

Renovasküler Hipertansiyonun Non-İnvasif Tanısında Angiotensin Converting Enzyme (ACE) - İnhibitörlü Kinetik Böbrek Sintigrafisi

Dr. Tarık BAŞOĞLU, Dr. Fevziye CANBAZ, Dr. İrem BERNAY

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Renovasküler hipertansiyon (RVH) hastaları, hipertansif hasta popülasyonunda %0.5-%3'lük bir fraksiyonu oluşturmakta olup etiyolojik faktör olan renal arter stenozunun (RAS) kesin tanısı invazif bir yöntem olan selektif renal anjiyografi ile konulabilmektedir. Bu nedenle RAS olasılığının non-invazif tanı yöntemleri ile ekarte edilmesi hasta ve klinisyen açısından öncelik taşır. Günümüzde bu yöntemlerin en başarılı olanları Angiotensin Converting Enzym (ACE) inhibitörlü kinetik böbrek sintigrafisi (ACE-Kbs), Doppler sonografi ve Magnetik rezonans görüntülemidir. Yurdumuzda Nükleer tıp merkezlerinin sayısı henüz yeterli miktarda olmadığından, ACE-Kbs'nin RVH'nun non-invazif tanısındaki yeri henüz yaygın olarak bilinmemektedir. Bu makalede klinisyene ACE-Kbs nin fizyopatolojik prensibi ve hasta seçim kriterleri aktarılmış olup çalışmanın metodoloji, uygulama ve yorumu bu konuda yayınlanmış olan son konsensus raporu esas alınarak öz bir biçimde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Renovasküler hipertansiyon, renal arter stenozu, ACE-inhibitörlü böbrek sintigrafisi

- ✓ **Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Inhibitor Renography in the Non-Invasive Diagnosis of Renovascular Hypertension**

Patients with renal vascular hypertension (RVH) represent a fraction of % 0.5-%3 within the whole hypertensive patient population. The definitive diagnosis of renal artery stenosis (RAS) as the ethiological factor can only be established by the invasive selective renal angiography. Thus, ruling out RAS with non-invasive diagnostic methods is preferable for both the patient and the clinician. The role of Angiotensin Converting Enzym Renography (ACE-R) in the establishment of the diagnosis of RVH is commonly not well known in Turkey due to the limited number of Nuclear Medicine laboratories. In this article, we present the pathophysiological principle, patient selection criteria, methodology, application and interpretation for ACE-R based on the most recent Consensus report on this subject.

Key words: Renovascular hypertension, renal artery stenosis, ACE-inhibitor renography

Renal arter stenozu, seçilmemiş hipertansif hasta popülasyonunda etiyolojinin %0.5-%3'ünü oluşturmaktadır. Bu oran, refrakter hipertansiyon nedeni ile tetkike alınan seçilmiş hastalarda %15 ila %45'e yükselmektedir. Perkutan renal anjiyoplasti ve diğer cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, etiyolojisinde renal arter stenozu olan, tedavi edilebilir hipertansif hasta grubunu belirleyebilecek ni-

telikteki tarama testlerine olan ilgiyi arttırmaktadır. ACE-inhibitörlü kinetik böbrek sintigrafisinin RVH'nun tanısında duyarlılık ve özgüllüğü belirgin olarak artırıcı katkısı literatürde büyük ölçüde kabul görmektedir. Yapılan büyük ölçekli araştırmalarda bu çalışmanın tek başına duyarlılığı %83 ile %90 özgüllüğü ise %91 ile %100 arasında bulunmuştur⁽¹⁻⁴⁾.

ACE-inhibitörlü kinetik böbrek sintigrafisinin uygulanmasındaki amaç, iki noktada özetlenebilir:

1) Renal arter stenozununun bağlı olmayan hipertansiyonu ayırd ederek anjiyografi veya revaskülarizasyon endikasyonunu sınırlamak.

2) Renovasküler hipertansiyonlu ve revaskülarizasyondan yarar görebilecek hastaları belirlemek.

KİNETİK BÖBREK SİNTİGRAFİSİNİN TEMEL PRENSİBİ VE GLOMERÜLER FİLTASYON HIZININ SAPTANMASI

Konvansiyonel kinetik böbrek sintigrafisinde temel prensip, glomerüler veya tübüler yoldan kısa sürede böbreklerden atılan radyo-farmasötik moleküllerinin vücut içerisindeki kinetiğini gama-kamera aracılığı ile kompüterize-sinema modunda takip ederek her bir böbreğin kanlanma, konsantrasyon ve ekskresyon fonksiyonunu görüntülemek ve sayısal olarak değerlendirmektir. Sayısal olarak değerlendirmenin içerisinde renogram eğrilerinin hesaplanması, böbreklerin rölatif fonksiyon yüzdeleri ve her böbrek için ayrı olmak üzere glomerüler filtrasyon veya tübüler sekresyon hızı hesabı yer almaktadır. En yaygın kullanımı olan radyofarmasötikler glomerüler filtrasyon ile atılan Teknesyum-99m-DietilenTriamin PentaasetikAsit (Tc99m-DTPA) , tübüler sekresyon ile atılan İyot-123-OrtoİyodoHippuran (I-123-OIH) ve Teknesyum 99m-MercaptoAsetilTriglisin (Tc99m-MAG3)'dir.

Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) tayininde sabit infüzyon tekniği, feed-back kontrollü infüzyon tekniği veya tek enjeksiyon teknikleri kullanılabilir. Bu metodlar içinde tek enjeksiyon sonrası plazma örneği almadan sadece gama-kamera görüntü ve sayımları kullanılarak yapılan GFR tayinleri ACE-Kbs için en pratik olanlardır. Bu metodlarda enjeksiyondan sonra 1-3. dakikalarda mad-

denin böbreklerdeki birikim oranları kullanılır. Differansiyel (rölatif) fonksiyon aynı görüntülerden hesaplanır. Yaygın kullanılan gama kamera tekniklerinden birine örnek Bratt tarafından öne sürülen ve Gates tarafından geliştirilen methoddur. Bu metodun algoritması aşağıda verilmiştir:

$$\text{GFR (ml/dakika)} = \text{FBU [Tc99m-DTPA]} \times 9.81270 - 6.82519$$

FBU = Fraksiyonel Böbrek Uptake'i

$$\text{FBU} = \left[\frac{\text{(Böbrek Sayımı-zemin aktivite)} / (e^{-\lambda T}) / \text{Enjekte edilen doz}}{\text{}} \right] \times 100$$

$$\text{Sol böbrek için } y = 13.2 \text{ (boy/kilo)} + 0.7$$

$$\text{Sağ böbrek için } y = 13.3 \text{ (boy/kilo)} + 0.7$$

$$\mu = 0.153$$

Kamera ve bilgisayarın kalite kontrolü, dikkatli standart hazırlanması, enjeksiyonun tam olması, zamanında çekim ve titiz çalışmaya (ilgi alanı çizimi ve zemin aktivite çıkarılması), dikkat edildiği takdirde bu metod oldukça doğru sonuçlar verir⁽⁵⁾.

ACE - İNHİBİTÖRLÜ KİNETİK BÖBREK SİNTİGRAFİSİNİN FİZYO-PATOLOJİK PRENSİBİ

Renovasküler hipertansiyonda, RAS'u olan böbrekte stenozun distalindeki düşük perfüzyon basıncına sekonder olarak aynı böbreğin juksta-glomerüler aparatında renin salgılanmaktadır. Renin, anjiotensinogeni anjiotensin-I'e çevirir. Anjiotensin-I ise ACE tarafından Anjiotensin-II (A-II)'ye dönüştürülür. Juksta-glomerüler hücrelerde lokal olarak imal edilen A-II GFR'nın otoregülasyonunda önemli bir rol oynar. Renal arter stenozu distalindeki perfüzyon basıncının düşüşü ile oluşan A-II efferent arteriolde vazokonstriksiyona yol açar. Bunun sonucunda glomerüler kapiller membranda basınç gradienti yükselir ve GFR düşük perfüzyon basıncına rağmen normal düzeyde tutulur. ACE inhibitörleri A-II imalatını bloke ederler. Dolayısı ile ACE inhibisyonu A-II etkisi ile

oluşan vazokonstriksiyonu azaltır veya ortadan kaldırır. Glomerüler filtrasyon hızını sabit tutan transkapiller güçlerin azalması sonucu bozulan böbrek fonksiyonu kinetik böbrek sintigrafisi ile görüntülenip, sayısal olarak değerlendirilebilir. ACE inhibisyonu için oral yoldan Kaptopril veya intravenöz yoldan Enalaprilat kullanılır. Genelde değişikliği gösterebilmek için ACE inhibitörlü ve bazal olmak üzere iki sintigrafik çalışma yapılır (Şekil 1)^(6,7).

ENDİKASYONLAR

Çalışmanın mali açıdan gerekliliği ve de duyarlılığının korunması göz önüne alınarak teste tabi tutulacak hastaların belli kriterlere göre seçilmesi gerekir. Öncelikle orta-yüksek derecede RVH riski taşıyan hastalar tetkike alınmalıdır. Bu risk grubunun tanımı aşağıdaki şekildedir⁽⁸⁾:

- 1-Kısa sürede gelişen ve ağır seyreden hipertansiyon (DKB>120 mm Hg)
- 2-İlaç tedavisine dirençli hipertansiyon
- 3-Hipertansiyon ve abdominal üfürüm
- 4-Nedeni açıklanamayan üremi
- 5-ACE-İnhibitörü tedavisi altında bozulan böbrek fonksiyonu
- 6-Sol ventrikül hipertrofisi veya Grade 3-4 hipertansif retinopati gibi end-organ hasarları
- 7-Hipertansiyon ve yaygın vasküler oklüzif hastalık
- 8-Otuz yaşın altı veya 55 yaşın üstünde ortaya çıkan hipertansiyon.

HASTA HAZIRLAMA VE TEKNİK

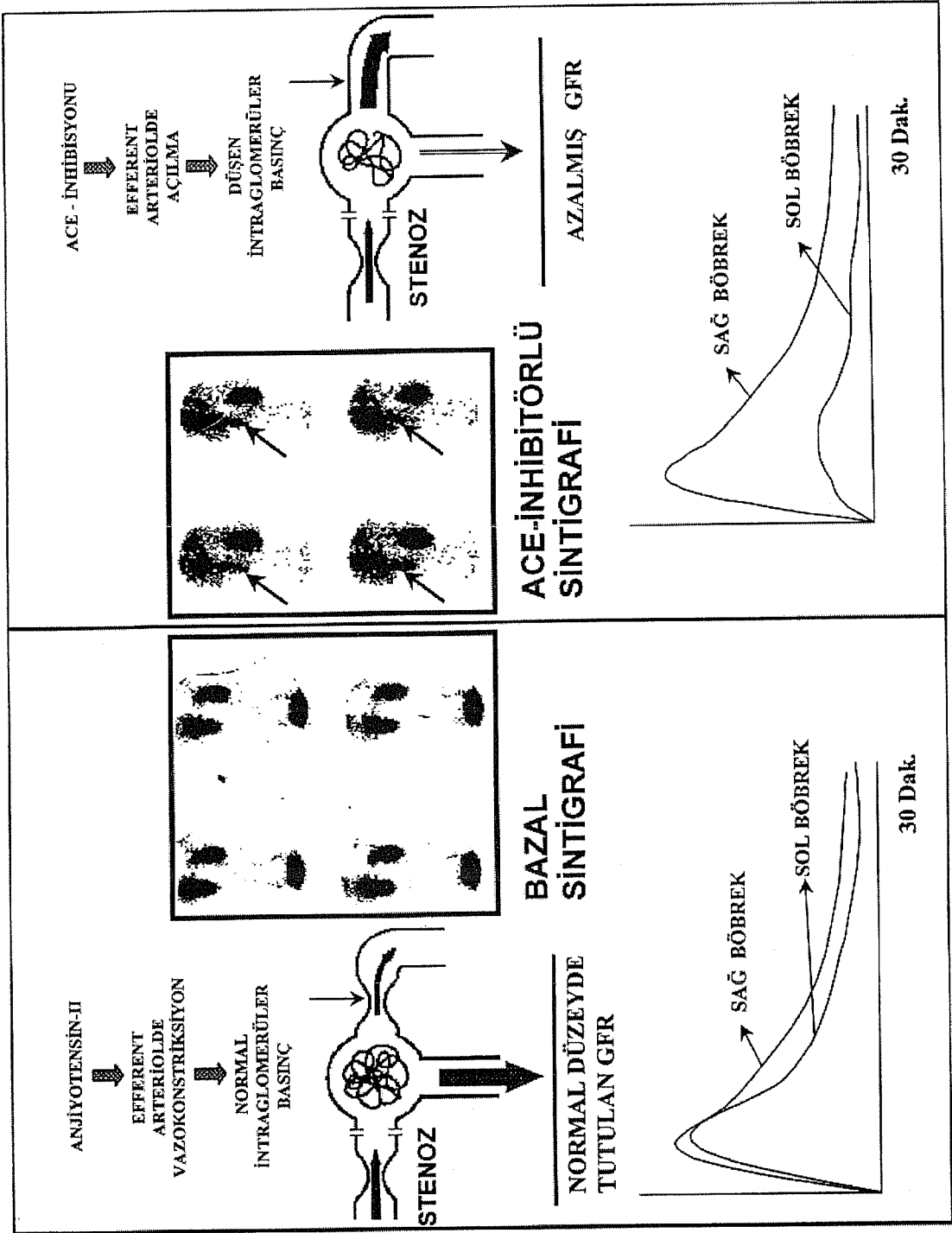
Çalışma Kaptopril ile yapılacak ise hasta o gün sadece su içmeli ve katı besin maddesi almamalıdır. Enalaprilat çalışmasında hafif bir kahvaltı yapılabilir. Hasta servise geldiği anda iyi hidrate durumda olması çalışmanın doğruluğu açısından çok önemlidir. Her tip diuretiğin en az 1 gün önceden kesilmesi de

hidratasyonu korumanın yanısıra renogram eğrilerinin doğru değerlendirilebilmesi için gereklidir. Pratikte hastaya, çalışmadan 30 ila 60 dakika öncesinden başlanarak, 10 ml/kg olmak üzere su içirilir. Akut hipotansiyon riski nedeni ile hastanın tüm çalışma boyunca damar yolu açık tutulmalıdır. ACE-İnhibitörü tedavisi altında olan hastalarda bu çalışmanın duyarlılığının azalacağı düşünülmelidir. Kaptopril alan hastalarda çalışmadan 3 gün öncesinden, Lisinopril veya Enalapril alanlarda 5 gün öncesinden ilaç kesilmelidir^(9,10).

Kaptopril, sintigrafik çalışmadan 60 ila 90 dakika önce, 200 cc su ile 25-50 mg olarak oral yoldan verilir. Enalaprilat ise çalışmadan 10 dakika önce, total doz 2.5 mg ı geçmeyecek şekilde, 3-5 dakika içerisinde 40 µg/kg olarak intravenöz yoldan verilir⁽¹¹⁾.

Çalışma başlangıcında i.v. yoldan Furosemid verilmesi, 1996 yılında yayınlanan ACE-İnhibitörlü Renografi Konsensus Raporuna göre opsiyonel olarak kabul edilmektedir. Diuretik kullanımı, tübüler sekresyon yolu ile atılan I-123-OIH ve Tc99m-MAG3 ile yapılan sintigrafik çalışmalarda kortikal radyofarmasötik retansiyonunu belirginleştirmesi açısından bazı otörlerce önerilmektedir⁽⁴⁾. Furosemid, radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen önce 5 mg olarak i.v. yodan verilir. Hasta çalışma süresince 30 dakika, hareketsiz olarak yatmak zorunda olduğundan, inkontinans veya idrar tutmakta güçlük çeken hastalarda önceden mesane kateteri yerleştirmek büyük kolaylık sağlar.

Tc99m-DTPA, I-123-OIH veya Tc99m-MAG3 i.v. yoldan verildikten sonra, hasta yatar pozisyonda olmak üzere, gama kamera aracılığı ile 30 dakika boyunca sekansiyel sintigrafik görüntüler alınarak dijitalize edilir. Bilgisayar ortamında her bir böbreğin renogram eğrileri çizilerek kanlanma, konstrasasyon ve ekskresyon fonksiyonu sap-



Şekil 1. ACE-inhibitörlü kinetik böbrek sintigrafisinin fizyopatolojik prensibi: Sol böbreğinde %50'nin üzerinde stenoz olan RVH'lu bir hastada yapılan Tc99m-DTPA ve Captopril+Tc99m-DTPA çalışmalarının illüstratif açıklaması.

tanır. Maksimum konsantrasyon pik süreleri, boşalma yarı süreleri, rölatif fonksiyon yüzdeleri ve her böbrek için ayrı ayrı olmak üzere glomerüler filtrasyon hızı hesaplanabilir.

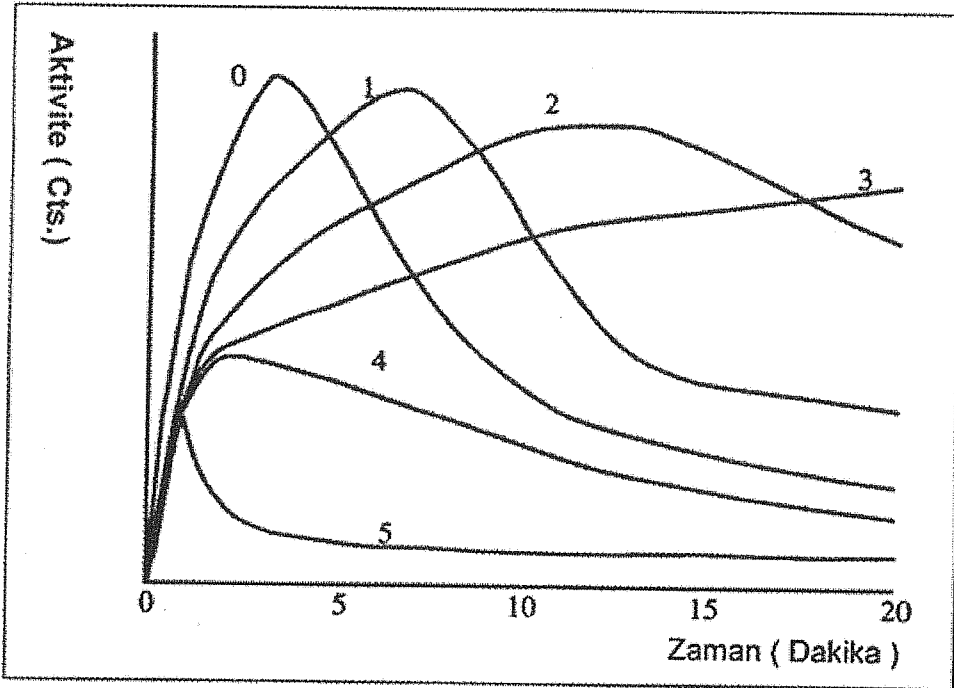
Genelde ACE-Kbs sonucu patolojik veya şüpheli olmadığı takdirde bazal sintigrafi uygulanmaz. Bu yaklaşım hem çalışmanın toplam maliyetinin düşürülmesi hem de hastaya daha az yük olması açısından benimsenmiştir. Şüpheli veya patolojik bir sonuç saptanması halinde çalışma tümüyle aynı protokole göre 4 ila 48 saat sonra ACE-inhibitörü verilmeden tekrarlanır.

SONUÇLARIN YORUMLANMASI

ACE-Inhibitörlü kinetik böbrek sintigrafisi sonuçları düşük, orta ve yüksek olasılıklı RVH olarak yorumlanır. Normal ve patolojik renogram eğrileri (Tc-99m-DTPA için) 5 tipde belirlenmiş olup Şekil 2'de verilmiştir^(2,4).

Normal sonuç veren bir ACE-Kbs çalışmasının sonucu düşük olasılıklı (<%10) RVH'dur. ACE inhibisyonu ile düzelen bazal anomalilerin (Tip 1-2) yanısıra ACE inhibisyonu ile değişmeyen ve %30'dan fazla Tip-1 bazal rölatif fonksiyonu olan böbreklerde de RVH olasılığı düşük kabul edilmektedir (<%10).

Orta olasılıklı RVH olarak yorumlanan sonuçları, bazal sintigrafide belirgin ünilateral böbrek fonksiyon bozukluğu olup ACE inhibisyonu ile değişme izlenmeyen çalışmalar oluşturmaktadır. Bu gruba küçük ve hipofonksiyonel bir böbreği olan üremik ve hipertansif hastalar da girmektedir. ACE inhibisyonu sonrası izlenebilen bilateral ve simetrik eğri değişiklikleri de orta olasılıklı RVH grubuna girerler. Ancak bu duruma neden olabilecek tuz kaybı, çalışma esnasında gelişen hipotansiyon, yetersiz hidrasyon ve mesane distansiyonu gibi yanıltıcı



Şekil 2. Renogram eğri tipleri⁽²⁾. Tip-0=normal; Tip-1=minimal anomali; Tip-2= ekskresyonda belirgin uzama+madde atılımı var; Tip-3=ekskresyonda belirgin uzama+madde atılımı yok (akümülasyon eğrisi); Tip-4=renal yetmezlik eğrisi+böbrek tutulumu var; Tip-5=renal yetmezlik eğrisi+böbrek tutulumu yok (kan eğrisi).

faktörler mutlaka ekarte edilmelidirler.

Yüksek olasılıklı RVH (>%90) tanısının konulabilmesi için, bazal çalışma ile karşılaştırıldığında, renogram eğrisinin ACE inhibisyonu sonrası belirgin derecede bozulması gerekmektedir.

Sintigrafide kullanılan radyofarmasötiklerin böbreklerden atılım mekanizmaları farklı olduğundan ACE inhibisyonu ile oluşan eğri değişiklikleri de farklı olmaktadır. Bu nedenle yorum yapılırken Tc99m-DTPA çalışmalarında rölatif veya absolut böbrek fonksiyon değişikliğinin hesaplanması, I-123-OIH ve Tc99m-MAG3 çalışmalarında ise 20. dakika kortikal retansiyon indeksindeki değişikliğin saptanması gerekmektedir.

Tc99m-DTPA sintigrafisinde oluşan %10 ve daha yüksek orandaki bir fonksiyon bozulması (örneğin %50/%50 → %60/%40) yüksek olasılıklı RVH olarak yorumlanmaktadır. %5-%9 arasındaki sonuçlar orta olasılıklı RVH grubuna girerler.

I-123-OIH ve Tc99m-MAG3 sintigrafisinde normal 20.dakika kortikal retansiyon indeksi %30 ve altındadır. %15 ve daha yüksek orandaki bir indeks artışı (örneğin %30 → %45) yüksek olasılıklı RVH olarak yorumlanmaktadır. %10-%15 arasındaki sonuçlar orta olasılıklı RVH grubunu girerler⁽⁴⁾.

Sonuç olarak ACE-Kbs hasta seçim kriterlerine titizlikle dikkat edildiği ve doğru uygulandığı takdirde yüksek özgüllükte bir tanı yöntemidir. Diğer non-invazif tanı yöntemleri ile birlikte selektif renal anjiyografi endikasyonunun konulmasında klinisyene büyük ölçüde yardımcı olur.

Geliş tarihi : 01.04.1998

Yayına kabul tarihi : 04.05.1998

Yazışma adresi:

Dr. Tarık BAŞOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Hillman BJ. Imaging advances in the diagnosis of renovascular hypertension. Am J Roentgenol 1989; 153: 5-14.
2. Fommei E, Ghione S, Hilson AJW, et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicenter study. Eur J Nucl Med 1993; 20: 625-644.
3. Sfakianakis GN, Bourgoignie JJ, Georgiou M, ve ark. Diagnosis of renovascular hypertension with ACE inhibition scintigraphy Radiology Clin North Am 1993; 31: 831-848.
4. Taylor A, Nally J, Aurell M, et al. Consensus Report on ACE Inhibitor Renography for Detecting Renovascular Hypertension. J Nucl Med 1996; 37: 1876-1882.
5. Gates GF. Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of Tc-99m-DTPA. Am J Roentgenol 1982; 138: 565-570
6. Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. Eur J Nucl Med 1993; 20: 625-644.
7. Wilcox CS. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. Kidney International 1993; 44: 1379-1390.
8. Blaufox MD, Middleton ML, Bongiovanni J ve ark. A cost analysis of the detection of renovascular hypertension. J Nucl Med 1996; 37: 171-177.
9. Visscher CA, de Zeeuw D, Huisman RM. Effect of chronic ACE inhibition on the diagnostic value of renography for renovascular hypertension: a preliminary report. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 263-265.
10. Setaro JF, Chen CC, Hoffer PB, et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis and prediction of improvement with revascularization. Am J Hypertens 1991; 4: 698-705.
11. Black HR, Bourgoignie JJ, Pickering T, et al. Report of the working party group for patient selection and preparation. Am J Hypertens 1991; 4: 745-456.