

Gestasyonel Diyabet ile *IL8/CXCL8* rs4073 Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Güneş ÇAKMAK GENÇ¹  , Sevim KARAKAŞ ÇELİK¹ , Mürsel HAZALOĞLU¹ , Müge HARMA² ,
Ahmet DURSUN¹ 

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

²Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atf: Çakmak Genç G ve ark. Gestasyonel diyabet ile *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması. *Turk J Diab Obes* 2023;1: 66-71.

ÖZ

Amaç: Gestasyonel Diyabet (GDM) ilk defa gebelikte tanı konulan glukoz intoleransıdır. Hem anne hem de bebekte komplikasyon riskini artıran GDM için ileri gebelik yaşı, çok sayıda parite, önceki gebelikte GDM öyküsü, genetik faktörler gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Ayrıca bazı inflamatuvar mediatörler, kemokinler ve onları kodlayan genlerin polimorfizmlerinin GDM ile ilişkisi gösterilmiştir. Biz bu çalışmada GDM tanısı konulan gebelerle sağlıklı gebelerdeki genotip ve allel frekans dağılımlarını karşılaştırarak, GDM yatkınlığı ile *IL8/CXCL8* rs4073 (251A/T) gen polimorfizminin ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza GDM tanılı 100 gebe ve kontrol grubu olarak 100 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda takip edilmiştir. *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin genotiplenmesi, polimeraz zincir reaksiyonu bazlı restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. GDM hastalarında ve kontrollerde her bir gen polimorfizminin genotip sıklığını karşılaştırmak için χ^2 testi kullanıldı.

Bulgular: Gestasyonel diyabetli gebelerle sağlıklı gebeler arasında rs4073 polimorfizmi genotip ve allel frekans dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,260$, $p=1,000$).

Sonuç: Bulgularımız *IL8/CXCL8* rs4073 gen polimorfizminin GDM'ye yatkınlıkla ilişkili olmadığını göstermekle birlikte bulgularımızın doğrulanması için farklı etnik grupları içeren geniş örneklem büyüklükleriyle, katılımcıların vücut kütle indeksleri, gebelik öncesi kiloları gibi klinik parametreler de dahil edilerek yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Gestasyonel diyabet, *IL-8*, *CXCL8*, rs4073, Gen polimorfizm

Investigation of the Relationship Between Gestational Diabetes Mellitus and *IL8/CXCL8* rs4073 Gene Polymorphism

ABSTRACT

Aim: Gestational Diabetes (GDM) is glucose intolerance that is first diagnosed during pregnancy. Many risk factors such as advanced gestational age, multiparity, history of GDM in a previous pregnancy, and genetic factors have been defined for GDM, which increases the risk of complications in both mother and baby. In addition, some inflammatory mediators, chemokines, and polymorphisms of the genes encoding them are associated with GDM. In this study, we aimed to determine the relationship between GDM susceptibility and *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gene polymorphism by comparing the genotype and allele frequency distributions in pregnant women diagnosed with GDM and healthy pregnant women.

Material and Methods: One hundred pregnant patients diagnosed with GDM and 100 healthy pregnant as the control group, were included in our study. All participants were followed up in Zonguldak Bülent Ecevit University Medical Faculty Hospital, Department

ORCID: Güneş Çakmak Genç / 0000-0001-7222-0377, Sevim Karakaş Çelik / 0000-0003-0505-7850, Mürsel Hazaloğlu / 0000-0003-3308-8080, Müge Harma / 0000-0002-4327-674X, Ahmet Dursun / 0000-0002-7625-837X

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Güneş ÇAKMAK GENÇ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
Tel: 0 (505) 312 53 64 • E-posta: gunes.cak@hotmail.com

DOI: 10.25048/tudod.1198053

Geliş tarihi / Received : 01.11.2022

Revizyon tarihi / Revision : 23.02.2023

Kabul tarihi / Accepted : 13.03.2023

of Obstetrics and Gynecology. Genotyping of the *IL8/CXCL8* rs4073 gene polymorphism was determined using the polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. The χ^2 test was used to compare the genotype frequency of each gene polymorphism in GDM patients and controls.

Results: There was no statistically significant difference between pregnant women with GDM and healthy pregnant women in terms of rs4073 polymorphism genotype and allele frequency distributions ($p=0.260$, $p=1.000$, respectively).

Conclusion: Although our findings show that *IL8/CXCL8* rs4073 gene polymorphism is not associated with susceptibility to GDM, further studies with large sample sizes including different ethnic groups and clinical parameters of participants such as body mass index and pre-pregnancy weight, are needed to confirm our findings.

Keywords: *Gestational diabetes mellitus, IL-8, CXCL8, rs4073, Gene polymorphism*

GİRİŞ

Gestasyonel Diyabet (GDM), hamilelik sırasında ortaya çıkan en yaygın metabolik bozukluktur ve hamilelik sırasında başlayan veya ilk kez teşhis edilen glikoz intoleransı olarak tanımlanır. Gestasyonel diyabet tipik olarak gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde gelişir ve değişen şiddette hiperglisemiye neden olabilir. Son yıllarda gebelik yaşı ve obezite oranındaki artışların da etkisiyle GDM insidansı dünya çapında artmıştır (1,2).

Gebelik döneminde artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için annenin metabolizmasında bazı değişiklikler olur. İnsülin duyarlılığı, ilk trimesterin sonundan başlayarak ikinci, üçüncü trimesterde kademeli olarak azalır ve üçüncü trimesterde tip 2 diyabette (T2DM) görülenlere benzer değerlere ulaşır (3). Gebelikte görülen bu insülin direncini dengelemek için insülin sekresyonu artar. GDM tanısı alan kadınlarda gebelik öncesi döneme göre insülin sekresyonunda artış olsa da gebeliğe bağlı oluşan insülin direncini karşılayacak düzeyde değildir. Gestasyonel diyabet patofizyolojisi T2DM ile benzer olarak, periferik insülin direnci ile beta hücrelerin insülin üretiminin göreceli yetersizliğinin ortak sonucudur (4).

Gestasyonel diyabet makrozomi, sezaryen doğum, omuz distosisi ve neonatal hipoglisemi gibi ciddi gebelik komplikasyonlarına yol açabilir ve doğan bebeklerde doğum travması, prematüre doğum ve solunum sıkıntısı sendromu gibi durumların görülme riski artmıştır (5, 6). Ayrıca, GDM'li kadınların gebelikten sonra T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) geliştirme olasılığı daha yüksektir (7,8). Çocuklarında da, yaşamları boyunca obezite ve T2DM riski artmıştır (9). Gebelik sırasında insülin direncindeki artış gestasyonel hormonlarla ilişkilendirilmiştir. Gestasyonel diyabetli kadınlarla yapılan çalışmalarda kandaki enflamatuar sitokin seviyelerinde çeşitli değişiklikler saptanmıştır (10,11). Ayrıca interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a) gibi sitokinler, insülin sinyalini etkilemesinden dolayı T2DM vakalarında insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (12). Bununla birlikte, inflammatuar bir sitokin olan TNF-a'nın insülin direncinin patogeneğinde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiş ve ayrıca

GDM tanısı alan kadınlarda TNF- α seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (13-15). Yapılan başka bir çalışmada ise TNF- α geninin promotör bölge polimorfizmlerinin GDM'li kadınlarda insülin direnci ve GDM için genetik risk faktörü olduğu gösterilmiştir (16). Bu bulgular, gebelik hormonlarının gebelikte insülin direncine tek başına katkıda bulunduğu görüşünü değiştirmiş ve GDM ile inflammatuar mediatörler arasında olası bir ilişkiyi gündeme getirmiştir. İçlerinde IL-8'in de bulunduğu bir grup inflammatuar sitokin düzeyinin GDM tanılı gebelerde sağlıklı gebelere göre yüksek olduğu saptanmış, hatta biyobelirteç olarak kullanılacakları öne sürülmüştür (17). Kemoatraktan proinflammatuar bir sitokin olan IL-8, nötrofillerin aktivasyonunu ve degranülasyonu sağlar ayrıca anjiyogenezde rolü vardır (18). Genetik polimorfizmler, belirli bir proteinin salgılanma seviyesini etkileyerek, bireysel inflammatuar yanıtlarda değişikliklere neden olabilir. İnterlökin-8 kodlayan *IL8/CXCL8* geninin promotör bölgesindeki rs4073 (-251 A/T) tek nükleotid polimorfizminin bu sitokinin ekspresyonunu artırdığını gösteren çalışmalar vardır (19,20).

Çalışmamızda *IL8/CXCL8* rs4073 (-251 A/T) gen polimorfizminin GDM yatkınlığı ile ilişkisini belirlemek amacıyla GDM tanısı konulan gebelerle sağlıklı gebelerdeki genotip ve allel frekans dağılımlarını karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmamız prospektif olarak tasarlanmıştır. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 30.05.2022-23.09.2022 tarihleri arasında GDM tanısı konulan ve takip edilen 100 gebe hasta ve kontrol grubu olarak aynı klinikte takip edilen 100 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir. 50 gr glukoz tarama testi için eşik değer 140 mg/dl olarak alınmıştır. Tarama testi 200 mg/dl üzerinde saptanan olgulara 100 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmadan GDM tanısı konulmuştur. 50 gr glukoz tarama testi 140-200 mg/dl aralığında olanlara 100 gr OGTT uygulanmıştır. 100 gr OGTT için Ulusal Diyabet Bilgi Grubu (NDDG) kriterleri kullanılmıştır. Tüm katılımcılara araştırmanın amacı ve içeriği ile ilgili bilgilendirme yapılmış ve onam formunu imzalayan

gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcıların 28. gebelik haftasından sonra rutin kontrolleri sırasında verdikleri kandan 2 ml'si alınarak *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizmi çalışılmıştır. Genotiplendirme için laboratuvar çalışmaları Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Periferik Kandan DNA Elde Edilmesi ve Genotip Analizleri

Tüm katılımcılardan E.Z.N.A.* Blood DNA ekstraksiyon kiti kullanılarak, üreticinin önerdiği protokole göre periferik kan lökositlerinden yaklaşık 40-60 ng/µl konsantrasyonda 150 µl DNA genomik DNA elde edilmiştir. *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizminin genotiplenmesi polimeraz zincir reaksiyonu bazlı restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Araştırılmakta olan gen bölgesi 5'-CCA TCA TGA TAG CAT CTG TA-3'(F) ve 5'-CCA CCA TTG GGT GAA TTA TTA A -3'(R) primer çiftleri kullanılarak amplifiye edilmiştir. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 1,5 pmol, 1,0 mmol/L MgCl₂, her bir dNTP'den 0,6 mmol/µL, 1 unit Taq DNA polimeraz, 1 mM 1X Taq Buffer, ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanılmıştır. "the MWG primus thermal cyler-Primus 96 PCR system" cihazı ile 94°C'de 4 dakikalık ilk denatürasyondan sonra 35 döngü; 94°C'de 60 saniye denatürasyon, 50°C'de 90 saniye bağlanma ve 72°C'de 60 saniye uzama ve döngüden sonra 72°C'de 7 dakika uzama sağlanmıştır. PCR sonrası 173 bp uzunluğunda amplifiye ürün elde edilmiştir. Ürünlerin restriksiyonu, AseI enzimi ile 37°C'de 16 saat inkübe edilerek gerçekleştirilmiştir. Enzim kesimi sonrasında tüm ürünler %3,5'lük agaroz jel elektroforezde analiz edilmiştir. 152 bp+ 21 bp bant boyundaki ürünler AA, 173 bp+152bp bant boyundaki ürünler AT ve 173 bp bant boyundaki ürünler TT olarak genotiplendirilmiştir. Restriksiyon ürünlerinin elektroforez görüntüleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (versiyon 19.0; SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) aracılığıyla yapıldı. Yaş değişkeninin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile belirlenmiş, veri normal dağılım göstermediğinden iki grubun yaşlarını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gestasyonel diyabet hastalarında ve kontrollerde her bir gen polimorfizminin genotip sıklığını karşılaştırmak için χ^2 testi kullanıldı. Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralığı (CI), binary lojistik regresyon analizi ile genotipler ve alleller için GDM riskini karşılaştırmak için hesaplandı. 0,05'ten küçük p değeri anlamlı farklı olarak kabul edildi. Güç hesaplaması için G-Power 3.1 yazılımı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamız kapsamında 100 GDM tanılı gebe hasta ve 100 GDM tanısı olmayan sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 200 kadın hastanın periferik kanından elde edilen genomik DNA ile *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizminin genotip analizleri yapılmıştır. Hasta ve kontrol grupları için örneklem büyüklüğü %5 Tip I hata ($\alpha = 0,05$) ve yaklaşık %80 güç değeri için 66 olarak hesaplanmıştır. Gestasyonel diyabet ve kontrol grupları arasında yaş dağılımları açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla medyan (min-max): 34 (23-63), 35 (22-45) $p=0,390$). Kontrol grubunda önceki gebeliğinde GDM öyküsü olan birey bulunmamaktadır. Ayrıca *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizminin genotip ve allel sıklık dağılımları açısından GDM tanılı gebeler ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla; $p=0,260$, $p=1,000$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Çalışmamızda *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) polimorfizminin GDM yatkınlığı ile ilişkisini belirlemek amacıyla GDM tanısı konan gebelerle sağlıklı gebelerdeki genotip ve allel frekans dağılımlarını karşılaştırdık. Sonuçlarımız GDM'li



Şekil 1. *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizmi restriksiyon ürünlerinin jel elektroforez görüntüsü. Son kuyucuktaki 100 bp'lik DNA belirteci bulunmaktadır. 1, 4-7, 9 no'lu örnekler AT, 2 no'lu örnek AA, 3 ve 8 nolu örnek ise TT genotipindedir.

Tablo 1: GDM hastalarında ve GDM olmayan kontrol grubunda *IL-8* gen polimorfizminin genotip ve allel frekansları

| SNP | Hasta grubu | Kontrol grubu | p | OR (%95 Güven Aralığı) |
|--------------------|----------------|---------------|---------------------|------------------------|
| IL-8 rs4073 | Genotip | | | |
| | AA | 10 (%10,0) | 15 (%15,0) | Referans |
| | AT | 55 (%55,0) | 44 (%44,0) | 0,533 (0,218-1,303) |
| | TT | 35 (%35,0) | 41 (%41,0) | 0,781 (0,312-1,957) |
| | Allel | | | |
| | A | 75 (%37,5) | 74 (%37,0) | Referans |
| T | 125 (%62,5) | 126 (%62,8) | 1,022 (0,681-1,532) | |

gebelerle sağlıklı gebeler arasında rs4073 polimorfizmi genotip ve allel frekans dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla GDM'nin inflamatuvar mediatörlerle olası bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (17,21). İnflamasyon ve GDM arasındaki ilişki nispeten yeni bir bulgu olmasına rağmen, daha önce insülin direnci ve T2DM dolaşımında artmış inflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösteren birkaç çalışma yayınlanmıştır (22). Ayrıca kemokin sistemi, özellikle *IL-8* metabolik inflamasyon araştırmalarının odağına girmiştir (23).

İnterlökin-8 düzeylerinin tip 1, tip 2 diyabet ve komplikasyonları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (24). Ayrıca Zhang ve ark. başka bazı inflamatuvar sitokinlerle ve polimorfizmleriyle birlikte *IL-8* düzeyini de GDM'li gebelerde sağlıklı gebelere kıyasla yüksek olarak saptamışlardır (17). Hart ve ark. gebelik komplikasyonları ile 2. trimesterdeki sitokin profillerini karşılaştırdıkları çalışmada *IL-8*'in de bulunduğu bir grup sitokin düzeyinin GDM'li gebelerde anlamlı olarak değiştiğini göstermişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarının, sitokinler ve gebelik komplikasyonları açısından risk taşıyanları belirlemede inflamasyonun rolü hakkında daha fazla araştırma için bir temel sağladığını öne sürmüşlerdir (21).

Milas ve ark. *IL-8* de dahil olmak üzere bazı proinflamatuvar sitokinlerin erken diyabetik nefropatide podosit hasarı ve proksimal tübül disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu ve bu sitokinlerin albüminüri gelişmeden önce, patogenezin erken döneminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir (25). *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) polimorfizmi transkripsiyonel aktivitedeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (26). Bildiğimiz kadarıyla GDM ile rs4073 polimorfizminin ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Urbanek ve ark.'nın inflamatuvar yolla rolü olan birçok geni içeren ve farklı etnik kökenden katılımcıların yer aldığı çok merkezli bir hiperglisemi ve olumsuz gebelik sonuçları (HAPO) çalışmasında *IL8/CXCL8* geni rs2227306 ve rs2886920 polimorfizmlerinin gebelikte glukoz seviyele-

rini ve ilgili fenotipleri etkilediği saptanmıştır (27). Ayrıca literatürde diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıyla bu polimorfizmin ilişkisini gösteren bazı çalışmalar vardır. Diyabetik nefropati hastalarında *IL-8*'in idrar atılımının arttığı bildirilmiştir ve bu varyant inflamatuvar böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Ahluwalia ve ark. rs4073 AA genotipinin T2DM'de diyabetik nefropati riskini artırdığını fakat farklı proinflamatuvar sitokin genlerindeki allellerinin ortak etkisinin diyabetik nefropati riskini belirlemek açısından tek tek polimorfizmlere göre çok daha belirleyici olduğunu göstermişlerdir (28-30). Ricci ve ark. da yaş ilişkili makuler dejenerasyonla *IL8/CXCL8* gen polimorfizmlerinin ilişkisini araştırdıkları çalışmada haplotip karşılaştırmasında daha güçlü ilişki saptamışlardır (31). Benakanakere ve ark. da CRISPR/Cas9 genom düzenleme teknolojisi kullanarak *IL8/CXCL8* gen haplotiplerinin fonksiyonel rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmada rs4073, rs2227307 ve rs2227306 genotipleri için ATC/TTC haplotipine sahip hücrelerin nötrofil göçünü önemli ölçüde artırdığını, bu haplotipin enflamatuvar lezyonlarda nötrofil akışını artırarak hastalığa yatkınlığı etkileyebileceğini kanıtlamışlardır (32).

Birden fazla etnik kökenden katılımcıyı içeren başka bir çalışmada ise Yahya ve ark. rs4073 polimorfizminin sadece Hintli hastalarda diyabetik nefropati gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (33). Ayrıca Dong ve ark. Çinli hastalarla yaptıkları meta analizde rs4073 AA genotipini diyabetik retinopati riski ile yakından ilişkili bulmuşlardır (34). Ülkemizde yapılan, T2DM gelişimi ve diyabetik hastalarda diyabetik nefropati gelişimi ile rs4073 gen polimorfizminin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada bu varyasyonun hastalığa yatkınlıkla ilişkili olmadığı fakat diyabetik nefropati oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (35).

Literatürde GDM'li hastalarda *IL-8* düzeyinin vücut kütle indeksi ile ilişkisini araştıran yayınlar mevcuttur. Kuzmicki ve ark.'nın Polonyalı kadınlarla yaptıkları çalışmanın sonuçları GDM'li hastalarda dolaşımdaki pro- ve anti-inflamatuvar sitokin dengesinin bozulmuş olduğunu ancak artan *IL-8* seviyelerinin maternal obeziteyle ilişkili olduğunu öne

sürmüşlerdir (36). Kuzmicki ve ark. da diyabeti olmayan obez kişilerle normal vücut ağırlığına sahip kişilerin serum IL-8 seviyelerinin düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada, IL-8'in adipositler tarafından salgılandığını ve vücut kütle indeksi ile korele olduğunu göstermişlerdir (37). Keckstein ve ark. ise plasenta örneklerinden yaptıkları sitokin ekspresyon çalışmasında IL-8 ekspresyonu için GDM ile sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (38). Ayrıca rs4073 gen polimorfizminin diyabet ve komplikasyonları ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında, etnik köken farklılıklarının çelişkili sonuçlara neden olabileceği görülmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Polimorfizmle birlikte IL-8 düzeyleri ve vücut kütle indeksi gibi klinik bulguları da veri setimize ekleyebilseydik, sonuçlarımız mevcut literatür ışığında *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizminin GDM ile ilişkisinin daha net anlaşılmasını sağlayabilirdi.

Sonuç olarak, bulgularımız *IL8/CXCL8* rs4073 (-251A/T) gen polimorfizminin GDM'ye yakınlıkla ilişkili olmadığını göstermiştir. Bulgularımızın doğrulanması için çok az çalışma olan bu alanda farklı etnik grupları içeren geniş örneklem büyüklükleriyle, katılımcıların vücut kütle indeksleri ve gebelikte aldıkları kilo, gebelik öncesi kilo gibi parametreler de dahil edilerek ve bu gene ait başka polimorfizmler ve haplotip analizleri de eklenerek yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Yok

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Sorumlu yazar; hipotez ve deney tasarımı oluşturulmasını, verilerin toplanmasını, değerlendirilmesini ve yazılmasını gerçekleştirmiştir. Yardımcı yazarların tümü literatür taramasına, veri toplamaya ve yazının düzenlenmesine katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışmaları

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 25.05.2022 tarihinde 2022/10 protokol kodu ile onaylanmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Erratum. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Diabetes Care. 2016;39(Suppl. 1):S13-S22.
2. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: A global perspective. Curr Diab Rep. 2016;16(1):7.
3. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, Butler PC. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. Diabetologia. 2010;53(10):2167-2176.
4. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: Risks and management during and after pregnancy. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(11):639-649.
5. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358(19):1991-2002.
6. Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB Study. CODIAB-INSERM-ZENEGA Study Group. Diabetes. 1994;43(1):63-67.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9677):1773-1779.
8. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: Implications for cardiovascular health. Curr Diab Rep. 2012;12(1):43-52.
9. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Int J Gynaecol Obstet. 2002;78(1):69-77.
10. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 2:S246-S250.
11. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 2:S225-S235.
12. Kirwan, JP, Hauguel-De Mouzon, S, Lepercq, J, Challier, JC, Huston-Presley, L, Friedman, JE, Kalhan, SC, Catalano, PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes. 2002;51(7):2207-2213.
13. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol. 2007;23(3):161-165.
14. Gao XL, Yang HX, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. Chin Med J (Engl). 2008;121(8):701-705.
15. López-Tinoco C, Roca M, Fernández-Deudero A, García-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, Bartha JL. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. Cytokine. 2012;58(1):14-19.

16. Guzmán-Flores JM, Escalante M, Sánchez-Corona J, García-Zapién AG, Cruz-Quevedo EG, Muñoz-Valle JF, Moran-Moguel MC, Saldaña-Cruz AM, Flores-Martínez SE. Association analysis between -308G/A and -238G/A TNF-alpha gene promoter polymorphisms and insulin resistance in Mexican women with gestational diabetes mellitus. *J Investig Med*. 2013;61(2):265-269.
17. Zhang J, Chi H, Xiao H, Tian X, Wang Y, Yun X, Xu Y. Interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) single nucleotide polymorphisms (SNPs), inflammation and metabolism in gestational diabetes mellitus in inner Mongolia. *Med Sci Monit*. 2017;23:4149-4157.
18. Mukaida N, Harada A, Matsushima K. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1998;9(1):9-23.
19. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax*. 2000;55(12):1023-1027.
20. Taguchi A, Ohmiya N, Shirai K, Mabuchi N, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Goto H. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14 (11 Pt 1):2487-2493.
21. Hart PMB, Stephenson NL, Scime NV, Tough SC, Slater DM, Chaput KH. Second trimester cytokine profiles associated with gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279072.
22. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and Other biomarkers: Role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2015;16(6):13442-13473.
23. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, Terrault NA, Yates KP, Gill R, Loomba R, Diehl A M, Aouizerat BE, NASH Clinical Research Network. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(1):65-77.
24. Van Sickle BJ, Simmons J, Hall R, Raines M, Ness K, Spagnoli A. Increased circulating IL-8 is associated with reduced IGF-1 and related to poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Cytokine*. 2009;48(3):290-294.
25. Milas O, Gadalean F, Vlad A, Dumitrascu V, Velcirov S, Gluhovschi C, Bob F, Popescu R, Ursoniu S, Jianu DC, Matusz P, Pusztai AM, Secara A, Simulescu A, Stefan M, Patruica M, Petrica F, Vlad D, Petrica L. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2020;34(2):107479.
26. Lee WP, Tai DI, Lan KH, Li AF, Hsu HC, Lin EJ, Lin YP, Sheu ML, Li CP, Chang FY, Chao Y, Yen SH, Lee SD. The -251T allele of the interleukin-8 promoter is associated with increased risk of gastric carcinoma featuring diffuse-type histopathology in Chinese population. *Clin Cancer Res*. 2005;11(18):6431-6441.
27. Urbanek M, Hayes MG, Lee H, Freathy RM., Lowe LP, Ackerman C, Jafari N, Dyer AR, Cox NJ, Dunger DB, Hattersley AT, Metzger BE, Lowe WL Jr. The role of inflammatory pathway genetic variation on maternal metabolic phenotypes during pregnancy. *PLoS One*. 2012;7(3):e32958.
28. Tashiro K, Koyanagi I, Saitoh A, Shimizu A, Shike T, Ishiguro C, Koizumi M, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, Tomino Y. Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal*. 2002;16(1):1-4.
29. Rovin BH, Lu L, Zhang X. A novel interleukin-8 polymorphism is associated with severe systemic lupus erythematosus nephritis. *Kidney Int*. 2002;62(1):261-265.
30. Ahluwalia TS, Khullar M, Ahuja M, Kohli HS, Bhansali A, Mohan V, Venkatesan R, Rai TS, Sud K, Singal PK. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. *PLoS One*. 2009;4(4):e5168.
31. Ricci F, Staurengi G, Lepre T, Missiroli F, Zampatti S, Cascella R, Borgiani P, Marsella LT, Eandi CM, Cusumano A, Novelli G, Giardina E. Haplotypes in IL-8 gene are associated to age-related macular degeneration: A case-control study. *PLoS One*. 2013;8(6):e66978.
32. Benakanakere MR, Finoti LS, Tanaka U, Grant GR, Scarel-Caminaga RM, Kinane DF. Investigation of the functional role of human Interleukin-8 gene haplotypes by CRISPR/Cas9 mediated genome editing. *Sci Rep*. 2016;6:31180.
33. Yahya MJ, Ismail PB, Nordin NB, Akim ABM, Yusuf WSBM, Adam NLB, Yusoff MJ. Association of CCL2, CCR5, ELMO1, and IL8 Polymorphism with Diabetic Nephropathy in Malaysian Type 2 Diabetic Patients. *Int J Chronic Dis*. 2019;2019:2053015.
34. Dong L, Bai J, Jiang X, Yang MM, Zheng Y, Zhang H, Lin D. The gene polymorphisms of IL-8(-251T/A) and IP-10(-1596C/T) are associated with susceptibility and progression of type 2 diabetic retinopathy in northern Chinese population. *Eye (Lond)*. 2017;31(4):601-607.
35. Kurt İ. Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde takip edilen Tip2 diyabetli hastalarda interleukin-8-251A/T polimorfizminin nefropati gelişimine etkisinin araştırılması. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi. 2017.
36. Kuzmicki M, Telejko B, Zonenberg A, Szamatowicz J, Kretowski A, Nikolajuk A, Laudanski P, Gorska M. Circulating pro- and anti-inflammatory cytokines in Polish women with gestational diabetes. *Horm Metab Res*. 2008;40(8):556-560.
37. Kuzmicki M, Telejko B, Zonenberg A, Szamatowicz J, Kretowski A, Nikolajuk A, Laudanski P, Gorska M. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(9):1347-1355.
38. Keckstein S, Pritz S, Amann N, Meister S, Beyer S, Jegen M, Kuhn C, Hutter S, Knabl J, Mahner S, Kolben T, Jeschke U, Kolben TM. Sex specific expression of interleukin 7, 8 and 15 in placentas of women with gestational diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8026.