutulum mevcuttu. Hidronefroz sıklığının ve tutulum olan hastalardaki lateralite oranının literatüre yakın değerlerde olduğu görüldü. Tanı ve takipte kullanılan görüntülemelerde vasküler bası ve venöz tromboz komplikasyonu sıklığı çalışmamızda sırasıyla %45,7 ve %22,85 ile literatürdeki benzer çalışmalara göre daha sıklı (3,67). Renal atrofi komplikasyonu %29,4 oranı ile daha önceki yapılan çalışmalara yakın düzeylerde olduğu gözlenmiştir (3,32). Retroperitoneal kitle lokalizasyon bulguları değerlendirildiğinde literatürde perivasküler, periüreteral ve organ etrafında tutulumlardan yola çıkılmak üzere farklı farklı gruplamalar yapılmıştır. Bu çalışmalara benzer düzeylerde en sık periaortik ve periüreteral tutulum görülmüştür. Çalışmamızda ek olarak sınıflandırdığımız periliak ve perikaval tutulum, literatürdeki çalışmalarda diğer tutulumlar başlığı altında değerlendirildiğinden net karşılaştırma yapılamamıştır (33,34,102).

Eşlik eden komorbiditelere bakıldığında, DM, HT, KAH, otoimmün hastalıklar ve malignite sıklığı açısından literatüre benzer sonuçlar bulunmuştur. Hiperlipidemi oranı çalışmamızda, ilgili çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır (3,36).

Malignite etyolojili kabul ettiğimiz 3 hastada mide adenokarsinom, seminom ve lenfoma RPF'ye eşlik ediyordu. Ek olarak 1 hastada metastatik olmayan meme invaziv duktal karsinom ile IgG4 ilişkili RPF eş zamanlı saptandı ve bu hasta IgG4 ilişkili RPF olarak kabul edildi. İki hastada da RPF tanısı sonrası hastaların takibi esnasında birinde akciğer adenokarsinom, diğer hastada da prostat adenokarsinomu saptanmıştı. RPF eşlik eden otoimmün hastalıkları olan 5 hasta mevcuttu ve bu hastalarda IgG4 ilişkili Hastalık, Poliarteritis Nodoza, Otoimmün Hemolitik Anemi, Immün Trombositopenik Purpura-Behçet Hastalığı, IgA Nefropatisi eşlik eden otoimmün hastalıklardandı.

Merkezimizdeki medikal tedaviler değerlendirildiğinde, en sık kullanılanı %80 (28 hasta) oranı ile steroid tedavisiydi. Tamoksifen'in daha az, Azatioprin, Kolşisin ve diğer immunsupresiflerin kullanımının literatürdeki çalışmalarla benzer düzeylerde olduğu görülmektedir (34,78,99). Tedaviler tek tek değerlendirildiğinde tam yanıtı 8 hastanın hepsinde steroid tedavisi kullanıldığı, ek olarak 6'sında Azatioprin, 2'sinde Kolşisin, 1 tanesinde de Talidomid kullanıldığı saptandı. Literatürde de önemli oranda kullanımı görülen Azatioprin'in tedavide benzer düzeylerde faydalı olduğu düşünülmektedir (78). Talidomid kullanımı konusunda inceleme sayısının az olması ve çalışmamızda sadece bir hastada kullanımının olması genellenebilir değerlendirmeyi kısıtlamaktadır. Rituximab, Mikofenolat Mofetil, Siklofosfamid, Kemoterapi, Tamoksifen kullanılan tam yanıtı hasta saptanmadı. Bu ilaçlarda literatüre göre yanıt açısından beklenen fayda görülememesinin bu tedavileri alan hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tedavilerin tek tek, yanıt grupları arasında yapılan karşılaştırmasında farklılık gösterilememiştir. Medikal tedavi almayan hasta sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmamasından dolayı bu yönde ileri değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızda girişimsel işlemlerde DJ stent ve nefrostomi bulunmaktayken, cerrahi müdahalelerde de üreteroliz, kitle eksizyonu,

üreterotomi, nefrektomi bulunmaktaydı. Literatürdeki yayınlarda farklı oranlar bulunmakla birlikte, değerlendirilen bazı çalışmalarda daha çok Double-J stent , Perkütan Nefrostomi ve Üreteroliz uygulamalarının öne çıktığı görülmektedir. DJ stentin %50-90, nefrostominin %6-18, Üreteroliz %6-28 düzeylerinde uygulandığı görülmektedir ve çalışmamızdaki girişim oranları bu çalışmalardaki verilerle uyumludur (34,102,105). Çalışmamızda tam yanıtla ile kısmi ve yetersiz yanıtla hasta grupları arasında girişimsel ve cerrahi müdahaleler açısından anlamlı farklılık görülmemekle birlikte cerrahi müdahalelerin kısmi ve yetersiz yanıtla hastalarda daha yoğun, tam yanıtla hastalarda daha az uygulandığı görülmektedir. Tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi müdahale ihtiyacının girişimsel işlemlerden daha fazla olması bu konuda beklenen bir durumdur (71).

İlk tanı aracı olarak daha sık BT ve MRG kullanılmakla birlikte PET sıklığı da artmaktadır. IgG4 ilişkili RPF tanısı, atipik yerleşimli kitle, malignite şüphesi ve bazı tedaviye dirençli vakalarda daha çok kullanılmakta olan biyopsi önemli tanı araçlarındandır. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastaların çoğunda (%94,13) tanı aracı olarak BT kullanıldığı; MRG (%5,87), PET(%8,6) ve biyopsinin (%42,9) ise daha az kullanıldığı görülmektedir (34,105,106). Çalışmamızdaki hastaların çoğunun idiopatik tanılı olması, BT kullanımının maliyet ve zaman açısından daha uygun olması nedeni ile bu farklılığın oluştuğu düşünülmektedir.

Takip süreleri ortalama 39 ay olan hastaların, tedavi süre ortalamaları da yaklaşık olarak 16 ay idi. 2012 yılında yayınlanan RPF tek merkez deneyiminin paylaşıldığı yayında 3., 6., 12.ay ve daha sonra yıllık kontroller önerilmektedir. Çalışmamızda 0-6, 7-12, 13-24 ve 24 ay üstü tedavi süreleri sınıflandırılan hastaların tam, kısmi ve yetersiz yanıt grupları arasındaki değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı. Tedavi için kesin bir süre belirlenmemiş olmakla birlikte nükslerin önlenmesi için idame tedavi uzun süre devam edilmektedir(50). Sonuçların literatür ile uyumlu olmaması ön planda hasta sayısının yetersiz olmasına bağlanmaktadır.

Sonuç olarak; RPF nadir görülen, birçok nonspesifik başlangıç semptom ve bulgular ile başvurunun olduğu ve bu sebeple ayırıcı tanıda birçok hastalığın

düşünülmeli gerektiği bir hastalıktır. Ayırıcı tanıda değerlendirildikten sonra teşhis edilmesi kolaydır. Tanıdan sonra zaman kaybetmeden cerrahi ve medikal tedavinin başlanması ve sonraki tedavi, takip sürecinin planlanması özellikle renal yetmezliğin gelişmemesi açısından önemlidir.

Genellenebilir ve standartlaşmış tedavi rejimi, tedavi yanıt tanımı bulunmamakla birlikte örnek teşkil etmesi hedefi ile çalışmamızda hastaları 'Tam', 'Kısmi' ve 'Yetersiz' yanıtı olarak sınıflandırıp değerlendirmelerimizi bu yönde sürdürdük. Diğer bir amacımız tedavi rejimi konusunda değerlendirme yapmaktır. Başlangıç tedavisinin gruplar arasında anlamlı bulunması literatürde önerilen ve pratik uygulamada da sıkça başvurulan bu tedavi planını destekleyici olarak değerlendirildi. Başlangıç tedavisinde alt grup analizlerinde rejimler arasında anlamlı fark görülmemesi yetersiz hasta sayısına bağlandı. Başlangıç tedavisinde kombinasyon rejiminin tam yanıtı gruptaki yüksek oranı göz önüne alındığında anlamlı farklılığın bu rejimden kaynaklandığı düşünülmüştür. Başka çalışmalarda bu yönde incelemelere ağırlık verilmesi önerilmektedir. Bölgesel örneklerin çoğalması tedavi ve takip değerlendirmesine ek olarak epidemiyolojik ve etyolojik özelliklerin netleşmesine de faydalı olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Ormond JK. Bilateral Ureteral Obstruction due to Envelopment and Compression by an Inflammatory Retroperitoneal Process. *J Urol* 1948;59(6):1072-1079.
2. Albarran J. Retention renale par periuretrite: liberation externe de l'uretere. *Assoc Fr Urol* 1905;9:511-17.
3. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, et al. Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: Results of a urological registry. *J Urol* 2011;185(2):526-531.
4. Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev* 2010;9(9):591-594.
5. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004;363(9419):1422-1426.
6. Van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):193-201.
7. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: A prospective study. *Am J Med* 2003;114(6):454-462.
8. Parums D V. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990;16(5):423-431.
9. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367(9506):241-251.
10. Parums D V., Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(4):383-387.
11. Parums D V., Chadwick DR, Mitchinson MJ. The localisation of immunoglobulin in chronic periaortitis. *Atherosclerosis* 1986;61(2):117-123.
12. Runowska M, Majewski D, Puszczewicz M. Retroperitoneal fibrosis - The state-of-the-art. *Reumatologia* 2016;54(5):256-263.
13. Martorana D, Márquez A, Carmona FD, et al. A large-scale genetic analysis reveals an autoimmune origin of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(5):1662-1665.
14. Mangieri D, Corradi D, Martorana D, et al. Eotaxin/CCL11 in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3875-3884.
15. 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;161(3):181-188.
16. Alberti C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *G Chir* 2015;36(4):187-191.
17. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996;9(5):1013-1019.
18. Tan WP, Hwang T, Medeiros R, et al. An Atypical Presentation of

- Retroperitoneal Fibrosis. *Curr Urol* 2017;10(3):157-159.
19. Couderc M, Mathieu S, Dubost JJ, et al. Retroperitoneal fibrosis during etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(11):1931-1933.
 20. Greco P, Vaglio A, Corradi D, et al. Tuberculosis as a trigger of retroperitoneal fibrosis. *Clin Infect Dis* 2005;41(7):e72-e75.
 21. Onuigbo M, Lawrence K, Park S. Retroperitoneal fibrosis: unusual cause of low back pain. *South Med J* 2001;94(7):735-737.
 22. Tanaka T, Masumori N. Current approach to diagnosis and management of retroperitoneal fibrosis. *Int J Urol* 2020;27(5):387-394.
 23. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124(4):483-492.
 24. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9):1181-1192.
 25. 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.
 26. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21-30.
 27. 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.
 28. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(2):82-91.
 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. Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol* 1987;60(6):497-503.
 31. Kottra JJ, Dunnick NR. Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 1996;34(6):1259-1275.
 32. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(7):1880-1889.
 33. 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.
 34. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, et al. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis: A Retrospective Review of Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):297-303.
 35. Palmisano A, Cobelli R, Buzio C, et al. Peri-renal Collateral Circles. *Urology* 2009;74(2):292-293.
 36. Scheel PJ, Feeley N. Retroperitoneal Fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):202-207.
 37. Vaglio A, Buzio C. Chronic periaortitis: a spectrum of diseases. *Curr Opin*

- Rheumatol 2005;17(1):34-40.
38. Salvarani C, Calamia KT, Matteson EL, et al. Vasculitis of the Gastrointestinal Tract in Chronic Periaortitis. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(1):28-39.
 39. 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;8(4):684-688.
 40. Engelsjerd JS, LaGrange CA. Retroperitoneal Fibrosis. *StatPearls* Published online November 18, 2020.
 41. Pelkmans LG, Aarnoudse A-JJLH, Hendriksz TR, et al. Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2819-2825.
 42. Vaglio A, Versari A, Fraternali A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arthritis Care Res* 2005;53(1):122-125.
 43. Palmisano A, Vaglio A. Chronic periaortitis: a fibro-inflammatory disorder. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(3):339-353.
 44. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, et al. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: A diagnostic approach. *Rev Med Interne* 2015;36(1):15-21.
 45. Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, et al. Retroperitoneal Fibrosis: Evolving Concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(4):803-817.
 46. Lian L, Wang C, Tian JL. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum Dis* 2016;19(11):1049-1055.
 47. Kollert F, Binder M, Probst C, et al. CCL18 - Potential biomarker of fibroinflammatory activity in chronic periaortitis. *J Rheumatol* 2012;39(7):1407-1412.
 48. Tzou M, Gazeley DJ, Mason PJ. Retroperitoneal fibrosis. *Vasc Med* 2014;19(5):407-414.
 49. Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med* 2017;12(3):287-299.
 50. Cronin CG, Lohan DG, Blake MA, et al. Retroperitoneal fibrosis: A review of clinical features and imaging findings. *Am J Roentgenol* 2008;191(2):423-431.
 51. Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS, et al. Retroperitoneal Fibrosis: Role of Imaging in Diagnosis and Follow-up. *RadioGraphics* 2013;33(2):535-552.
 52. Rubenstein WA, Gray G, Auh YH, et al. CT of fibrous tissues and tumours with sonographic correlation. *Am J Roentgenol* 1986;147(5):1067-1074.
 53. Van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):193-201.
 54. Degesys GE, Dunnick NR, Silverman PM, et al. Retroperitoneal fibrosis: Use of CT in distinguishing among possible causes. *Am J Roentgenol* 1986;146(1):57-60.
 55. Bakir B, Yilmaz F, Turkay R, et al. Role of diffusion-weighted MR imaging

- in the differentiation of benign retroperitoneal fibrosis from malignant neoplasm: Preliminary study. *Radiology* 2014;272(2):438-445.
56. Mirault T, Lambert M, Puech P, et al. Malignant Retroperitoneal Fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(5):242-250.
 57. Jansen I, Hendriksz TR, Han SH, et al. 18F-fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med* 2010;21(3):216-221.
 58. Rossi GM, Emmi G, Corradi D, et al. Idiopathic Mediastinal Fibrosis: a Systemic Immune-Mediated Disorder. A Case Series and a Review of the Literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(3):446-459.
 59. Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C, et al. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(2):245-251.
 60. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007;72(6):742-753.
 61. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. Mechanisms of disease: IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366(6):539-551.
 62. Pipitone N, Versari A, Vaglio A, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the workup of retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 SUPPL. 64):72-78.
 63. Kikkawa A, Kido A, Kumai T, et al. Extraabdominal fibromatosis in retroperitoneal space. *World J Surg Oncol* 2004;2:33.
 64. Coffin CM, Watterson J, Priest JR, et al. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19(8):859-872.
 65. Akhan SE, Dogan Y, Akhan S, et al. Pelvic actinomycosis mimicking ovarian malignancy: Three cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(3):294-297.
 66. Palmisano A, Urban ML, Corradi D, et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: a systemic large vessel vasculitis? *Rheumatology* 2015;54(11):2004-2009.
 67. Scheel PJ, Feeley N. Retroperitoneal Fibrosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39(2):365-381.
 68. Vaglio A, Palmisano A. Treatment of retroperitoneal Fibrosis - UpToDate. 2020.
 69. Oikarinen AI, Vuorio EI, Zaragoza EJ, et al. Modulation of collagen metabolism by glucocorticoids. Receptor-mediated effects of dexamethasone on collagen biosynthesis in chick embryo fibroblasts and chondrocytes. *Biochem Pharmacol* 1988;37(8):1451-1462.
 70. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, et al. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: Dose and duration. *J Urol* 2002;168(2):550-555.
 71. Fry AC, Singh S, Gunda SS, et al. Successful use of steroids and ureteric stents in 24 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: A retrospective study. *Nephron - Clin Pract* 2008;108(3):c213-c220.
 72. Pipitone N, Vaglio A, Salvarani C. Retroperitoneal fibrosis. *Best Pract Res*

- Clin Rheumatol 2012;26(4):439-448.
73. van Bommel EFH, Siemes C, Hak LE, et al. Long-Term Renal and Patient Outcome in Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis Treated With Prednisone. *Am J Kidney Dis* 2007;49(5):615-625.
 74. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, et al. Tamoxifen monotherapy in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *Urol Int* 2014;93(3):320-325.
 75. Benson JR, Baum M. Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 1993;341(8848):836.
 76. Cogan E, Fastrez R. Azathioprine. An alternative treatment for recurrent idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arch Intern Med* 1985;145(4):753-755.
 77. Ha YJ, Jung SJ, Lee KH, et al. Retroperitoneal fibrosis in 27 korean patients: Single center experience. *J Korean Med Sci* 2011;26(8):985-990.
 78. 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.
 79. van Bommel EF, van Spengler J, van der Hoven B, et al. Retroperitoneal fibrosis: report of 12 cases and a review of the literature. *Neth J Med* 1991;39(5-6):338-345.
 80. Adler S, Lodermeier S, Gaa J, et al. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology* 2008;47(10):1535-1538.
 81. 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.
 82. Sili Scavalli A, Di Rocco G, Giannotti D, et al. Two-years follow-up of low-dose methotrexate and 6-methylprednisolone therapy in a patient with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(15):2171-2174.
 83. Palmisano A, Urban ML, Buzio C, et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2014;2(4):769-777.
 84. Vega J, Goecke H, Tapia H, et al. Treatment of Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis With Colchicine and Steroids: A Case Series. *Am J Kidney Dis* 2009;53(4):628-637.
 85. 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.
 86. Wallwork R, Wallace Z, Perugino C, et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Med (United States)* 2018;97(42).
 87. 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.
 88. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: Lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(1):57-66.
 89. Wallwork R, Wallace Z, Perugino C, et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(42):e12631.
 90. Mertens S, Zeegers AG, Wertheimer PA, et al. Efficacy and complications

- of urinary drainage procedures in idiopathic retroperitoneal fibrosis complicated by extrinsic ureteral obstruction. *Int J Urol* 2014;21(3):283-288.
91. Pocock RD, Stower MJ, Ferro MA, et al. Double J stents. A review of 100 patients. *Br J Urol* 1986;58(6):629-633.
 92. Surcel C, Mirvald C, Pavelescu C, et al. Management of idiopathic retroperitoneal fibrosis from the urologist's perspective. *Ther Adv Urol* 2015;7(2):85-99.
 93. Hausegger KA, Portugaller HR. Percutaneous nephrostomy and antegrade ureteral stenting: Technique - Indications - Complications. *Eur Radiol* 2006;16(9):2016-2030.
 94. Mertens S, Zeegers AG, Wertheimer PA, et al. Efficacy and complications of urinary drainage procedures in idiopathic retroperitoneal fibrosis complicated by extrinsic ureteral obstruction. *Int J Urol* 2014;21(3):283-288.
 95. Runowska M, Majewski D, Puszczewicz M. Retroperitoneal fibrosis – the state-of-the-art. *Reumatologia/Rheumatology* 2016;5(5):256-263.
 96. Liu H, Zhang G, Niu Y, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinical and outcome analysis of 58 cases and review of literature. *Rheumatol Int* 2014;34(12):1665-1670.
 97. Choi YK, Yang JH, Ahn SY, et al. Retroperitoneal fibrosis in the era of immunoglobulin G4-related disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(1):42-48.
 98. Gómez García I, Sánchez Castaño Á, Romero Molina M, et al. Retroperitoneal fibrosis: Single-centre experience from 1992 to 2010, current status of knowledge and review of the international literature. *Scand J Urol* 2013;47(5):370-377.
 99. Li KP, Zhu J, Zhang JL, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): Clinical features of 61 cases and literature review. *Clin Rheumatol* 2011;30(5):601-605.
 100. Van Der Bilt FE, Hendriksz TR, Van Der Meijden WAG, et al. Outcome in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with corticosteroid or tamoxifen monotherapy. *Clin Kidney J* 2016;9(2):184-191.
 101. Liu CH, Wei TC, Lin A, et al. Retroperitoneal fibrosis: Challenge in diagnosis and treatment. *Urol Sci* 2019;30(3):114-117.
 102. Zhou HJ, Yan Y, Zhou B, et al. Retroperitoneal fibrosis: A retrospective clinical data analysis of 30 patients in a 10-year period. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(6):804-810.
 103. Lee HS, Park JE, Nam SW, et al. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis Associated with Rheumatoid Arthritis in a Patient with Concomitant Chronic B Viral Hepatitis. *J Rheum Dis* 2015;22(2):123.
 104. Jadhav KK, Kumar V, Punatar CB, et al. Retroperitoneal fibrosis-clinical presentation and outcome analysis from urological perspective. *Investig Clin Urol* 2017;58(5):371-377.
 105. Laroche AS, Bell RZ, Bezzaoucha S, et al. Retroperitoneal fibrosis: Retrospective descriptive study on clinical features and management. *Res Reports Urol* 2016;8:175-179.
 106. Brandt. *An Aid to Decision-Making in Therapy of Retroperitoneal Fibrosis:*

Dynamic Enhancement Analysis of Gadolinium MRI. J Clin Med Res
2013;5(1):49.

EK-1 KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı
ANA: Antinükleer Antikor
Arg74 : Arginine at Position 74
CD: Cluster of Differentiation
BMI: Body Mass Index
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CCL11: Chemokine (c-c motif) Ligand 11
CCL18: Chemokine (c-c motif) Ligand 18
CCR5: C-C Chemokine Receptor Type 5
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CP: Chronic Periaortitis
CRP: C-Reaktif Protein
DJ: Double-J Stent
DM: Diabetes Mellitus
DVT: Derin Ven Trombozu
ECD: Erdheim Chester Disease
EOZ: Eozinofil
FDG: Fluorodeoxyglucose
FDG-PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
GFR: Glomerular Filtration Rate
HBV: Hepatit B Virüsü
HBsag: Hepatit B Yüzey Antijeni
HCV: Hepatit C Virüsü
Hgb:Hemoglobin
HL: Hiperlipidemi
HLA DRB: Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta
HT: Esansiyel Hipertansiyon
IAAA: İnflamatuvar Abdominal Aort Anevrizmaları
IgA: İmmünglobulin A

IgG: Immüoglobulin G
IgG4-RD : Immüoglobulin G İlişkili Hastalık
İRPF: İdiopatik Retroperitoneal Fibrozis
ITP: İmmune Thrombocytopenia Purpura
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KDIGO: Kidney Disease İmproving Global Outcomes
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MMF: Mikofenolat Mofetil
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEU: Nötrofil
PAN: Poliarteritis Nodosa
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PRF: Perianevrizmal Retroperitoneal Fibroz
RPF: Retroperitoneal Fibroz
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
TBC: Tüberküloz
TNF: Tumor Necrosis Factor-Alpha
VCI: Vena Cava İnfior
WBC: White Blood Cell

EK-2 TABLOLAR VE ŐEKİLLER

Şekil-1.....	sayfa 2
Şekil-2.....	sayfa 3
Tablo-1	sayfa 5
Tablo-2	sayfa 22
Tablo-3	sayfa 24
Tablo-4	sayfa 25
Tablo-5	sayfa 26
Tablo-6	sayfa 27
Tablo-7	sayfa 27
Tablo-8	sayfa 28
Tablo-9.....	sayfa 29
Tablo-10.....	sayfa 30
Tablo-11.....	sayfa 31
Tablo-12.....	sayfa 31

TEŞEKKÜR

Öncelikle beni yetiştiren anne ve babam başta olmak üzere hayatımda fedakarlıkları, örnek oluşları ile önemli destekleri olan ablam Fatma YILMAZ ve teyzem Cemile AVŞAR'a; iyi bir insan, hekim olarak örnek aldığım, asistanlık ve tez süresince destekleri için danışman hocam Prof.Dr.Mustafa GÜLLÜLÜ'ye; tüm eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarıma; tez süresince desteğini eksik etmeyen Uzm.Dr.Ahmet Bilgehan ŞAHİN'e; radyolojik değerlendirmelerde yardımcı için Dr.Oğuz ARI'ya; asistanlık süresince sıkıntılarla beraber göğüs gerdiğimiz değerli eş kıdem arkadaşlarım Dr.Görkem YARBAŞ, Dr.Muhammet ERDEM, Dr.Ender Eren ÖZÇELİK, Dr.Reşat TAŞÇI ya; yine hem asistanlık hem de tez yaparken yardımları için Dr.Seda ÇELİK, Dr.Hikmet ÖZTOP, Dr.Fazıl Çağrı HUNUTLU, Dr.İsmail ANAÇ, Dr.Direnç Şerif ÇELİK'e ve asistanlık boyunca destekleri, çalışma ortamının daha yaşanabilir olmasındaki emekleri için tüm asistan arkadaşlarım ile yan dal uzmanlarıma teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Ardahan’da doğdum. İlkokul ve ortaokulu Hoçvan Hasköy Atatürk İlköğretim Okulu’nda bitirdim. Ortaöğretimi Ardahan Anadolu Öğretmen Lisesi’nde tamamladım. 2009 yılında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım.2013 yılında yatay geçiş ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne geçtim. 2016 yılında Kocaeli üniversitesi Tıp fakültesi’nden mezun oldum. 2016 Nisan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’na yerleştim. Temmuz 2016’dan beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.