

Renovasküler Hipertansiyon Tanısında Kaptopril Renal Sintigrafisi

CAPTOPRIL SCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS
OF RENOVASCULAR HYPERTENSION

Uz.Dr.Kerim SÖNMEZOĞLU, Doç.Dr.Haluk B. SAYMAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD, İSTANBUL

ÖZET

Kaptopril böbrek sintigrafisinin (renografi) renovasküler hipertansiyonun ana nedeni olan revaskülarizasyon ile tedavi edilebilen hemodinamik olarak önemli renal arter darlığının tanısında güvenilir ve faydalı bir test olduğu gösterilmiştir.

Bu makalede, testin anlaşılması için gerekli olan renovasküler hipertansiyon fizyopatolojisine değinildikten sonra, özellikle son gelişmeler ve klinisyen için önemli noktalar foküslenerek metodolojik yönler kısaca anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Renovasküler hipertansiyon,
Renal arter darlığı,
Kaptopril böbrek sintigrafisi

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:58-67

SUMMARY

Captopril renal scintigraphy (renography) has been shown as a reliable and useful noninvasive test for the diagnosis of hemodynamically important renal arter stenosis, which is itself the main origin of renovascular hypertension curable by revascularization.

In this article, after addressing the pathophysiological considerations of renovascular hypertension that are necessary for understanding the test, the methodological aspects were briefly described, particularly focusing on the recent advances and the critical issues for clinicians.

Key Words: Renovascular hypertension,
Renal arter stenosis,
Captopril renal scintigraphy

Turk J Cardiol 1994, 7:58-67

Renovasküler hipertansiyon (RVHT), bir veya her iki renal arterin veya anadallarından birinin lümeninde kritik bir sınırın (%50) üstünde daralma olması sonucunda, renin-angiotensin sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak gelişen hipertansiyon türü olarak tanımlanır (1). Medikal tedavi ile çoğunlukla kontrol altına alınabilse bile, darlığın cerrahi müdahale veya anjiyoplasti ile düzeltilmesi (revaskülarizasyon) ile kesin olarak tedavi edilebilme şansı bulunması nedeniyle özel bir ilgi odağı oluşturur. Revaskülarizasyon, hastayı ömür boyu ilaç kullanımından kurtarabilmesi zamanla renal arterin tam tıkanabilmesiyle oluşabilecek böbrek kaybını engellemesi ve daha iyi prognozu olması nedeniyle arzu edilen tedavi şeklidir (2-4). Ancak revaskülarizasyon tedavilerinin riskleri yanında, renal arter darlığı (RAD)'nın düzeltilmesi ile her zaman RVHT'un tedavi edilemeyeceği ve ayrıca her RAD'nın RVHT'a neden olmadığı bilinmektedir (5,6). Otopsi ve arteriografik çalışmalarda normotansif hastalarda bile %30-50 oranında RAD (lümeninde % 25'den fazla daralma) bulunmuştur (7,8). Ayrıca, pek çok hastada anjiyografideki darlık derecesi ile revaskülarizasyon tedavisine cevap ve kaptopril renal sintigrafisi (KRS) sonuçları arasında zıtlıklar gösterilmiştir (9). Yani, anjiyografide hafif darlığı (%60) olmasına rağmen, KRS pozitif olan ve revaskülarizasyona iyi cevap veren hastalar olabildiği gibi, bunun tersine anjiyografik ciddi (%80) darlığa rağmen, KRS negatif olan ve revaskülarizasyona cevapsız kalan pek çok hasta olabilmektedir (18). Bunlardan dolayı, RVHT tanısında salt RAD'ni ortaya koyan metodlardan çok, lezyonların böbrekler üzerindeki hemodinamik etkilerini açığa çıkaran ve renin-angiotensin sisteminin aktivasyonunu gösteren KRS gibi testler önem kazanmaktadır. RVHT tanısında kullanılan yöntemler Tablo 1'de özetlenmiştir,

Geliş Tarihi: 22.03.1994

Kabul Tarihi: 24.03.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Kerim SÖNMEZOĞLU
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp ABD,
34303 Aksaray, İSTANBUL

RVHT'un hipertansiyonlulardaki genel insidansı ancak %0.5 iken, ciddi hipertansiyonlulardaki insidansı

Tablo 1. RVHT tanısında kullanılan testler

Yöntem	Duyarlılık	Özgüllük	Avantaj, dezavantaj ve başlıca özellikleri
a) RAD tespitine yönelik testler:			
Renal anjiyografi	Gold standart		RAD'ını, lezyon tipini ve lokalizasyonunu kesin ortaya koyar; Ancak darlığın fonksiyonel önemini gösteremez; invaziv ve pahalı bir işlem; Arteriofomi, kontrast madde (nefrotoksik) morbiditesi ve emboli riski var;
IA-DSA			Etkinliği konvansiyonel anjiyografiye yakın; İnvaziv ve pahalı bir işlem; Daha az kontrast madde ve küçük kateterlerin kullanılması nedeniyle nefrotoksik etki ve morbidite riski az.
IV-DSA	%88	%90	Daha az invaziv ve ucuzdur; Poliklinik şartlarında uygulanabilir; Ancak rezolusyonu düşüktür-distal ve branş lezyonlarını iyi gösteremez; %5 yanlış (+), %10 yanlış (-) sonuç; Hareket ve barsak gazlarından olumsuz etkilenir; Kontrast (nefrotoksik) miktarının fazla olması azotemik hastalarda kullanılmasını engeller.
Doppler ultrason	%83-90	%95-97	Noninvaziv yeni bir yöntem, tam oturmamış; Operatöre bağımlı; Obesite ve barsak gazlarında etkinliği az.
Manyetik	>%90*	>%90*	Noninvaziv ve henüz tam oturmamış bir yöntem; Distal lezyonlarda duyarlılığı azalıyor; iyi eğitilmiş operatör ve yorumlayıcı gerektirir; Darlığı olduğundan büyük gösterebilir ve darlığın fonksiyonel önemini belirlemez; Pahalı bir yöntemdir,
b) Renin bağımlılığını belirlemeye yönelik testler:			
PRA	%57	Ö66	Uygulanması kolay, ucuz ve noninvaziv; Yanlış (+) oranı yüksek (%30-50); Esansiyel hipertansiyonda ve diğer pekçok durumda (Skleroderma, diğer renal hast) da yükselebilir; Renal yetersizlikte ve bilateral RAD'nda hassasiyeti azalır; Tek taraflı-çift taraflı ayırımı yapamaz; Sodyum azlığı olanlarda uygulanmamalıdır;
Kaptopril PRA	%34-100	%72-95	Uygulanması kolay, ucuz ve noninvaziv; Renal yetersizlik olan hastalarda ve özellikle de bilateral RAD olanlarda etkinliği az; Uygulanabilmesi için bazı hazırlıklar gerekir (anti-hipertansiflerin kesilmesi, normal tuzlu diyet alınması gibi); Düşük sodyum diyeti alanlarda veya diüretik alanlarda yapılmamalıdır,
c) Renine bağımlı renal fonksiyon bozulmasını belirleyen ve lateralize eden testler:			
İntravenöz pyelografi	%75	%86	Yanlış (+) oranı % 10-12; Yanlış (-) oranı %24; Revaskülarizasyon sonrası iyileşmeyi tahmin etmedeki etkinliği düşük; Bilateral veya segmental RAD'da yanlış oranı yüksek; Kontrasta bağlı yan etkiler olabilir; Hastaya sintigrafiden daha yüksek doz verir.
RVR	%62-80	%60-100	Doğruluk oranı ve revaskülarizasyon sonrası iyileşmeyi tahmin değeri (%92) yüksek; invaziv ve pahalı bir işlem; Yanlış (-) sonuçlar verebilir; Diğer renal hipertansiyonlar yanlış (+) sonuçlara neden olur.
Kaptopril RVR	%64-100	%52-100	Duyarlılığı bir evvelki teste göre daha yüksek; Yanlış (-) sonuçları azaltır; ancak yanlış (+) sonuçları artırır; Karşılaştırmalı çalışmalarda etkinliği KRS ile eşdeğer veya daha düşük bulunmuş (Tablo 6).
Böbrek sintigrafisi	%74-86	%77-89	Noninvaziv ve uygulanması kolay bir yöntem; Fonksiyonel ve hemodinamik bilgi sağlar; Yanlış (+) oranı (%25) ve yanlış (-) oranı yüksek.
Kaptopril sintigrafisi	%80-95	%50-94	Noninvaziv, uygulanması kolay; Fonksiyonel ve hemodinamik önemi olan RAD'ını ortaya koymada etkin; Yanlış (+) sonuç verebilir; Renal yetersizlikli ve aort stenozlu hastalarda kullanılmaz; Yüksek renin seviyeli ve sodyum eksikliği olan hastalarda aşırı hipotansiyon oluşturabilir.

IA-DSA= intraarteryel dijital substraksiyon arteriografi, IV-DSA- intravenöz dijital substraksiyon arteriografi, PRA - plazma renin aktivite-sinin ölçümü, RVR= renal veninin düzeyi, *= kısıtlı sayıdaki çalışmaların sonuçları.

%45'lere kadar varabilmektedir (10-12). Ateroskleroz ve fibromusküler displazi en sık RAD nedenleridir (13). Ateroskleroz vakalarının yaklaşık 2/3'ünden sorumlu olup, 50 yaş üstünde ve erkeklerde sık görülür. Genellikle ana böbrek arterinin 1/3 proksimal kısmında lokalize olur. Fibromusküler displazi ise 40 yaşından gençlerde ve kadınlarda sıktır. RVHT'ların yaklaşık 1/3'ünden sorumlu olup, çoğunlukla ana böbrek arterinin 2/3 distal kısmında lokalize olur. Her iki neden de beyaz ırkta daha sıktır ve iki taraflı olarak oluşabilir. Daha nadir olarak renal arter embolisi, anevrizması, arteritis,

travma, radyasyon hasarı ve renal artere dıştan baskı yapan olaylar RVHT oluşturabilir (9,13).

RVHT fizyopatolojisi

RVHT'un fizyopatolojisi deneysel olarak RAD oluşturulmuş olan hayvan modellerinde detaylı olarak incelenmiştir (14-16).

Renal arter lümeninin kritik sınırın üstünde (%50) daralması ile o taraftaki iskemik böbrekte önemli hemodinamik ve hormonal olaylar meydana gelir, ilk olarak,

böbrek kan akımını korumaya yönelik olarak, darlığın distalinde otoregulator bir vazodilatasyon gelişir. Ancak, eğer stenoz ciddi ise kan akımı arttırılmaz ve bu nedenle distal renal arter basıncında ve renal perfüzyonda bir azalma meydana gelir. Renal perfüzyon başındaki azalma jukstaklomerüler aygıtlardan renin salınımını, renin de iskemik böbrekte anjiyotensin II (A-II) yapımını arttırır. Artmış A-II seviyeleri böbrekler açısından önem taşıyan başlıca üç etki oluşturur (17,18): a) Genel arterioller vazokonstriktör etkisi nedeniyle total periferik direnci yükselterek beyin, kalp ve kısmen de böbrek kan akımını korumaya çalışır, ancak bu arada sistemik hipertansiyona neden olur; b) Efferent glomerüler arteriollerde tercihli olarak daha bariz vazokonstriksiyon yaparak, RAD nedeniyle azalmış olan preglomerüler ve glomerüler kapiller perfüzyon basıncını yükselterek, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) normal seviyelerde kalmasını sağlamaya çalışır. Ciddi RAD'nda (>%90) ve renal parenkim hastalıklarının varlığında bu mekanizma tam etkili olarak çalışamayabilir; c) Aldosteron salınımını uyarır ve artan aldosteron da distal tüplerden tekrar sodyum geri emilimini artırır.

Sonuçta, RVHT nedeni olan ciddi RAD'nda, darlık tarafındaki böbrekte yavaşlamış boşaltım fonksiyonu beraberinde normal veya azalmış kan akımı ve GFR, karşı taraf normal böbrekte ise artmış boşaltım fonksiyonuyla birlikte normal veya artmış kan akımı ve GFR olur.

"Angiotensin-Converting enzim" Inhibitorien' (ACEI), renin-anjiyotensin sisteminin oluşturduğu kompensasyon mekanizmasını bozarak darlık olan böbrek ile diğer

böbrek arasındaki fonksiyon asimetrisini daha da belirgin hale getirebilirler (18). ACEI'nin iskemik böbrekteki kan akımına olan etkisi ise ortalama kan basıncı değişimine ve A-II'ye bağımlı efferent arterioller rezistans azalmasına bağımlı olarak değişkenlik gösterir (artabilir, azalabilir veya aynı kalabilir). Ancak, kan akımına etkisi ne olursa olsun, yine de A-II'nin GFR'yi koruyucu etkisi kalktığı için iskemik böbrekte GFR ve ekskresyon azalır. Bunun tersine karşı böbrekte, A-II'nin oluşturduğu vazokonstriksiyonun suprese olmasına bağlı olarak, ACEI'nin meydana getirdiği arteriyel kan basıncı azalmasına rağmen GFR, böbrek kan akımı, tuz atılımı ve idrar akımında artış olur. ACEI'nin oluşturduğu bu değişiklikler geçicidir ve sodyum nitroprusside gibi diğer nonspesifik vasodilatörlerle oluşmamaktadır (18) (Tablo 2). Bir A-II antagonist olan saralazin ise aynı etkileri daha zayıf olarak oluşturmaktadır. ACEI'nin oluşturduğu bu değişiklikler KRS'nin temelini oluşturmaktadır.

Özetle RVHT, RAD nedeniyle perfüzyonu azalmış böbrekten renin salgısının artmasına bağlı olarak gelişmekte ve daha sonra kronik dönemdeki devamında kısmen de olsa karşı taraftaki normal böbrekte, hipertansiyona bağlı olarak gelişen anormal basınç-natrlürez ilişkisi rol oynamaktadır. Kronik dönemde RVHT, renin bağımlılığından kurtulup tamamen volume bağımlı hale gelebilir ki, bu halde renin-anjiyotensin sisteminin blokajı sistemik kan basıncına ve renografik kriterlere etkili olamayabilir (9) (Tablo 3).

Tablo 2. Goldblatt 2K, 1C model hipertansiyonda vazoaktif ajanların etkileri

	KB	GFR (ST)	DTPA	OIH
Kaptopril	111	i n	****	
Nitroprusside	111	0	↔	■
ANF	iii		↔	—
Saralasin	i	1	**	
Verapamil	iii	1	***	***

2K, 1C model= Bir taraf renal arteri kliplenmiş, iki böbrekli fare modeli, KB=kan basıncı, ST=stenotik böbrek, DTPA/OIH=slntigrafi sonuçları, ANF=atrialnatüretikfaktör, i=azalma, ~=değişmemiş, 0=yapılmamış, *=anormallikderecesi

Tablo 3. Goldblatt 2K, 1C modelinin iki ana fazı

	Erken dönem	Geç dönem
Kliplenmiş böbrek		
GFR	Normal veya 1	1
Patoloji	Diffüz iskemik	Glomerülotubuler atrofi
Böbrek renin üretimi	↑↑	Normal veya 1
Nefrektomi sonrası	Normal KB	Hipertansiyon
Normal böbrek		
GFR	t (hipertrofi)	Normal veya 1
Patoloji	1	t

GFR=glomerüler filtrasyon hızı, ↑=artma, ↓=azalma, KB=kan basıncı

KAPTOPRİL (ACEI) RENAL SİNTİGRAFI (KRS)

RVHT'da, ACEI'nin verilmesinden sonra oluşan sintigrafik kriterlerin bazal sintigrafiye göre kötüleşmesi esasına dayanır. İlk kez 1983 yılında çocuklarda uygulanan bu test, o tarihten itibaren hem RÂD, hem de RVHT teşhisinde çok sayıda hastada uygulanmıştır (17,19-40) (Tablo 4,5). Duyarlılığı %80-95, özgüllüğü %50-94 arasında bildirilmekte olup, genel olarak bakıldığında renin-anjiyotensin aktivasyonuna bağımlı RVHT tanısında diğer testlere üstünlük göstermektedir (17,18). Tablo 6'da RVHT'da renal ven renin düzeyi ile KRS'nin birlikte kullanıldığı araştırmaların sonucu özetlenmiştir (17,24,32,33). Ayrıca invaziv olmaması, kolay uygulanabilmesi ve nispeten ucuz olması KRS'nin diğer avantajlarıdır. Ancak hasta seçimi ve hazırlanması, ACEI ve radyofarmasötik seçimi, uygulanan test protokolü ve değerlendirme kriterleri konusunda henüz tam bir fikir birliği oluşmamıştır ve bu nedenle bildirilen duyarlılık, özgüllük, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları arasında belirgin farklılıklar görülebilmektedir. Aşağıda bu faktörlerin önemi ve testin doğruluğuna olan etkisi tartışılacaktır.

Radyofarmasötik Seçimi

KRS'de kullanılan radyofarmasötikler temsil ettikleri fizyolojik parametrelere göre 3 grupta toplanabilir (9):

1) Glomerüler ajanlar: Böbreklerden glomerüler filtrasyonla elimine edilen radyofarmasötiklerdir. Bu grubun rutin kullanımdaki temsilcisi sadece glomerüler filt-

rasyonla atılan Technetium (Tc)-99m DTPA (diethylenetriamine- pentaacetic acid) dir. Kullanılan doz 3-15 m Ci (111-555 M Bq) arasında değişmektedir. Ucuz, hazırlanması ve kullanımı kolay bir ajandır. Bu ajan kullanıldığında rutin sintigrafik değerlendirme kriterlerine ilaveten bilgisayar paket programları yardımı ile böbreklerin bireysel GFR'si kolayca hesaplanabilir. Ancak, sadece glomerüllerden atıldığı için eliminasyonu tubuler ajanlara göre yavaştır. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda vücut geriplan (background) aktivitesinin artışına bağlı olarak görüntülerin yorumu ve dolayısıyla sintigrafinin etkinliği azalmaktadır (41).

2) Tubuler ajanlar: Ağırlıklı olarak aktif tubuler sekresyonla, kısmen de glomerüler filtrasyonla elimine edildikleri için böbrek fonksiyonunu daha iyi temsil eden radyofarmasötiklerdir. Çeşitli nükleer tıp görüntüleme sistemlerinde bu ajanlarla efektif renal plazma akımını (ERPF) hesaplayan bilgisayar programları bulunmaktadır. Bu gruptan günümüz rutininde kullanılanlar olarak Iyod (I)-131/1-123 ile işaretli OIH (orthoiodo- hippurate), Tc-99m MAG3 (mercaptoacetylglucine) ve Tc-99m-EC (ethylene- dicysteln) sayılabilir. OIH başta olmak üzere bu ajanların eliminasyon hızları DTPA'ya göre belirgin olarak yüksektir. Bozulmuş böbrek fonksiyonlarında DTPA'dan daha elverişlidirler. Verilen doz 1-131 OIH için 150-300 N Ci (5.5-11 M Bq), Tc-99m ile işaretli ajanlar için 3-10 m Ci (111-370 M Bq) dir.

3) Diğer: Kısmen glomerüler filtrasyonla elimine edilen, kısmen de tubuler fiksasyonla böbrek kortek-

Tablo 4. RAD tanısında kaptopril renografi sonuçları

Kaynak no-yıl	Hasta Sayısı (prevalans %)	RAD kriteri	Sintigrafik kriteri	Hassaslyet%		Özgüllük %	
				b+k	k	b+k	k
Tc-99 m DTPA							
19-1987	39 (%31)	?	F	83		85	
20-1989	105 (%35)	> %50	R	92	—	97	—
21-1990	50 (%46)	> %75	F+E	—	94	—	93
22-1991	140 (%22)	> %50	E		74	—	44
23-1991	113 (%51)	> %75	F+E	—	91	—	87
24-1991	55 (%64)	> %70	F+E	51	94	100	95
25-1992	104 (%26)	?	F+E+R	93	—	70	—
26-1992	380 (%33)	> %70	F+E+R	62	86	98	93
27-1992	42 (%62)	> %80	F+E	96	—	100	—
28-1992	48 (%35)	> %50	F+R	29	88	88	100
29-1993	88 (%51)	> %51	F	89	—	84	—
Tubuler ajanlar (1-131 OIH*-veya Tc-99m MAG3)							
22-1991*	140 (%22)	> %50	F		71		41
24-1989*	55 (%64)	> %70	F+E	43	83	90	85
26-1992	74 (%38)	> %70	F+E+R		83	—	100
35-1991	14(?)	> %50	F+E	54	—	100	—
36-1991	45 (%44)	> %50	?		83	—	76
37-1991	71 (%38)	?	F+R	89		88	
38-1992	104 (?)	?	?	47	—	97	—

b+k=bazal çalışma ile kaptopril sonrası çalışmanın birlikte yorumlanması, k=sadece kaptopril sonrası çalışmanın yorumlanması, F(fonksiyon), E(ekskresyon), R(renogram eğri tipi)=kaptopril testinin pozitif olduğunun belirlenmesinde kullanılan sintigrafik kriterler.

Tablo 5. RVHT tanısında kaptopril renografi sonuçları

Kaynak no-yıl	Hasta Sayısı (prevalans %)	Sintigrafi kriteri	Hassaslyet%		Özgüllük %	
			b+k	k	b+k	k
Tc-99 m DTPA						
30-1987	34 (%44)	F	86	80	89	50
31-1987	36 (%50)	F+R	48	100	100	73
32-1989	50 (%22)	F	—	91	—	50
23-1991	40 (%50)	F+E	80	—	85	—
33-1991	22 (%45)	F	60	—	100	—
26-1992	54 (%78)	F+E+R	67	95	100	75
34-1992	51 (%73)	F+E	87	—	93	—
17-1993	21 (%62)	F+E	69	—	75	—
Tubulcr ajanlar (1-131 OIH*-veya Tc-99m MAG3)						
30-1987*	34 (%44)	E	87	93	89	79
31-1987*	36 (%50)	R	67	—	100	—
32-1989*	56 (%38)	F	—	80	—	42
24-1991*	25 (%76)	F+E	47	—	66	—
39-1991*	50 (%56)	E	—	96	—	95
40-1991	77 (%75)	R	—	91	—	68

b+k=bazal çalışma ile kaptopril sonrası çalışmanın birlikte yorumlanması, k=sadece kaptopril sonrası çalışmanın yorumlanması, F(fonksiyon), E(ekskresyon), R(renogram eğri tipi)—kaptopril testinin pozitif olduğunun belirlenmesinde kullanılan sintigrafik kriterler.

Tablo 6. RVHT'da renal ven renin düzeyi ve KRS kıyaslanması

Yazar (refno), yıl	Hasta sayısı		Hassasiyet %		Özgüllük %		Doğuluk %	
	RVR	KRS	RVR	KRS	RVR	KRS	RVR	KRS
Svetkey (32), 1989	59	61	64	91	73	50	72	57
Mann (24), 1991	31	55	56	94	92	95	71	95
Postma (33), 1991	25	22	72	60	29	92	60	77
Prigent (17), 1993	21	21	69	69	25	75	52	71
Ortalama değer*.			65	79	55	78	64	75

RVR=renal ven renin düzeyi, KRS=kaptopril renal sintigrafisi, (refno)-kaynak numarası, *=ortalama %33'lük RVHT prevalansı için ortalama değerler

Not: RVHT tanısı, revaskülizasyondan sonra hipertansiyonun azalması ya da kaybolması esasına göre konmuştur.

sinde lokalize olabilen Tc-99m DMSA (dimercaptosuccinic acid) ve Tc-99m GH (glucoheptonate) KRS için kullanılabilen diğer ajanlardır. Tc-99m DMSA'nın segmenter RAD'nda diğer ajanlardan etkili olduğu önesürülmedir (42). Tc-99m GH hayvan deneylerinde RVHT göstermede etkili bulunmuş, ancak insan çalışmalarında pek kullanılmamıştır (9). Ayrıca, Tc-99m DMSA ve Tc-99m GH böbreklerde kısmen uzun süre kaldıklarından hastaya diğer ajanlara göre yüksek doz vermektedirler.

KRS'de DTPA ile tubuler ajanlar (OIH, MAG3, EC) arasında tercih konusunda tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Teorik olarak ACEI sonrası GFR'ndaki azalmayı gösterebilen glomerüler ajanlar avantajlı gözükse de, son çalışmalarda ACEI sonrası oluşan belirgin tubuler staz ve kortikal transit zamanının uzamasını gösteren tubuler ajanların daha üstün olduğu önesürülmektedir (9,18). Daha az radyasyon dozu veren ve daha üstün

imaj kalitesi veren Tc-99m ile işaretli ajanlar (DTPA, MAG3, EC) her an el altında bulunmaları ve daha az radyasyon vermeleri sebebiyle günlük rutin kullanım için tercih edilmektedirler (43). Yeni bir tubuler ajan olan Tc-99m EC, biyolojik davranış özelliklerinin OIH'a daha yakın olması ve MAG3'e göre daha kolay hazırlanabilmesi ve invitro daha stabil olması nedeniyle bu konuda ümit vericidir (44).

Test Protokolü

Aynı gün içerisinde veya farklı zamanlarda önce bazal (kaptoprilsiz) sintigrafinin, daha sonra KRS'nin yapılması daha çok uygulanan metodur. Ancak, radyasyon dozunu, masrafı ve harcanan zamanı azaltmak için önce kaptopril çalışmasının yapılması ve eğer bu anormal çıkarsa bazal çalışmanın yapılması daha mantıklı bir yaklaşımdır (20,34,39,45). Eğer KRS normal bulunursa önemli RAD ve/veya RVHT elimine edilir ve

bazal çalışma yapılmasına gerek kalmaz. Eğer KRS pozitif ise RVHT'ü, diğer benzer durum oluşturan renal parenkim hastalıklarından ayırmak için bazal çalışmanın yapılması gerekir. KRS'den sonra bazal çalışmanın yapılabilmesi için birkaç saat, ideal olarak da 48 saat beklenilmesi önerilir (9). Sintigrafik çalışmaların (bazal ve kaptoprill) sırasının çalışmanın doğruluğuna direk bir etkisi gösterilememiştir (17).

Test öncesinde iyi hidrate edilen hastaya aç karnına 25-50 mg oral kaptopril verilir. Balangıçta ve 15 dk aralıklarla kan basıncı takip edilir. 45-90 dk sonra sintigrafi uygulanır. ACEI olarak enalapril infüzyonu (0.04 mg/kg) kullanılırsa sintigrafi 10 dk. sonra uygulanabilir. Sintigrafik çalışmadan önce mesane boşaltılmalıdır.

Sintigrafik çalışma için hasta gama kamera masasında sırtüstü pozisyonda ve dedektör böbrekler ve mesaneyi görecektir şekilde yatırılır. Bazı araştırmacılar böbrek sintigrafisinin oturur pozisyonda yapılmasının daha yararlı olduğunu savunmaktadırlar (42). İV yoldan bolus tarzında radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben 20-30 dk süre ile herblri 10-60 sn'lik ardışık imajlar alınır. Tubuler ajanların beraberinde rutin olarak 40 mg furosemide verilmesini (iv) öneren araştırmacılar vardır (9). Böylece herhangi bir sebepten dolayı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilecek olan tubuler staz önlenmiş olur.

ACEI verilmesinden sonra nadiren geçici olarak ciddi hipotansiyon ve anüri oluşabilir. Hipotansiyon gelişmesi özellikle intravasküler sıvı hacminde azalma olan hastalarda oluşabilir ve iv sıvı verilmesi ile hızla iyileşir (9).

ACEI Seçimi

Klasik olarak oral yoldan 25-50 mg tek doz kaptopril veya iv yoldan 0.04 mg/kg (maksimum doz 2.5 mg) enalaprilate infüzyonu (3-5 dk) kullanılır (17,18). Lisinopril de kullanılmaktadır. Oral kaptopril absorpsiyonunun geniş varyasyonlar gösterebilmesi ve ACE inhibisyonunun tam oluşturulamaması ihtimaline karşı, enalapril infüzyonu önerilmektedir (39). Böylece testin süresi de kısaltılmış olur. Ancak, her iki ajan için de benzer duyarlılık ve özgüllük bildirilmektedir (17).

Hasta Seçimi ve Hazırlanması

Testin doğruluğunu etkileyen en önemli faktörlerdir. Daha önce de belirtildiği gibi genel hipertansiyonlu popülasyonda RVHT insidansının çok düşük olmasından dolayı, yanlış pozitif sonuç oranının yüksek olmaması için mutlaka RVHT prevalansı yüksek olan hasta grubu seçilmelidir (4,18). Tablo 7'de RVHT olasılığını yükselten klinik ipuçları özetlenmiştir (13).

ACEI ve diüretikler KRS öncesi kesilmelidir. ACEI'nin kesilme süresi kaptopril için 2 hafta-12 saat, enalapril için 24 saat, lisinopril için 48 saat olarak önerilmektedir (9,23,46). Bazı araştırmacılar, önce kaptoprill

çalışma yapılacaksa ACEI'nin kesilmesine gerek duymamaktadırlar (18,47). Ancak, ACEI'nin kronik kullanımında böbrek üzerindeki hemodinamik etkilerinin azaldığı gösterilmiştir ki, bu da KRS'nin doğruluğunu etkileyebilir (43). Diüretik tedavisinin KRS'nin doğruluğuna etkisi tartışmalıdır. Gerek hayvan, gerekse insan çalışmalarında diüretikle oluşturulan sodyum ve volüm azalmasının, KRS'nin doğruluğunu negatif yönde etkilemediği bulunmuştur (48). Ancak, diüretik kullanımı, renin yüksekliği olan (RAD olmaksızın) esansiyel hipertansiyona hastalarda her iki böbrek için yanlış pozitif sonuçlara neden olarak özgüllüğü azaltabilir (20). Bunun yanı sıra, abartılı bir hipotansif etki ihtimalini azaltmak için diüretik tedavisinin, KRS'den önce 48-72 saat süre ile kesilmesi önerilmektedir (20,30-32).

Renal ven renin tayininde olduğu gibi diğer bazı testlerin aksine, KRS'de ACEI ve diüretikler dışında diğer antihipertansif tedavilerin önceden kesilmesi gerekmez (23,24). Ancak, yine de aşırı bir hipotansif etkiyi önlemek açısından test günü alınmaması önerilir (9).

Hastanın test öncesinde ve esnasında kontrollü olarak hidrasyonu şarttır (18). Bu özellikle test sonuçlarının değerlendirmesinde özellikle transit zamanlarının ön planda olduğu tubuler ajanlar ile yapılar, KRS'de yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için önemlidir. Çünkü nefron distalindeki transit zamanı büyük oranda ADH'a bağlı su reabsorpsiyonu ile ayarlanmaktadır, ideali test esnasında 3 ml/dk olmakla beraber, sintigrafiden önceki 1 saat içerisinde 10 ml/kg su ile oral hidrasyon yeterli olmaktadır (21,22,31,33).

Bazı araştırmacılar ACEI'nin farmakolojik etkisinin tam ve emniyetli olması açısından özellikle antihipertansif tedavi alanlarda test öncesinde kan basıncı belirli bir sınırdan üstünde (sistolik 140 mmHg/diastolik 95 mmHg) olması gerektiğini savunmaktadırlar (9).

Tablo 7. RVHT düşündürülen klinik ipuçları

Anamnczde;

- Herhangi bir yaşta, özellikle de 25 yaş öncesi veya 45 yaş sonrasında aniden başlayan hipertansiyon
- Kontrol altında olan bir hipertansiyonun birdenbire kötüleşmesi ve kontrolden çıkması
- Üçlü tedaviye dirençli hipertansiyon
- Hipertansiyon ile birlikte açıklanamayan böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Daha evvelki tetkiklerde bir böbreğin küçük olduğunun bulunması,
- ACEI tedavisinden sonra böbrek fonksiyonlarında bozulma.

Fizik muayenede,

- Diastolik KB > 115 ve/veya sistolik KB > 200 mmHg
- Göz dibinde ciddi anjiyospastik retinopatli, hemoraji ve eksuda
- Abdominal üfürüm,
- Sistemik ateroskleroz bulguları.

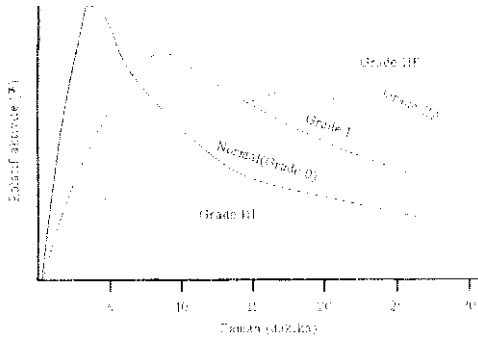
Laboratuvar bulguları;

- Açıklanamayan azotemi,
- Diüretik tedaviden bağımsız hipokalemi.

Sintigrafiicrin Değerlendirilmesi

Değerlendirme aşamasında hem elde edilen imajlardan, hem de bilgisayar yardımı ile çizdirilen ve radyofarmasöiğin her bir böbrekteki zamana karşı kinetiğini gösteren zaman-aktivite eğrilerinden (renogram) böbreklerin perfüzyonu, fonksiyonu (radyofarmasötik uptake'i) ve ekskresyonları hem bazal hem de KRS için karşılaştırmalı olarak incelenir (45). Eğer glomerüler bir ajan kullanılıyorsa uptake fonksiyonlarına, tubuler bir ajan kullanılıyorsa da ekskresyon fonksiyonlarına özellikle dikkat edilir (9). Genel olarak böbreklerin ayrı ayrı total renal fonksiyona katılım oranı, radyofarmasöiğin böbreklerde maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (Tmax), maksimum konsantrasyondan yarıya inme zamanı (TI/2), 20.dk da böbrek korteksindeki rezidual aktivite (RKA) ve parenkim transit zamanı (PTT) değerlendirme aşamasında kullanılan başlıca parametrelerdir. Bu arada kullanılan radyofarmasötiğe göre bireysel GFR veya ERPF hesaplanabilir.

Renogram eğrisinin değişmesi (Şekil 1, Tablo 8), Tmax'un uzaması (5dk), bireysel böbrek fonksiyonunun %42'den az olması ya da ACEI sonrası bazale göre %5'ten daha fazla azalması, PTT'in uzaması, RKA'nin %30'dan büyük olması, böbrekler arasındaki GFR oranının 1,5'tan büyük olması veya ACEI'den sonra bir



Grade 0. Normal renogram (Tmax < 5 dk, atılım normal)
Grade I. Yükselen kısımda hafif gecikme (Tmax 6-11 dk), atılım normal
Grade IIA. Yükselen kısımda gecikme (Tmax > 11 dk), atılım gecikmiş
Grade IIB. Yükselen kısımda gecikme, atılım yok
Grade IIII. Uptake yok veya çok az

Şekil 1. Renogram grádeteme yöntemi (RVHT Consensus Committee'45)

böbrekte GFR azalması, segmenter perfüzyon azalması testin pozitif olduğunu gösteren kriterlerdir. Şekil 2'de tipik bir pozitif KRS örneği görülmektedir.

ÖZEL DURUMLAR

1. Bilateral **RAD**. RVHT'lu hastaların % 29'unda bilateral RAD mevcuttur (4), KRS'nin temeli böbrekler arasındaki fonksiyon asimetrisini ortaya koymak olduğuna göre, bilateral RAD'nda etkinliği azalır gibi görünmektedir. Ancak, tam simetrik bilateral RAD olması son derece nadirdir. Ayrıca, bilateral RAD oluşturulmuş maymun modellerinde kaptopriline her iki böbrek zaman-aktivite eğrisinde önemli bozukluklar oluşturduğu ve bu bozulmanın, daha ciddi darlık olan tarafta daha bariz olduğu gösterilmiştir (18). Sınırlı sayıdaki insan çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (26,40). Ancak ileri derecede bilateral RAD olan hastalarda (genellikle renal yetmezlikli) hipertansiyon, reninden çok volüm bağımlı olacağı için, KRS'nin etkinliği azalacaktır (4).

2. **Tek böbreklerde RAD**: Bunlarda kan basıncının ve renal fonksiyonun renine bağımlılığı tartışmalıdır. Fare çalışmalarında da tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir (15). Burada, genel kanı hipertansiyonun reninden çok volüme bağımlı olduğudur ve böbreklerin kaptoprile cevabında stenoz ciddiyetinin, süresinin ve sodyum dengesinin etkili olduğu düşünülmektedir.

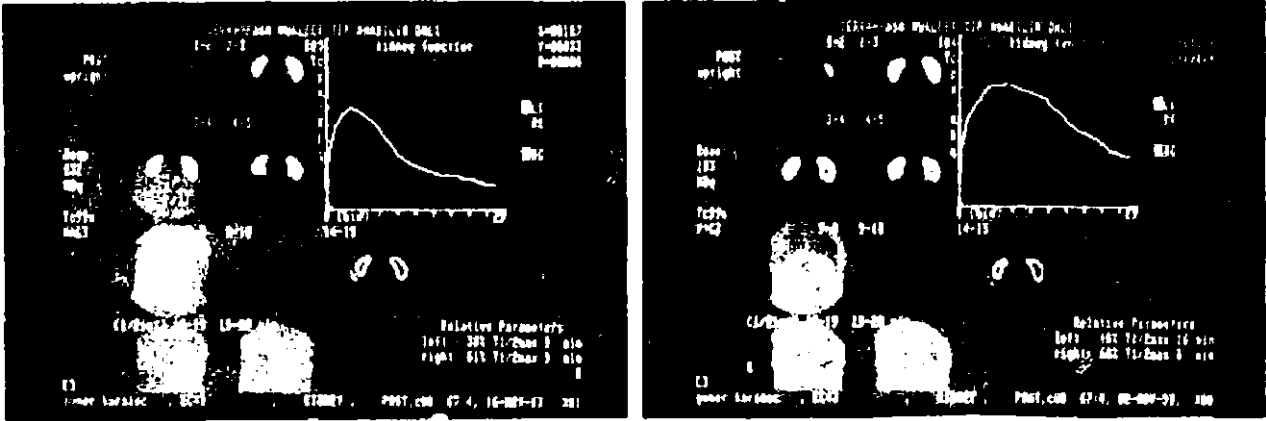
3. **Transplante böbreklerde RVHT**: Etiyolojisi zaten çok yönlü ve karmaşık olan bu durum, kuvvetli nefrotoksik etkisi olan siklosporinin rutine girmesiyle daha da karmaşık bir hal almıştır. Greft renal arter darlığı, post- transplant hipertansiyonların yaklaşık %5'inin nedenidir (4). Transplantlı hastalardaki hipertansiyondan (siklosporine bağlı olan hariç), renin- anjiyotensin sisteminin aktivitesindeki artma ve bozulmuş sodyum retansiyonu sorumlu tutulmaktadır (49). Siklosporine bağlı olan hipertansiyonda ise nefrotoksik etkiye ilaveten bozulan böbrek dinamiği ve sodyum retansiyonu sorumlu tutulmaktadır (50). Bu hastalarda renin-anjiyotensin sisteminin aktivitesi artmamıştır ve plasma renin seviyeleri normaldir.

Siklosporin kullanmayan hastalarda RAD'na bağlı hipertansiyonu ortaya koymada ve tedaviye cevabı kestirmede, KRS'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü %92 bulunmuştur (9). Ancak böyle bir değerlendirmede öncelikle

Tablo 8. KRS'de renogram eğrilerinin değişimine göre RVHT olasılığı

Bazal renogram eğrisi	ACEI sonrası renogram eğrisi				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2A	Grade 2B	Grade 3
Grade 0	Düşük	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Grade 1	Düşük	Müphem	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Grade 2A	Düşük	Düşük	Müphem	Yüksek	Yüksek
Grade 2B	Düşük	Düşük	Düşük	Müphem	Yüksek
Grade 3	Düşük	Düşük	Düşük	Müphem	Müphem

Düşük, yüksek, müphem» RVHT olasılıkları Grádeleme için Şekil 1 e bak



Şekil 2. 23 yaşındaki bir erkek hastada sol böbrek için pozitif bir KRS. a) bazal çalışma sol böbreğin küçük olduğu, ancak her iki renogram eğrisinin normal (Tmax < 5dk, atılım normal) olduğu; b) KRS'de sağ böbrek renogramının değişmediği, sol böbrek renogram eğrisinin ise maksimuma ulaşma (Tmax 7.75dk) ve yarılanma zamanının (T1/2 16dk) geciktiği görülmektedir.

rejeksiyonun elimine edilmesi gerekir. Ayrıca siklosporin kullanan hastalarda KRS'nin etkinliği azalmaktadır.

Sonuç olarak transplant hastalarında RVHT tanısında KRS'nin yeri tam belirlenmemiştir. Ancak, siklosporin kullanmayan, yeni başlamış hipertansiyonu olan ve iyi renal fonksiyonlu hastalarda, özellikle greft üzerinde üfürüm varsa anjiyoya gidecek hastaları seçme açısından KRS faydalı olacağı önerilmektedir (49).

4. Kronik böbrek yetersizliği: Kısıtlı sayıda çalışmalarda kronik böbrek yetersizliğinde fonksiyonel önemi olan RAD'ı tehis etmede, yani iskemik nefropatli hastaları parenkimal hastalıktan ayırmada KRS etkili bulunmuştur (9,51). Datseris ve ark. KRS'nin kronik böbrek yetersizlikli hastalarda hem renin bağımlı RVHT tanısında, hem de ACEI tedavisinden yarar görece hastaların seçiminde etkili olduğunu bulmuşlardır (52).

5. Çocuklarda RVHT: Çocuklarda ve genç yetişkinlerde de KRS'nin, RVHT tanısında etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir (9).

Testin etkinliğini azaltan durumlar: Ciddi RAD (%95) olan ve bazal çalışmada genellikle boyut ve fonksiyon azalması gösteren böbreklerde renin-anjiyotensin-aldosteron kompensasyon mekanizmasının etkisiz kalmasına bağlı olarak kaptopril sonrası önemli değişiklikler oluşmayabilir ve bu gibi hastalarda RVHT tanısında KRS'nin duyarlılığı ve özgüllüğü azalmaktadır (24,26,27,31,41).

Test uygulanması esnasındaki hastanın genel durumu veya renin aktivasyonuna neden olan diğer hastalıklar da test sonuçlarına etki edebilir. ACEI verilmesini takiben kan basıncında aşırı (100 mmHg) düşme gösterenler, akut bir hastalık geçirenler, ciddi ağrısı olanlar ve geçirilmiş renal hastalık anamnezi verenler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirler (18).

SONUÇ VE YORUM

KRS her nükleer tıp laboratuvarında kolaylıkla uygulanabilen, noninvaziv ve ucuz bir yöntemdir. A-H'ye

Turk J Cardiol 1994, 7

bağımlı RVHT'un tanısında ve revaskülarizasyon tedavisinden yarar görebilecek hastaların seçiminde yüksek duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değere sahiptir. Ancak az oranda da olsa yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir.

KRS'nin esas amacı klinik olarak RVHT düşünülen hastaların taranması ve hemodinamik önemi olan (renin-anjiyotensin sistemini aktive eden) RAD'nın ortaya konması ve dolayısıyla revaskülarizasyondan yarar görebilecek hipertansiyonların tanınması olmalıdır. Bu nedenle, KRS için klinik bulgulara göre RVHT olma olasılığı yüksek hastaların özellikle seçilmesi gerekmektedir. Test sonucu pozitif olanların ileri tetkiklere ve gerekirse revaskülarizasyona yollanmalıdır. KRS'nin negatif olması, revaskülarizasyondan yarar görmeyen irreversible böbrek hasarını ya da renin bağımlılığı olmayan kronik RVHT'u düşündürür. Bu arada, revaskülarizasyondan yarar görebilmesi muhtemel bazı durumların (küçülmüş böbrekler ve ileri derecede RAD gibi), KRS'nde yanlış negatif sonuç verebileceği akıldan çıkarılmamalı ve bu tür hastalarda klinik olarak kuvvetli RVHT şüphesi varsa ileri tetkikler düşünülmelidir.

TEŞEKKÜR

Yazının derlenmesi esnasında değerli yardım ve katkılarından dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan Uz.Dr.Levent KabasakaTa ve bir klinisyen gözüyle yazıyı değerlendiren Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Uz.Dr.Ibrahim Keleş'e teşekkürü borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Berkow R and Fletcher AJ. The merck manual of diagnosis and therapy. 26* ed. Rahway: NJ Merck&Co Inc, 1992:429.
2. Thomsen HS, Sos TA, and Nielsen SL. Renovascular hypertension. Acta Radiológica 1989; 30:113-20.
3. Schreiber MJ, Pohl MR, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. Urol Clin North Am 1984; 12:383-92.

4. Mann SJ and Pickering TG, Detection of renovascular hypertension. State of the Art:1992. Ann Intern Med 1992; 117:845-53.
5. Ramsay LE, Waller PC. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. Br Med J 1990; 5:482-8.
6. Kremer Hovinga TK, De Jong PE, Van Der Hem GK, De Zeeuw D. Relief of renal artery stenosis: a tool to improve or preserve renal function In renovascular disease ? Nephrol Dial Transplant 1990; 5:481 -8.
7. Holley KE, Hunt JC, Brown AL, Kincaid OW, Sheps SG. Renal artery stenosis. A clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. Am J Med 1964; 37:14-22,
8. Eyer WR, Clark MD, Garman JE, Rian RL, Meininger DE. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. Radiology 1962; 78:879-91.
9. Sfakianakis GN, Bourgoigne JJ, Georgiou M, and Guerra JJ. Diagnosis of Renovascular hypertension with ACE inhibition scintigraphy. Radiologic Clinics of North America 1993;31(4):831-48.
10. Working Group on Renovascular Hypertension. Detection, evaluation and treatment of renovascular hypertension. Arc Intern Med 1987; 147:820-9.
11. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension In patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. N Engl J Med 1979; 301:1273-6.
12. Caner M. Renovasküler hipertansiyon tanısında ACE inhibitörlerinin ve diğer laboratuvar testlerinin yeri. Klinik Gelişim 1992; 5:2058-63.
13. Vidt DG. The diagnosis of renovascular hypertension: a clinician's viewpoint. Am J Hypertens 1991; 4:6635-85.
14. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 1934; 59:347-78.
15. Nally JV. Renal physiology of renal artery stenosis: implications for captopril-stimulated renography. Am J Hypertens 1991;4:6695-745.
16. De Zeeuw D, Jonker GJ, Kremer Hovinga TK, et al. The mechanism and diagnostic value of angiotensin I converting enzyme inhibition renography. Am J Hypertens 1991; 4:7415-45.
17. Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. Eur J Nucl Med 1993; 20:625-44.
18. Nally JV and Black HR. State-of-art Review: Captopril renography-pathophysiological considerations and clinical observations. Seminars in Nuclear Medicine 1992; 22:85-97.
19. Fommei E, Ghione S, Palla L, et ai. Renal scintigraphic captopril test in the diagnosis of renovascular hypertension. Hypertension 1987; 10:212-20.
20. Dondi M, Franchi R, Levorato M, et al. Evaluation of hypertensive patients by means of captopril enhanced renal scintigraphy with technetium-99m DTPA. J Nucl Med 1989;30:615-21.
21. Chen CC, Hotter PR, Vahjen G, et al. Patients with high risk for renal artery stenosis: a simple method of renal scintigraphic analysis with Tc99m DTPA and captopril. Radiology 1990; 176:365-70.
22. Svetkey LP, Wilkinson R Jr, Dunnick NR, et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis. Am J Hypertens 1991;4:7115-55.
23. Setaro JF, Chen CC, Hoffer PB, Black HR. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis and prediction of improvement with revascularization. J Hypertens 1991 ; 4:6985-7055.
24. Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, et al. Captopril renography In the diagnosis of renal artery stenosis;accuracy and limitations. Am J Med 1991 ; 90:30-40.
25. Mc Lean AG, Hilson AJW, Scoble JE, et al. Screening for renovascular disease with captopril-enhanced renography. Nephrol Dial Transplant 1992; 7:211 -5.
26. Fommei E, Ghione S, Hilson AJW, et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. Eur J Nucl Med 1993; 20:617-23.
27. Pedersen EB, Jensen FT, Madsen B, Eiskjaer H, Nielsen JT, Rehling M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor renography in the diagnosis of renovascular hypertension: studies before and after angioplasty. Nephrol Dial Transplant, 1992; 7:1178-84.
28. Ünal SN, Eren N, Mudun A, Aktay R, Meri Ç M, Cantez S. The value of captopril renal scintigraphy in the diagnosis of renovascular hypertension, Turkish J Nucl Med 1992; 1(4):5-8,
29. Dey HM, Hoffer PB, Lerner E, Zubal IG, Setaro JF, and Black HR. Quantitative analysis of the technetium-99m DTPA captopril renogram: contribution of washout parameters to the diagnosis of renal artery stenosis. J Nucl Med 1993; 34:1416-9.
30. Geyskes GG, Oel HY, Puylaert BAJ, Dorhout Mees EJ. Renovascular hypertension Identified by captopril-induced changes in the renogram. Hypertension 1987; 9:451-8.
31. Sfakianakis GN, Bourgoigne JJ, Jaffe D, Kryiakides G, Perez-stable E, Duncan RC. Single-dose captopril scintigraphy in the diagnosis of renovascular hypertension. J Nucl Med 1987; 28:1383-92.
32. Svetkey LP, Himmelstein SI, Dunnick Nr, et al. Prospective analysis of strategies for diagnosing renovascular hypertension. Hypertension 1989; 14:247-57.
33. Postma CT, Van Oijen AH, Barentz JO, et al. The value of tests predicting renovascular hypertension in patients with renal artery stenosis treated by angioplasty. Arch Intern Med 1991; 151:1531-5.
34. Dondi M, Fanti S, De Fabritiis A, et al. Prognostic value of Captopril renal scintigraphy in renovascular hypertension. J Nucl Med 1992; 33:2040- 4.

35. Kahn D, Mets DM, Kirchner PD. Captopril enhanced renal scintigraphy (OERS) using technetium-99m MAG3 in renal artery stenosis (RAS) and renovascular hypertension (abstract). *J Nucl Med* 1991; 32:934.
36. Lepage R, Lemleux RJ, Cartier P, Charlebois N, Mc Namara D. Pre-post Captopril Tc99m MAG3 renography: correlation with renal angiography and plasma renin activity (abstract). *J Nucl Med* 1991; 32:934.
37. Nitzsche E, Blum W, Rump E, Keller E, Moser E. Captopril renography (CR) as a noninvasive test for hypertension secondary to renal artery stenosis (RAS) (abstract). *J Nucl Med* 1991; 32:1107.
38. Tiel-van Buul AV, Van Muntfrans GA, Reekers JA, Van Dongen AV, Oel HY, Van Royen EA. Renovascular hypertension: Captopril renal scintigraphy versus the Captopril (plasma renin activity) test (abstract). *J Nucl Med* 1992; 33:907.
39. Erbslöh-Möller H, Dumas A, Roth D, Sfakianakis GN, Bourgoignie JJ. Furosemide 131 I-hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Med* 1991; 90:23-9.
40. Geykes GG, De Bruyn AJG. Captopril renography and the effect of percutaneous transluminal angioplasty on blood pressure in 94 patients with renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1991; 4:6855-95.
41. Oel HY. Captopril Renography: Early observations and diagnostic criteria. *Am J Hypertens* 1991 ; 4:6785-845.
42. Britton KE, Maisey MN and Hillson AJW. Renal radionuclide studies. In: Maisey MN, Britton KE and Gilday DL. ed. *Clinical Nuclear Medicine*. London: Chapman & Hall Medical, 1991:91-130.
43. Blafox MD. Captopril Renography: Considerations in the selection of radiopharmaceutical, provocative agents, and hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1991; 4:6755-75.
44. Kabasakal L, Turogiu T, Önsel C, et al. Comparative continuous infusion renal clearance of Tc-99m EC. Tc-99m MAG3, and 1-131 OIH (abstract). *Eur J Nucl Med* 1993; 20:831.
45. Nally JV, Ghen C, Fine E. et al. Diagnostic criteria of renovascular hypertension with Captopril renography: A consensus statement. *Am J Hypertens* 1991; 4:7495-525.
46. Fine EJ and Blafox MD. The Einstein/Cornell collaborative protocol to assess efficacy and methodology in Captopril scintigraphy: early results in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4:7165-205.
47. Dondi M, Monetti N, Fanti S, et al. Use of technetium-99m-MAG3 for renal scintigraphy after angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Nucl Med* 1991; 32:424-8.
48. Lee HB, Blafox MD. Renal functional response to Captopril during diuretic therapy. *J Nucl Med* 1992; 33:739-43.
49. Dubovsky EV and Russell CD. Diagnosis of renovascular hypertension after renal transplantation. *Am J Hypertens* 1991;4:7245-305.
50. Curtis JJ. Cyclosporine and hypertension. *Clin Transplant* 1990;4:337-40.
51. Scoble JE, Mc Clear, A, Stansby G, Hamilton G, Sweny P, and Hilson AJW. The use of captopril-DTPA scanning in the diagnosis of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with impaired renal function. *Am J Hypertens* 1991; 4:7215-35.
52. Datsis IE, Bomanji JB, Brown EA, et al. Captopril renal scintigraphy in patients with hypertension and chronic renal failure. *J Nucl Med* 1994 (In press).