

3. Primer Siliyer Diskinezi

Prof. Dr. Nazan ÇOBANOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Primer siliyer diskinezi (PSD), genetik mutasyonların hareketli silyaların işlevini bozduğu nadir kalıtsal bir hastalıktır. Bulguları tipik olarak doğumdan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkan solunum sıkıntısı, altı aylıktan daha küçükken başlayan, her gün olan ve yıl boyunca süren “ıslak” veya “produktif” öksürük, sulu burun akıntısı ile birlikte kalıcı rinosinüzit, tekrarlayan akut ve kronik otitis mediaya bağlı işitme kaybı ve bronşektazi şeklindedir. PSD’li her hastaya tanı koyabilecek tek bir test bulunmamaktadır. Modifiye PICADAR (PrImary CiliARy DyskinesisA Rule), klinik özelliklere göre pozitif tanı olasılığını tahmin etmek için oluşturulmuş ve doğrulanmış bir klinik tanı aracıdır. Tanıda ayrıca nazal nitrik oksit ölçümü; silyaların transmisyon elektron mikroskopik incelemesi, hızlı çekim videomikroskopik değerlendirmesi ve immuno Floresan boyaması ve genetik analiz kullanılabilir. PSD’li kişilerde silya işlevlerini düzelttiği veya eski haline getirdiği gösterilen herhangi bir tedavi henüz bulunmadığı için; beslenme ve büyümenin izlenmesi, aşılama gibi koruyucu önlemlere dikkat edilmesi, göğüs fizyoterapisi uygulanması, enfeksiyon alevlenmelerinde antibiyotik kullanılması, işitme kaybı açısından izlenmesi gibi hastanın sosyal ve psikolojik refahını korurken hava yollarındaki ve akciğerlerdeki hastalığın kötüleşmesini geciktirici bir yönetim gereklidir.

GİRİŞ

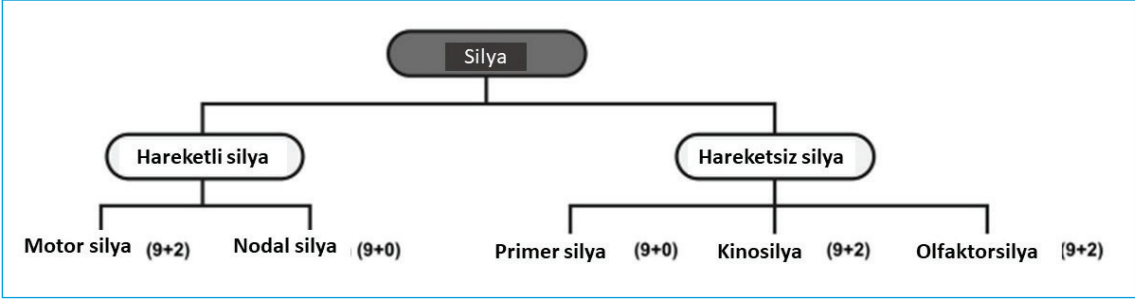
Primer siliyer diskinezi (PSD), silyopatiler grubuna dahil olan bir hastalıktır. Silyalar, vücuttaki çoğu hücre yüzeyinden çıkıntı yapan; hücre sinyali, üreme, gelişme, organogenez ve bazı organlarda birincil savunma mekanizması dahil olmak üzere birçok düzenleyici süreçte önemli rol oynayan organellerdir (1-3). Silyopati ise; silya işlev bozukluğu nedeniyle ortaya çıkan hastalıklara verilen isimdir.

Silyalar, hareketli ve hareketsiz olarak iki genel sınıfa ayrılırlar (Şekil 1).

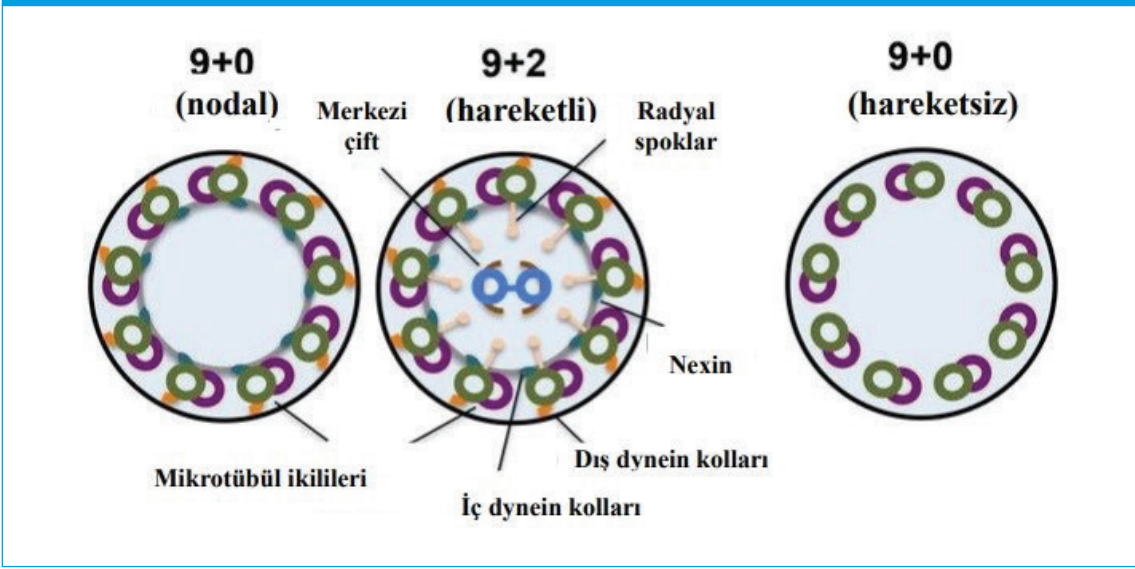
Hareketli silyalar ritmik bir atım hareketi ile bir yürüyen merdiven gibi davranarak sıvı, mukus ve onların içerisinde tutsak edilmiş olan bakterileri senkronize

ve tek yönlü bir şekilde hava yolları, paranazal sinüsler ve üstaki tüplerinden vücut dışına doğru hareket ettiren özelleşmiş organellerdir (4). Solunum yolu dışında beyin ependim hücreleri ve fallop tüpleri epitel hücrelerinin de aralarında olduğu pek çok epitel hücresinde bol miktarda, sperm kuyruğunda ise bir adet olarak bulunurlar (5,6). Sadece fetüs gelişimi sırasında ifade edilen ve gastrulanın ön düğümünde yerleşmiş olan nodal silya da hareketli silyadır. Nodal silyalar farklı bir aksonemal yapıya sahiptirler (Şekil 2) ve dairesel bir dalga şeklinde hareket ederek organogenez sırasında sıvı ve kalsiyumun nod boyunca sola doğru akışını sağlarlar. Gelişen embriyodaki bu geçici fonksiyon organ lateralitesini belirler ve genellikle sol-sağ düzenleyici olarak bilinir. Eğer nodal

Şekil 1. Silyaların işlevlerine göre sınıflandırılması.



Şekil 2. Hareketli, nodal ve hareketsiz silyaların ultrastrüktürel yapıları.



silyada bozukluk varsa vücut lateralitesi rastgele olur ve situs inversus totalis ve heterotaksi ortaya çıkar.

Hareketsiz silyalar; genellikle, bölünmeyen ve farklılaşmış pek çok hücrenin yüzeyinde tek olarak bulunan ve sensör işlevi görerek hücre dışı ortamdaki kimyasal, fiziksel, ozmolalite, ışık, sıcaklık ve yer çekimi uyarılarını algılayan ve böylece çevrelerindeki sinyal yollarını düzenleyen organellerdir (2).

Hareketli silya genlerindeki işlev kaybı mutasyonları önceden "immotil silia sendromu" olarak bilinen PSD hastalığına, hareketsiz silya genlerindeki işlev kaybı mutasyonları ise sendromik siliyopatilerin ortaya çıkmasına neden olurlar (Tablo 1) (3,7,8).

Silyalı bir hava yolu epitel hücresi yüzeyinde yaklaşık 200 hareketli silya bulunur ve bunlar senkronize bir biçimde hareket ederler; hava yolundaki normal vuruş frekansı tipik olarak 8 ila 14 hertz arasında değişir (5). Ancak vuruş frekansı redoks koşullarındaki

değişiklikler, enfeksiyon veya sigara dumanı dahil hava kirletici maddelere maruz kalma gibi dış uyaranlara bağlı olarak değişebilir (9-12).

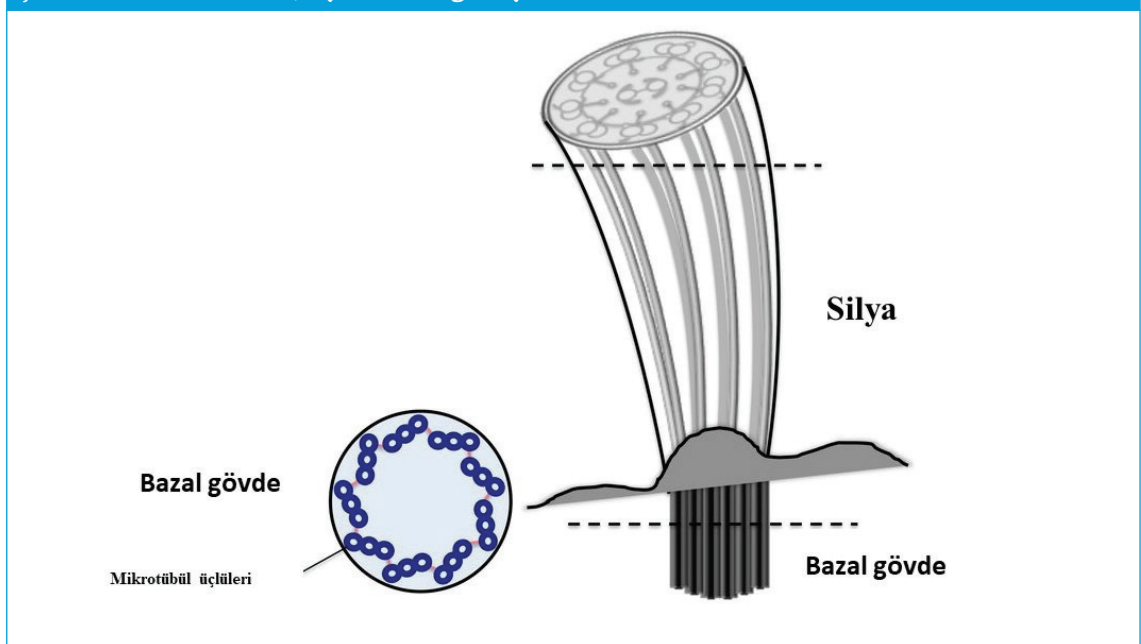
Hareketli silyalar epitelin apikal yüzeyinden hücre dışı boşluğa doğru uzanırlar ve sentrozomdan türetilen bir yapı olan bazal gövde tarafından sabitlenirler (Şekil 3) (13).

Hareketli silyalar multimerik dynein kollarına sahiptirler (Şekil 2). Bu kollar adenosin trifosfataz aktivitesi yoluyla silyanın hareketi için kritik öneme sahiptirler. Dış dynein kolu iki komşu tübülün kayma hareketine dönüşen kuvveti üretirken, iç dynein kolları çeşitli dynein proteinlerinin aktivitesini koordine eden nexin-dynein düzenleyici kompleksi aracılığıyla siliyer hareketi kontrol eder (14). Hareketli silyalar ayrıca transmisyon elektron mikroskoplarında (TEM) görülen "9+2" konfigürasyonunu yaratan merkezi bir mikrotübül çiftine sahiptirler (Şekil 4).

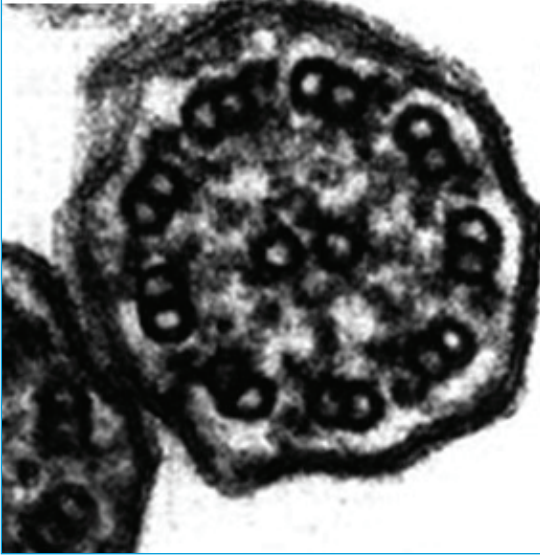
Şekil 1. Silyaların işlevlerine göre sınıflandırılması.

Silyopati	Klinik bulgular	Gen(ler)
Alstrom sendromu	Obezite, retinitis pigmentoza, diyabetes mellitus, hipotiroidi, hipogonadizm, iskelet displazisi, kardiyomiyopatisi, akciğer fibrozisi	<i>ALMS1</i>
Bardet-Biedl sendromu	Obezite, polidaktili, gelişme geriliği, retinitis pigmentoza, böbrek anomalileri, anosmi, hipogonadizm, konjenital kalp hastalıkları	<i>ARL6, BBS1-12, CEP290, MKKS, MKS1, MKS3, SDCCAG8, TRIM32, WDPCP</i>
Ellis van Creveld sendromu	Kondrodistrofi, polidaktili, ektodermal displazi, konjenital kalp hastalığı	<i>EVC, EVC2</i>
Jeune sendromu	Göğüs kafesi deformiteleri, böbrek kistleri, retinitis pigmentoza, iskelet displazisi, polidaktili	<i>DYNC2H1, IFT80, IFT139, IFT140, IFT144, WDR35</i>
Joubert sendromu	Santral sinir sistemi anomalileri, gelişme geriliği, ataksi, retinitis pigmentoza, polidaktili, yarı damak, yarı dudak	<i>ATXN10, AHI1, ARL13B, C5ORF42, CC2D2A, CEP41, CEP290, CORS2, INPP5E, JBTS1, JBTS3, JBTS4, KIF7, NPHP1, NPHP3, RPGRIP1L, TCTN1, TCTN2, TMEM67, TMEM138, TMEM216, TMEM237</i>
Meckel-Gruber sendromu	Böbrek kistleri, polidaktili, gelişme geriliği, santral sinir sistemi anomalileri, konjenital kalp hastalıkları, yarı damak, yarı dudak	<i>B9D1, B9D2, CC2D2A, CEP290, MKS1-6, MKKS, NPHP3, RPGRIP1L, TCTN2, TMEM67, TMEM216</i>
Nefronofitizi	Böbrek kistleri, interstisyel nefrit, karaciğer fibrozisi, retinitis pigmentoza	<i>ALMS1, ATXN10, CEP290, GLIS2, IFT139, INVS, NEK8, NPHP1-11, TCTN2, TTC21B, TTC8, WDR19, XPNPEP3</i>
Orofasiyodijital sendrom tip 1	Polidaktili, sindaktili, yarı dudak, yarı damak, beyin anomalileri, gelişme geriliği, böbrek kistleri	<i>OFD1</i>
Polikistik böbrek hastalığı	Erken başlangıçlı böbrek kistleri, karaciğer fibrozisi	<i>PKHD1</i>

Şekil 3. Normal hareketli, silyanın konfigürasyonu.



Şekil 4. Hareketli silyanın transmisyon elektron mikroskopik görünümü.



Merkezi aparat; yapısal bütünlüğü korur, silya atımları sırasında gücü aktarır ve bitişik silyaları hizalar, böylece siliyer hareketliliğin hava yolu boyunca aynı yönde korunmasını sağlar. "Radial spok"lar (merkezi ışımsal teller) merkezi aparat ile dynein düzenleyici komplekse sinyal göndererek dynein aktivitesini düzenleyen iç dynein kollarını birbirine bağlar (15). Nodal silya ise merkezi aparata sahip değildir bu nedenle "9+0" mikrotübül düzene sahiptir (Şekil 2) (16). Hareketsiz silyalarda "9+0" mikrotübül düzene sahiptirler ancak dynein kolları da bulunmaz (Şekil 2) (17).

Hareketsiz siliyopatilerin çoğu hareketli silyaların işlevlerini etkilemez, ancak hem hareketsiz hem de hareketli silyaların işlev bozukluğu özelliklerini taşıyan nadir sendromlar bildirilmiştir (18-20). Bazı ailelerde hareketsiz silyaların işlev bozukluğu nedeniyle retinitis pigmentozaya neden olan RPGR mutasyonları, aynı zamanda hava yolundaki hareketli silyaların işlev bozukluğuna da neden olarak PSD benzeri semptomlara da yol açabilirler (19). Hem hareketli hem hareketsiz silyalar pek çok proteini ve yapıyı paylaşırlar ve hareketli silyaların duyuşal ve sinyalizasyon fonksiyonlarına sahip olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur (21).

PSD'NİN KLİNİK BULGULARI

PSD, genetik mutasyonların hareketli silyaların işlevini bozduğu nadir kalıtsal bir hastalıktır (8). Tüm dünyada PSD sıklığı 1/10.000-20.000 canlı doğum olarak bildirilmiştir (22).

PSD tipik olarak yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Zamanında doğan PSD'li bebeklerin yaklaşık %80'inde doğumdan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkan ve günlerce, hatta haftalarca süren oksijen veya mekanik ventilatör desteği gerektiren solunum sıkıntısı görülür. Radyolojik görüntüleme sıklıkla sağ orta lob veya lingulada ateletazi saptanır. PSD'li çocuklarda ayrıca, mukosiliyer klirensin bozulmasına bağlı olarak genellikle altı aylıktan daha küçükken başlayan, her gün olan ve yıl boyunca süren "ıslak" veya "produktif" öksürük görülür. Mukosiliyer klirensin bozulması kronik hava yolu enfeksiyonuna, inflamasyonuna, yaşamın erken dönemlerinde bile ilerleyici hava yolu obstrüksiyonuna ve bronşektaziye neden olur (23). PSD'li hastalarda üst solunum yolu tutulumu erken bebeklik döneminde başlayan sulu burun akıntısı ile birlikte kalıcı rinosinüzit olarak kendini gösterir (24). Nazal polipozis nispeten nadirdir ve çocukların %15'inden azında bildirilmiştir (25). Tekrarlayan akut ve kronik otitis media şeklinde kendini gösteren orta kulak tutulumu PSD'de neredeyse evrenseldir. İletim tipi işitme kaybı yaygındır ve PSD'li çocukların %75'inde çeşitli derecelerde işitme kaybı vardır. İlginç olarak, bazı çocuklarda sensörinöral veya karışık işitme kaybı görülebilmektedir (26). Bu kronik solunum semptomları PSD'li kişilerin yaşamlarını olumsuz yönde etkiler ve eğer tanı gecikirse daha düşük yaşam kalitesine neden olabilir (27).

PSD'li hastaların yaklaşık yarısında situs inversus totalis ve heterotaksi sendromları gibi sol sağ lateralite anormallikleri vardır; heterotaksi sendromları konjenital kalp hastalığı, aspleni veya polispleni ile birlikte olabilirler (28). Erkek ve kadın kısırlığı veya çocuk sahibi olma güçlüğü sperm hareketsizliği ve fallop tüplerinde silya işlev bozukluğuna bağlı olarak görülebilen diğer solunum dışı sorunlardır. PSD'nin daha nadir belirtileri arasında prenatal hidrosefali ve RPGR gen mutasyonlarına bağlı körlük yer alır (29,30).

PSD Genetiği

Silyaların yapısında ve işlevinde yer alan çok sayıda protein nedeniyle, PSD genetik olarak heterojendir; öncelikle otozomal resesif bir hastalık olmakla birlikte otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtım kalıpları da bilinmektedir. PSD ile ilişkili genlerin çoğu aksone-mal motorlar, yapı ve düzenleme veya siliyer düzenek ve ön düzenekte rol oynayan proteinleri kodlarlar. Yeni genlerin keşfedilme oranı son on yılda hızlanmıştır ve yaklaşık 50 gen hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Test yapılan tüm hastaların %70'inden fazlası bu genlerden birinde bialelik mutasyonlara sahiptir.

Genetik çalışmalar hastalıkla ilgili pek çok yeni bilginin açığa çıkmasında önemli rol oynamışlardır. PSD ve silya hareket bozukluğu hastalığı olan kişilerin yaklaşık %30'u silyanın normal ultrastrüktürel yapısına sahiptir. Örneğin; bir dış dynein kol proteinini kodlayan DNAH11'de mutasyon olan kişilerin hava yolu silyaları yapısal olarak normal görünürler ancak anormal dalga biçimli hızlı bir atım frekansına sahiptirler (31,32). Dynein düzenleyici kompleks proteinlerini kodlayan genlerinde mutasyon bulunan bireylerde, TEM'de gözden kaçabilen hafif siliyer değişiklikler bulunabilir (33,34). İç dynein kolu proteinin kodlanmasıyla görevli gendeki bir mutasyon, normal ultrastrüktürel yapı ve silya atımında belirsiz değişikliklerin olduğu PCD ile ilişkilendirilmiştir (35).

Sitoplazmik proteinleri kodlayan çeşitli genlerdeki mutasyonlar PSD ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle bu mutasyonlar hem dış hem de iç dynein kol defektlerine ve silya hareketsizliğine neden olurlar (36-40). Silyalı hücreye özgü kinazı kodlayan bir gen olan NEK10'daki patojenik mutasyonlar, hareketli silyada patolojik olarak kısalmaya ve mukosilyer klirenste bozulmaya neden olurlar (41). GAS2L2 genindeki mutasyonlar silyalarda oryantasyon bozukluğuna ve senkron olmayan hareket vurularına neden olurlar (42).

Klasik PSD'den farklı hareketli siliyopatiler de tarif edilmiştir. Örneğin; sentriyol üretimi için gerekli olan CCNO ve MCIDAS isimli proteinleri kodlayan genlerinde bialelik mutasyona sahip kişiler, PSD'ye benzer klinik özelliklere sahip olmakla birlikte hava yolu epitel hücre yüzeyinde normal ultrastrüktürel yapıya sahip ama sayıları az olan silyalara sahiptirler. Bu genlerde mutasyon taşıyan kişilerin, dynein kolu proteinlerinde kusura sahip olanlarla karşılaştırıldığında akciğer hastalıklarının daha ağır olduğu bildirilmiştir (43,44). Üstelik MCIDAS mutasyonları olan bireyler hidrosefali insidansı daha yüksektir (43,45). Silya gen ekspresyonunu düzenleyen hayati bir transkripsiyon faktörü olan FOXJ1'deki de novo tek mutasyonlar, hareketli silyaların sayısının azalmasına ve dolayısıyla da hidrosefali, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve lateralite kusurlarının ortaya çıkmasına neden olurlar (46).

PSD'de klinik bulgular bir spektrum olarak karşımıza çıkabilmektedirler ve genotip-fenotip ilişkilerini ortaya çıkaran çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki, siliyer iskelenin oluşumunda ve "radial spok"ların diziliminde rol oynayan iki gen olan CCDC39 ve CCDC40'ın bialelik mutasyonlarına sahip olan kişilerde dynein kolu protein

kusurları olan bireylerle karşılaştırıldığında daha ağır akciğer hastalığı ve daha hızlı solunum fonksiyonu düşüşü görülmektedir (47,48). Tersine, RSPH1 geninde mutasyon olan kişilerde daha hafif akciğer hastalığı, situs solitus ve daha az orta kulak tutulumu görülür (49).

PSD Tanısı

Tarihsel olarak bakıldığında, PSD'nin tanısı genellikle zor olmuştur, ancak daha yeni araçlar ve yöntemler tanısallı doğruluğu artırmıştır.

PSD'yi, çocukluk çağında daha sık görülen diğer solunum hastalıklarından ayırt eden dört klinik özellik vardır. Bunlar:

1. Zamanında doğan bebeklerde yenidoğan döneminde ortaya çıkan solunum sıkıntısı,
2. Lateralite defektleri,
3. Altı aylıktan önce başlayan, her gün olan ve yıl boyu devam eden burun tıkanıklığı veya akıntısı,
4. Altı aylıktan önce başlayan, her gün olan ve yıl boyu devam eden ıslak öksürük.

Bu bulgulardan iki tanesinin mevcut olmasının PSD tanısı açısından duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %72'dir (50). Her ne kadar ısrarlı orta kulak efüzyonları ve kronik orta kulak iltihabı PSD'de sık görülse de genel çocuk nüfusunda tekrarlayan orta kulak iltihabı prevalansının yüksek olması bu özelliği daha az güvenilir kılmaktadır. Situs anormallikleriyle birlikte solunum sıkıntısı olup da konjenital kalp hastalığı olmayan miadında doğmuş bir bebekte PSD olma olasılığı yüksek olduğu için, bu özelliklere sahip bir hastası olan klinisyenin aklında mutlaka ileri değerlendirme yapmak olmalıdır. Bu klinik özellikler daha önce yayınlanmış olan tanı akış şemalarının temelini oluşturmaktadırlar (51,52). PICADAR (PrImary CiliARy Dyskinesia Rule), klinik özelliklere göre pozitif tanı olasılığını tahmin etmek için oluşturulmuş ve doğrulanmış bir klinik tanı aracıdır (53). Ancak özellikle erişkinlerde hatırlama hatası riskinin yüksek olması nedeniyle bu skorlama sistemini uygulamanın güçlüğü nedeniyle modifikasyon yapılmış ve modifiye PICADAR skorlaması geliştirilmiştir (Tablo 2) (54). PICADAR skorlamasında 5 puan alınması PCD tanısı açısından 0.90 duyarlılığa ve 0.75 özgüllüğe sahiptir (53). Modifiye PICADAR skorlamasında ise 2 puan alınmasının duyarlılığı 1.00 özgüllüğü ise 0.89 olarak bulunmuştur (54).

PSD'li her hastaya tanı koyabilecek tek bir test bulunmamaktadır. Aksonemal ultrastrüktürel yapıdaki ku-

Tablo 2. PICADAR (PrImary CiliARy DyskinesiA Rule) ve modifiye PICADAR skorlamalarının karşılaştırılması (53,54).

Hastanın erken çocukluk döneminde başlayan ve her gün olan ıslak öksürüğü var mı?	Evet: PICADAR'ı tamamla Hayır: Dur. PICADAR ıslak öksürüğü olmayan hastalar için tasarlanmamıştır.		
		PICADAR	M-PICADAR
Prematüre mi term mi doğmuş?	Term	2	-
Hastanın yenidoğan döneminde solunumla ilgili semptomları olmuş mu (örneğin; takipne, öksürük, pnömoni)?	Evet	2	-
Hasta bir yenidoğan ünitesine yatırılmış mı?	Evet	2	-
Hastada yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı olmuş mu?	Evet	-	2
Hasta bir situs anomalisine (situs inversus veya heterotaksi) sahip mi?	Evet	4	4
Hastanın konjenital bir kalp defekti var mı?	Evet	2	2
Hastanın yıl boyu süren ısrarlı riniti var mı?	Evet	1	1
Hastanın kronik kulak veya işitme sorunu var mı (örneğin; seröz otitisi media, işitme kaybı, kulak zarı perforasyonu)?	Evet	1	1
	Toplam skor		

M-PICADAR: Modifiye PICADAR.

surların 40 yıl önce ilk kez fark edilmelerinden beri, TEM tanı için "altın standart" olarak kabul edilmiştir. PSD'de dört ultrastrüktürel kusur tanımlanmıştır: Dış dynein kolu kusurları; iç ve dış dynein kol kusurları; iç dynein kolu kusurlarıyla birlikte mikrotübüler düzensizlik ve "radial spok" ve merkezi aparat kusurları. İç dynein kol kusurları tek başına nadiren hastalıkla ilişkilidir ve bugüne kadar iç dynein kol proteinini kodlayan yalnızca bir gen hastalıkla ilişkilendirilmiştir (35). Genetik tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte TEM'in tanı koymadaki kısıtlılıkları da ortaya çıkmıştır. Dynein kollarının bütünlüğünü etkilemeyen yapısal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkili olarak, genetik olarak doğrulanmış PSD hastalarının yaklaşık %30'u, normal veya normale yakın ultrastrüktürel yapıya sahiptir. Ayrıca, hava yolu enfeksiyonları ve çevresel kirlenmelere maruz kalma sonrasında da siliya ultrastrüktüründe özgül olmayan değişiklikler gözlenebilmesi hatalı PSD tanısı konulmasına neden olabilmektedir. Son zamanlarda aksonemal ultrastrüktürde bulunan özgül belirteçlerin immüno Floresan boyanmasının anormallikleri doğru bir şekilde tanımlayarak elektron mikroskopunun bazı kısıtlamalarının üstesinden gelebildiği gösterilmiştir (55). Bu yaklaşım Avrupa'daki birçok PCD merkezi tarafından sıklıkla kullanılmaktadır ancak ABD'de geniş çapta benimsenmemiştir. Antikor panellerinin daha fazla standardizasyonu ve optimizasyonu ile bu yaklaşım birinci basamak tanı testi haline gelebilir.

Başka bir tarama yöntemi, nazal nitrik oksit düzeylerinin ölçülmesidir. Beş yaş ve üzeri çocuklarda düşük seviyelerde nazal nitrik oksit ölçümleri destekleyici klinik özellikler ile birleştirildiğinde PSD tanısı için 0.98 duyarlılığa ve 0.99 özgüllüğe sahiptir (56,57). Kullanışlı bir yöntem olmasına rağmen, tek başına nazal nitrik oksit düzeyinin düşüklüğü tanı koymak için asla yeterli değildir (52). Düşük nazal nitrik oksit seviyelerinin kistik fibrozis ve primer immün yetmezlik gibi, PSD ile ortak klinik özelliklere sahip olan hastalıkları olanlarda da saptanabileceği unutulmamalıdır.

Silyaların atım frekanslarının ve desenlerinin yüksek hızlı video mikroskopik olarak değerlendirilmesi alternatif bir tanı yöntemidir (58,59). Bu yaklaşımın değeri olmasına rağmen, aynı zamanda kısıtlılıkları da vardır. Teknik ciddi tecrübe gerektirir ve uzman bir merkezde uygulanmalıdır (60). Bazı merkezler standart aydınlık alan mikroskobu kullanarak standartlaştırılmamış silya atım analizlerini gerçekleştirmektedirler. Bu yaklaşım yanıltıcı olabilir ve asla PSD tarama veya tanı aracı olarak kullanılmamalıdır.

Birinci basamak tanı yöntemi haline gelen genetik testlerin kullanımı PSD için klinik tanı kriterlerini karşılayan hastalarla sınırlı olmalıdır.

PSD için önerilen tanısal yöntemler ve izlenecek yol Tablo 3'te özetlenmiştir (61).

Tablo 3. Primer Siliyer Diskinezi için önerilen tanısal yöntemler ve izlenecek yol (61).

Klinik öykü	Çocuklar	Erişkinler
	<ul style="list-style-type: none"> • Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı • Situs anomalileri ve konjenital kalp hastalıkları • Yaşam boyu süren kronik rinosinüzit • İşitme kaybıyla birlikte olan veya olmayan kronik orta kulak hastalığı • Kardeşte veya bir aile üyesinde bronşektazi veya PSD öyküsü • Hidrosefali ve diğer siliyopati özellikleri 	<ul style="list-style-type: none"> • Çocukluk döneminde başlayan alt ve üst solunum yolu semptomları • Situs anomalileri ve konjenital kalp hastalıkları • Kardeşte veya bir aile üyesinde bronşektazi veya PSD öyküsü • Produktif öksürük ile birlikte erkek veya kadın infertilitesi • Genç hastada baskın olarak orta ve alt loblarda bronşektazi • Hidrosefali ve diğer siliyopati özellikleri
Nazal nitrik oksit (nasal NO) (Bu test dört yaşından küçük çocuklarda güvenilir değildir.)	<ul style="list-style-type: none"> • Kemilüminesan analizör ile ve velum kapatılması yoluyla uygulanır. • İstikrarlı olarak <77 nL/min olması ileri PSD araştırmasını gerektirir. • İstikrarlı olarak >77 nL/min değerler düşük klinik şüphe ve/veya normal YHVM ile birlikteyse yüksek ihtimalle PSD değildir. 	
Yüksek hızlı video mikroskopi (YHVM)	<ul style="list-style-type: none"> • İstikrarlı olarak normal bulgular >77 nL/min ve/veya düşük klinik şüphe ile birlikteyse yüksek ihtimalle PSD değildir. • Anormal YHVM ileri PSD araştırmasını gerektirir. 	
İmmunofloresans (IF)	Siliyada anahtar proteinlerin olmaması <ul style="list-style-type: none"> • Belirsiz genetik sonuçların doğrulanmasını sağlar. • TEM yapılamıyorsa tanı konulmasında yardımcı olur. 	
Transmisyon elektron mikroskobisi (TEM)	<ul style="list-style-type: none"> • Uluslararası görüş birliği rehberlerine göre uygulanır. • Normal bulgular PSD tanısını dışlamaz. 	
Genotiplendirme	<ul style="list-style-type: none"> • American College of Medical Genetics and Genomics [Richards et al]'e göre uygulanır. • Bilinen bir PSD genindeki bialelik mutasyon PSD tanısını doğrular. • Olası patojen veya klinik önemi bilinmeyen PSD genlerindeki bialelik mutasyonlar diğer tanısal testler PSD ile uyumluysa tanı koydurabilir. • Normal sonuç PSD tanısını dışlamaz. 	
İleri araştırma testleri	Elektron tomografi, radyoaktif iel işaretlenmiş mukosilyer klirens	

PSD Yönetimi

PSD'li kişilerde silya işlevlerini düzelttiği veya eski haline getirdiği gösterilen herhangi bir tedavi henüz bulunmadığı için amaç hastanın sosyal ve psikolojik refahını korurken hava yollarındaki ve akciğerlerdeki hastalığın kötüleşmesini geciktirmektir.

PSD'li hastaların yönetim stratejileri büyük ölçüde, her ne kadar patofizyolojileri ve klinik seyirleri farklı olsa da yine bir bronşektazi ve kronik rinosinüzit yapan hastalık olan kistik fibrozisten uyarlanmıştır.

Rehberler, PSD hastalarının multidisipliner yaklaşımın yapıldığı özel PSD merkezlerine yılda birkaç kez kontrole gitmelerini önermektedirler (62-64).

Genel sağlık önerileri: PSD'li çocuklarda büyüme ve beslenmenin önemine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Uluslararası Primer Siliyer Diskinezi Kohortu (iPCD), PSD'li çocuklarda erken yaştan itibaren boy uzamasında azalma olduğunu bildirmiştir (65). Boylamsal bir çalışma da çocukluk döneminde büyümenin azalmasının yetişkinlikte boy kaybına

yol açtığını göstermiştir (66). Çeşitli çalışmalar, daha kötü beslenme durumu ile daha kötü akciğer fonksiyonu arasında bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir (65,67,68). Bu nedenle hastaların beslenmeleri yakın takip edilmelidir.

PSD'li hastalar sıklıkla zayıf aerobik kondisyona sahiptirler, bu nedenle düzenli egzersiz yapmaya teşvik edilmeleri genel sağlıklarını iyileştirdiği gibi mukus temizliği de yardımcı olur (69,70).

Akciğerler: Rehberler her üç-altı ayda bir gün balgam veya öksürük sürüntüsü kültürü alınmasını önermektedirler (62-64).

Spirometri solunum fonksiyonlarını göstermekte en sık kullanılan yöntemdir. Akciğerlerdeki yapısal değişiklikleri göstermek için en sık kullanılan radyolojik yöntem de akciğer grafisidir (62-64). Erken akciğer bulgularını değerlendirmek için en duyarlı yöntem yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisidir ancak radyasyona maruz kalım nedeniyle klinik gereklilik durumunda kullanılması önerilmektedir. PSD'de görülen tipik bulgular; bronşektazi, peribronşiyal kalınlaşma, mukus tıkaçı, atelektazi ve konsolidasyondur. Akciğer hastalığı, özellikle bronşektazi, daha sıklıkla orta ve alt loblarda görülür, üst loblar göreceli olarak korunmuştur (71,72). Yaşın ilerlemesiyle birlikte akciğerlerdeki yapısal değişiklikler artar ve solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (72,73).

Sekresyonların harekete geçirilerek temizlenmesi için kullanılan hava yolu temizleme teknikleri ve akut akciğer alevlenmeleri sırasında balgam kültürünün yönlendirmesiyle kullanılan sistemik antibiyotikler tedavinin temel taşlarıdır. Hava yolu temizleme teknikleri; nefes alma manevraları, postural drenaj ve elle perküsyonun bir kombinasyonunu içerir, ayrıca yardımcı cihaz olarak yelek (yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu) ve pozitif ekspiratuar basınç cihazları kullanılabilir (62-64). Eğer hastalar sekresyonlarını temizlemekte zorluk yaşıyorlarsa, nebülize ilaçların kullanılması mukus temizliğini artırabilir, ancak PSD'deki etkinlikleri açısından mevcut kanıtlar oldukça yetersizdir.

Akut akciğer alevlenmelerini önlemek için influenza ve pnömokok aşılarının yaptırılması önemlidir.

PSD'li hastalarda sıklıkla tespit edilen bakteriyel organizmalar arasında *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* yer alır (74,76). Semptomatik enfeksiyon tedavisinin yapılması gerekliliğine dair fikir birliği vardır ama asemptomatik enfeksiyon

tedavisi tartışmalıdır. PSD'ye özgü kanıtların olmaması nedeniyle, antibiyotik tedavisi genellikle, dozlarında değişiklik yaparak, kistik fibrozis yönergeleri takip edilerek uygulanır. Güçlü kanıtlar olmasa da patojenler ilk kez izole edildiğinde en az iki hafta süreyle antibiyotik tedavisi uygulanarak eradike edilmeye çalışılır (76). Çok merkezli ve hem çocuk hem de erişkin PSD'lilerin dahil edildiği bir çalışmada altı ay boyunca azitromisin profilaksisinin uygulanması akciğer alevlenmelerinin sayısında belirgin azalma sağlamıştır (77).

Akciğer nakli son evre akciğer hastalığı olanlarda bir seçenek olarak uygulanabilir ama situs anomalileri olanlarda planlamayı iyi yapmak gereklidir (76).

Üst solunum yolları ve kulaklar: PSD'li hastaların çoğunda kronik rinosinüzit, efüzyonlu otitis media ve kronik otitis media sorunu olduğu için bir kulak burun boğaz uzmanının multidisipliner ekip içinde yer alması gerekir (24-26). Yıl boyu devam eden burun akıntısı için serum fizyolojik ile burun temizliği yapmak semptomları azaltabilir. Efüzyonlu otitis media konuşmanın başlamasını geciktirip öğrenmeyi olumsuz etkileyebilir, bu durum da sosyal izolasyona neden olabilir. Bunu önlemek için PSD'li hastalarda düzenli olarak işitmenin değerlendirilmesi gerekir. PSD'li hastaların yönetimi ve izlemleri için önerilenler Tablo 4'te yer almaktadır (61).

KAYNAKLAR

1. Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18: 533-47.
2. Singla V, Reiter JF. The primary cilium as the cell's antenna: Signalling at a sensory organelle. *Science* 2006; 313: 629-33.
3. Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: A signalling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 331-44.
4. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. *Genet Med*. 2009;11: 473-87.
5. Banizs B, Pike MM, Millican CL, et al. Dysfunctional cilia lead to altered ependyma and choroid plexus function, and result in the formation of hydrocephalus. *Development* 2005;132: 5329-39.
6. Raidt J, Werner C, Menchen T, et al. Ciliary function and motor protein composition of human fallopian tubes. *Hum Reprod*. 2015; 30: 2871-80.
7. Mitchison HM, Valente EM. Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes. *J Pathol* 2017; 241: 294-309.
8. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193: 317-19.

Tablo 4. PSD'li hastaların yönetimi ve izlemleri için önerilenler (61).

Organ sistemi/ bakım alanı	Klinik sorunlar	Yapılması gerekenler
Alt solunum yolları	<ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayan enfeksiyonlar/ akciğer alevlenmeleri • Patojenlerle kolonize olma • Solunum fonksiyonlarında bozulma • Bronşektazi 	<ul style="list-style-type: none"> • PSD konusunda uzman bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından her üç-altı ayda bir düzenli takip • Akciğer fonksiyonlarını düzenli olarak takip etmek (en az spirometre ile) • Akciğer görüntülemesini düzenli olarak yapmak (YÇBT, MRG) • Mikrobiyolojik kültür ve hassasiyet testlerini düzenli olarak yapmak • Enfeksiyonları antibiyotik ile tedavi etmek, Pseudomonas eradikasyonunu yapmak • Antibiyotik profilaksisi açısından değerlendirmek • Bireyselleştirilmiş hava yolu temizleme tekniklerini göstermek • İnhale tedaviler, örneğin hipertonic salin, açısından değerlendirmek • Eğer gerekliyse oksijen tedavisi uygulamak • Gerekliyse akciğer cerrahisi (lobektomi, transplantasyon) uygulamak
Üst solunum yolları ve kulaklar	<ul style="list-style-type: none"> • Kronik rinosinüzit • Patojenlerle kolonizasyon • Otit/kronik otitin tekrarlayan epizodları • İşitme azlığı • Konuşma gecikmesi/sorunları 	<ul style="list-style-type: none"> • Hastanın KBB uzmanı tarafından en az yılda bir kez değerlendirilmesi • Düzenli olarak endoskopi/odyometri/timpanometri veya eğer gerekliyse daha ileri testlerle izlemek • Sinüs BT (başlangıçta ve daha sonra gerektiğinde) çekirmek • Enfeksiyonları tedavi etmek • Üst hava yollarının temizlenmesi rejimi/salin ile nazal irrigasyon uygulamak • Nazal steroid açısından değerlendirmek (özellikle alerjik rinit veya nazal polip varsa) • İşitme cihazı/konuşma terapisi önermek (eğer gerekliyse) • Gerekliyse endoskopik sinüs cerrahisi önermek
Kalp	<ul style="list-style-type: none"> • Konjenital kalp hastalıkları 	<ul style="list-style-type: none"> • Ekokardiyografi • Eğer hastalık saptanırsa kardiyoloji uzmanına yönlendirmek
Fertilite	<ul style="list-style-type: none"> • İnfertilite/subfertilite 	<ul style="list-style-type: none"> • Fertilite uzmanına yönlendirmek
Karın/böbrekler	<ul style="list-style-type: none"> • Situs anomalileri (aspleni, polispleni) • Böbrek kistleri 	<ul style="list-style-type: none"> • Yaşam boyunca en az bir kez karın görüntülemesi yaptırmak • Konjenital bir defekt saptanırsa gastroenteroloji uzmanına yönlendirmek • Gerekirse nefroloji uzmanına yönlendirmek
Gözler	<ul style="list-style-type: none"> • Retinitis pigmentoza 	<ul style="list-style-type: none"> • Semptomlara veya genotipe göre göz uzmanına yönlendirmek
Beslenme	<ul style="list-style-type: none"> • Olası kötü beslenme • Olası vitamin D eksikliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Düzenli olarak somatometrik değerlendirme yapmak • Beslenme uzmanına yönlendirmek
Yaşam kalitesi Ruh sağlığı	<ul style="list-style-type: none"> • Azalmış yaşam kalitesi • Psikolojik iyilik halinin etkilenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Hastayı yaşam kalitesi ölçekleriyle düzenli izlemek • Hastanın psikolog tarafından değerlendirilmesi ve gerekirse izlenmesi
Genel		<ul style="list-style-type: none"> • Düzenli egzersiz önermek • Hastaya/ebeveyne PSD hakkında bilgilendirici yazılı materyal vermek • Genetik test yaptırma konusunda hastayı/ebeveyni teşvik etmek • Genetik danışma vermek • Aşılarını yaptırmak • Sigara ve hava kirliliği gibi sağlığı tehdit edici faktörlerden kaçınmasını önermek

3. Primer Siliyer Diskinezi

9. Johnson NT, Villalon M, Royce FH, et al. Autoregulation of beat frequency in respiratory ciliated cells. Demonstration by viscous loading. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1091-94.
10. Hirst RA, Sikand KS, Rutman A, et al. Relative roles of pneumolysin and hydrogen peroxide from *Streptococcus pneumoniae* in inhibition of ependymal ciliary beat frequency. *Infect Immun* 2000; 68: 1557-62.
11. Simet SM, Sisson JH, Pavlik JA, et al. Longterm cigarette smoke exposure in a mouse model of ciliated epithelial cell function. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 43: 635-40.
12. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: A clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope* 1998; 108: 1816-23.
13. Dawe HR, Farr H, Gull K. Centriole/basal body morphogenesis and migration during ciliogenesis in animal cells. *J Cell Sci* 2007;120 (part 1): 7-15.
14. Heuser T, Raytchev M, Krell J, et al. The dynein regulatory complex is the nexin link and a major regulatory node in cilia and flagella. *J Cell Biol* 2009; 187: 921-33.
15. Horani A, Ferkol TW. Advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia: Clinical implications. *Chest* 2018; 154: 645-52.
16. Essner JJ, Vogan KJ, Wagner MK, et al. Conserved function for embryonic nodal cilia. *Nature* 2002; 418: 37-8.
17. Christensen ST, Pedersen SF, Satir P, et al. The primary cilium coordinates signaling pathways in cell cycle control and migration during development and tissue repair. *Curr Top Dev Biol* 2008; 85: 261-301.
18. Jain R, Javidan-Nejad C, Alexander-Brett J, et al. Sensory functions of motile cilia and implication for bronchiectasis. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 1088-98.
19. Moore A, Escudier E, Roger G, et al. RPGR is mutated in patients with a complex X linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J Med Genet* 2006; 43: 326-33.
20. Hannah WB, DeBrosse S, Kinghorn B, et al. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e911.
21. Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, et al. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. *Science* 2009; 325: 1131-34.
22. Chapelin C, Coste A, Reinert P, et al. Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 854-58.
23. Magnin ML, Cros P, Beydon N, et al. Longitudinal lung function and structural changes in children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 816-25.
24. Bush A, Cole P, Hariri M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 1998; 12: 982-88.
25. Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology and absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. *Rhinology* 2009; 47: 75-78.
26. Kreicher KL, Schopper HK, Naik AN, et al. Hearing loss in children with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 104: 161-5. 27.
27. Pifferi M, Bush A, Di Cicco M, et al. Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2010; 35: 787-94.
28. Nakhleh N, Francis R, Giese RA, et al. High prevalence of respiratory ciliary dysfunction in congenital heart disease patients with heterotaxy. *Circulation* 2012; 125: 2232-42.
29. De Santi MM, Magni A, Valletta EA, Gardi C, Lungarella G. Hydrocephalus, bronchiectasis, and ciliary aplasia. *Arch Dis Child* 1990; 65: 543-4.
30. Ferkol TW, Leigh MW. Ciliopathies: The central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. *J Pediatr* 2012; 160: 366-71.
31. Pifferi M, Michelucci A, Conidi ME, et al. New DNAH11 mutations in primary ciliary dyskinesia with normal axonemal ultrastructure. *Eur Respir J* 2010; 35: 1413-16.
32. Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y, et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(16):10282-6.
33. Horani A, Brody SL, Ferkol TW, et al. CCDC65 mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PLoS One* 2013; 8: e72299.
34. Olbrich H, Cremers C, Loges NT, et al. Loss-of-Function GAS8 mutations cause primary ciliary dyskinesia and disrupt the nexin-dynein regulatory complex. *Am J Hum Genet* 2015; 97: 546-54.
35. Bustamante-Marin XM, Horani A, Stoyanova M, et al. Mutation of CFAP57, a protein required for the asymmetric targeting of a subset of inner dynein arms in *Chlamydomonas*, causes primary ciliary dyskinesia. *PLoS Genet* 2020; 16: e1008691.
36. Horani A, Druley TE, Zariwala MA, et al. Whole-exome capture and sequencing identifies HEATR2 mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 685-93.
37. Mitchison HM, Schmidts M, Loges NT, et al. Mutations in axonemal dynein assembly factor DNAAF3 cause primary ciliary dyskinesia. *Nat Genet* 2012; 44: 1-2.
38. Omran H, Kobayashi D, Olbrich H, et al. Ktu/PF13 is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins. *Nature* 2008; 456:611-16.
39. Tarkar A, Loges NT, Slagle CE, et al. DYX1C1 is required for axonemal dynein assembly and ciliary motility. *Nat Genet* 2013; 45: 995-1003.
40. Knowles MR, Ostrowski LE, Loges NT, et al. Mutations in SPAG1 cause primary ciliary dyskinesia associated with defective outer and inner dynein arms. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 711-20.
41. Chivukula RR, Montoro DT, Leung HM, et al. A human ciliopathy reveals essential functions for NEK10 in airway mucociliary clearance. *Nat Med* 2020; 26: 244-51.
42. Bustamante-Marin XM, Yin WN, Sears PR, et al. Lack of GAS2L2 Causes PCD by Impairing Cilia Orientation and Mucociliary Clearance. *Am J Hum Genet* 2019; 104: 229-45.
43. Boon M, Wallmeier J, Ma L, et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun* 2014; 5: 4418.

44. Wallmeier J, Al-Mutairi DA, Chen CT, et al. Mutations in CCNO result in congenital mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Genet* 2014; 46: 646-51.
45. Robson EA, Dixon L, Causon L, et al. Hydrocephalus and diffuse choroid plexus hyperplasia in primary ciliary dyskinesia-related MCIDAS mutation. *Neurol Genet* 2020; 6: e482.
46. Wallmeier J, Frank D, Shoemark A, et al. De novo mutations in FOXP1 result in a motile ciliopathy with hydrocephalus and randomization of left/right body asymmetry. *Am J Hum Genet* 2019; 105: 1030-9.
47. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 316-24.
48. Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, et al. Primary ciliary dyskinesia: Longitudinal study of lung disease by ultrastructure defect and genotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 190-8.
49. Knowles MR, Ostrowski LE, Leigh MW, et al. Mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 707-17.
50. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1305-13.
51. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: e24-39.
52. Shapiro AJ, Davis SD, Leigh MW, et al. Limitations of nasal nitric oxide testing in primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 476-7.
53. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: A diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 47: 1103-12.
54. Rademacher J, Buck A, Schwerk N et al. Nasal nitric oxide measurement and a modified PICADAR score for the screening of primary ciliary dyskinesia in adults with bronchiectasis. *Pneumologie* 2017; 71: 543-8.
55. Frommer A, Hjeij R, Loges NT, et al. Immunofluorescence analysis and diagnosis of primary ciliary dyskinesia with radial spoke defects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015; 53: 563-73.
56. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 574-81.
57. Kouis P, Papatheodorou SI, Yiallourou PK. Diagnostic accuracy of nasal nitric oxide for establishing diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 153.
58. Raidt J, Wallmeier J, Hjeij R, et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2014; 44: 1579-88.
59. Smith CM, Hirst RA, Bankart MJ, et al. Cooling of cilia allows functional analysis of the beat pattern for diagnostic testing. *Chest* 2011; 140: 186-90.
60. Konietzko N, Nakhosteen JA, Mizera W, et al. Ciliary beat frequency of biopsy samples taken from normal persons and patients with various lung diseases. *Chest* 1981; 80:855-57.
61. Goutaki M, Shoemark A. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Clin Chest Med* 2022; 43 :127-140.
62. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009; 34: 1264-76.
63. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 115-32.
64. Lucas JS, Alanin MC, Collins S, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11: 779-90.
65. Goutaki M, Halbeisen FS, Spycher BD, et al. Growth and nutritional status, and their association with lung function: a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701659.
66. Svobodova T, Djakow J, Zemkova D, et al. Impaired growth during childhood in patients with primary ciliary dyskinesia. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 731423.
67. Halbeisen FS, Goutaki M, Spycher BD, et al. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: an iPCD cohort study. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801040.
68. Marino LV, Harris A, Johnstone C, et al. Characterising the nutritional status of children with primary ciliary dyskinesia. *Clinical Nutrition* 2019; 38: 2127-35.
69. Madsen A, Green K, Buchvald F, et al. Aerobic fitness in children and young adults with primary ciliary dyskinesia. *PLoS One* 2013; 8: e71409.
70. Valerio G, Giallauria F, Montella S, et al. Cardiopulmonary assessment in primary ciliary dyskinesia. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 617-22.
71. Cohen-Cymerknoh M, Simanovsky N, Hiller N, et al. Differences in disease expression between primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis with and without pancreatic insufficiency. *Chest* 2014; 145: 738-44.
72. Santamaria F, Montella S, Tiddens H, et al. Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2008; 134: 351-57.
73. Magnin ML, Cros P, Beydon N, et al. Longitudinal lung function and structural changes in children with primary ciliary dyskinesia. *Ped Pulmonol* 2012; 47: 816-25.
74. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1093.e1-7.
75. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 459-67.
76. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 202-16.
77. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8:493-505.