

Türkiyedeki Hipertansiyon Hastalarının Risk Profillerinin Belirlenmesine Yönelik Geniş Ölçekli Bir Çalışma: I.C.E.B.E.R.G. Çalışması

Prof. Dr. Kemalettin BÜYÜKÖZTÜRK*, Prof. Dr. Barış İLERİGELEN**,
Prof. Dr. Giray KABAĞCI***, Prof. Dr. Nevres KOYLAN*, Prof. Dr. Ömer KOZAN****

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve **Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalları, İstanbul

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara,

****Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Hipertansiyonun, hastanın risk profili yönünden değerlendirilmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi önem taşımaktadır. Bu çalışma, primer hipertansiyon risk gruplarının belirlenmesi amacıyla başlatılmıştır. Primer hipertansiyon hastalarının rutin tanı ve izlemi sırasında kullanılan tetkiklerin saptanması, primer hipertansiyon alt gruplarında hipertansiyonun derecelendirilmesi ikincil amaçlar arasında yer almaktadır. Önem taşıyan ikincil amaçlar arasında hedef organ hasarı varlığı, eşlik eden hastalık varlığı ve mikroalbuminüri sıklığının belirlenmesi de bulunmaktadır. Ayrıca, ikincil amaçlar arasında; saptanan klinik tedavi yaklaşımlarının halen geçerli olan tanı ve tedavi kılavuzları ile uyumu ve bu tedavi yaklaşımlarının doktor, kurum ve hasta özelliklerine göre tanımlanacak alt gruplar arasındaki farklarının incelenmesi de hedeflenmektedir. Primer hipertansiyon hastalarında rutin inceleme ile saptanamayan vasküler hasarın, ileri tetkiklerin yapılması ile saptanabileceğinin gösterilmesi de ikincil amaçlar arasında bulunmaktadır. Çalışmaya ileri tetkik olanakları bulunan tam teşekküllü hastanelerdeki 20 merkezden 1,000 hasta ve sağlık ocakları ile ileri tetkik olanağı bulunmayan hastanelerdeki 200 merkezden 10,000 hasta olmak üzere, toplam 220 merkez, 11,000 hasta dahil edilecektir. Çalışmaya Aralık 2003'te başlanmıştır. Halen 10,000 civarında hasta çalışmaya dahil edilmiştir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 344-349)

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, kardiyovasküler risk, Türk erişkinleri

Summary

Initial / Intensive Cardiovascular Examination Regarding Blood Pressure Levels: Evaluation of Risk Groups (ICEBERG I-2)

The evaluation of patient profile and treatment approaches are extremely important in the treatment of hypertension. The primary aim of this study is to define the risk groups of hypertensive patients. The secondary aims are to assess the diagnostic tests that are used in the diagnosis and follow-up, to assess the severity of hypertension, target organ damage, associated clinical conditions and the frequency of microalbuminuria, and also to define the concordance of treatment to the guidelines, clinical approaches, and differences of the approaches according to the characteristics of centers, patients and medical doctors, and to establish vascular damage in cases that advanced diagnostic tests are used. In this study, a total of 11,000 patients from 220 centers; 1,000 patients from 20 tertiary centers and 10,000 patients from other 200 centers will be enrolled in this study. Study has been started in December 2003. More than 10,000 patients were enrolled into the study until now. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 344-349)

Key words: Cardiovascular risk, hypertension, Turkish adults

Hipertansiyon özellikle erişkin popülasyonu etkileyen, önemli bir sağlık sorunudur. Epidemiyolojik veriler, 30'lu yaşlarda %20-25 olan hipertansiyon prevalansının, yaşla birlikte belirlenir artış göstererek 60 yaş ve üzerinde %50'lere çıktığını göstermektedir (1). Ülkemizde hipertansiyon prevalansının erişkin erkeklerde %36.3, erişkin kadınlarda %49.1 olduğu bulunmuştur (2).

Hipertansiyon tedavisinde amaç, uzun dönemde ortaya çıkabilecek hedef organ hasarlarını engellemek, kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortaliteyi düşürmektir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin, ya da hedef organ hasarının bulunup bulunmamasına göre hastalar risk gruplarına ayrılarak, hipertansiyonun evresine göre tedavi planlanmaktadır. Tedavi, hastanın dahil olduğu risk grubuna göre, yaşam tarzının değiştirilmesini ve tek ya da kombine olarak çeşitli antihipertansif ilaçların kullanılmasını kapsamaktadır. Tedavi seçenekleri ve yaklaşımları çeşitli tanı ve tedavi kılavuzları ile hekimlere sunulmaktadır (3).

Yaklaşımda en önemli belirleyici faktör, hastanın toplam kardiyovasküler risk düzeyidir. Kar-

diyovasküler riskin belirleyicileri, sistolik ve diastolik kan basınçlarının düzeyleri yanında, aterosklerotik damar hastalığı için risk faktörlerinin, hedef organ hasarının ve eşlik eden hastalıkların bulunmasıdır.(4-5) Bu risk faktörlerinin varlığına göre "Avrupa Kardiyoloji Derneği / Avrupa Hipertansiyon Derneği Tedavi Rehberi (2003)" ne göre hastalarda kardiyovasküler risk durumu, düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk gruplarına ayrılmıştır (Tablo 1 A,B.) (3).

Hastanın risk grubunun doğru tespit edilebilmesi için, fizik muayene, öykü ve bilinen organ hasarını belirlemek için rutin yöntemlerin yanı sıra, gerektiğinde ileri tetkikler de önerilmektedir (6,7). Ekokardiyografi bulgularının, özellikle düşük risk sınıftaki hastaların %29'unda risk sınıflandırmasını değiştirdiği gösterilmiştir (8). Düşük-orta risk grubunda olup, tedavi görmeyen 1074 hastaya ekokardiyografi ve karotis ultrasonografisi (USG) uygulanmış ve daha önce düşük risk grubunda kabul edilen hastaların %50'sinin yüksek risk grubunda olduğu anlaşılmıştır (9). Hedef organ hasarının belirlenmesinde kullanılan önemli belirteçlerden biri olan mikroalbuminüri, hem böbrek hasarının ilerle-

Tablo 1. Hipertansiyon Hastalarında Risk Profili

A. Hipertansiyon Hastalarında Prognozu Etkileyen Faktörler*

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri	Hedef organ hasarı	Diyabetes mellitus	Eşlik eden hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">Sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleriYaş; Erkek > 55 yaş. Kadın > 65 yaşSigara içmeDislipidemi (Total kolesterol 250 mg/dL veya LDL kolesterolü 155 mg/dl veya HDL kolesterolü erkekte < 40, kadında < 48 mg/dL)Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık (erkekte < 55 yaş; kadında < 65 yaş)Abdominal obezite (karın çevresi erkekte \geq 102 cm; kadında \geq 88 cm)C-reaktif protein (CRP) \geq 1 mg/dl	<ul style="list-style-type: none">Sol ventrikül hipertrofisi (EKG'de: Sokolow - Lyons $>$38 mm; Cornell $>$2440 mm.ms; Ekokardiyografide: sol ventrikül kütle indeksi erkekte \geq125, kadında \geq110 g/m²)Arteriyel duvar kalınlaşması için ultrasonik delil (karotid intima/ media kalınlığı \geq0.9 mm) veya aterosklerotik plakSerum kreatinin düzeyinde hafif artış (erkekte 115-133; kadında 107-124 μmol/L; erkekte 1.3-1.5; kadında 1.2-1.4 mg/dL)Mikroalbuminüri (30-300 mg/24 saat; albumin-kreatinin oranı erkekte \geq 2.2; kadında \geq 3.1 mg/g)	<ul style="list-style-type: none">Açlık kan şekeri $>$ 126 mg/dL veyaPostprandiyal kan şekeri $>$ 198 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">Serebrovasküler hastalık: iskemik inme; serebral kanama; geçici iskemik atakKalp hastalığı: miyokard infarktüsü; angina; koroner revaskülarizasyon; konjestif kalp yetersizliğiBöbrek hastalığı: diyabetik nefropati; böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin erkekte $>$ 1.5, kadında $>$ 1.4 mg/dL); proteinüri ($>$300 mg/24 saat)Periferik damar hastalığıİlerlemiş retinopati: kanamalar veya eksuda, papilla ödem

B. Hipertansiyonlu Hastaların, Prognozu Etkileyen Faktörlere Göre Risk Gruplarına Ayrılması

Diğer risk faktörleri ve hastalık öyküsü	Kan basıncı (mmHg)				
	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Grade 1 SKB 140-159 veya DKB 90-99	Grade 2 SKB 160-179 veya DKB 100-109	Grade 3 SKB > 180 veya DKB > 11
Başka bir risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük risk artışı	Orta derecede risk artışı	Yüksek risk artışı
1-2 risk faktörü	Düşük risk artışı	Düşük risk artışı	Orta derecede risk artışı	Orta derecede risk artışı	Çok yüksek risk artışı
3 veya daha fazla risk faktörü veya hedef organ hasarı veya diyabet	Orta derecede risk artışı	Yüksek risk artışı	Yüksek risk artışı	Yüksek risk artışı	Çok yüksek risk artışı
Eşlik eden hastalık	Yüksek risk artışı	Çok yüksek risk artışı	Çok yüksek risk artışı	Çok yüksek risk artışı	Çok yüksek risk artışı

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı.

*European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.

Framingham Kriterlerine göre 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalık gelişme riski:

Hastalık gelişme riski

Düşük risk:	<%15
Orta risk:	%15-20
Yüksek risk:	%20-30
Çok yüksek risk:	>%30

Anderson KM, Lauer MS, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol. 1991 Nov 1;18: 1287-94

yici karakterini, hem de genel kardiyovasküler morbiditeyi yansıtır. (10,11).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de, yüksek bir prevalansa sahip olan hipertansiyonun klinik özelliklerinin ve genel tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, Türkiye’de primer hipertansiyonlu hastalarda risk gruplarının ortaya konulması, tanı ve izleminde kullanılan tetkiklerin risk gruplarının belirlenmesindeki katkısını ortaya koymak amacıyla geniş tabanlı bir çalışma başlatılmıştır. Bu çalışma, "Primer Hipertansiyonda Kesitsel, Epidemiyolojik Risk Gözlem Çalışması (ICEBERG)" adlı bir araştırmadır.

Çalışmanın amacı

Bu çalışma, primer hipertansiyon risk gruplarının belirlenmesi amacıyla başlatılmıştır. Primer hipertansiyon hastalarının rutin tanı ve izlemi sırasında kullanılan tetkiklerin saptanması, primer hipertansiyon alt gruplarında hipertansiyonun derecelendirilmesi, ikincil amaçlar arasında

yer almaktadır. Önem taşıyan ikincil amaçlar arasında hedef organ hasarı varlığı, eşlik eden hastalık varlığı ve mikroalbuminüri sıklığının belirlenmesi de bulunmaktadır. Ayrıca, ikincil amaçlar arasında; saptanan klinik tedavi yaklaşımlarının halen geçerli olan tanı ve tedavi kılavuzları ile uyumu ve bu tedavi yaklaşımlarının doktor, kurum ve hasta özelliklerine göre tanımlanacak alt gruplar arasındaki farklarının incelenmesi de hedeflenmektedir. Primer hipertansiyon hastalarında rutin inceleme ile saptanamayan vasküler hasarın, ileri tetkiklerin yapılması ile saptanabileceğinin gösterilmesi de ikincil amaçlar arasında bulunmaktadır.

Çalışmanın tasarımı

Bu çalışma, hastane - sağlık ocağı tabanlı, kesitsel epidemiyolojik bir risk gözlem çalışması olarak planlanmıştır. Çalışma, günlük uygulamaları saptamaya yönelik gözlem çalışması olarak tasarlanmıştır.

Çalışmanın yöntemi

a) Merkez ve hasta sayıları

ICEBERG çalışmasına toplam 11,000 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Çalışmaya katılacak olan üniversite hastaneleri ve ileri tetkik olanakları bulunan hastanelerdeki 20 merkezden toplam 1,000 hasta (ICEBERG-I Grubu), ileri tetkik olanağı bulunmayan hastanelerdeki ve sağlık ocaklarındaki toplam 200 merkezden ise 10,000 hasta çalışmaya alınacaktır (ICEBERG-II Grubu). Araştırmacılar bu merkezlerde çalışan kardiyoloji, iç hastalıkları, aile hekimliği uzmanları ve pratisyenler arasından belirlenmiştir. Hastalar risk gruplarına göre "Risk profili A" ve "Risk profili B" olarak iki gruba ayrılmıştır. Risk grubu A'da daha önce esansiyel hipertansiyon tanısı konulmuş ve tedavi edilmekte olan hastalar, risk profili B'de sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg olan ve en az 3 aydır antihipertansif tedavi görmeyen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan merkezler ve hasta grupları Şekil 1'de görülmektedir.

b) Çalışmanın süresi

Hasta alım süresi 4 ay olarak belirlenmiştir.

c) Hasta seçimi

c1) Çalışmaya alınma kriterleri

Risk profili A grubu için;

- Bilinen esansiyel hipertansiyon tanısı konulmuş olması

- Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş olma

Risk profili B grubu için;

- Sistolik kan basıncının ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 85 mmHg olması
- En az 3 aydır antihipertansif tedavi görmüyor olması
- Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş olma

c2) Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Sekonder hipertansiyon
- Çalışmaya daha önce dahil edilmiş olma
- Bilinen gebelik durumu olması
- 18 yaşından küçük olan hastalar
- Verilerin toplanması

Tüm hastalarda hipertansiyon risk profili ile ilgili öykü, eşlik eden hastalıklar ve hedef organ hasarı verileri " Avrupa Kardiyoloji Derneği / Avrupa Hipertansiyon Derneği Tedavi Rehberi (2003) "nin kriterleri esas alınarak toplanacak ve kan basıncı, vital bulgular, boy, vücut ağırlığı ve karın çevresi ölçümü, vücut kütle indeksi hesaplanması yapılacaktır. Ayrıca, hastaların antihipertansif tedavi öyküsü alınacaktır. Çalışma gruplarına göre farklı laboratuvar tetkikleri yapılacaktır. Çalışma gruplarına göre toplanacak veriler, yapılacak işlemler ve laboratuvar tetkikleri Tablo 2'de görülmektedir.

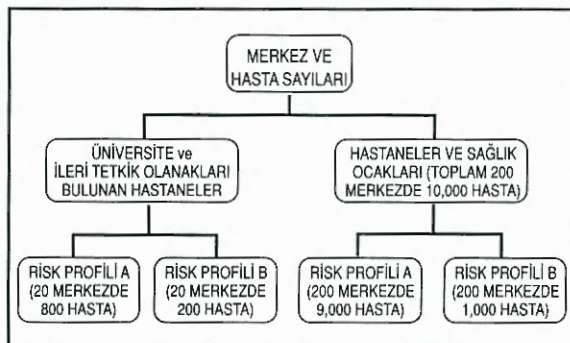
d1) Kan basıncının ölçüm yöntemi

Hastaların kan basıncı ölçümleri standart yöntemle yapılacaktır ⁽¹²⁾.

d2) Laboratuvar işlemleri

Tüm merkezlerden toplanacak örnekler tek laboratuvarda incelenecektir. Ekokardiyografi ve karotis ultrasonografisi kayıtları tek bir merkezde toplanılarak, en az 2 tarafsız gözlemci tarafından değerlendirilecektir. Çalışmaya katılan

Şekil 1. Merkez ve Hasta Sayıları



hastalarda yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

e) Veri girişi ve istatistiksel analiz

Çalışmada istatistiksel analiz öncesi veri girişi ve veri yönetimi, "Omega Araştırma Organizasyon Eğitim Danışmanlık Şirketi" tarafından gerçekleştirilecektir. Yapılacak olan tüm istatistiksel analizler, veri girişinin tamamlanmasından önce belirlenmiş olacaktır.

Çalışmanın idari yapısı ve sorumluluklar

Çalışma, Sağlık Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliklerine uygun olarak etik kurulu izni alınarak yapılacaktır. Çalışmanın tüm aşamaları Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamalar Kılavuzlarına uygun olarak planlanmıştır. Araştırmanın protokole uygun olarak yürütülmesi, olgu rapor formlarının doldurulması araştırmacıların sorumluluğunda olacaktır. Hastalardan, kendilerine tanı amaçlı bazı incelemeler

Tablo 2. Çalışma gruplarına göre hastalardan toplanacak veriler.

	Risk profili 1A (n=800)	Risk profili 1B (n=200)	Risk profili 2A (n=9000)	Risk profili 2B (n=1000)
Hasta alım kriterlerinin kontrolü	+	+	+	+
Demografik veriler (Yaş, cinsiyet)	+	+	+	+
Öykü (Risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklar)	+	+	+	+
Antihipertansif tedavi öyküsü	+	+	+	+
Fizik muayene ve vital bulgular	+	+	+	+
Boy, kilo, bel ve kalça çevresi, vücut kütle indeksi	+	+	+	+
Mikroalbuminüri incelemesi (kantitatif)	+	+	-	+
Mikroalbuminüri incelemesi (kalitatif)	-	-	+	-
Tam idrar tetkiki	+	+	+/-*	+
Lipid profili (Total kolesterol, HDL- kolesterolü, LDL- kolesterolü ve trigliserid)	+	+	+/-*	+
Açlık kan glukoz düzeyi	+	+	+/-*	+
Kreatinin (serum ve idrarda)	+	+	+/-*	+
CRP (kantitatif)	+	+	+/-*	+
EKG	+	+	+/-*	+
Ekokardiyografi	-	+	-	-
Karotis Doppler USG	-	+	-	-

*Son 12 ay içinde yapılmış olan en son ölçümler olgu rapor formuna kaydedilecektir.

yapılacağı ve tıbbi verilerinin onayları dahilinde kullanılacağına dair, yazılı olur alınacaktır. Araştırmacılar, hastalar ile ilgili bilgilerin gizliliğinin korunmasını sağlayacaklardır. Çalışma, sözleşmeli "Omega Araştırma Kuruluşu" tarafından ilk gruptaki merkezlerde %100 kaynak belge verifikasyonu ile (ICEBERG 1 - 1,000 hasta), ikinci grupta ise %50 kaynak belge verifikasyonu ile (ICEBERG 2 - 10,000 hasta) izlenecektir. Araştırma kayıtlarının uygun şekilde tutulması çalışma boyunca, ilgili merkezin sorumluluğundadır. Tüm belgeler güvenli bir yerde saklanacak ve gizlilik kurallarına uyulacaktır. Bu çalışmanın sponsoru Sanofi-Synthelabo İlaç A. Ş.' dir.

Çalışmanın değerlendirilmesi

Dünyada ve ülkemizde yüksek prevalansa sahip olan hipertansiyonun, hasta ve tedavi profili yönünden değerlendirilmesi, mevcut durumu tanımlamak yanında, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından da önem taşımaktadır.

ICEBERG-I, 20 merkezde, ICEBERG-II, 200 merkezde başlatılmıştır. İlk merkez çalışmaya 1 Aralık 2003 tarihinde başlamıştır. Şu ana kadar 220 merkez çalışmaya başlamış ve toplam 10,000'in üzerinde hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al: Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from health examination surveys, 1960-91. *Hypertension* 1995; 26: 60-9

2. Onat A, Doğan Y, Uyarel H ve ark: Erişkinlerimizde kan basıncı ve kontrol altında tutulması yönünde gelişme. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 749-57

3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53

4. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 335-97

5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VII). *JAMA* 2003; 289: 2560-72

6. Bots ML, Dijk JM, Oren A, et al: Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002; 20: 2317-25

7. Yikona J, Wallis EJ, Ramsay LE, et al: Coronary and cardiovascular risk estimation in uncomplicated mild hypertension. A comparison of risk assessment methods. *J Hypertens* 2002; 20: 2173-82

8. Schillaci G, Simone G, Reboldi G, et al: Change in cardiovascular risk profile echocardiography in low- or medium-risk hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1519-25

9. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancina G, et al: Role of echocardiography in stratifying risk in patients with essential hypertension: The Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307-14

10. Leoncini G, Sacchi G, Viazzi F, et al: Microalbuminuria identifies overall cardiovascular risk in essential hypertension: an artificial neural network-based approach. *J Hypertens* 2002; 20: 1315-21

11. Pedrinelli R, Dell'Omò G, Penno G, et al: Microalbuminuria, a parameter independent of metabolic influences in hypertensive men. *J Hypertens* 2003; 21: 1163-69

12. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al: European society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48