

RETROPERİTONEAL FİBROZİS: CERRAHİ VE MEDİKAL TEDAVİ SONUÇLARI

RETROPERITONEAL FIBROSIS: RESULTS WITH SURGICAL AND MEDICAL TREATMENT

Cabir ALAN, Hamdi ÖZKARA, Ali Ulvi ÖNDER, Ali Rıza KURAL, Zübeyr TALAT, Halim HATTAT
İstanbul Üniversitesi Cerrhpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: In retroperitoneal fibrosis (RPF) ureters are involved by fibrosis and inflammation in the retroperitoneum and ureters are obstructed by the fibrotic mass. In 1905 Albarran and 1948 Ormond reported their experiences with this disease and therefore idiopathic form is also called Ormond's disease. Until 1958 management of RPF was surgical treatment which included ureterolysis and intraperitonealization. Recently various medical therapies have been tried for RPF, including steroids, tamoxifen and immunosuppressive agents. Here we present our experience with patients, who have been treated surgically or medically for idiopathic retroperitoneal fibrosis.

Materials and Methods: Between June 1987 and February 2002 twenty-eight patients were treated with the diagnoses of idiopathic retroperitoneal fibrosis. Their data were analyzed retrospectively for renal function and progress of the disease. Sixteen patients were treated surgically and 12 patients were treated medically. The diagnoses were made by computerized tomography (CT) or intravenous pyelography (IVP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Surgical therapy consists ureterolysis and intraperitonealization of both ureters. Medical managements of RPF for our 12 patients were steroid+tamoxifene or tamoxifene alone. Eight patients were treated with metil-prednisolone 32 mgr/d +tamoxifene 20 mgr/d, and 4 cases were treated only tamoxifene 20mgr/d.

Results: Follow-up for surgically treated patients was 81.8 months (37-130) and for medically treated group was 13.8 months (6-52). In 13 patients out of 16 surgically treated groups, renal function could be preserved; only in 3 patients renal functions decreased during follow-up in 2-5 years post-operatively. These patients managed with steroid for 6 months, in two of them renal function stabilized, but one of these patients did not respond steroid treatment and hemodialysis was required. Initially medically treated patients followed up in every third months until the treatment ended. Medical treatment was stopped when fibrotic mass was shrinking. The duration of medical treatment was 3-13 months (mean 5.6 months). In all medically treated patients renal function was preserved and the progression of disease was prevented at the beginning of therapy. Only in 2 patients 7 and 10 months after the treatment progression of the disease occurred. Steroid therapy was added for these patients, one of them responded to the therapy, but the other required surgical treatment.

Conclusion: Although medically treated group had short follow-up period compared to surgically treated group, medical treatment option with low morbidity could also preserve renal function. Our opinion for treatment of RPF should begin with medical treatment, surgical therapy should be recommended only for not responders to medical therapy.

Key Words: Retroperitoneal fibrosis, tamoxifen, corticosteroid, surgical treatment, medical treatment

ÖZET

Retroperitoneal fibrozis (RPF) retroperitonda inflamasyon ve fibrozis ile seyreden ve sıklıkla üreteral obstrüksiyona neden olan bir hastalıktır. İlk olarak literatürde 1905'de Albarran ve daha sonra 1948'de Ormond bildirmiştir. İdiyopatik formuna Ormond hastalığı da denilmektedir. Cerrahi tedavi olarak üreterolizis ve intraperitonealizasyon uygulanmaktadır. Son yıllarda RPF tedavisinde medikal olarak steroid, tamoksifen ve immünosüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Bu çalışmada retroperitoneal fibrozis (RPF) nedeniyle, cerrahi ve medikal tedavi uygulanan hastaların sonuçları karşılaştırılarak değerlendirildi.

Haziran 1987 ile Şubat 2002 tarihleri arasında idiyopatik RPF tanısı ile tedavi edilen 28 olgunun böbrek fonksiyon ve hastalığın seyri ile ilgili verileri geriye dönük gözden geçirildi. Cerrahi tedavi uygulanan 16 hasta, medikal tedavi uygulanan 12 hastanın verileri mevcut idi. Tanı bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya İVP ve eritrosit sedimantasyon hızında (ESH) artış ile kondu. Cerrahi tedavi olarak üreterolizis ve intraperitonealizasyon uygulandı. Medikal tedavi olarak hastaların tümüne geçici üreter diversiyon (JJ kateter/ nefrostomi) ve tamoksifen (20mg/gün), 8 olguda ise ilave steroid (metil-prednizolon 32mg/gün) verildi.

Dergiye Geliş Tarihi: 26.08.2003

Yayına Kabul Tarihi: 10.03.2004 (Düzeltilmiş hali ile)

Cerrahi tedavi uygulanan hastalardan 13'ünde böbrek fonksiyonları korunurken 3 hastada ameliyat sonrası 2-5 yıllar da böbrek fonksiyonlarında bozulma saptandı. Bu hastalardan biri diyaliz programına bağlandı, diğer 2 vaka da 6 hafta steroid kullanılması sonrası böbrek fonksiyonları stabilleşti. Medikal tedavi grubunda BT'de kitlenin regresyon saptanması sonrası tedavi sonlandırıldı. Başlangıçta hastalık kontrol altına alınana kadar, medikal tedavi gören hastalar 3'er aylık dönemlerle takip edildiler. BT'de retroperitoneal kitlenin gerilemesiyle tedavi kesildi. Medikal tedavi süresi ortalama 5,6 ay idi ve yanıtı göre süre 3 ile 13 ay arasında değişti. Tüm hastalarda ilk dönemde hastalığın progresyonu engellendi. İki hastada 7.ve 10. aylarda hastalık progresyon gösterdi, bu hastalara tedaviye steroid eklenmesi sonrası birinde sonuç alınamadı ve cerrahi tedavi uygulandı; diğer hastada ise 6 haftalık steroid uygulanması sonrası hastalık stabilleşti.

Bizim serimizdeki medikal tedavi uygulanan hastaların takip süresi cerrahi tedavi grubuna göre kısa olmakla beraber, medikal tedavinin kolay uygulanabilir, az yan etkileri olduğundan ve böbrek fonksiyonlarını korunabildiğinden, hastalara cerrahi tedavi önerilmeden önce medikal tedavinin denenmesinin uygun olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Retroperitoneal fibrozis, tamoksifen, steroid, cerrahi tedavi, medikal tedavi

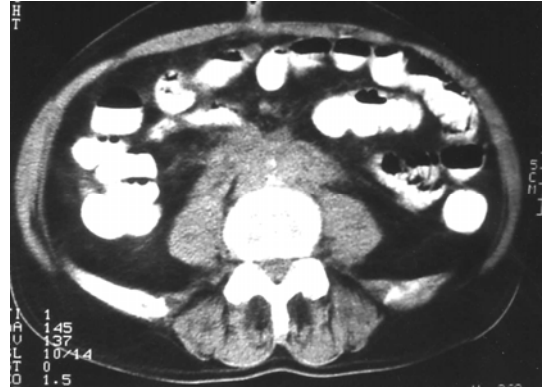
GİRİŞ

Retroperitoneal fibrozis (RPF), sıklıkla üreterlerde obstrüksiyona neden olan, retroperitoneal bölgede fibrozis ile karakterize bir hastalıktır. İlk defa 1905'te Albarran tarafından tanımlanmıştır, daha sonra klinik önemi 1948'de Ormond tarafından bildirilmiş ve idiyopatik formu Ormond hastalığı olarak literatüre geçmiştir^{1,2}. Üreterolizis ve üreterlerin çıplak veya omentum ile sınırlanarak periton içine alınması cerrahi tedaviyi oluştururken, son yıllarda medikal tedavi olarak steroidler, tamoksifen ve immün baskılayıcılar kullanımı bildirilmektedir³⁻⁵.

Bu retrospektif çalışmada kliniğimizdeki medikal ve cerrahi tedavi uygulanan idiyopatik RPF'li olguların uzun dönem sonuçları değerlendirilerek ilgili literatürler eşliğinde tartışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kasım 1987 ile Şubat 2002 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran ve kayıtları olan, idiyopatik RPF tanısı ile tedavi edilen 28 olgu (5 kadın, 23 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Vakaların dosyalarındaki yaş dağılımı, yakınmaları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçümü, serum üre ve kreatinin değerleri, arşivde bulunabilen radyolojik tetkikleri ürografi (İVP) ve bilgisayarlı tomografi (BT) incelendi. İdiyopatik RPF tanısı etiyolojik bir nedeni olmayan hastalarda, artmış ESH ve radyolojik kriterlerden birinin uyması ile konuldu. RPF için radyolojik tanı kriteri: İVP'de üreter üçte bir orta segmentte daralma, üreterlerin mediale çekilmesi ve bu segmentin proksimalinde dilatasyon (hidroüretero-nefroz), veya BT'de ise periüretral yumuşak dokü kitlesinde artış olarak kabul edildi (Resim 1).



Resim 1. Retroperitoneal fibrozisdeki kitlenin BT görüntüsü

Cerrahi işlem olarak (üreterolizis+bilateral intraperitonealizasyon) yöntemi uygulandı. Cerrahi uygulanan grupta nüks (böbrek fonksiyonlarında bozulmanın artması) gelişen iki hasta dışında daha sonra ek medikal tedavi (steroid) verilmedi. Cerrahi tedavi uygulanan hastalar yıllık aralar ile ESH, serum üre ve kreatinin değerleri, ve BT ve/veya İVP ile üst üriner sistem değerlendirildi.

Kliniğimizde 1998 yılından sonra uygulanmaya başlanan medikal tedavi olgularının tümüne başlangıç tedavisi olarak geçici üriner diversiyon uygulandı (Perkütan nefrostomi veya JJ kateter). Medikal tedavi olarak hastaların tümüne tamoksifen (20mg/gün) başlandı. Sekiz olguda ilave olarak steroid (metil-prednizolon 32 mg/gün) verildi. Hastalarda 6 hafta sonra steroid azaltılarak kesildi ve yalnız tamoksifen ile tedaviye devam edildi. Medikal tedaviye ve geçici diversiyona ESH düşme ve BT'de periüretral kitlenin azalmasıyla son verildi. Medikal tedavi gören olgular 3'er aylık aralar ile takibe çağrılmışlardı. Takip kriterleri olarak dosyadaki ESH, se-

rum üre ve kreatinin değerleri, BT ile periüretal yumuşak dokudaki değişiklik değerlendirildi.

Bulgular ortalama artı eksi ve ortalamanın standart hatası şeklinde gösterildi ve istatistiksel karşılaştırmalar Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi ile yapıldı.

BULGULAR

Yirmi sekiz hastanın 16'sına cerrahi işlem, 8 tanesine tamoksifen+steroid ve 4 tanesine yalnız tamoksifen uygulanmıştı. Ortalama takip süresi cerrahi tedavi uygulanan grupta 81,8 (37-130) ay, medikal tedavi uygulanan grupta ise 13,8 (6 -52) ay idi. Yaş dağılımı cerrahi tedavi uygulanan grupta 52,3 (35-70), medikal tedavi uygulanan grupta ise 54,8 (42-68) yıl olarak saptandı. Olguların yakınmaları ve fizik inceleme sonuçları tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre karın, kasık ve sırt ağrısı en sık karşılaşılan semptomlardı.

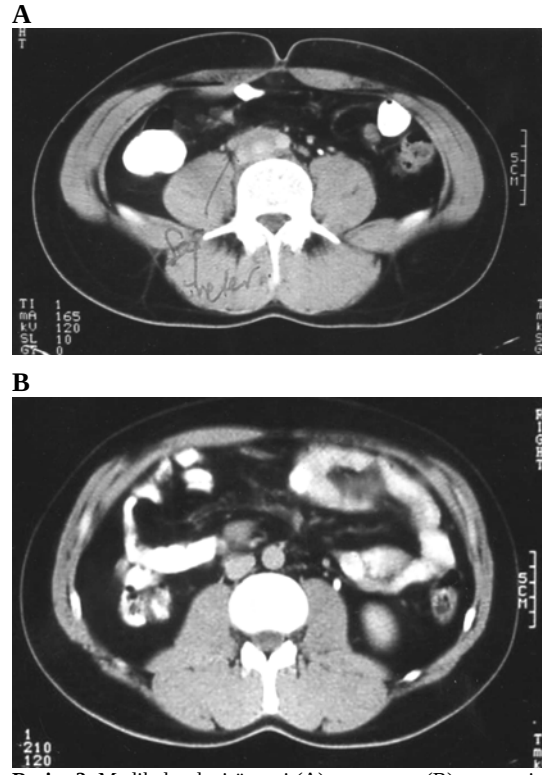
Karın ağrısı	20
Yan ağrısı	6
Anüri	2
Retrograd Ejakülasyon	1
Kasık ağrısı	7

Tablo 1. Hastaların klinik bulguları

Cerrahi ve medikal tedavi uygulanan hastaların ESH, üre, kreatinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri tablo 2'de verilmiştir. Hastaların tümünde tedavi sonrası ESH, üre, kreatinin değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Cerrahi tedavi uygulanan hastaların tutulan üriner sistem tarafı açısından değerlendirildiğinde 12 olguda her iki taraf, 3 olguda sol taraf ve 1 olguda sağ taraf etkilenmişti. Medikal tedavi grubunda ise 6 hastada her iki taraf, 4 hastada sağ taraf ve 2 hastada sol taraf etkilenmişti. Yirmi sekiz hasta radyolojik olarak kit-

le lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde, fibrozis 18 hastada (%65) retroperitona, 7 hastada (%25) retroperiton ve iliyak bölgeye ve 3 hastada (% 10) yalnızca iliyak bölgeye sınırlıydı.

Komplikasyon gelişimi cerrahi grupta 4 vaka görüldü (1 akut batın tablosu, 1 derin ven trombozu, 1 hidrosel ve 1 yaradan üriner fistül). İzlem sırasında 2 hasta başka nedenlerle ölmüştü (trafik kazası, miyokard enfarktüsü). Medikal tedavi grubunda (steroid kullanan) ise iki hastada gastro-intestinal rahatsızlık gelişmesi dışında yan etki görülmüdü.



Resim 2. Medikal tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) retroperitoneal fibrozisli hastanın BT görüntüsü

	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası		
	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	ESH (mm/sa)	Üre (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	ESH (mm/sa)
Cerrahi	108.7±75.9 (23-291)	2.81±1.57 (1.7-6.8)	86.1±31.1 (40-130)	57±41.4 (24-156)	2.36±2.1 (0.9-6.5)	52.4±20.3 (30-110)
Medikal	82.8±86 (22-330)	2.3±2.07 (0.8-7.5)	79.5±34.9 (16-125)	35±8.2 (21-42)	1.12±0.21 (0.8-1.5)	23.6±12.3 (10-70)

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler

İzlem sırasındaki böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde, cerrahi tedavi uygulanan 3 hastanın ikisinde ameliyat sonrası 2. yılda, birinde ise 5. yılda böbrek fonksiyonlarında bozulma (üre ve kreatinin değerlerinde yükselme) saptandı. Bu hastalardan 5. yılda böbrek fonksiyonları bozulan hasta steroid tedavisine yanıt vermemiş ve diyaliz programına alınmıştı. Diğer 2 hasta steroid başladıktan sonra ESH düşmesi ile böbrek fonksiyonları stabilleşti. Medikal tedavi uygulanan 12 hastanın 3-12 aylarında yapılan BT incelemelerinde kitle boyutlarında belirgin azalma saptandı (Resim 2). Medikal tedavi kitlede gerileme ve böbrek fonksiyonlarında düzelme durumuna göre 3-13 ay (ortalama 5,6 ay) arasında kullanıldı. Steroid ve tamoksifen tedavisindeki bir olguda tedavinin 10. ayında (steroid kesildikten 8,5 ay sonra) sedimantasyon hızında ve kitle boyutunda artış saptandı. Yalnız tamoksifen tedavisinin devam ettiği hastalardan birinde ise 7. aydan sonra kitle boyutunda ve sedimantasyon hızında artış olduğu saptandı. Nüks olarak değerlendirilen bu iki hastaya da steroid tedavisi başlandı; bu hastalardan 1 tanesine 3 ay sonra ESH hala yüksek kalması ve BT de kitlenin devam etmesi üzerine cerrahi tedavi uygulandı, diğer hastada ise 6 haftalık steroid tedavisi sonrası bulgular geriledi.

TARTIŞMA

Retroperitoneal fibrozis, aort bifürkasyonu altında sakral promontoryumun hemen üstünde inflamasyon ile başlayan fibrotik doku artışı ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır⁶. Genellikle renal hiluslar ile sakral promontoryum arasında kalan retroperitoneal bölgedeki üreterler, aort, vena kava, ana iliyak arter ve venler ile lenfatiklerin çevresini sararak obstrüksiyona yol açmaktadır. Retroperitondan alınan biyopsi materyallerinde kollajen doku dansitesindeki artış dikkati çekmiştir. Bu doku keloid skar dokusu ile karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde aralarındaki benzerlik, olayın etiyolojisinde kollajen doku hastalığı olduğu şüphesini ortaya çıkarmıştır⁷. Diğer taraftan, mikroskobik incelemelerde arteriyolit tablosunun belirlenmesi RPF'nin inflamatuvar orijinli olabileceği görüşünü doğurmuştur⁸. Deneyisel çalışmalarda, gelişen fibrozisin özellikle peri-üreterik lenfatiklerde yoğun oluşunun belirlenmesi etiyolojide alt üriner sistem lenfatikleri ile

ürettere yayılabilecek infeksiyöz bir olayın varlığını düşündürmüştür. Özellikle reyonel ileit, ülseratif kolit ve divertikülit ile birlikteliği bu görüşü desteklemektedir⁹. Vest ve Bareleave, akut yada kronik üriner infeksiyonu olan dört olguda üreter duvarında kalınlaşma, inflamasyon ve obstrüksiyonu göstermiştir⁷. Benzer klinik ve patolojik tablonun travma sonrası olgularda ortaya çıkışı bu hastalığın travma sonrası oluşan hematoma organizasyonu ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür⁸. Retroperitoneal fibrozis etiyolojisinde rol aldığı düşünülen diğer faktörler neoplastik hastalıklar, radyasyon tedavisi, geçirilmiş retroperitoneal ve pelvik cerrahiler ve metiserjid tedavisidir^{10,11}. Tüm bu etkenlerin dışında hiçbir faktör saptanmadığında idiyopatik RPF'den bahsedilmektedir. Hastalık genellikle 50-60 yaşlarındaki erkeklerde görülmektedir. Literatürde erkek kadın oranı 2:1-3:1 olarak bildirilmektedir. Bizim serimizde ise 4,6:1 oranındadır¹².

Hastalığı atipik semptomlar nedeniyle tanı genellikle geç konulmaktadır. Hastalığın ilk semptomlarının başlayışı ile ilk doktora başvuru arasındaki zaman ortalama 4 ay civarında olmaktadır^{8,9,13}. Hastalık genellikle iki evreli olarak oluşmaktadır. Erken evrede hastalığın direkt kendisine ait nonspesifik bulgular halsizlik, kilo kaybı ve bazen de hafif bir ateş olmakta ve kronik inflamatuvar bir olayın görüntüsünü vermektedir. İlerlemiş evrede ise obstrüktif üropati ve böbrek yetmezliği bulguları oluşmaktadır¹³. Tanı için fizik inceleme genellikle yetersizdir. Laboratuvar bulguları nonspesifik olmakla birlikte eritrosit sedimantasyon hızı genellikle yüksek olmaktadır. Olgularımızda ortalama sedimantasyon hızı 85 mm/sa (16-130 mm/sa) idi. İntravenöz ürografi erken evrede çoğu zaman tanı koydurucudur. Karakteristik olarak üreterler de özellikle orta 1/3 kısımda olmak üzere mediale çekilme izlenir (Resim 3). Ancak bu bulgu tek başına anlamlı olmayabilir. Normal ürografi olan hastaların % 20'sinde üreterlerde mediale çekilme görülmektedir¹³. Retroperitonda yer işgal eden lezyonlar üreteri laterale itebilir. Bilgisayarlı tomografi özellikle fibroz plakların gösterilmesi ve tedaviye yanıtı takip açısından önemlidir.

RPF'in ciddi ve sık rastlanan komplikasyonu üreteral obstrüksiyona bağlı ve genellikle iki taraflı gelişen renal yetersizliktir¹⁴. Olgularımızın

18'inde her iki böbrekte etkilenmişti ve olgularımızda sol böbrekteki bozulmanın sağ böbreğe göre daha fazla olduğu görüldü.



Resim 3. Nefrostomili hastada retroperitoneal fibrozisin neden olduğu üreteral medial çekilme

İlk kez 1905 yılında Albarran tarafından yapılan üreterolizis bugün de RPF'in başlıca cerrahi tedavisi olarak kabul edilmektedir¹⁵. Cerrahi tedavide üreterolizise ilave olarak yeniden obstrüksiyon gelişmemesi için her iki üreter omentum ile sarılarak periton içine alınmalıdır¹⁶. Ayrıca operasyon sırasında histopatolojik değerlendirme hem tanı hem de tümöral olayı ekarte etmek için yapılmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanan olgularımızda üreterolizis yapıldıktan sonra her iki üreter omentum ile sarılarak periton içine alınmıştı.

Cerrahi tedavinin morbidite oranı %40 ile %60, mortalitesi ise %7 ile %9 arasında bildirilmektedir¹⁷. En sık karşılaşılan komplikasyonların derin ven trombozu, tromboemboli, hipertansiyon ve üriner fistül olduğu bildirilmiştir¹⁸. Bizim olgularımızda ise bir vakada akut batın, bir vakada derin ven trombozu, bir vakada hidrosel ve bir vakada da yara yerinden üriner fistül geliştiği belirlendi. Cerrahi tedavi ile üreteral obstrüksiyon

giderildiği halde inflamasyon ve fibrozisin ilerlemesi durdurulamamakta ve %22 oranında periton içine alınmış üreterlerde yeniden obstrüksiyon gelişebilmektedir. Bunun nedeni fibrozisin üreter duvarını invaze etmesine veya üreter çevresinde yeniden fibrozis gelişmesine bağlanmıştır¹⁹. Tedavi sonrası üreteral obstrüksiyonun yeniden ortaya çıkışı (nüks) üç ay ile dokuz yıl arasında değişebildiği bildirilmektedir²⁰. Cerrahi tedavi uyguladığımız olgularımızdan üçünde ameliyat sonrası ikinci yıldan sonra gelişen böbrek fonksiyonlarındaki bozulma, üreter çevresinde yeniden gelişen fibroze bağlı olduğu düşünülmüştür.

RPF'nin medikal tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen kortikosteroidler ilk kez 1958 yılında Ross ve Tinckler tarafından RPF tedavisinde uygulanmıştır¹⁴. Steroidler antiinflamatuvar etkileri, fibrotik doku matürasyonunu inhibe etmeleri ve son yıllarda RPF'nin etiyolojisinde rolü gösterilen immüniteyi baskılamaları nedeniyle RPF tedavisinde kullanılmaktadır²¹. Higgins ve arkadaşları, 18 yıl içinde steroid ile tedavi ettikleri idiyopatik RPF'li 17 olgunun 13'ünde başarılı sonuç almışlar, obstrüksiyonun yedi veya onuncu günde düzeldiğini bildirmişlerdir²². Dozajda kesin bir birlik olmasa da, ampirik olarak 20-45 mg/gün prednizolon 6 hafta verilmesi önerilmektedir^{15,21-23}. Steroid tedavisinin en önemli dezavantajları, dispeptik yakınmalar, spontan kemik kırıkları, sıvı elektrolit dengesizliği, obezite, aseptik femur başı nekrozu gibi yan etkilerdir. Steroid alan olgularımızdan iki hastada dispeptik yakınmalar dışında yan etki gelişmedi. Steroid tedavisinin yan etkileri doz ayarlaması yapılarak azaltılabilir. Medikal tedavilerin dezavantajı tedavi öncesinde histopatolojik incelemenin yapılamamış olmasıdır. RPF'li olgularda %7-9 oranında retroperitoneal malinitesi saptanabileceği bildirilmektedir²⁴. Bu nedenle medikal tedaviden önce rutin eksplorasyon veya US veya BT kılavuzluğunda iğne biyopsisi önerilmektedir²⁵. Ancak, rutin eksplorasyonda bile benin fibrozisin malinansiyi maskeleydiği ve frozen incelemelerde yanılma payının yüksek olduğu bilinmektedir²⁶. Dolayısıyla öykü ve radyolojik olarak benin RPF düşünülen olgulara bizim serimizde de yapıldığı gibi biyopsisiz medikal tedavi uygulanabilir^{27,28}.

Bir anti östrojen olan tamoksifenin fibrotik tümörlerde başarılı kullanımı ile ilgili ilk çalışma 1985 yılında Kinzbrunner ve ark. tarafından bildirilmiştir²⁹. Retroperitoneal fibrozis tedavisinde kullanımı ile ilgili ilk çalışma ise 1991 yılında Clark ve ark. tarafından bildirilmiştir³⁰. Mc Adam ve Goligher retroperitoneal fibrozisin çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda ve hamilelerde yüksek oranda görüldüğü için bu hastalığın östrojen ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir³¹. Lipschutz ve ark. deney hayvanlarının karın duvarına yüksek doz östrojen enjeksiyonu ile fibrozis oluşturmuşlar ve fibröz doku içerisine anti östrojenik etkisi olan 5-alfa fluoro progesteron vererek fibrozis oluşumunun engellendiğini göstermişlerdir³². Bunların tersi olan bulgu ise, retroperitoneal fibrozisin erkeklerde daha sık görülmesi de etiyolojide östrojenin rol oynamayabileceğini düşündürmektedir³³. Tamoksifenin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hücre proliferasyonunda önemli rol oynayan protein kinaz C enzimini inhibe etmek suretiyle veya TGF- β ile etki gösterdiğini bildirilmiştir^{34,35}. Tamoksifen RPF olgularında 20-40 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir³⁶. Devevey ve ark idiopatik RPF nedeniyle tamoksifen uyguladıkları 6 hastanın tamamında kitlerde regresyon ve böbrek fonksiyonlarında düzelme saptadıklarını ve tedavi sonlandırıldıktan 11 ay sonraki kontrolde de hastaların hiçbirinde nüks gelişmediğini bildirmişlerdir³⁷. Tamoksifenin retroperitoneal fibroziste kullanılması literatürde çoğunlukla olgu sunumları ile sınırlı olduğundan, uygulama süresi ile ilgili net bir bilgi olmamakla birlikte 3-15 ay arasında uygulanan çalışmalar mevcuttur³⁶⁻⁴⁰. Biz de olgularımızda 20 mg/gün dozunda ve verilen yanıtı göre 3-13 ay arasında ortalama 5,6 ay uyguladık. Tedavi sırasında görülebilecek olan nötropeni, hepatit, troboembolik olaylar gibi yan etkiler olgularımızın hiçbirisinde görülmedi. Tamoksifen uygulama kolaylığı ve yan etkilerinin düşüklüğü nedeniyle uzun süre kullanımda diğer ajanlara göre daha avantajlıdır³³.

Erken evre RPF'de üreteral mukoza ödemlidir, steroid tedavisi bu ödemin çözülmesinde etkili olabilir^{41,42}. Geç evre RPF'de ise kollajen fibrillerinden zengin kısmen avasküler ve asellüler fibrotik doku vardır. RPF'nin aktif kronik inflamasyondan fibroze doğru ilerlemesi seri biyopsilerle gösterilmiştir⁴¹. Steroidler akut infla-

matuar hücreler üzerine etki gösterirken, matur fibroz dokuyu etkilememektedir²¹. Tamoksifen ise matur fibröz doku üzerine de etkilidir. Bu yüzden steroid ile tamoksifenin kombine kullanımı bu iki ilacın tek başına kullanımından daha etkili olabilir⁴³. Fibrotik hastalıkta (servisit ve mediastenit) steroid ve tamoksifen kombinasyonu ile ilgili ilk başarılı çalışma Savelli ve ark tarafından bildirilmiştir⁴⁴. Literatürde tamoksifen ve steroidin kombine olarak kullanılması olgu sunumlarıyla sınırlı olduğundan uygulama kriteri uygulama süresi ve dozu ilgili net bir bilgi yoktur^{43,45,46}. Çalışmamızda sekiz olguda kombinasyon tedavisi uygulanmıştı ve bu olguların semptomlarında düzelme sağlanmıştı. RPF'nin 9 yıla kadar dönemde nüks olasılığı bildirildiğinden tüm hastalar uzun süre izlenmelidir¹⁸.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar göstermektedir ki, RPF inflamasyon ve fibrozis ile karakterize, sıklıkla böbrek yetmezliğine yol açan, nüks gösterebilen bir hastalıktır. Semptom ve bulgularının özgül olmayışı tanıda gecikmeye, dolayısıyla böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilmektedir. Tedavi planlanırken başlangıçta üreter diversiyonla birlikte (JJ kateter veya perkütan nefrostomi) medikal tedavinin denemesi, ancak yanıt alınamayan veya tedavinin devam ettirilemediği durumlarda cerrahi tedavi tercih edilmesi şeklinde ki yaklaşımın doğru olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- **Albarran J:** Retention renale par periureterite: Liberation externe uretere. Ass Fr Urol. 9: 511, 1905.
- 2- **Ormond JK:** Bilateral ureteral obstruction due to development and compression by an inflammatory retroperitoneal process. J Urol. 59: 1072, 1948.
- 3- **McDougal WS, Macdonnell RC Jr:** Treatment of retroperitoneal fibrosis by immunosuppression. J Urol. 145: 112, 1991.
- 4- **Carini M, Selli C, Rizzo M, et al:** Surgical treatment of retroperitoneal fibrosis with omentoplasty. Surgery. 91: 137, 1982.
- 5- **Frankart L, Lorge F, Donckier L:** Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis. Postgrad Med J. 73 (8): 653-4, 1997.
- 6- **Lepor H, Walsh PC:** Idiopathic retroperitoneal fibrosis. J Urol. 122: 4-10, 1979.
- 7- **Ormond JK:** Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A discussion of the aetiology. J urol. 94: 385, 1965.

- 8- **Ewell GH, Bruskewitz HW:** Retroperitoneal fibrosis. *Urol Cutan Rev.* 56: 3-7, 1952.
- 9- **Ross CJ, Goldsmith HJ:** The combined surgical and medical treatment of retroperitoneal fibrosis. *Br J Surg.* 58: 422, 1972.
- 10- **Vest SA, Bareleave B:** Periarthritis plastica: A report of four cases. *J Urol.* 70: 38, 1958.
- 11- **Graham JB, Abad RS:** Ureteral obstruction due to radiation. *Am J Obstet Gynecol.* 99: 409, 1967.
- 12- **McDougal W, Macdonell RC:** Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis by immunosuppression. *J Urol.* 145: 112-114, 1991.
- 13- **Persky L, Huus JC:** Atypical manifestations of retroperitoneal fibrosis. *J Urol.* 111: 311, 1974.
- 14- **Ross JC, Tinckler LF:** Renal failure due to periureteric fibrosis. *Br J Surg.* 46: 58, 1958.
- 15- **Cooksey G, Powell PH, Singh M, Yeates WK:** Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A long-term review after surgical treatment. *Br J Urol.* 54: 628, 1982.
- 16- **Tiptaft RC, Costello AJ, Paris AM, Blandy JP:** The long-term follow-up of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Br J Urol.* 54: 620-24, 1982.
- 17- **Elashry OM, Nakado SY, Wolf JS, et al:** Ureterolysis for extrinsic ureteral obstruction: A comparison of laparoscopic and open surgical techniques. *J Urol.* 156: 1303, 1996.
- 18- **Mundy JR, Kinder CH, Flannery JF, Joyce MRL:** Hypertension and thromboembolism in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Br J Urol.* 54: 625, 1982.
- 19- **Heller JE, Teggatz J:** Idiopathic retroperitoneal fibrosis infiltrating ureteral wall. *Urology.* 40: 277, 1992.
- 20- **Wagenknecht LV, Auvert J:** Symptoms and diagnosis of retroperitoneal fibrosis: Analysis of 31 cases. *Urol Int.* 26: 185, 1971.
- 21- **Mitchinson MJ, Withycombe JF, Jones RA:** Response of idiopathic retroperitoneal fibrosis to corticosteroids. *Br J Urol.* 43: 444, 1971.
- 22- **Higgins PM, Bennett-Jones DN, Naish PF, Aber GM:** Non-operative management of retroperitoneal fibrosis. *Br J Surg.* 75: 573, 1988.
- 23- **Thomas EM, Darracott V:** Steroids in the treatment of retroperitoneal fibrosis. *J Urol.* 121: 109-111, 1979.
- 24- **Koep L, Zuidema GD:** The clinical significance of retroperitoneal fibrosis and ergot derivatives. *J Urol.* 112: 30, 1974.
- 25- **Baker LR, Marllinson, WJ, Gregory MC, et al:** Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol.* 60: 497, 1987.
- 26- **Nitz GL, Hewitt CB, Straffon RA, et al:** Retroperitoneal malignancy masquerading as benign retroperitoneal fibrosis. *J Urol.* 103: 46, 1970.
- 27- **Fagan CJ, Larrieu AJ, Arnpardo EG:** Retroperitoneal fibrosis: Ultrasound and CT features *Am J Radiol.* 133: 239, 1981.
- 28- **Aşçı R, Sarıkaya Ş, Büyükalpelli R, Yılmaz AF, Yıldız S:** İdiyopatik retroperitoneal fibrozis; 9 olguluk deneyim: Üroloji Bülteni. 9: 101-106, 1998.
- 29- **Kinzbrunner B, Seymour R:** Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. *Cancer.* 52: 2201-2204, 1983.
- 30- **Clark CP, Vanderpool D, Preskitt JT:** The response of retroperitoneal fibrosis to tamoxifen. *Surgery.* 109: 502-506, 1991.
- 31- **McAdam WF, Goligher JC:** The occurrence of desmoids in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg.* 57: 618-631, 1970.
- 32- **Lipschutz A, Jadrijevic D, Girardi S, Bruzzone S, Mardones E:** Antifibromatogenic potency of 9-alfa fluoro derivate progestoreno. *Nature.* 178: 1396-1397, 1956.
- 33- **Ozener Ç, Kırış S, Lawrence R, İlker Y, Akoğlu E:** Potential beneficial effect of tamoxifen in retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 12: 2166-2168, 1997.
- 34- **Benson JR, Baum M:** Tamoxifen for retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 341: 836, 1993.
- 35- **Horgan K, Cooke E:** Inhibition of protein kinase C mediated signal transduction by tamoxifen: Importance for anti-tumor activity. *Biochem Pharmacol.* 35: 4463-4465, 1986.
- 36- **Bourouma R, Chevet D, Michel F, Cercueil JP:** Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with tamoxifen. *Nephrol Dial Transplant.* 12: 2407-2410, 1997.
- 37- **Devery JM, Michel F, Chevet D, Rife G, Arnould L:** Regression of retroperitoneal fibrosis treated by tamoxifen. *Prog Urol.* 6(4): 578-81, 1996.
- 38- **Puce R, Porcaro AB, Curti P, et al:** Treatment of retroperitoneal fibrosis with tamoxifen; Case report and review of literature. *Arch Esp Urol.* 53(2): 184-90, 2000.
- 39- **Owens LV, Cance WG, Huth JF:** Retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen. *Am Surg.* 61(9): 842-4, 1995.
- 40- **Tonietto G, Agresta F, Libera DD, Bittesini L:** Treatment idiopathic retroperitoneal fibrosis by tamoxifen. *Eur J Surg.* 163: 231, 1997.
- 41- **Mitchinson MJ:** The pathology of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Pathol.* 23: 681-89, 1970.
- 42- **Parums DV, Choudhury RP, Shields SA, Davies AH:** Characterization of inflammatory cells associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Br J Urol.* 67: 564, 1991.

- 43- **Allendorff J, Riegel W, Kohler H:** Regression of retroperitoneal fibrosis by combination therapy with tamoxifen and steroids. *Med Klin.* 92 (7): 439-43, 1997.
- 44- **Savelli BA, Parshley M, Morganroth ML:** Successful treatment of sclerosing cervicitis and fibrosing mediastinitis with tamoxifen. *Chest.* 111 (4): 1137-40, 1997.
- 45- **Zabkowski T, Zielinski H, Jahnz-Rozyk K, Menninger M, Gusbeth G:** Retroperitoneal fibrosis-own experience in combined treatment with corticosteroids and tamoxifen. *Pol Merkuriusz Lek.* 14(79): 47-9, 2003.
- 46- **Elinav H, Hershko A, Leibovitch G, Naparstek Y:** Retroperitoneal fibrosis clinical response to steroid treatment. *Harefuah.* 142(3): 166-9, 2003.