

Esansiyel Hipertansiyonda Bradikinin B₂ Reseptör Geni C-58T Polimorfizminin Total-Kolesterol ve Kan Şekeri Üzerine Etkileri

Relationship of Bradykinin B₂ Receptor Gene C-58T Variation with Total-Cholesterol and Glucose in Essential Hypertension

Belgin SÜSLEYİCİ¹, Meliha KOLDEMİR GÜNDÜZ¹, Seniyye Ülgen ZENGİN², Penbe ÇAĞATAY³, Hasan Mert BOZKUŞ¹, Nur BAKIR¹, Mustafa TAŞKIN⁴

¹Department of Molecular Biology, Marmara University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Anesthesiology, Bezmalem Üniversitesi School of Medicine, İstanbul, Turkey

³Division of Biostatistics and Medical Informatics, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

⁴Department of General Surgery, İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

ÖZ

Amaç: Hipertansiyon, dünya nüfusunun %25'inde etkili olan ve patogenezinde %30 oranında genlerin rol aldığı bir hastalıktır. Bu çalışmada amacımız, Bradikinin B₂R geni C-58T genotiplerinin hipertansiyonlu ve hipertansiyonlu olmayan bireylerdeki sıklıklarının tespit edilmesi, C-58T genotiplerinin antropometrik, şişmanlık ve hipertansiyon ilişkili göstergeler üzerine etkisini belirlemektir.

Yöntemler: Bradikinin B₂ reseptör geni C-58T genotipleri 63 hipertansiyonlu ve 56 hipertansiyonlu olmayan bireylerde PZR-RFLP yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Bradikinin B₂ reseptör geni C-58T genotip sıklıkları hipertansiyonlu ve hipertansiyonlu olmayan bireylerde sırasıyla homozigot yabancıl tip (T/T) %25,4, %28,6; heterozigot (T/C) %49,2, %58,9 ve homozigot polimorfik tip (C/C) %25,4, %12,5 dir. Çalışma gruplarının genotip sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Hipertansiyonlu çalışma grubunda C/C genotipinin açlık kan şekeri (p=0,05) yükseltici, total kolesterolü (p=0,008) düşürücü etkisi tespit edilmiştir. Hipertansiyonlu olmayan çalışma grubunda ise C/C genotipinin bel çevre ölçümünü artırıcı etkisi saptanmıştır (p=0,041). Hipertansiyonlu çalışma grubunda C/C genotipine sahip bireylerde sulfanilüre (p=0,021) kullanım sıklığının fazla olduğu ve T/T genotipine sahip bireylerde ise diüretik (p=0,007) kullanım sıklığının fazla olduğu belirlenmiştir. Hipertansiyonlu olmayan grupta C/C genotipine sahip bireylerde asetilsalisilik asit (p=0,003) kullanım sıklığının diğer genotiplere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bradikinin B₂ reseptör geni C-58T polimorfizminin açlık kan şekeri, total kolesterol ve bel çevre ölçümleri üzerine etkili olduğu, ancak sistolik ve diastolik kan basıncı üzerine etkili olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Bradikinin, hipertansiyon, kolesterol, bel çevresi, kan şekeri

ABSTRACT

Objective: Hypertension, which affects 25% of the world's population, is a complex disease, with 30% genes affecting its pathogenesis. In this study, we aimed to examine the frequency of the bradykinin B₂ receptor gene C-58T genotypes in patients with essential hypertension and non-hypertensive controls. In addition, we evaluated the effects of C-58T genotypes on demographic characteristics, phenotypes related to obesity, and hypertension.

Methods: Genotyping was performed in 63 hypertensive patients and 56 non-hypertensive subjects by PCR-RFLP.

Results: The frequency of bradykinin B₂ receptor gene C-58T genotypes in hypertensive patients and control subjects was 25.4% and 28.6% for homozygous wild-type (T/T), 49.2% and 58.9% for heterozygous (T/C), and 25.4% and 12.5% for homozygous polymorphic (C/C) genotypes, respectively. Genotype frequencies did not differ significantly among study groups. The C allele was found to have an increasing effect on blood glucose levels (p=0.05) and decreasing effect on total cholesterol levels (p=0.008) in hypertensive patients, whereas it was found to have an increasing effect on waist circumference (p=0.041) in control subjects. Hypertensive patients with C allele were found to use sulfonylurea drugs (p=0.021) at a higher frequency than those with T allele. Further, hypertensive patients with T allele were found to use diuretic drugs (p=0.007) at a higher frequency than those with C allele.

Conclusions: The C-58T polymorphism is found to have a positive association with total cholesterol levels, blood glucose levels, and waist circumference but no association with systolic/diastolic blood pressure.

Keywords: Bradykinin, hypertension, cholesterol, waist circumference, blood glucose

Giriş

Hipertansiyon çok genli bir hastalıktır (1). Hipertansiyona neden olan moleküler mekanizmalar büyük oranda aydınlatılmıştır.

Bradikinin (BK) kanda ve bütün dokularda kallikreinlerin etkileriyle üretilen, peptid yapısında olmayan vazoaaktif bir maddedir. Kininler, kardiyovasküler dengenin sağlanması ve inflamatuvar cevabın oluşması gibi fonksiyonlara sahiptir (2). Bradikinin, kallidin ve metionil-lizil-bradikinin, kinin ailesinin üyeleridir. Kallidin ve metionil-lizil-bradikinin, aminopeptidaz enzimi aracılığıyla bradikinine dönüşmektedir (3). Kininler genel olarak, B₁ ve B₂ olarak bilinen özelleşmiş reseptörleri (B₁R, B₂R) aktive ederek görev yapan bölgesel hormonlar olarak iş görür. Birçok inflamatuvar ve kardiyovasküler etki B₂ reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (4, 5). BK, kan basıncının düzenlenmesinde görevli bir kinin-kallikrein sistem elemanıdır (6). BK, vazodilatasyon ile birlikte su ve sodyum atımını artırarak kan basıncını etkilemektedir (7, 8). BK, insülin tarafından uyarılmış glikoz alımında görev yapmaktadır (9-15). BK'nin ayrıca iskelet kası hücrelerinin insülin hassasiyetini artırıcı etkisi olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (16-20). Diğer bazı çalışmalarda ise, ekzojen BK'nin varlığı, insülin tarafından uyarılan kaslarda, glikoz taşınımı üzerinde etkisiz bulunmuştur (21). Literatürde, B₂R'nin glisemi üzerinde önemli bir etkisi rapor edilmemiştir (22).

Vücuttan su atımı, sodyum birikimi aracılığıyla Renal-bradikinin sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Bu mekanizmadaki bozukluk eritrositlerde ve damar düz kaslarında vazokonstriksiyona neden olur. Bu veriler ışığında, renal-bradikinin sistemin hipertansiyonun oluşumunda önemli bir role sahip olduğu hipotezi kurulabilir (3). BK'nin renal arterlere geçişi, prostaglandinlerin ve nitrik oksit (NO) salınımına neden olarak, böbreklere kan akışını artırır ve diürez ve natriürez oluşturur (23, 24). BK'nin üretim oranı ya da metabolizması hipertansiyonun patofizyolojisini değiştirebilir. Normal şartlar altında BK, kan basıncını düşürürken (3), BK antagonistlerinin hipertansif ve hipertansif olmayan sıçanlarda kan basıncını arttırdığı tespit edilmiştir (25, 26). BK sistem aktivitesinin azalması sodyum birikimi, arteriyel vazokonstriksiyon ve periferel dirençte artma gibi birçok hipertansif olayla ilişkili bulunmuştur (3). BK önemli ölçüde, miyokard kan akışını artırır, kalp metabolizmasını hızlandırır ve miyokardiyal kılcal damar ağ gelişimine aracılık eder. Kininler, B₂R aktivasyonu ile miyokardı koruyucu etki gösterirler (27, 28). Ayrıca, BK oksidatif stresi baskılama yolu ile endotel hücrelerini yaşlanmaya karşı korur (29). Özetle, BK B₂R aktivasyonu aracılığıyla hipertansiyona karşı koruyucu bir etki göstermektedir (30).

B₂R'nin uyarılması, şiddetli vazodilatasyona, kan akışında artmaya ve hipertansiyona neden olur (2). Bradikinin B₂R bozulmamış kininlere karşı yüksek ilgi gösterir (2). B₁R'nin kininlere karşı oluşturulan inflamatuvar cevaplara aracılık ettiği ve patolojik durumlarda organ düz kaslarında kontraktıl

etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (2). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin I'ı anjiyotensin II'ye dönüştürür ve bradikininin indirger (31). Bununla birlikte, ACE'nin bradikininine, anjiyotensin I'den daha yüksek ilgi gösterdiği tespit edilmiştir (32) ve böylece ACE'nin inhibisyonu BK konantrasyonunun önemli derecede artmasına neden olur (33).

Bradikininin B₂R geninin insanlardaki yapısı belirlenmiştir (34-37). Braun ve ark. (38) B₂R geninin üç ekzon ve iki intron bölgesinden oluşmakta olduğunu göstermişlerdir (38-40). İlk iki ekzon bölgesi kodlanmazken, üçüncü ekzon genin tümünü içermektedir. Bradikininin B₂R geninin üçüncü ekzon bölgesi 7 transmembran bölgeye sahip ve 364 amino asitten oluşan bir protein kodlar (38-40). Bradikininin B₂R geni promotor polimorfizminin hipertansiyonla ilişkili olduğu bazı çalışmalarla bildirilmekle birlikte (41), diğer bazı çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koyamamışlardır (41). B₂R gen polimorfizmi ile hipertansiyon arasında direkt bir ilişkinin yokluğu, farklı ırklar arasındaki genetik heterojenlikten kaynaklanabilir (1). Meta analiz çalışmalarına göre, -58T alleli Afro-Amerikalılarda ve Asyalılarda koruyucu etkiye sahipken, Avrupalılarda hipertansiyona karşı risk faktörü oluşturmaktadır (1). Fu ve ark. (41) göstermiştir ki, bradikininin B₂R geni C-58T polimorfizmi ile sol ventrikül hipertrofilisi ADE D alleli sinerjik bir etkiye sahiptir.

Çalışmamızın amacı, bradikininin B₂R geni C-58T polimorfizminin hipertansif Türk hastalarında gen sıklıklarını belirlemek ve bununla birlikte C-58T genotiplerinin (T/T, T/C, C/C) kan yağları, obezite ile ilişkili fenotipler (yağ kütlesi, vücut kütle indeksi, bel çevresi, vb.) ve hipertansiyonla ilişkisini araştırmaktır. Planlanan çalışma Türk toplumunda ilk defa uygulanması ve çalışmanın farmakogenomik açıdan değerlendirilmesi literatüre yeni bilgi katmaktadır.

Yöntemler

Çalışma Grubu

Çalışmamızı 63 hipertansif (SKP≥130 mmHg veya DKP≥90 mmHg) ve 56 hipertansif olmayan, normal kan basıncına sahip kontrol bireyler ile gerçekleştirdik. Dislipidemi (HDL-kolesterol değerleri erkeklerde <40 mg/dL kadınlarda <50 mg/dL, trigliserid değerleri >150 mg/dL ve LDL-kolesterol değerleri >130 mg/dL), hiperkolesterolemi (total kolesterol değerleri >200 mg/dL, ve LDL-kolesterol değerleri >130 mg/dL ya da antilipemik ajanlar), hipertansiyon (kan basıncı >130/85 ya da önceden tedavi görmüş), diabetes mellitus (açlık kan şekeri >100 mg/dL ya da önceden tedavi görmüş), şişmanlık (VKİ >25) ve sigara kullanımı (günlük sigara kullananlar) gibi konvensiyonel risk faktörleri hasta kayıtlarından ve hastalara sorularak temin edildi. Kan basıncı, oturan hastalardan, sağ üst koldan standart tansiyon aleti ile ölçüldü. Bütün hastalık tanıları uzman kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Arteriyel kan basıncının değerlendirilmesi için, "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines" (42) rehberi kullanıldı. Metabolik sendrom hastaları, Ye-

tişkin Tedavisi Paneli (ATP III) tarafından belirlenen bütün kriterlere uymaktadır (43). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Lokal etik komitesi tarafından onaylanan yazılı onay her bir hastadan çalışmanın açıklaması yapıldıktan sonra alındı. İkincil hipertansiyonlu, diyabetik nefropatili, endokrinopatili hipertansiyon, yalancı hipertansiyonlu hastalar, neoplazili ve bunlardan oral yolla kontraseptif ve uyuşturucu ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

DNA izolasyonu ve genotiplendirme

Genomik DNA, standart "salting-out" metodu kullanılarak izole edilmiştir (29). İzole edilen DNA'lar fenol-kloroform yöntemi kullanılarak saflaştırılmış ve kullanılabilecek kadar -20°C'de saklanmıştır. Bradikinin B₂R geni C-58T polimorfizmi PZR-RFLP kullanılarak belirlendi. B₂R geni, genin promotör bölgesinde, -58 pozisyonunda timin nükleotidinin, sitozin nükleotidine dönüşümü ile karakterize edilir (40). C-58T polimorfizmi, Mae III enzimi için tanımlama dizisinde değişikliğe öncülük etmediğinden dolayı, çalışmada PZR amplifikasyonu için anlamlı primere uyumsuz bir nükleotid eklenerek MaeIII için bir tanımlama bölgesi oluşturuldu. -58°C allelinin varlığında Mae III yerleşim yeri tamamlandı. PZR primerleri promotör/ekzon 1 bölgesine komplementer B₂R C-58T polimorfizminin çevirecek şekilde belirlendi. PZR reaksiyon karışımı; 30-50 ng genomik DNA, 0,2 U Taq polimeraz (Fermentas), 100 mol/l dNTP den 0.5 µl ve 50 µmol/l primerden 0.15µl alınarak toplam hacim 25µl olacak şekilde hazırlandı. The PZR döngü şartları: sırasıyla 7 dak. 95°C; 35 (20 san. 94°C, 20 san. 55°C, 20 san. 72°C), dak. 72°C olacak şekilde belirlendi (44). PZR ürünleri 4 saat 37°C'de bekletildi ve kesim işlemi gerçekleştirildi. C-58T genotipleri için primer dizisi; sol primer, 5'-GCCCAGGAGGCTGATGACG-TCA-3'; sağ primer, 5'-TCACCAACCCTCCGGACCC-3'. PZR ürünleri bir gece 5 U Mae III (Fermentas) kesim enziminde bekletildi. 110 bç olarak üretilen PZR ürünleri, MaeI-II enzimi ile kesimin ardından 92 bç ve 18 bç parçalara ayrıldı. Kesim ürünlerinin incelenmesi için SDS-PAGE yöntemi kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Statistical Package for the Social Sciences 17.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) software programı, istatistiksel analiz için kullanıldı. Veriler ortalama±standart hata olarak verildi. Hasta ve kontrol gruplarının analiz edilen parametreler ile karşılaştırılması "Student t-test" aracılığıyla gerçekleştirildi. χ^2 testi, oranlardaki farklılıkları belirlemek için kullanıldı ya da "Fisher's exact test"i ile kategoriye ait değişkenlerde örnek sayısı az olduğu durumlarda kullanıldı. Bradikinin B₂R geni C-58T genotiplerinin analiz edilen fenotipler üzerine etkilerinin incelenmesi için T/T, C/T ve C/C genotiplerinin arasındaki değişkenlerin analizi student t-test ile gerçekleştirildi. p değerleri 0.05'ten düşük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anlamlı bulunan fenotiplerin, ikili genotip karşılaştırılmaları "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı. "Bonferoni" analizi için anlamlılık sınırı p=0,016 olarak belirlendi.

Bulgular

Hipertansif ve hipertansif olmayan gruplarda bradikinin B₂R geni C-58T polimorfizminin genotip sıklıkları Tablo 1'de verilmiştir. Bradikinin B₂R geni C-58T polimorfizminin genotip sıklıkları; homozigot yabanil tip (T/T), heterozigot (T/C) ve homozigot polimorfik genotip (C/C) için sırasıyla; hipertansiflerde, %25,4, %49,2, %25,4; hipertansif olmayanlarda, %28,6, %58,9, %12,5 olarak bulunmuştur. C-58T polimorfizmi için çalışma grupları arasındaki genotip sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2=3,183$, p=0,204) (Tablo 1).

Çalışma gruplarının antropometrik ve obezite/tip 2 diyabet/ hipertansiyon ile ilişkili parametreler üzerine etkisi Tablo 2'de verilmiştir. Kilo (p=0,007), yağ kütlesi (0,002), vücut kütle indeksi (p=0,0001), kan glikoz seviyesi (p=0,05), total kolesterol (p=0,007), trigliserit (p=0,036), düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-kol) (p=0,029), sistolik kan basıncı (p=0,0001), diyastolik kan basıncı (p=0,0001) ve bel çevresi (p=0,0001) değerleri hipertansiyonlu grupta, hipertansiyonlu olmayan gruba kıyasla yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

Hipertansif grupta, bradikinin B₂R geni C-58T genotiplerinin çeşitli fenotipler üzerine etkisi Tablo 3'te verilmiştir. T/T genotipine sahip hipertansif hastalarda, total kolesterol değerleri C/C genotipine sahip hipertansif hastalara kıyasla yüksek (p=0,008) bulunmasının yanında kan glikoz seviyelerinde ise bu duruma ters bir etki tespit edilmiş ve kan glikoz değerleri T/T genotipine sahip hipertansif bireylerde, C/C genotipine sahip hipertansif bireylere kıyasla düşük seviyede (p=0,05) bulunmuştur. Analiz edilen diğer parametrelerde, önemli bir etki tespit edilmemiştir (Tablo 3). ANOVA ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan total kolesterol değerleri için yapılan bradikinin B₂R geni C-58T genotiplerinin ikili karşılaştırma sonuçlarına göre, T/T genotipine sahip hipertansif bireylerde total kolesterol değerleri, T/C genotipine sahip bireylere kıyasla yüksek bulunmuştur (p=0.008) (Tablo 3).

Hipertansif olmayan grupta, bradikinin B₂R geni C-58T genotiplerinin çeşitli fenotipler üzerine etkisi Tablo 4'te verilmiştir. C/C genotipine sahip hipertansif olmayan bireylerde bel çevresi ölçümü, T/T genotipe sahip hipertansif olmayan bireylere kıyasla yüksek bulunmuştur (p=0,041). Kilo, boy, yağsız vücut kütlesi, yağ kütlesi, vücut kütle indeksi, total-ko-

Table 1. Hipertansif ve hipertansif olmayan bireylerde bradikinin B₂R geni C-58T polimorfizmi genotip sıklıkları

	Bradikinin B ₂ R geni C-58T genotipleri			p
	T/T n (%)	T/C n (%)	C/C n (%)	
Hipertansif	16 (25,4)	31 (49,2)	16 (25,4)	0,204
Hipertansif olmayan	16 (28,6)	33 (58,9)	7 (12,5)	

Sonuçlar, sayısal olarak (%) verilmiştir. Çalışma grubunun hastalık sıklıkları, Ki-kare test (x2) kullanılarak karşılaştırılmıştır. n: örnek sayısı; x2: 3,183; T/T: Yabanil tip genotip; T/C: heterozigot tip genotip; C/C: polimorfik tip genotip

Tablo 2. Çalışma gruplarının antropometrik ve obezite/tip 2 diyabet/hipertansiyon ile ilişkili parametreler ile karşılaştırılması

	Hipertansif (n=63)	Hipertansif olmayan (n=56)	p
Kilo (kg)	77,95±1,69; 76 (50-120)	70,93±1,924; 69 (50-108)	0,0070**
Boy (m)	1,62±0,01; 1,62 (1,44-1,87)	1,64±0,01; 1,63 (1,50-1,80)	0,2810
YVK (kg)	48,86±0,93; 47,371 (34,33-69,21)	47,395±0,920; 47,119 (34,33-66,63)	0,4780
YK (kg)	29,10±1,15; 28,459 (14,87-50,79)	23,53±1,34; 21,59 (10,18-43,17)	0,0020**
VKİ (kg/m ²)	29,75±0,67; 29,10 (22,02-42,87)	26,36±0,72; 25,10 (20,02-38,02)	0,0001***
Bel (cm)	98,66±1,67; 100 (72-130)	85,86±2,30; 81 (67-120)	0,0001***
T-kol (mg/dL)	205,49±6,42; 201 (114-295)	178,95±7,18; 174,06 (49,48-307,35)	0,0070**
TG (mg/dL)	141,62±9,29; 125 (53-383)	118,19±8,25; 102,50 (67-265,80)	0,0360*
HDL-kol (mg/dL)	48,05±1,74; 46,70 (24-79,77)	47,39±2,05; 45,50 (24-71,13)	0,8130
LDL-kol (mg/dL)	106,31±6,81; 104,50 (23,58-221)	87,36±10,73; 89 (27,84-368,43)	0,0290*
SKB (mmHg)	151,57±2,32; 150 (100-220)	119,26±1,26; 120 (100-130)	0,0001***
DKB (mmHg)	88,33±1,21; 90 (60-120)	71,38±0,93; 70 (60-85)	0,0001***
Açlık kan şekeri (mg/dL)	144,74±14,20; 110 (57,96-381)	110,05±12,12; 82 (39,60-297)	0,0500*

Değerler, ortalama±standart hata; medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

n: birey sayısı; YVK: yağsız vücut kütlesi; YK: yağ kütlesi; VKİ: vücut kütle indeksi; T-kol: total kolesterol; TG: trigliserit; HDL-kol: yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; LDL-kol: düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diyastolik kan basıncı; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tablo 3. Hipertansif grupta, bradykinin B₂R geni C-58T genotiplerinin çeşitli fenotipler üzerine etkisi

	Bradikinin B ₂ R geni C-58T genotipleri			p
	T/T (n=16)	T/C (n=31)	C/C (n=16)	
Kilo (kg)	79,40±3,40; 77 (62-101)	78,47±2,04; 78 (60-99)	75,47±4,36; 72 (50-120)	0,688
Boy (m)	1,61±0,02; 1,58 (1,50-1,75)	1,62±0,02; 1,59(1,44-1,87)	1,63±0,20; 1,63 (1,50-1,78)	0,805
YVK (kg)	48,71±1,64; 47,130 (40,24-61,01)	48,73±1,28; 47,29 (38,62-63,74)	49,24±2,24; 48,09 (34,33-69,21)	0,763
YK (kg)	30,69±2,34; 29,76 (14,87-45,69)	29,74±1,53; 29,13 (17,27-48,92)	26,22±2,47; 25,13 (15,22-50,79)	0,800
VKİ (kg/m ²)	30,65±1,41; 30,04 (22,50-42,87)	30,13±0,96; 29,22 (22,02-42,29)	28,09±1,21; 27,53 (22,22-39,18)	0,348
Bel (cm)	99,80±3,96; 99 (74-130)	99,70±2,18; 100 (76-125)	95,81±3,17; 96 (72-120)	0,583
T-kol (mg/dL)	232,53±10,97; 232,14 (146-295)	191,87±8,54; 187 (124-274)	199±13,43;198,50 (114-270)	0,008*
TG (mg/dL)	157,12±17,29; 127 (68-298)	139,85±14,17; 130 (55,80-383)	121,60±13,81; 119 (53-217)	0,429
HDL-kol (mg/dL)	52,11±3,70; 50 (34-79,77)	45,80±2,14; 45,23 (28,40-74)	47,64±4,05; 49 (24-65)	0,228
LDL-kol (mg/dL)	103,63±14,62; 79,50 (30,15-221)	99,37±9,42; 101 (23,58-177)	127,24±10,81; 124 (53-183)	0,960
SKB (mmHg)	151,88±5,26; 155 (100-180)	154,48±3,44; 150 (120-220)	145,63±3,29; 140 (120-170)	0,497
DKB (mmHg)	90±3,39; 90 (60-120)	87,58±1,55; 90 (70-110)	88,13±1,64; 90 (80-100)	0,181
Açlık kan şekeri (mg/dL)	110,13±31,72; 79 (67,14-298,98)	164,05±20,99; 159 (57,96-352)	147,77±25,01; 113 (77-381)	0,050*

Değerler, ortalama±standart hata; medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

n: birey sayısı; YVK: yağsız vücut kütlesi; YK: yağ kütlesi; VKİ: vücut kütle indeksi; T-kol: total kolesterol; TG: trigliserit; HDL-kol: yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; LDL-kol: düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diyastolik kan basıncı; T/T: yabani tip genotip; T/C heterozigot tip genotip; C/C: Polimorfik tip genotip

*: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001

lesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kan glikoz değerleri gibi analiz edilen diğer biyokimyasal ve klinik parametrelerde anlamlı istatistiksel bir etki tespit edilmemiştir (Tablo 4). ANOVA ile genotiplerin etkili bulunduğu bel çevresi ölçümlerinde, bradykinin B₂R geni C-58T genotiplerinin Mann-Whitney U test ile yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre, T/T genotipine

sahip hipertansif bireylerde bel çevresi ölçümleri, T/C genotipine sahip bireylere kıyasla yüksek bulunmuştur (p=0,005) (Tablo 4).

Hipertansif ve hipertansif olmayan çalışma gruplarında ilaç kullanım sıklıkları Tablo 5'te verilmiştir. Hipertansif bireylerde, diüretik (p=0,0001), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (p=0,0001), beta bloker (p=0,0001), asetil salisilik

Tablo 4. Hipertansif olmayan grupta, bradikinin B₂R geni C-58T genotiplerinin çeşitli fenotipler üzerine etkisi

	Bradikinin B ₂ R geni C-58T genotipleri			p
	T/T (n=16)	T/C (n=33)	C/C (n=7)	
Kilo (kg)	71±3,24; 70 (53-95)	69,19±2,39; 66,50 (50-95)	80,80±7,61; 76 (64-108)	0,313
Boy (m)	1,64±0,02; 1,67 (1,50-1,78)	1,64±0,02; 1,61 (1,50-1,80)	1,67±0,03; 1,64 (1,62-1,79)	0,647
YVK (kg)	47,34±1,13; 47,14 (40,43-54,81)	46,60±1,23; 44,75 (34,33-60,71)	52,18±3,643; 49,405(47,05-66,63)	0,321
YK (kg)	23,66±2,79; 19,97 (10,18-41,92)	22,59±1,61; 22,04 (11,86-43,17)	28,62±4,58; 28,95(15,87-41,37)	0,471
VKİ (kg/ m ²)	26,56±1,60; 23,67 (20,20-36,89)	25,84±0,86; 24,69 (20,02-38,02)	28,88±1,96; 28,96 (22,94-33,71)	0,319
Bel (cm)	85,60±4,71; 72 (67-120)	82,61±2,64; 79,50 (67-120)	101,67±5,09; 101 (85-120)	0,041*
T-kol (mg/dL)	186,46±10,92; 185 (115-232,41)	175,58±10,23; 166 (49,48-307,35)	Örnek Sayısı Az	0,858
TG (mg/dL)	120,94±16,30; 97,46 (70-260)	116,68±9,60; 108,06(73-265,80)	Örnek Sayısı Az	0,409
HDL-kol (mg/dL)	49,64±3,77; 51,80 (34-67)	47,19±2,96; 46 (24-71,13)	Örnek Sayısı Az	0,410
LDL-kol (mg/dL)	73,47±12,61; 52,19 (27,84-139)	89,43±17,07; 89 (30,15-368,43)	Örnek Sayısı Az	0,183
SKB (mmHg)	117,69±2,87; 115 (100-130)	119,31±1,56; 120 (100-130)	123±2; 12 (120-130)	0,497
DKB (mmHg)	71,15±1,97; 70 (60-80)	70,69±1,16; 70 (60-85)	76±1,87; 75 (70-80)	0,181
Açlık kan şekeri (mg/dL)	122,35±20,99; 97,97 (54-243)	100,92±16,42; 80 (39,60-297)	117±45; 117 (72-162)	0,662

Değerler, Ortalama±Standart Hata; Medyan (Minimum-Maksimum) olarak verilmiştir.

n: birey sayısı; YVK: yağsız vücut kütlesi; YK: yağ kütlesi; VKİ: vücut kütle indeksi; T-kol: total kolesterol; TG: Trigliserit; HDL-kol: yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; LDL-kol: düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol; SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diastolik kan basıncı; T/T: Yabani tip genotip, T/C heterozigot tip genotip; C/C: polimorfik tip genotip

C/C genotipine sahip bireylerde, Kolesterol, TG, HDL-kol, ve LDL kolesterol değerleri, örnek sayısı az olduğundan, verilmemiştir.

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Table 5. Hipertansif ve hipertansif olmayan çalışma gruplarında ilaç kullanım sıklıkları

	Hipertansif n(%)	Hipertansif olmayan n(%)	p
Diüretik	28 (44,4)	4 (7,7)	0,0001***
ACEinh.	19 (32,2)	2 (3,8)	0,0001***
Nitrit	10 (15,9)	3 (5,8)	0,1380
BB	39 (61,9)	5 (9,6)	0,0001***
ASA	35 (55,6)	4 (7,7)	0,0001***
ATRB	9 (14,3)	1 (1,9)	0,0220*
Sülfanilüre	12 (19)	3 (5,8)	0,0500*
Glinid	22 (34,9)	7 (13,5)	0,0100*
İnsülin	12 (19)	6 (11,5)	0,3120
Tiyozolidin	3 (4,8)	1 (1,9)	0,6250
Statin	25 (39,7)	7 (13,5)	0,0020**
KKB	9 (14,3)	0 (0)	0,0040*
OAD	33 (52,4)	17 (32,1)	0,0380*

Sonuçlar, sayısal olarak (%) ifade edilmiştir.

n: birey sayısı; ACEinh: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; BB: beta bloker; ASA: asetil salisilik asit; ATRB: anjiyotensin II reseptör bloker; OAD: oral anti diyabetik; KKB: kalsiyum kanal bloker

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

asit (p=0,0001), anjiyotensin II reseptör bloker (p=0,022), sülfanilüre (p=0,05), glinid (p=0,01), statin (p=0,002), kalsiyum kanal bloker (p=0,004) ve oral antidiyabetik (p=0,038) ilaçlarının kullanım sıklıkları, hipertansif olmayan bireylere kıyasla yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

Hipertansif grupta, Bradikinin B₂R geni C-58T genotipleri ile ilaç kullanımı üzerindeki etkileri Tablo 6'da verilmiştir. T/T genotipine sahip hipertansif bireylerde diüretik (p=0,007) ilaçlarının kullanım sıklığı, T/C veya C/C genotiplerine sahip bireylere kıyasla yüksek bulunmuş, bununla birlikte C/C genotipine sahip bireylerde sülfanilüre (p=0,021) ilaçlarının kullanım sıklığının T/T veya T/C genotipine sahip bireylere oranla yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Hipertansif olmayan grupta, Bradikinin B₂R geni C-58T genotipleri ile ilaç kullanımı üzerindeki etkileri Tablo 7'de verilmiştir. C/C genotipine sahip bireylerde, asetil salisilik asit (p=0,003) ilaçlarının kullanım sıklıkları, T/T veya T/C genotipine sahip bireylere oranla yüksek bulunmuştur. Glinid, oral antidiyabetik, metformin, insulin ve statin gibi analiz edilen diğer ilaçlarda önemli bir etki bulunmamıştır (Tablo 7).

Hipertansif ve hipertansif olmayan çalışma gruplarının diğer hastalıklarla olan ilişkisi Tablo 8'de analiz edilmiştir. Hipertansif grupta, tip 2 diyabet (p=0,025) ve metabolik sendrom (p=0,0001) sıklıkları hipertansif olmayan gruba kıyasla yüksek bulunmuştur (Tablo 8).

Table 6. Hipertansif grupta, bradikinin B₂R geni C-58T polimorfizm genotiplerinin ilaç kullanımı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

	Bradikinin B ₂ R geni C-58T genotipleri			P
	T/T n (%)	T/C n (%)	C/C n (%)	
Diüretik	12 (75)	12 (38,7)	4 (25)	0,007*
BB	12 (75)	19 (61,3)	8 (50)	0,206
Nitrit	4 (25)	5 (16,1)	1 (6,3)	0,370
ASA	10 (62,5)	19 (61,3)	6 (37,5)	0,216
ATRB	2 (12,5)	4 (12,9)	3 (18,8)	0,890
Sülfanülüre	0 (0)	6 (19,4)	6 (37,5)	0,021*
Glinid	5 (31,3)	11 (35,5)	6 (37,5)	0,855
Metformin	5 (31,3)	8 (25,8)	1 (6,3)	0,170
İnsulin	3 (18,8)	8 (25,8)	1 (6,3)	0,260
Statin	8 (50)	12 (38,7)	5 (31,3)	0,371
KKB	2 (12,5)	2 (6,5)	5 (31,3)	0,067
OAD	7 (43,8)	16 (51,6)	10 (62,5)	0,380

Sonuçlar, sayısal olarak (%) ifade edilmiştir.
n: birey sayısı; BB: beta bloker; ASA: asetil salisilik asit; ATRB: anjiyotensin II reseptör bloker; OAD: oral anti diyabetik; KKB: kalsiyum kanal bloker; T/T: Yabanil tip genotip; T/C: heterozigot tip genotip; C/C: Polimorfik tip genotip
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Table 7. Hipertansif olmayan grupta, bradikinin B₂R geni C-58T polimorfizm genotiplerinin ilaç kullanımı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

	Bradikinin B ₂ R geni C-58T genotipleri			P
	T/T n (%)	T/C n (%)	C/C n (%)	
ASA	0 (0)	1 (3,3)	3 (50)	0,003*
Glinid	2 (12,5)	5 (16,7)	0 (0)	0,85
Metformin	4 (25)	7 (23,3)	0 (0)	0,50
İnsulin	1 (6,3)	3 (10)	2 (33,3)	0,27
Statin	1 (6,3)	5 (16,7)	1 (16,7)	0,61
OAD	6 (37,5)	9 (30)	2 (28,6)	0,91

Sonuçlar, sayısal olarak (%) ifade edilmiştir.
n: birey sayısı; ASA: asetil salisilik asit; OAD: oral anti diyabetik; T/T: yabanil tip genotip; T/C heterozigot tip genotip; C/C: polimorfik tip genotip
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Table 8. Çalışma gruplarının, tip 2 diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom ile ilişkisi

	Hipertansif olmayan		P
	Hipertansif n (%)	olmayan n (%)	
Tip 2 Diyabetes Mellitus	41 (66,1)	24 (44,4)	0,025*
Dislipidemi	25 (40,3)	13 (29,5)	0,307
Metabolik sendrom	42 (66,7)	3 (6,8)	0,0001**

Sonuçlar, sayısal olarak (%) ifade edilmiştir.
n: birey sayısı; *p<0,05; **p<0,001

Table 9. Çoklu lojistik regresyon analizi aracılığıyla hipertansiyonla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi

	Tümü			
	B	SH	OR	P
B2R C-58T T/T Genotip				0,1120
B2R C-58T T/C Genotip	-0,553	0,654	0,575	0,3980
B2R C-58T C/C Genotip	1,087	0,833	1,702	0,1920
Dislipidemi	-0,839	0,660	0,432	0,2030
Tip 2 Diabetes Mellitus	-1,675	0,726	0,187	0,0210*
Metabolik Sendrom	4,645	0,992	104,089	0,0001**
Obezite	-0,274	0,643	0,760	0,6700

B2R C-58T T/T: yabanil tip genotip; B₂R C-58T T/C heterozigot tip genotip; B₂R C-58T C/C: Polimorfik tip genotip
*p<0,05; **p<0,001

Hipertansiyon ile ilişkili risk faktörleri çoklu lojistik regresyon analizi kullanılarak Tablo 9'da verilmiştir. C-58T polimorfizmi, hipertansiyonla ilişkili diğer risk faktörleri ile incelendiğinde, önemli bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (Tablo 9).

Tartışma

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre, genetik bileşenler esansiyel hipertansiyonun oluşumuna aracılık etmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, B₂R geninin hipertansiyon ve kardiyovasküler patolojinin gelişiminde koruyucu bir role sahip olduğunu göstermiştir (45-47). B₂R geni susturulmuş farelerle yapılan çalışmalarda kardiyak hipertrofi ve mikrovasküler hastalıklarda kallikrein kinin sistemin varlığı doğrulanmış ancak bazal kan basıncı değerleri B₂R geni iptal edilmiş ve yabanil tip farelerde farklılık göstermemiştir (48, 49). Bradikinin B₂R geninin aşırı anlatımı, transgenik farelerde kan basıncının düşmesiyle ilişkilidir (50). Buna karşılık, yüksek oranda tuz ile beslenen B₂R geni iptal edilmiş farelerin kan basınçlarında çok küçük oranlarda artış olduğu gözlemlenmiştir (51, 52). Bununla birlikte, B₂R geni iptal edilmiş farelerde, kan basıncı, normal değerlere kıyasla az oranda yükselme göstermiştir. B₂R geninin iptali, deneysel hayvanlarda hipertansiyon gelişimini inhibe edebilir (53). İnsanlarda, tuza duyarlı hipertansiyon sıklığının, Afro-Amerikalılarda, Kafkas ırkına oranla yüksek olduğu rapor edilmiştir (54). Bazı çalışmalarda, B₂R ekspresyon oranının, genetik olarak diyabetik, 6 aylık farelerde, bazı böbrek patolojileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (52). 12 aylıktan itibaren, B₂R aktivasyonunun yokluğu, kıl dökülmesi, deri atrofisi, kamburluk, kemik erimesi, testiküler atrofi, renal proksimal tübüllerde ve testiküler Leydig hücrelerinde lipofusin birikimi ile testis ve barsakta programlı hücre ölümü gibi birçok yaşlılıkla ilişkili fenotipin gelişimine neden olur (53).

Mulatero ve ark. (44) hipertansif birincil aldosteronizm hastalarında C/C, C/T ve T/T genotip sıklıklarını sırasıyla %32,3, %49,1, %18,6 olarak bulmuştur (44). Mukae ve ark. (55) hipertansif ve hipertansif olmayan bireylerde genotip sıklıklarını sırasıyla; C/C genotipi için %28 ve %18, C/T genotipi

için %59 ve %57 ve T/T genotipi için %13 ve %25 olarak bulunmuştur (55). Mulatero ve ark. (44) ve Mukae ve ark. (55) elde ettikleri sonuçlara göre, B₂R geninin esansiyel hipertansiyonun oluşumunda aday gen olduğunu ileri sürmüşlerdir (44, 55). Fu ve ark. (41) 275 hipertansif ve 441 hipertansif olmayan bireyden oluşan çalışma grubunu kullanarak B₂R C-58T polimorfizminin esansiyel hipertansiyona etkisini araştırmıştır. Hipertansif ve hipertansif olmayan çalışma gruplarındaki genotip sıklıklarının sırasıyla; C/C genotipi için %24 ve %22, C/T genotipi için %51 ve %52 ve T/T genotipi için %25 ve %26 olarak bulunmuşlardır (41). Fu ve ark. (41) B₂R C-58T polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon arasında önemli bir ilişki bulunamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise, hipertansif ve hipertansif olmayan çalışma gruplarında B₂R C-58T genotip sıklıkları sırasıyla; C/C genotipi için %25,4 ve %12,5, T/C genotipi için %49,2 ve %58,9 ve T/T genotipi için %25,4 ve %28,6 olarak bulundu, ancak B₂R geni C-58T polimorfizmi ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmamıştır.

B₂R geni C-58T polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyonun ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (1). The B₂R geni C-58T risk allelinin Asyalı ve Afro-Amerikalı toplumlarda, Kafkas ırkına kıyasla daha az sıklıkta gözlemlendiği ve bu nedenle düşük hipertansiyon riskine sahip oldukları rapor edilmiştir (1). B₂R geni C-58T polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki olduğu Avrupalılar üzerinde yapılan bir çalışmada rapor edilmiştir (1). Asyalılarda ve Afro-Amerikalılarda -58T allelinin esansiyel hipertansiyonda koruyucu bir etkiye sahip olduğu bulunmasına rağmen, B₂R geni C-58T polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (1). Yapılan meta analiz çalışmasına göre; bradikinin B₂R geninin hiçbir varyantı, esansiyel hipertansiyon üzerinde etkili bulunmamıştır (1). Mukae ve ark. (55) B₂R geni C-58T polimorfizminin esansiyel hipertansiyona etkilerini araştırmak için 100 hipertansif ve 100 hipertansif olmayan örnek ile çalışmışlar ve B₂R geni C-58T polimorfizminin Japon populasyonunda esansiyel hipertansiyonun gelişimine aday bir gen olduğunu bulmuşlardır. Fu ve ark. (41) tedavi edilmemiş hipertansif örneklerde B₂R geni C-58T polimorfizmi ve ACE I/D polimorfizminin sol ventriküler hipertrofi (SVH) üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve B₂R geni C-58T polimorfizminin SVH için bir risk faktörü olduğunu ve ACE I/D polimorfizmi ile sinerjik bir etkiye sahip olduğunu fakat B₂R geni C-58T polimorfizminin Japon populasyonunda hipertansiyon ile ilişkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmada yapılan çoklu lojistik regresyon analizi ile B₂R geni C-58T polimorfizmi ile esansiyel hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bradikinin B₂R geni -58T allelinin sıklığı ise etnik kökenlerde farklılık göstermektedir.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre; hipertansif grupta, istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri C/C genotipine sahip bireylerde, T/T genotipine sahip bireylere kıyasla daha düşük oranlarda bulunmuştur. Bu durum B₂R geninin C-58T polimorfizmine karşılık düşük

transkripsiyonel anlatıma sahip olması ile açıklanabilir. Bu durum, -58C allelinin hipertansiyona karşı koruyucu bir etkisi olduğu hipotezini gösterebilir.

Akuyam ve ark. (56) hipertansif ve hipertansif olmayan örneklerde total kolesterol (T-kol) konsantrasyonunun diyastolik kan basıncı ile önemli derecede ilişkiliyken, T-kol değerlerinin hipertansif örneklerde hipertansif olmayan örneklerle kıyasla önemli derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. T-kol seviyesinin yükselmesiyle birlikte, kan basıncının da arttığı iyi bilinmektedir (56). Çalışmamızda, Akuyam ve ark. (56) sonuçlarına benzer olarak, hipertansif bireylerde T-kol seviyesi (p=0,007) yüksek oranda anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte, C/C alleleline sahip hipertansif bireylerde T-kol değerleri (p=0,008) T/T alleleline kıyasla daha düşük bulunmuştur. T/T alleleline sahip bireylerin aksine düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine sahip olan C/C genotipli bireylerde, C/C genotipinin T-kol seviyesini düşürücü etkisinin olduğu düşünülebilir.

Cubeddu ve ark. (57) kan glikoz seviyelerinin kan basıncının kontrolü üzerinde etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Endotelial fonksiyon bozukluğunda glikozun kan basıncını yükselttiği ve glikoz seviyesinin normal değerlerin üzerinde olmasının kardiyovasküler ölüm oranını arttırdığı rapor edilmiştir. Cubeddu ve ark. (57) sonuçlarıyla benzer olarak, çalışmamızda, glikoz seviyeleri C/C alleleline sahip hipertansif bireylerde (p=0,05) T/T alleleline sahip hipertansif bireylere oranla yüksek bulunmuştur. Bu durum hipertansif hastalarda T/T allelinin varlığı kan glikoz düzeylerini düşürücü etkiye sahip olduğunu gösterebilir.

Mulatero ve ark. (44) hipertansif birincil aldosteronizm hastalarında B₂R geni C-58T genotiplerinin vücut kütle indeksi (VKİ) üzerine etkisini araştırmışlar ve T/T genotipine sahip bireylerde VKİ ölçümleri T/C veya C/C genotipini taşıyan bireylere oranla daha düşük bulunmuşlardır. Çalışmamızda, VKİ ve bel çevresi ölçümlerinin B₂R geni C-58T genotiplerine bağlı olarak değişim gösterdiği ve C/C genotipine sahip bireylerin, T/T genotipine sahip bireylere kıyasla daha yüksek düzeyde ölçümlere sahip olduğu tesbit edilmiştir. Bireylerdeki T/T genotipinin varlığında VKİ düzeyini ve bel çevresi ölçüm düzeylerinin düşmesi bu genotipin şişmanlık üzerine koruyucu etkiye sahip olduğunu gösterebilir.

Literatür taramalarımıza göre B₂R geni C-58T genotipleri ile ilgili olarak herhangi farmakogenomik çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmamızda, T/T genotipine sahip hipertansif bireylerde diüretik (p=0,007) grubu ilaçları kullanan hastaların sıklığı T/C veya C/C genotipe sahip hipertansif bireylere kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu durum, hipertansif grupta %40,3 oranında bulunan dislipidemik hastalardan T/T genotipine sahip bireylerin bu ilaçtan faydalandığını göstermektedir. Bu durumla benzer olarak, hipertansif grupta %66,10 oranında bulunan T2DM hastası bireylerden C/C genotipine sahip olanlar, diğer genotiplere kıyasla daha yüksek oranda sulfanülüre (p=0,021) grubu ilaçlardan faydalanmaktadır.

C/C genotipine sahip hipertansif olmayan bireylerde ise asetil salisilik asit ($p=0,003$) kullanım sıklığı diğer genotiplere kıyasla yüksek bulunmuştur.

İstatistiksel güvenirliliği daha yüksek sonuçlara ulaşabilmek amacıyla çalışmaya hasta ve kontrol grubundaki kişi sayıları arttırılarak devam edilecektir.

Sonuç

Sonuç olarak, bradikinin B₂R geni C-58T polimorfizminin hipertansiyon üzerinde etkili olmadığı fakat kan glikoz, T-kol seviyeleri ve bel çevresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, C/C genotipinin kan glikoz seviyesini yükseltici etkisi nedeniyle, hipertansiyon hastalarının diyabet hastası olma ihtimallerini göz önünde bulundurmaları gerekmektedir. Hipertansif C/C genotipine sahip bireylerin diüretik gruba ilaçlardan yeterince faydalanamadıkları düşünülebilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - B.S.D., M.K.G., S.Ü.Z., P.Ç., H.M.B., N.B., M.T.; Tasarım - B.S.D., M.K.G., S.Ü.Z., P.Ç., H.M.B., N.B., M.T.; Denetleme - B.S.D., M.K.G., S.Ü.Z., P.Ç., H.M.B., N.B., M.T.; Kaynaklar - B.S.D., M.K.G., H.M.B., N.B.; Malzemeler - B.S.D., M.K.G., M.T.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.K.G., H.M.B., N.B.; Analiz ve/veya yorum - B.S.D., M.K.G., P.Ç.; Literatür taraması - B.S.D., M.K.G., H.M.B., N.B.; Yazıyı yazan - B.S.D., M.K.G., H.M.B., N.B.; Eleştirel İnceleme - B.S.D., M.K.G., M.T.; Diğer - P.Ç., S.Ü.Z., M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Marmara University.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Author Contributions: Concept - B.S.D., M.K.G., S.Ü.Z., P.Ç., H.M.B., N.B., M.T.; Design - B.S.D., M.K.G., S.Ü.Z., P.Ç., H.M.B., N.B., M.T.; Supervision - B.S.D., M.K.G., S.Ü.Z., P.Ç., H.M.B., N.B., M.T.; Funding - B.S.D., M.K.G., H.M.B., N.B.; Materials - B.S.D., M.K.G., M.T.; Data Collection and/or Processing - M.K.G., H.M.B., N.B.; Analysis and/or Interpretation - B.S.D., M.K.G., P.Ç.; Literature Review - B.S.D., M.K.G., H.M.B., N.B.; Writer - B.S.D., M.K.G., H.M.B., N.B.; Critical Review - B.S.D., M.K.G., M.T.; Other - P.Ç., S.Ü.Z., M.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Niu W, Qi Y, Gao P, Zhu D. A meta-analysis of the bradykinin B2 receptor gene --58C/T polymorphism with hypertension. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 324-8. [\[CrossRef\]](#)
- Pesquero JB, Lindsey CJ, Zeh K, Paiva AC, Ganten D, Bader M. Molecular structure and expression of rat bradykinin B2 receptor gene. Evidence for alternative splicing. *J Biol Chem* 1994; 269: 26920-5.

- Sharma JN. Hypertension and the bradykinin system. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 178-81. [\[CrossRef\]](#)
- Regoli D, Rhaleb NE, Drapeau G, Dion S. Kinin receptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 6: 30-8. [\[CrossRef\]](#)
- Burch RM, Kyle DJ. Recent development in the understanding of bradykinin receptors. *Life Sci* 1992; 50: 829-38. [\[CrossRef\]](#)
- Regoli D, Barabé J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev* 1980; 32: 1-46.
- Mattson DL, Cowley AW. Kinin actions on renal papillary blood flow and sodium excretion. *Hypertension* 1993; 21: 961-5. [\[CrossRef\]](#)
- Katori M, Majima M. Role of the renal kallikrein-kinin system in the development of hypertension. *Immunopharmacology* 1997; 36: 237-42. [\[CrossRef\]](#)
- Beard KM, Lu H, Ho K, Fantus IG. Bradykinin augments insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes via endothelial nitric oxide synthase-mediated inhibition of Jun NH2-terminal kinase. *Diabetes* 2006; 55: 2678-87. [\[CrossRef\]](#)
- Duka I, Shenouda S, Johns C, Kintsurashvili E, Gavras I, Gavras H. Role of the B(2) receptor of bradykinin in insulin sensitivity. *Hypertension* 2001; 38: 1355-60. [\[CrossRef\]](#)
- Henriksen EJ, Jacob S. Effects of captopril on glucose transport activity in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Metabolism* 1995; 44: 267-72. [\[CrossRef\]](#)
- Henriksen EJ, Jacob S, Augustin HJ, Dietze GJ. Glucose transport activity in insulin-resistant rat muscle. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and bradykinin antagonism. *Diabetes* 1996; 1: 125-8. [\[CrossRef\]](#)
- Henriksen EJ, Jacob S, Fogt DL, Dietze GJ. Effect of chronic bradykinin administration on insulin action in an animal model of insulin resistance. *Am J Physiol* 1998; 275: 40-5.
- Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmit MB, Dietze GJ. ACE inhibition and glucose transport in insulinresistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* 1999; 277: 332-6.
- Miyata T, Taguchi T, Uehara M, Isami S, Kishikawa H, Kaneko K, et al. Bradykinin potentiates insulin-stimulated glucose uptake and enhances insulin signal through the bradykinin B2 receptor in dog skeletal muscle and rat L6 myoblasts. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 344-52. [\[CrossRef\]](#)
- Blais C JR, Adama A, Massicotte D, Peronnet F. Increase in blood bradykinin concentration after eccentric weight-training exercise in men. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1197-201.
- Boix F, Roe C, Rosenborg L, Knardahl S. Kinin peptides in human trapezius muscle during sustained isometric contraction and their relation to pain. *J Appl Physiol* 2005; 98: 534-40. [\[CrossRef\]](#)
- Langberg H, Bjorn C, Boushel R, Hellsten Y, Kjaer M. Exercise-induced increase in interstitial bradykinin and adenosine concentrations in skeletal muscle and peritendinous tissue in humans. *J Physiol* 2002; 542: 977-83. [\[CrossRef\]](#)
- Stebbins CL, Carretero OA, Mindroui T, Longhurst JC. Bradykinin release from contracting skeletal muscle of the cat. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1225-30.
- Taguchi T, Kishikawa H, Motoshima H, Sakai K, Nishiyama T, Yoshizato K, et al. Involvement of bradykinin in acute exercise-induced increase of glucose uptake and GLUT-4 translocation in skeletal muscle: studies in normal and diabetic humans and rats. *Metabolism* 2000; 49: 920-30. [\[CrossRef\]](#)
- Dumke CL, Kim J, Arias EB, Cartee GD. Role of kallikrein-kininogen system in insulin-stimulated glucose transport after muscle contractions. *J Appl Physiol* 2002; 92: 657-64. [\[CrossRef\]](#)
- Schweitzer GG, Castorena CM, Hamada T, Funai K, Arias EB, Cartee GD. The B2 receptor of bradykinin is not essential for the post-exercise increase in glucose uptake by insulin-stimulated mouse skeletal muscle. *Physiol Res* 2011; 60: 511-9.
- McGiff JC, Itskovitz HD, Terragno NA. The actions of bradykinin and eledoisin in the canine isolated kidney: relationships to prostaglandins. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49: 125-31. [\[CrossRef\]](#)

24. D'Orléans-Juste P, de Nucci G, Vane JR. Kinins act on B1 or B2 receptors to release conjointly endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin from bovine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1989; 96: 920-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Benetos A, Gavras I, Gavras H. Hypertensive effect of a bradykinin antagonist in normotensive rats. *Hypertension* 1986; 8: 1089-92. [\[CrossRef\]](#)
26. Waeber B, Aubert JF, Nussberger J, Vavrek R, Stewart JM, Brunner HR. Role of bradykinin on blood pressure regulation of spontaneously hypertensive rats maintained on different sodium intakes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987; 14:659-64. [\[CrossRef\]](#)
27. Yin H, Chao J, Bader M, Chao L. Differential role of kinin B1 and B2 receptors in ischemia-induced apoptosis and ventricular remodeling. *Peptides* 2007; 28: 1383-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Schölkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.
29. Oeseburg H, Iusuf D, van der Harst P, van Gilst WH, Henning RH, Roks AJ. Bradykinin protects against oxidative stress-induced endothelial cell senescence. *Hypertension* 2009; 53: 417-22. [\[CrossRef\]](#)
30. Marketou M, Kintsurashvili E, Papanicolaou KN, Lucero HA, Gavras I, Gavras H. Cardioprotective effects of a selective B(2) receptor agonist of bradykinin post-acute myocardial infarct. *Am J Hypertens* 2010; 23: 562-8. [\[CrossRef\]](#)
31. Erdös EG. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. *Hypertension* 1990; 16: 363-70. [\[CrossRef\]](#)
32. Jaspard E, Wei L, Alhenc-Gélas F. Differences in the properties and enzymatic specificities of the two active sites of angiotensin I-converting enzyme (kininase II). Studies with bradykinin and other natural peptides. *J Biol Chem* 1993; 268: 9496-503.
33. Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 1994; 23: 439-49. [\[CrossRef\]](#)
34. Eggerickx D, Raspe E, Bertrand D, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning, functional expression and pharmacological characterization of a human bradykinin B2 receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 1306-13. [\[CrossRef\]](#)
35. Hess JF, Borkowski JA, Young GS, Strader CD, Ransom RW. Cloning and pharmacological characterization of a human bradykinin (BK-2) receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 260-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Powell SJ, Slynn G, Thomas C, Hopkins B, Briggs I, Graham A. Human bradykinin B2 receptor: nucleotide sequence analysis and assignment to chromosome 14. *Genomics* 1993; 15: 435-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Ma JX, Wang DZ, Chao L, Chao J. Cloning, sequence analysis and expression of the gene encoding the mouse bradykinin B2 receptor. *Gene* 1994; 149: 283-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Braun A, Kammerer S, Böhme E, Müller B, Roscher AA. Identification of polymorphic sites of the human bradykinin B2 receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 211: 234-40. [\[CrossRef\]](#)
39. Kammerer S, Braun A, Arnold N, Roscher AA. The human bradykinin B2 receptor gene: full length cDNA, genomic organization and identification of the regulatory region. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 211; 226-33. [\[CrossRef\]](#)
40. Braun A, Kammerer S, Maier E, Böhme E, Roscher AA. Polymorphism in the gene for the human B2-bradykinin receptor: new tools assessing a genetic risk for bradykinin-associated diseases. *Immunopharmacology* 1996; 33: 32-5. [\[CrossRef\]](#)
41. Fu Y, Katsuya T, Matsuo A, Yamamoto K, Akasaka H, Takami Y, et al. Relationship of bradykinin B2 receptor gene polymorphism with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 2004; 27: 933-8. [\[CrossRef\]](#)
42. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52. [\[CrossRef\]](#)
43. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97. [\[CrossRef\]](#)
44. Mulatero P, Williams TA, Milan A, Paglieri C, Rabbia F, Fallo F, et al. Blood pressure in patients with primary aldosteronism is influenced by bradykinin B(2) receptor and alpha-adducin gene polymorphisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3337-43.
45. Cheng CP, Onishi K, Ohte N, Suzuki M, Little WC. Functional effects of endogenous bradykinin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1679-86. [\[CrossRef\]](#)
46. Emanuelli C, Madeddu P. Effect of early blockade of bradykinin B2-receptor on the blood pressure phenotype of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res* 1997; 35: 522-6. [\[CrossRef\]](#)
47. Kato M, Shiode N, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Coronary Segmental responses to acetylcholine and bradykinin in patients with atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1997; 80: 751-5. [\[CrossRef\]](#)
48. Maestri R, Milia AF, Salis MB, Graiani G, Lagrasta C, Monica M, et al. Cardiac hypertrophy and microvascular deficit in kinin B2 receptor knockout mice. *Hypertension* 2003; 41: 1151-5. [\[CrossRef\]](#)
49. Cervenka L, Maly J, Karasová L, Simová M, Vitko S, Hellerová et al. Angiotensin II-induced hypertension in bradykinin B2 receptor knockout mice. *Hypertension* 2001; 37: 967-73. [\[CrossRef\]](#)
50. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-65. [\[CrossRef\]](#)
51. Bodin S, Chollet C, Goncalves-Mendes N, Gardes J, Pean F, Heudes D, et al. Kallikrein protects against microalbuminuria in experimental type I diabetes. *Kidney Int* 2009; 76: 395-403. [\[CrossRef\]](#)
52. Kakoki M, Takahashi N, Jennette JC, Smithies O. Diabetic nephropathy is markedly enhanced in mice lacking the bradykinin B2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 13302-5. [\[CrossRef\]](#)
53. Kakoki M, Kizer CM, Yi X, Takahashi N, Kim HS, Bagnell CR, et al. Senescence-associated phenotypes in Akita diabetic mice are enhanced by absence of bradykinin B2 receptors. *J Clin Invest* 2006; 116: 1302-9. [\[CrossRef\]](#)
54. Grim CE, Robinson M. Blood pressure variation in blacks: genetic factors. *Semin Nephrol* 1996; 16: 83-93.
55. Mukae S, Aoki S, Itoh S, Nishio K, Iwata T, Ueda H, et al. Promoter polymorphism of the beta2 bradykinin receptor gene is associated with essential hypertension. *Jpn Circ J* 1999; 63: 759-62. [\[CrossRef\]](#)
56. Osuji CU, Omejua EG, Onwubuya EI, Ahaneku GI. Serum lipid profile of newly diagnosed hypertensive patients in nnewi, South-East Nigeria. *Int J Hertens* 2012; 2012: 710486. [\[CrossRef\]](#)
57. Cubeddu LX, Hoffmann IS. Insulin resistance and upper-normal glucose levels in hypertension: a review. *J Hum Hypertens* 2002; 1: 52-5. [\[CrossRef\]](#)