

DOI: 10.4274/tpa.967



Yenidoğanın geçici takipnesinde epiteliyal sodyum kanalı alfa alt biriminin sentezinden sorumlu *SCNN1A* geninin değerlendirilmesi

Evaluation of gene *SCNN1A* responsible for the synthesis of alpha subunit of epithelial sodium channel in transient tachypnea of newborn

Osman Öztekin, Mahmut Akyol*, Salih Kalay, Gönül Tezel, Mustafa Akçakuş, Nihal Oygür

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Epiteliyal sodyum kanalları perinatal dönemde, sodyum hareketlerinin düzenlenmesinde ve alveol içinde bulunan sıvının emiliminde önemli rol oynar. Yenidoğanın geçici takipnesi, zamanında doğan ya da zamanında doğmaya yakın bebeklerde sık görülen bir solunum sorunudur. Etiolojide epiteliyal sodyum kanallarında olgunlaşma eksikliği düşünülmeyle birlikte genetik etmenlerin rolü belirsizdir. Bu çalışmanın amacı yenidoğanın geçici takipnesinin gelişiminde; hastalığın mekanizması açısından etkili olduğu bilinen epiteliyal sodyum kanalı alfa alt biriminin sentezinden sorumlu olan *SCNN1A* geninin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Temmuz 2010- Ocak 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'nde yenidoğanın geçici takipnesi tanısı alan 37 gebelik haftasının üzerindeki hastalar ve kontrol grubu olarak aynı gestasyon yaşındaki sağlıklı yenidoğanlar dahil edildi. Her iki gruptan yaşamlarının ilk beş günü içinde EDTA'lı tüpe 2 cc tam kan alınarak -80 derecede saklandı. DNA'nın elde edilme işlemi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. BigDye terminatör kullanılarak Sanger sekanslama yöntemiyle gen görüntülendi. Çalışma için etik kurul onayı alındı (B.30.2.AKD.0.20.05.05).

Bulgular: Yenidoğanın geçici takipnesi grubunu 32, kontrol grubunu 32 bebek oluşturdu. Sekans görüntüleme yöntemiyle epiteliyal sodyum kanalı alfa alt birimini kodlayan gen olan *SCNN1A* geninin bütün ekzonları görüntülendi ancak herhangi bir değişikliğe rastlanmadı.

Çıkarımlar: Çalışma sonucunda yenidoğanın geçici takipnesi gelişimi ile epiteliyal sodyum kanalı alfa alt birimi sentezinden sorumlu olan *SCNN1A* geni arasında ilişki saptanmadı. Ancak bu ön çalışmanın; çok merkezli bir araştırma şeklinde, hasta sayısı artırılarak tekrar değerlendirilmesinin, daha açık veriler elde etme açısından, yararlı olacağı düşünüldü. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 35-9*)

Anahtar sözcükler: Alfa alt birimi, epiteliyal sodyum kanalı, genetik, *SCNN1A* geni, yenidoğanın geçici takipnesi

Summary

Aim: Epithelial sodium channels play an important role in the regulation of movement of sodium and absorption of alveolar fluid during prenatal period. Transient tachypnea of the newborn is a common respiratory problem in term or near-term infants. A lack of maturation of epithelial sodium channels is considered in its etiology. However, the role of genetic factors is unclear. The purpose of this study is to determine the role of gene *SCNN1A* which is responsible for synthesis of epithelial sodium channel alpha unit which is known to be effective in the mechanism of the disorder.

Material and Method: Newborn infants >37 weeks of gestation with a diagnosis of transient tachypnea of the newborn followed up at Neonatal Intensive Care Unit of Akdeniz University Medical Faculty between July 2010 - January 2012 and a control group consisting of healthy infants at the same gestational age were included in the study. 2 cc of blood with EDTA was obtained from both groups in the first five days of their life and blood samples were kept at -80° degree. DNA isolation was fulfilled in the Department of Medical Biology. The gene was displayed using BigDye Terminator with the method of Sanger sequencing. The study was approved by the ethics committee (B.30.2.AKD.0.20.05.05).

Results: Both the transient tachypnea of the newborn group and the control group were consisted of 32 infants. Through the sequence display method, all the exons of the *SCNN1A* gene which codes the alpha subunit of epithelial sodium channels were displayed. Nevertheless, no significant change was found.

Conclusions: In conclusion, no relationship was established between the development of transient tachypnea of the newborn and the *SCNN1A* gene which is responsible for the synthesis of alpha subunit of epithelial sodium channels. However, this preliminary study is considered to be a threshold for an extended research with a wider range of patients to obtain more precise results. (*Türk Arch Ped 2013; 48: 35-9*)

Key words: Alpha subunit, epithelial sodium channel, genetic, *SCNN1A* gene, transient tachypnea of newborn

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nihal Oygür, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta: nihaloygur@akdeniz.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 05.04.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.10.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Giriş

Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), zamanında ya da zamanında doğmaya yakın bebeklerde sık görülen solunum sıkıntısı nedenlerinden biridir. Gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte tüm doğumların %0,33-0,5'inde saptandığı bildirilmiştir (1). Hastalığın temel olarak, sodyum hareketlerinin düzenlenmesinde ve alveol içinde bulunan sıvının emiliminde önemli rolü olan epiteliyal sodyum kanallarının (ENaC) yetersiz olgunlaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (2-4). Ancak, YGT tanılı hastaların ileri yaşlarında astım gelişme riskinin arttığı gösterilmesi, hastalığın risk etmenlerinden bağımsız olarak her hastada değişik kliniklerle seyretmesi ve açıklanamayan bir şekilde ailesel eğilimin saptanmış olması, hastalığın temelinde genetik etmenlerin de etkili olabileceğini akla getirmektedir (5).

Havayolları epitelinde bulunan ENaC; alfa, beta ve gama olmak üzere üç alt birimden oluşmakta, alfa alt birimi ENaC kanal işlevlerinden sorumlu birim olarak kabul edilmektedir. Bilgilerimize göre literatürde, YGT ile ilgili genetik çeşitliliğin ENaC işlevlerindeki rolünü araştıran tek çalışma Landman ve ark. (4) ait olup, bu çalışmada ENaC işlevlerinde etkili olan alfa biriminden sorumlu *SCNN1A* geninde polimorfizm araştırılmıştır. Ancak araştırılan bölgeler oldukça sınırlı düzeydedir ve klinik farklılığı açıklayacak herhangi bir polimorfizmin rolünün belirlenebilmesi için bilinen tüm bölgelerin çalışılması gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; YGT gelişiminde alfa ENaC alt biriminin sentezinden sorumlu olan *SCNN1A* genine ait herhangi bir polimorfizmin rolü olup olmadığını, bu geni kodlayan bütün ekzonları görüntüleyerek araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hasta ve kontrol grubu örneklerinin toplanması

Bu çalışmada Temmuz 2010- Ocak 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'nde 37 gebelik haftasının üzerinde YGT tanısı ile izlenen yenidoğanlar çalışmaya alındı.

Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı; doğum sonu yapılan klinik değerlendirme (ilk 24 saatte solunum hızının >60/dak olması, %21'den yüksek oksijen gereksinimi olması) ve belirgin akciğer grafi bulguları ile konuldu. Klinik değerlendirme, akciğer grafi bulguları, kan değerleri (tam kan, CRP, sodyum, potasyum, kalsiyum, glükoz) ve ekokardiyografik bulgular göz önüne alınarak; pnömoni, pnömotoraks, sıkıntılı solunum sendromu, erken sepsis, doğuştan akciğer kalp anomalileri, sol kalp yetersizliği, elektrolit bozuklukları saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Diyabetik ve preeklampatik anne bebekleri, astım tanılı anne bebekleri, mekonyum aspirasyon sendromu ve asfiktik doğan bebekler çalışmaya alınmadı.

Otuz yedi gebelik haftasının üzerinde doğan, doğum sonu sağlık sorunu yaşamayan ve anne yanında izlenen sağlıklı yenidoğanlar kontrol grubunu oluşturdu. Diyabet, astım tanılı ve gebelik sırasında preeklampsi gelişen anne bebekleri kontrol grubunda yer almadı. Çalışma için her iki gruptan bilgilendirilmiş aile onayı ile birlikte Akdeniz Üniversitesi Etik kurulundan etik

kurul onayları (B.30.2.AKD.0.20.05.05) alındı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi destekleme kapsamında desteklendi.

Her iki gruptan, yaşamlarının ilk beş günü içinde EDTA'lı tüpe 2 cc tam kan alınarak -80 derecede saklandı. DNA Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Qiagene polimerize zincir reaksiyonu (PZR) kiti (HotStarTaq DNA Polymerase, 203205) kullanılarak elde edildi. Oluşturulan DNA'ların miktar tayini ve kalite kontrolü için Nanodrop spektrofotometresi (Thermo scientific NanoDrop2000) kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 18 kullanıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının; gebelik haftası, tartı, cinsiyet ve doğum şekli açısından karşılaştırılmasında student's t-test uygulandı. Rakamsal veriler; ortalama (en düşük-en yüksek) olarak belirtildi ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Primer dizini ve polimerize zincir reaksiyonu

DNA'nın elde edilme işlemi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. BigDye Terminatör kullanılarak Sanger sekanslama yöntemiyle gen görüntüledi.

SCNN1A genine ait genomik DNA (gDNA) baz dizimleri UCSC web sayfasından alındı (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>). *SCNN1A* genine ait çalışmalarda NM001159575 bilgileri kullanıldı. Polimeraz zincir reaksiyon primerleri "Primer 3" programı kullanılarak %50 GC içeriği ile dizilendi (Tablo 1). Elde edilen PZR ürünlerinin görüntülemesi için agaroz jel görüntüleme sistemi kullanıldı, %2'lik agaroz jel hazırlandı, 2 ul PCR ürünü, 10 ul bromfenolmavisi ile karıştırılarak agaroz jel üzerine yüklendi. Örnekler 95 volt/30 dak yürütüldü. Exonuclease1 ve Shrimpalkalen fosfataz IT, enzim karışımları kullanılarak PZR sonrası artık kalan fazla primerler ve dNTP'ler etkisizleştirildi. Bir birim Exonuclease 1 ve bir birim SAP, PZR ürününe eklendi. Exo1-SAP ile işlem gören son ürünler için, BigDye Terminatör v3,1(Cycle Sequencing Kit, 1009305M) ve belirli protokoller kullanılarak sekanslama reaksiyonu gerçekleştirildi.

Sekans temizleme reaksiyonu Sefadexs kullanılarak Qiagene Sekans temizleme kolonları (DyeEx 2,0 Spin Kit, 63204) ile yapıldı. Temizlenmiş ve sekans yürütme reaksiyonu için hazır hale gelmiş olan örnekler Optik Plate'lere transfer edildi.

Görüntüleme işlemi AB 3130 (Applied Biosystems 3130 DNA sequencer) aleti kullanılarak yapıldı. Pop7 jeli ve 36 cm kapillerler kullanılarak belirli yürütme protokolü uygulandı ve örnekler yürütüldü. Sekans reaksiyonlarının analizi için Mutation Surveyorv 4.0.5 deneme sürümü kullanıldı. Hastalarla ilgili rakamsal veriler ortanca (en küçük-en büyük) değerleri ile verildi.

Bulgular

Çalışmada YGT tanısı alan 45 hasta değerlendirildi. Hastalardan 13'ü çeşitli nedenlerden (dört hasta preeklampatik anne bebeği, üç hasta diyabetik anne bebeği, iki hastada böbrek işlev testlerinde bozukluk, üç hastada minör kalp patolojisi, bir hastada pnömotoraks) çalışma dışı bırakıldı. Çalışma ölçütlerine

Tablo 1. *SCNN1A* geni için primer 3 programı yardımı ile düzenlenen primerler

SCNN1A Primer	5'----->3'	Tm °C	PCR ürünü büyüklüğü
SCNN1A_Exon 01-F SCNN1A_Exon 01-R	AGATAGCCCCAGAGGAGGAG TTCTTAAAGTAAAAGCCGGTG	61,4 55,9	230
SCNN1A_Exon 02_1-F SCNN1A_Exon 02_1-R	GACAAAACCTCGAAAGGTGGC GGTAGGAGCGGTGGAATC	57,3 61	503
SCNN1A_Exon 02_2-F SCNN1A_Exon 02_2-R	TCTAGCCCTCCACAGTCCAC CAGTGAGCACCTCAGCACC	61,4 61	460
SCNN1A_Exon 03-F SCNN1A_Exon 03-R	CAGACACTCGCTCCAGGG GGTCAGGAAAGGAGCGGAG	60,5 61	407
SCNN1A_Exon 04-F SCNN1A_Exon 04-R	CACTCATTCTTTGCCCTTGG GACCCAGGGAAGCGGAC	57,3 60	325
SCNN1A_Exon 05-F SCNN1A_Exon 05-R	ATTCCCTGCACCACCTACAC AGGAGGTGAGCTCAAGGTAAG	59,4 59,8	236
SCNN1A_Exon 06-F SCNN1A_Exon 06-R	GGCAAGGAAGGGAGAGTGG GCCCTCTGCAATCTGAG	61 58,2	303
SCNN1A_Exon 07-08-F SCNN1A_Exon 07-08-R	AGAGAACCCAGAGGCACTTG ACAAACAGGGGACTGAGAGG	59,4 59,4	551
SCNN1A_Exon 09-10-F SCNN1A_Exon 09-10-R	TGGGTGTGGGGTAGAGAAAG CAGAGAAGGCCACAGCATTAC	59,4 59,8	368
SCNN1A_Exon 11-12-F SCNN1A_Exon 11-12-R	TTTGACACAACCCTATCCCTG GCCCTGCTAAGTAAGACCCC	57,9 61,4	407
SCNN1A_Exon 13-F SCNN1A_Exon 13-R	TCTGCCAGAGTCCATCCAG ATCCTTCAATCTTGCCAGGG	58,8 57,3	518

Tablo 2. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı ve kontrol grubu hastalarının genel özellikleri

Özellikler	YGT grubu n=32	Kontrol grubu n=32	P*
Erkek / Kız	24 / 8	20/12	>0,05
Doğum ağırlığı (gr) ^a	3180 (2420-3950)	3497 (2585-4200)	>0,05
Gestasyon haftası (hafta) ^a	38,3 (37-40)	39 (38-41)	>0,05
Normal / Sezaryen doğum	7/25	9/23	>0,05

a ort (en küçük-en büyük), *p< 0,05 anlamlı

uyan ve YGT tanısı alan 32 hastanın doğum ağırlıkları; 3180 (2420-3950) g, gestasyon haftaları; 38,3 (37-41) hafta, normal/sezaryen doğum oranı; 7/25, erkek/kız oranı; 24/8 idi. Kontrol grubu hastaların ortalama doğum ağırlıkları; 3497 (2585-4200) g, gestasyon haftaları; 39 (38-41) hafta, normal/sezaryen doğum oranı; 9/23, erkek/kız oranı; 20/12 idi. Yenidoğanın geçici takipnesi grubundaki hastaların ortalama hastanede yatış süresi; 6,03 (2-13) gün, geliş solunum sayısı; 77 (65-120)/dak bulundu. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Kontrol ve YGT grubu hastaların genel özellikleri Tablo 2'de verildi.

Sekans görüntüleme yöntemiyle, alfa ENaC dan sorumlu *SCNN1A* genini kodlayan bütün ekzonlar görüntülendi; çalışma ve kontrol gruplarında ekzonlarda herhangi bir değişiklik saptanmadı.

Tartışma

Yenidoğanın geçici takipnesinin etiolojisi ve patojenezini açıklamaya yönelik birçok çalışma yapılmış olmakla beraber, olası genetik etmenlerin varlığı gereken ilgiyi görmemiş ve yeterli sayıda genetik çalışma yapılmamıştır. Yenidoğanın geçici

Tablo 3. SCNN1A ile ilgili hastalıklarda saptanan baz değişimi ve polimorfizmler

Gen	Fenotip	Mutasyon	SNP	Kaynak
SCNN1A	PHA* Tip I	1-BP DEL, 1449C		Schaedel et al (12)
SCNN1A	PHA* Tip I	ARG 508 TER		Chang et al (13) Bonny et al (14)
SCNN1A	PHA* Tip I	SER 562 LEU		Schaedel et al (12)
SCNN1A	PHA*Tip I	1-BP DEL, 729 A		Schaedel et al (12)
SCNN1A	PHA* Tip I	2-BP DEL, FS144TER		Chang et al (13)
SCNN1A	PHA* Tip I	GLY 327 CYS		Edelheit et al (15)
SCNN1A	PHA* Tip I	ARG 492 TER		Bony et al (14)
SCNN1A	Bronşektazi	VAL 114 ILE	rs61759861	Azad et al (16) Mekus et al (17)
SCNN1A	Bronşektazi	TRP 493 ARG	rs5742912	Azad et al (16)
SCNN1A	Bronşektazi	ARG 81 CYS	rs61759860	Azad et al (16)

* Psödohipoaldesteronizm

FS, Çerçeve Kayması (Frame Shift), TER: Sonlanma (Terminal), DEL: Kayıp (Delesyon), SNP: single-nucleotide polymorphism
Aminoasitler: ARG: arjinin, SER: serin, LEU: lösin, GLY: glisin, CYS: sistein, VAL: valin, ILE: izolösin, TRP: triptofan.

takipnesi gelişen hastalarda yapılan ve genetik polimorfizm araştıran çalışmalar daha çok, surfaktan protein-B ve beta andrenerjik almaç (ADRB 1-2) gen polimorfizmleri ile ilgilidir (6,7). Erken doğmuş hastalarda surfaktan protein B (SP-B) geninde ortaya çıkan polimorfizmin sıkıntılı solunum sendromu (SSS) ile ilişkisi bilinmektedir (8,9). Tutdibi ve ark. (6) SSS gelişiminde rol oynayan ve önceden tanımlanmış SP-B geninde ortaya çıkan polimorfizmi, YGT tanısı alan hastalarda araştırmış ve sonuçta SP-B geninde intron 4 ve heterozigot 121ins2 mutasyonunda polimorfizm saptanmadığını bildirmişlerdir. Akciğerlerdeki sıvı klirensinin sağlanması için doğum sırasında salınan endojen katekolamin düzeyi ile sıvı klirensi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu noktadan hareketle Aslan ve ark. (7) tip II alveolar hücrelerde bulunan ve ENaC ekspresyonunu artırarak NaKATPaz'ı aktive eden, böylece transepitelyal sodyum emilimini sağlayan ADRB1-2 almaç polimorfizmlerinin YGT ile ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışma sonucunda B1Gly49Gly genotipinin YGT tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu görülmüş ve bu hastalarda ADRB1, Ser49Gly'nin homozigot bulunmasının risk etmeni olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte yakın dönemde Satar ve ark. (10) tarafından YGT ve SSS tanılı hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmi araştırılmış; kontrol grubu ile YGT-SSS tanılı hastalarda saptanan ACE gen polimorfizmleri arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.

Yapılan genetik çalışmalarda ekzonların farklı yerlerinde bulunan ancak işlevlerini ve sonuçlarını bilmediğimiz mutasyonlar bazı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Günümüz yöntemleri ile herhangi bir işlevi gösterilemeyen, aminoasit

değişimine sebep olmadığı için proteinin yapısında herhangi bir değişiklik yapmadığı hatta gen üzerinde herhangi bir önemi olmadığı düşünülen bölgelerde, fenotiple ilişkilendirilmiş mutasyonların varlığı bilinmektedir. Önemsiz görünen bu mutasyonların işlevlerinin veya neden fenotipe etki ettiklerinin saptanması için ileri tekniklere gereksinim vardır. Aynı şekilde intron adı verilen, normalde proteinde bulunmayan ve hiçbir şekilde saptanamamış polimorfizmlerin de bilinmeyen şekillerde birçok hastalıkla ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (11). Tüm bu ilişkiler gen ürünü olan proteinle veya genin kontrol edilmesiyle açıklanamamaktadır. Bu nedenle, araştırdığımız hastalık için aranan gen olan SCNN1A'nın hangi izoformunun sentezlenerek hangi proteinin üretildiğini ve bu proteinlerin olası işlevlerini yerine getirip getirmediğini bulmak, varsa yeni işlevlerini araştırmak bu konuda çözüm sağlayabilecek yöntemlerden biri gibi görünmektedir.

Yenidoğanın geçici takipnesinde ENaC'ın genetik rolünü araştıran tek çalışmada Landman ve ark. (4) YGT gelişen yenidoğanlarda alfa ENaC (SCNN1A)'ın hücre zarını geçen kısımlarını sentezleyen ekzon 12. ve 13. bölgedeki polimorfizmleri araştırmış ancak ilişki gösterememişlerdir. Çalışmamızda ENaC geninin protein kodlayan bölümlerini oluşturan ekzon yapılarında bulunan olası baz değişimlerini saptamak amacı ile hasta ve kontrol gruplarındaki değerlendirme sekanslama yöntemiyle görüntülenerek yapılmıştır. Bu yöntemle Landman ve ark. (4) farklı olarak ENaC (SCNN1A) genini kodlayan bütün ekzonlar incelenmiş ancak herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Araştırmacıların SCNN1A ile ilgili olarak saptadıkları hastalıklarla ilişkilendirilen baz değişimleri ya da polimorfizmler

Tablo 3'de gösterilmiştir. Polimorfizmlerin saptandığı her iki hastalıkta da (bronşektazi ve psödohiperaldosteronizm) solunum problemlerinin, ENaC'daki işlev kaybına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda bu iki hastalıkta belirlenmiş olan polimorfizmlerle YGT arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda hasta sayısının yüksek tutulması, klinik bulgular açısından etkisi küçük olan gen mutasyonlarının da saptanmasına olanak sağlayan ve bulunan sonuçların güvenilirliğini arttıran en önemli etmenddir. Ayrıca bu tür araştırmalarda, sadece işlevsel açıdan önemli olduğu bilinen bölgeler yerine, genin tamamının taranması yeni ve orijinal sonuçlara ulaşmak konusunda daha yararlı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bu nedenle çalışmamızda da YGT açısından, fenotipten sorumlu olan genetik altyapı ile ilgili hiçbir bilgi olmadığı için, hastalıkla ilgili olabileceği düşünülen aday bölge yerine genin tamamının taranması tercih edilmiştir. Ancak araştırmaya dahil edebildiğimiz hasta sayısındaki düşüklüğün, bu geniş taramada pozitif bir veri elde etme olasılığını da düşürmüş olabileceği fikrindeyiz.

Çalışmamız sonucunda YGT'li hastalarda sekans görüntüleme yöntemiyle alfa ENaC kodlayan gen olan *SCNN1A* genini kodlayan bütün ekzonlar görüntülenmiş ancak herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle daha fazla hastanın dahil edildiği bütün genomun taranabileceği yeni bir çalışma planlanmasının, pozitif veriler elde edilebileceği takdirde, transgenik hayvan örneklerinde "knock-out" veya "knock-down" yöntemleri ile genin canlıdaki işlevlerinin ayrıntılı olarak incelenmesinin, hastalığın genetik yönünün daha iyi değerlendirilebilmesi açısından yararlı olacağı inancındayız.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008; 336(7635): 85-7.
2. Shehata MF. Regulation of the epithelial sodium channel [ENaC] in kidneys of salt-sensitive Dahl rats: insights on alternative splicing. *Int Arch Med* 2009; 2(1): 28.
3. Helve O, Pitkänen O, Janér C, Andersson S. Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology* 2009; 95(4): 347-52.
4. Landmann E, Schmidpott M, Tutdibi E, Gortner L. Is transient tachypnoea of the newborn associated with polymorphisms in the epithelial sodium channel encoding gene? Investigation of the second transmembrane spanning domain of the alpha subunit. *Acta Paediatr* 2005; 94(3): 317-23.
5. Guala A, Carrera P, Pastore G, et al. Familial clustering of unexplained transient respiratory distress in 12 newborns from three unrelated families suggests an autosomal-recessive inheritance. *Scientific World Journal* 2007; 7: 1611-6.
6. Tutdibi E, Hospes B, Landmann E, et al. Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphisms of surfactant protein B (SP-B) encoding gene? *Klin Padiatr* 2003; 215(5): 248-52.
7. Aslan E, Tutdibi E, Martens S, Han Y, Monz D, Gortner L. Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphisms in the beta-adrenergic receptor (ADRB) encoding genes? *Acta Paediatr* 2008; 97(10): 1346-50.
8. Floros J, Veletzka SV, Kotikalapudi P, et al. Dinucleotide repeats in the human surfactant protein-B gene and respiratory-distress syndrome. *Biochem J* 1995; 305: 583-90.
9. Makri V, Hospes B, Stoll-Becker S, Borkhardt A, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein B encoding gene: modifiers of the course of neonatal respiratory distress syndrome? *Eur J Pediatr* 2002; 161(11): 604-8.
10. Satar M, Taşkın E, Özlü F, Tuli A, Özcan K, Yıldızdaş HY. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-converting enzyme activity in transient tachypnea of neonate and respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(9): 1712-5.
11. Pfeufer A, Jalilzadeh S, Perz S. Common variants in myocardial ion channel genes modify the QT interval in the general population: results from the KORA study. *Circ Res* 2005; 96(6): 693-701.
12. Schaedel C, Marthinsen L, Kristoffersson AC, et al. Lung symptoms in pseudohypoaldosteronism type 1 are associated with deficiency of the alpha-subunit of the epithelial sodium channel. *J Pediatr* 1999; 135(6): 739-45.
13. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, et al. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nature Genet* 1996; 12(3): 248-53.
14. Bonny O, Chraïbi A, Loffing J, et al. Functional expression of a pseudohypoaldosteronism type I mutated epithelial Na⁺ channel lacking the pore-forming region of its alpha subunit. *J Clin Invest* 1999; 104(7): 967-74.
15. Edelheit O, Hanukoglu I, Gizewska M, et al. Novel mutations in epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes and phenotypic expression of multisystem pseudohypoaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(5): 547-53.
16. Azad AK, Rauh R, Vermeulen F, et al. Mutations in the amiloride-sensitive epithelial sodium channel in patients with cystic fibrosis-like disease. *Hum Mutat* 2009; 30(7): 1093-103.
17. Mekus F, Ballmann M, Bronsveld I, et al. Cystic-fibrosis-like disease unrelated to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Hum Genet* 1998; 102(5): 582-6.