

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİTUS İNVERSUS TOTALİSİ OLAN PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ
TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, FENOTİPİK VE GENOTİPİK
ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uzeyir JAFAROV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erkan ÇAKIR

AĞUSTOS 2021

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SITUS İNVERSUS TOTALİSİ OLAN PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ
TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, FENOTİPİK VE GENOTİPİK
ÖZELLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uzeyir JAFAROV

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erkan ÇAKIR

AĞUSTOS 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Uzeyir JAFAROV

TEŞEKKÜR

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda eğitimim süresince sabırla her sorumu cevaplayan, bana yol gösteren, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilgilerini benimle paylaşan ve samimiyetini benden esirgemeyen kıymetli ve tez danışman hocam Prof. Dr. Erkan Çakır'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan, doktorluğu ve hocalığı ile bana çok şey katmış olan sayın Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir, Prof. Dr. Fatma Betül Çakır, Prof. Dr. Dilara Füsün İçağasıoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk Uzuner, Dr. Öğr. Üyesi Serap Nur Ergör hocalarıma saygılarımı sunuyorum.

Teşekkürlerin az kalacağı diğer hocalarımdan da bana 4 yıllık asistanlık hayatım boyunca her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hepsine teşekkürlerimi sunuyorum

Asistanlık eğitimimi keyifle devam ettirmemi sağlayan, her biriyle birbirinden farklı ve güzel hatıralar biriktirdiğim, başta Damat Baghishov, Araz Kazimov, Ravan Mammadov olmakla tüm asistan arkadaşlarıma sevgilerimi iletiyorum.

Bu zor süreçte her daim yanımda olan, desteği ve cesaretlendirici konuşmalarıyla beni motive eden aileme, her zaman daha iyilerini başarabileceğime beni inandıran anneme teşekkür ederim.

Dr. Uzeyir JAFAROV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	viii
ABSTRACT	13
1. GİRİŞ	17
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1 SOLUNUM SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ	18
2.1.1 Solunum sistemi morfolojisi.....	19
2.1.2 Burun boşluğu.....	23
2.1.3 Larinks.....	23
2.1.4 Trakea.....	24
2.1.5 Bronşlar	25
2.1.6 Akciğerler	26
2.1.7 Silya.....	27
2.2 SİTUS İNVERSUS TOTALİS	32
2.3 PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ	32
2.3.1 Klinik Bulgular	33
2.3.2 Üst Solunum Yolu Tutulumu	35
2.3.3 Akciğer Tutulumu	35
2.3.4 Radyolojik Bulgular	37
2.3.5 Solunum Fonksiyon testleri.....	38
2.3.6 Tanı	38
2.4 LATERALİTE DEFİEKTLERİ İLE İLİŞKİLİ PSD	46
2.4.1 Dış dinein kolları defektleri.....	46
2.4.2 Dış dinein kolları kenetlenme ve hedefleme defektleri.....	47
2.4.3 Dinein kollarının sitoplazmik ön yapı defektleri	47

2.4.4 Değişken aksonemal düzensizlik	48
2.5 TEDAVİ	48
2.5.1 Göğüs fizyoterapisi	49
2.5.2 Antibiyoterapi	51
2.5.3 Diğer inhale tedaviler	51
2.5.4 Cerrahi yaklaşımlar	52
2.5.5 Koruyucu yaklaşımlar	52
2.6 İZLEM.....	52
2.7 PROGNOZ	53
2.8 AYIRICI TANI.....	53
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	54
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇ	93
7. KAYNAKLAR	94

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. PSD’de silyanın yapısal bozuklukları[63].	31
Tablo 2. PSD’ye neden olan genler ve lokusları.	45
Tablo 3. PSD rehberinin tedavi önerileri.	49
Tablo 4. Hastaların demografik bilgileri	56
Tablo 5. Aktif infiltrasyon dağılımı	67
Tablo 6. Modifiye Bhalla Skorlaması	69
Tablo 6. Tüm ekzom dizileme genetik analiz sonuçları	72
Tablo 7. Primer mutasyonlara ek olarak saptanan mutasyonlar	73
Tablo 9. Genetik analizi yapılan hastaların tanısal dağılımı	77
Tablo 10. Genetik analizi yapılmayan hastaların tanısal dağılımı	77
Tablo 11. Çalışmaya dahil hastaların genel tanısal dağılımı	78
Tablo 8. Genetik ve fenotipik sonuçlar	79
Tablo 9. Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (n=35)	80
Tablo 10. Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devamı)	82
Tablo 11. Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devamı)	83
Tablo 12. Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devamı)	84
Tablo 13. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri	84
Tablo 13. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devam)	86
Tablo 14. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devam)	87
Tablo 14. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devam)	87

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Solunum sistemi embriyolojisi.	19
Şekil 2. Solunum sistemi şematik görünümü.	20
Şekil 3. Bronşların şematik görünümü.	21
Şekil 4. Larinks.	24
Şekil 5. Hava kan bariyeri.....	27
Şekil 6. Şematik olarak trakea ve bronşlardaki epitelin ve silyanın görünümü.	27
Şekil 7. Normal silya yapısı ve komponentleri.	28
Şekil 8. PSD'ye neden olan genler.	31
Şekil 9. NO sentezinin şematik görünümü.	39
Şekil 10. Silya defektlerinin elektron mikroskopi ve şematik görünümü.	41
Şekil 11. Ailede astım hikayesi.....	56
Şekil 12. Akraba evliliği	57
Şekil 13. Hastaların doğumda gestasyon haftası.....	58
Şekil 14. Yenidoğan dönemi solunum sıkıntısı şikayetleri	58
Şekil 15. Yenidoğan yoğun bakım yatışları.....	58
Şekil 16. Servis yatışları	59
Şekil 17. Kardiyak patolojiler	59
Şekil 18. Horlama şikayeti.....	59
Şekil 19. Bronkospi hikayesi	60
Şekil 20. Geçirilmiş ameliyatlar.....	60
Şekil 21. Geçirilmiş ameliyatlar çizelgesi	60
Şekil 22. Kronik rinit	61
Şekil 23. Kronik sinüzit	61
Şekil 24. Otit ve işitme azlığı.....	61
Şekil 25. Gastroözefagel reflü.....	62
Şekil 26. Bronşiektazi.....	62
Şekil 27. Cilt bulguları.....	63
Şekil 28. VKİ dağılımı.....	63
Şekil 29. SFT.....	64
Şekil 30. SFT. FEV1 ve FVC dağılımı.....	64
Şekil 31. NFA ve balgam kültürleri	65

Şekil 32. NFA ve balgam kültürleri. Etkene göre dağılım	65
Şekil 33. PİCADAR skorlama sonuçları	66
Şekil 34. Kuzey Amerika skorlama sonuçları.....	66
Şekil 35. İn hale steroid kullanımı	67
Şekil 36. Teofilin kullanım	67
Şekil 37. $\beta 2$ agonist kullanımı	68
Şekil 38. Bitkisel ilaç kullanımı	68
Şekil 39. Nazal steroid kullanımı	70
Şekil 40. Altı aylık azitromisin kullanımı.....	70
Şekil 41. NİV kullanımı.....	71
Şekil 42. Genetik analiz	71
Şekil 43. Genetik analiz. Genlere göre dağılım	72
Şekil 44. Kronik sinüzitli hastalarda genetik sonuçları	73
Şekil 45. Bronşiektazili hastalarda genetik sonuçları.....	74
Şekil 46. Rinitli hastalarda genetik sonuçları	75
Şekil 47. VKİ'ne göre zayıf saptanan hastalarda genetik sonuçları.....	75
Şekil 48. VKİ'ne göre normal saptanan hastalarda genetik sonuçları.....	76
Şekil 49. VKİ'ne göre fazla kilolu saptanan hastalarda genetik sonuçları	76

KISALTMALAR

ASD: Atriyal Septal Defekt
BAT: Büyük Arter Transpozisyonu
BH4: Tetrahidrobiopterin
BT: Bilgisayarlı Tomografi
eNOS: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
ERS: European Respiratory Society
FAD: Flavin Adenin Dinükleotit
FEV1: Forced Expiratory Volume
FMN: Flavin Mononükleotit
FVC: Forced Vital Capacity
HFE: High Fe+
HİV: Human İmmunodeficiency Virus
İNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KBB: Kulak Burun Boğaz
NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NFA: Nazofarengial Aspirat
NİV: Non İnvazif Ventilasyon
nNO: Nazal Nitrik Oksit
nNOS: Nöronal Nitrik Oksit
NO: Nitrik Oksit
NOS: Nitrik Oksit Sentaz
PAH: Phenylalanine Hydroxylase
PEP: Pozitive Expiratory Pressure
PSD: Primer Siliyer Diskinezi
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
SİT: Situs İnvorsus Totalis
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Situs İnversus Totalisi olan Primer Siliyer Diskinezi tanılı hastaların demografik, fenotipik ve genotipik özellikleri.

Giriş: Primer siliyer diskinezi (PSD) 20.000 kişide bir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Siliyer fonksiyon bozukluğu nedeniyle infantil dönemden itibaren başlayan kronik üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarıyla seyreder. Siliyer hareketin azalması (immotil siliya) veya bozulması (siliyer diskinezi) ile karakterizedir. Embriyonik dönemde kalp ve iç organların normal pozisyonunu kontrol eden nodal siliya defektif olduğu için asimetri oluşur. Bundan dolayı primer siliyer diskinezi'li hastaların yaklaşık %50'sinde situs inversus totalis (SİT) mevcuttur. Hastalığın tanısı klinik, radyolojik, genetik özellikler, video ve elektron mikroskopisi incelemelerine dayanılarak konulmaktadır.

Amaç: Çalışmada Situs İnversus totalisi olan Primer Siliyer Diskinezi tanılı hastaların demografik, fenotipik ve genotipik özelliklerinin ortaya konması amaçlandı.

Material ve Metod: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinden takipli Situs İnversus Totalisi olan Primer Siliyer Diskinezi tanılı 1-22 yaş arasındaki 48 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri, mikrobiyolojik ve radyolojik sonuçları, solunum fonksiyon testleri, genetik testleri, büyüme durumları, muayene bilgileri ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastaların fenotipik ve genotipik özellikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Veriler SPSS programında analiz edilmiştir.

Bulgular: Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastalarda cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), Bhalla skoru, Kuzey Amerika skoru, ailede astım hikayesi, cilt bulguları (atopi, ekzema, kaşıntı, kuruluk vb.), horlama, gastroözefageal reflü (GÖR), yenidoğan dönemi solunum sıkıntısı şikayeti, yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatış, servis yatışı, akraba evliliği, kronik rinit, kronik sinüzit, bronşiektazi, kronik otit ve işitme azlığı, konjenital kalp anomalileri, kulak burun boğaz (KBB) muayenesi, bronkoskopi öyküsü, mikrobiyoloji, solunum fonksiyon

testi (SFT), ilaç kullanım oranlarında anlamlı farklılık ($p>0.05$) görülmedi. DNAH5 mutasyon olan grupta YDYBÜ'sine yatış, yenidoğan dönemi solunum sıkıntısı şikayet ve PİCADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) skoru oranları mutasyon olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük saptandı. Çalışmaya alınan 48 hastanın soygeçmişine bakınca 43(%90)'ünde akraba evliliği görüldü. 47(%98) hastanın term doğduğu öğrenildi. 36(%75) hastanın yenidoğan döneminden itibaren solunum sıkıntısı şikayetleri olduğu belirlendi. Bunlardan 30(%62)'unun yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışı ve 29(%60)'unun sonraki dönemlerde en az 2 kez alt solunum yolları enfeksiyonları nedeniyle servise yatışı olduğu saptandı. Hastaların 5(%10)'de kardiyak sorunlar görülmüştür. Hastaların 18(%37)'den horlama hikayesi alındı. 26(%56) hastaya tanısal ve tedavi amaçlı bronkoskopi yapılmıştır. Hastaların 20(%42)'sine 7 farklı nedenlerden 29 ameliyat yapılmıştır. Hastaların 22(%46)'sinde kronik rinit görüldü. 37(%77) hastada kronik sinüzit saptandı. 31(%65) hastada otit ve işitme azlığı tespit edildi. Hastaların 10(%21)'de GÖR saptandı. 31(%65) hastada bronşiektazi görüldü. 5(%10) hastada egzema, atopi, kaşıntı gibi cilt bulguları tespit edildi. Hastaların 24(%50)'ü VKİ'ine göre zayıf, 20(%42) hasta normal ve 4(%8) hasta fazla kilolu olarak saptandı. SFT yapılan 31 hastanın 10(%32)'de FEV1 değerleri >80 , 14(%45) hastada 60-79, 6(%20) hastada 40-59 ve 1(%3) hastada <40 olarak görüldü. FVC değeri 10 hastada >80 , 13(%42) hastada 60-79, 7(%23) hastada 40-59 ve 1(%3) hastada <40 saptandı. 42(%87) hastada 13 farklı etken olarak 86 üreme görüldü. 30(%35) hastada *H. Influenzae*, 19(%22) hastada *S. Pneumoniae*, 10(%12) hastada *M. Catarrhalis*, 10(%12) hastada *P. Aeruginosa*, 6(%7) hastada *S. Aureus*, 3(%4) hastada *S. Marcescens*, 2(%2) hastada *S. Pyogenes* ve daha 6 hastada sırasıyla *A. Baumannii*, *E. Coli*, *S. Maltophilia*, *K. Oxytoca*, *C. Freundii*, *E. Cloacae* saptandı. Çalışmaya alınan hastalara tanısal amaçlı PİCADAR skorlaması yapıldı. 34(%71) hastada bu skor 10 üzerinde, 11(%23)'de 7-9 ve 3(%6)'de 6 olarak saptandı. Bir diğer Kuzey Amerika skorlamasına göre hastaların 24(%50)'ü maksimal 4 puan, 21(%44)'i 3 puan ve 3(%6)'ü 2 puan almış oldu. 31 hastanın son 2 yılda çekilmiş olan bilgisayarlı tomografi (BT) sonuçlarına göre Modifiye Bhalla skorlaması yapıldı. 12 hastada bu skor hafif, 18 hastada orta ve 1 hastada ağır olarak saptandı. Hastaların 36(%75)'sının inhale steroid, 2(%4)'sinin teofillin, 26(%54)'sının β_2 agonist, 20(%42)'sinin nazal steroid, 7(%15)'sinin bitkisel ilaçlar ve 31(%65)'inin 6 aylık süreyle azitromisin kullandığı öğrenildi. Çalışmaya dahil 48

hastanın 40(%83)'ına tüm ekzom dizileme genetik analizi yapılmıştır. Hastaların 8'de mutasyon bulunmamıştır. 5 hastanın sonuçları şüpheli olduğundan tekrar araştırılması için tıbbi genetiğe yönlendirilmiş ve çalışmada genetik verileri kullanılmamıştır. En sık saptanan mutasyon DNAH5 olup 8(%25) hastada görülmüştür. Primer mutasyonlar dışında 9 hastada ek olarak başka hastalıklara yol açabilecek mutasyonlar saptanmıştır. Bunlardan üçü anlamlı kabul edildi. DNAH5 mutasyonu taşıyan hastalardan birinde eş zamanlı homozigot Class 1 Herediter Hemokromatozise yol açabilecek HFE gen mutasyonu tespit edildi. Diğer bir DNAİ2 gen mutasyonu mevcut olan hastada homozigot Class 1 Fenilketonüriye sebep olabilecek PAH geninde mutasyon bulundu. Başka bir CCDC103 mutasyonu olan hastada, beraberinde homozigot Class 2 Kistik Fibrozise neden olabilecek CFTR geninde mutasyon saptandı. Kronik sinüziti olan 37 hastadan 4'de genetik analiz farklı nedenlerden yapılamadı, 5 hastada ise mutasyon saptanmadı. Tüm DNAH5(8), DNAİ2(2), CCDC151(2), ARMC4(1), CCDC39(3) ve CCDC40(2) mutasyonu taşıyan hastalarda, kronik sinüzit eşlik ettiği görüldü. CCDC103(3) mutasyonu bulunan hastaların ise %75'de kronik sinüzit saptandı. Daha 4 hastada ise genetik sonuçlar şüpheli çıktığından tekrar genetik analiz için araştırılması önerildi. Bronşiektazi 31(%65) hastada tespit edildi. Bu hastalarda en sık saptanan mutasyon DNAH5 oldu(7(%23)). Daha 7(%23) hastaya farklı nedenlerden genetik analiz yapılamadı. Hastaların 4(%13)'de mutasyon saptanmadı. CCDC103 mutasyonu 3(%10) kişide tespit edildi. CCDC151(2(%6,5)) ve DNAİ2(2(%6,5)) gen mutasyonları olan tüm hastalarımızda bronşiektazi görüldü. Riniti olan hastalarda en sık görülen mutasyon DNAH5 oldu. Hastaların 3'de mutasyon saptanmadı, 3'de farklı nedenlerden genetik analiz yapılamadı, 3'de ise CCDC103 mutasyonu tespit edildi. DNAİ2 mutasyonu olan 2 hastamızda rinit mevcuttur.

Sonuç: Genetiği pozitif ve negatif SİT'i olan PSD tanılı hastaların demografik, fenotipik, klinik, radyolojik bulgularında anlamlı fark olmadığı görüldü. DNAH5 mutasyonu olan hastaların diğer mutasyonu olan hastalarla karşılaştırınca yenidoğan dönemi daha az solunum sıkıntısı şikayeti, daha az YDYBÜ'sine yatışı olduğu ve PİCADAR skorlarının daha düşük saptandığı görüldü. Elde edilen genetik sonuçlarda, diğer literatür ve çalışmalardaki sonuçlara göre anlamlı fark olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: situs inversus totalis; primer siliyer diskinezi; çocuk; bronşiektazi; kronik öksürük.



ABSTRACT

Demographic, phenotypic and genotypic characteristics of patients diagnosed with Primary Ciliary Dyskinesia with Situs Inversus Totalis.

Objective: Primary ciliary dyskinesia is an autosomal recessive disease. The estimated prevalence of PCD is approximately one in 20000 live births. It progresses with chronic upper and lower respiratory tract infections starting from the infantile period due to ciliary dysfunction. It is characterized by decreased ciliary movement (immotile cilia) or deterioration (ciliary dyskinesia). During the embryonic period, asymmetry occurs because the nodal cilia controlling the normal position of the heart and internal organs is defective. Therefore, approximately 50% of patients with primary ciliary dyskinesia have situs inversus totalis. The diagnosis of the disease is based on clinical, radiological, genetic features, video and electron microscopy examinations.

Demographic, phenotypic and genotypic characteristics of patients with situs inversus totalis and primary ciliary dyskinesia were investigated.

Material and Methods: The demographic, phenotypic and genotypic characteristics of 48 patients with Situs Inversus Totalis and a diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia between the ages of 1-22 who were followed up from Bezmialem Vakif University Pediatric Pulmonology outpatient clinic, were investigated through thorax CT performed in the last 2 years, abdominal USG and echocardiography performed at any period, nasopharyngeal aspirate or sputum culture results, personal history, family history information, drugs used or used for a long time, Respiratory Function Tests performed in the last year, body mass index, genetic test results, radiological findings and examination information made by a pediatric pulmonologist. The data were analyzed in the SPSS program.

Results: There were no significant difference between patients with and without genetic mutation in gender, BMI, Bhalla score, PICADAR score, North American score, family history of asthma, skin findings (atopy, eczema, itching, dryness, etc.), snoring, GER, neonatal respiratory distress, NICU history, history of hospitalization, consanguineous marriage history, chronic rhinitis, chronic sinusitis, bronchiectasis, chronic otitis and hearing loss, congenital heart anomalies, ENT examination, bronchoscopy history, microbiology, drug use and PFT rates ($p>0.05$). There were no significant difference between patients with and without DNAH5 mutation in gender, BMI, Bhalla score, North American score, family history of asthma, skin findings (atopy, eczema, itching, dryness, etc.), snoring, GER, history of hospitalization, consanguineous marriage history, chronic rhinitis, chronic sinusitis, bronchiectasis, chronic otitis and hearing loss, congenital heart anomalies, ENT examination, bronchoscopy history, microbiology, drug use and PFT rates ($p>0.05$). In the group with DNAH5 mutation neonatal respiratory distress, NICU history and PICADAR score rates were significantly ($p<0.05$) lower than in the group without DNAH5 mutation. Consanguineous marriage was seen in 43 (90%) patients. It was determined that the 47(98) patients had term births, and 36(75) of them had neonatal respiratory distress. It was determined that 30(63) patients had been nicu hospitalisation and 29(60%) of them had at least 2 times lower respiratory tract infections in the following periods. In 5 (10%) of the patients cardiac problems were observed. A history of snoring was obtained from 18 (37%) of the patients. Diagnostic and therapeutic bronchoscopy was performed on 26 (56%) patients. 29 operations were performed on 20 (42%) of patients for 7 different reasons. In 22 (46%) of the patients chronic rhinitis was observed. Chronic sinusitis was detected in 37(77%) patients. Otitis and hearing loss was detected in 31 (65%) patients. Gastroesophageal reflux was detected in 10 (21%) of the patients. Bronchiectasis was seen in 31 (65%) patients. Skin symptoms such as eczema, atopy, pruritus findings detected in 5 (10%) patients. 24 (50%) of the patients were thin according to their body mass index (BMI), 20 (42%) patients were normal and 4 (8%) patients were overweight. 31 patients had PFT. FEV1 values were >80 in 10 (32%) patients, 60-79 in 14 (45%) patients, 40-59 in 6 (20%) patients, and <40 in 1 (3%) patient. FVC value >80 in 10 patients, 13 (42%) patients 60-79, 40-59 in 7 (23%) patients and <40 in 1 (3%) patient. In 42 (87%) patients, 86 growths were

seen as 13 different pathogens. In 30 (35%) patients *H. influenzae*, in 19 (22%) *S. pneumoniae* in 10 (12%) patients, *M. Catarrhalis*, in 10 (12%) patients, *P. Aeruginosa* in 6 (7%) patients, *S. Aureus* in 3 (4%) patients, *S. Marcescens* in 2 (2%) patients, *S. Pyogenes* and 6 more pathogens, respectively, *A. Baumannii*, *E. Coli*, *S. Maltophilia*, *K. Oxytoca*, *C. Freundii*, *E. Cloacae* detected. Diagnostic PICADAR scoring was applied to the patients included in the study. This score was above 10 points in 34 (71%), 7-9 points in 11 (23%) and 6 points in 3 (6%) patients. According to another North American scoring, 24 (50%) patients received maximum 4 points, 21 (44%) 3 points and 3 (6%) patients 2 points. Modified Bhalla scoring based on CT results of 31 patients taken in the last 2 years done. This score was mild in 12 patients, moderate in 18 patients, and severe in 1 patient. 36 (75%) of the patients were treated with inhaled steroid, 2 (4%) theophylline, 26 (54%) β_2 agonists, 20 (42%) nasal steroids, 7 (15%) herbal medicines and it was learned that 31 (65%) of the patients were used azithromycin for 6 months. Whole exome sequencing genetic analysis was performed on 40 (83%) of the 48 patients included in the study. No mutation was found in 8 of the patients. Since the results of 5 patients were suspicious, and they were directed to medical genetics for reinvestigation and their genetic data were not used in the study. The most common mutation was DNAH5 and it was seen in 8 (25%) patients. Additional mutations that may cause other diseases were detected in 9 patients. Three of them were considered significant. In one of the patients with DNAH5 mutation, a HFE gene mutation was detected, that can cause Hereditary Hemochromatosis. A mutation in the PAH gene, which may cause Phenylketonuria, was found in the patient with another DNAI2 gene mutation. In a patient with CCDC103 mutation, detected mutation in CFTR gene that may cause Cystic Fibrosis. Genetic analysis could not be performed for different reasons in 4 of 37 patients with chronic sinusitis, and mutation in 5 patients not detected. Chronic sinusitis was observed in all patients carrying the DNAH5(8), DNAI2(2), CCDC151(2), ARMC4(1), CCDC39(3) and CCDC40(2) mutation. Chronic sinusitis was detected in 75% of patients with CCDC103(3) mutation. Since the genetic results were suspicious in 4 patients, they were required for genetic analysis again. Bronchiectasis was detected in 31 (65%) patients. Most common mutation in these patients was DNAH5(7(23%)). In 7(23%) patients for different reasons genetic analysis could not be performed. No mutation was detected in 4

(13%) of the patients. CCDC103 mutation was detected in 3 (10%) patients. Bronchiectasis was seen in all our patients with mutations CCDC151(2(6.5%)) and DNAI2(2(6.5%)). In patients with rhinitis the most common mutation was DNAH5. No mutation was detected in 3 of the patients. In 3 patients for different reasons genetic analysis could not be performed. CCDC103 mutation was detected in 3 patients. Rhinitis is present in both of our patients with DNAI2 mutations.

Conclusion: It was observed that there was no significant difference in demographic, phenotypic, clinical, and radiological findings of patients with PSD and SIT diagnosed with positive and negative genetic results. When patients with DNAH5 mutations were compared with patients with other mutations, it was seen that newborns had fewer respiratory distress complaints, had fewer NICU admissions, and had lower PICADAR scores. In the genetic results obtained, it was seen that there was no significant difference compared to the results in other literature and studies.

Key words: situs inversus totalis; primary ciliary dyskinesia; child; bronchiectasis; chronic cough.

1. GİRİŞ

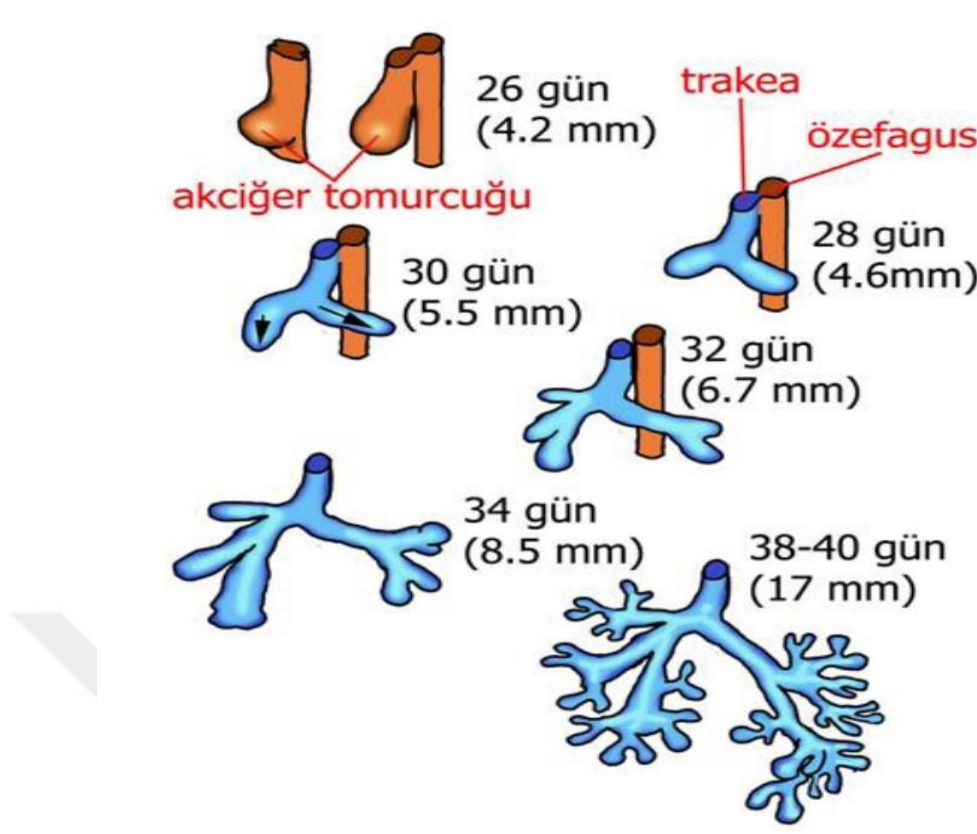
PSD, temel olarak silya ve başta solunum yolları olmak üzere, silya içeren diğer organları ilgilendiren bir hastalıktır. Bu bölümde solunum yolları embriyolojisi, morfolojisi, silyanın yapısı ve görevleri, PSD hastalığının özellikleri, tanı ve tedavisi tartışılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 SOLUNUM SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Embriyo yaklaşık 4 haftalıkken, solunum sisteminin ilk taslağı olan ön bağırsağın (foregut) ventral duvarından bir çıkıntı halinde belirir[1]. Larinks, trakea ve bronşları döşeyen epitel, akciğerlerde olduğu gibi tümüyle endodermal kökenlidir[1]. Buna karşılık, trakea ve akciğerlerin kıkırdak ve kas yapıları ön bağırsağı çevreleyen mezodermden türer[2]. Respiratuvar primordium (solunum taslağı) ön bağırsaktan ayrılırken, trakea olarak adlandırılan bir orta hat ve akciğer tomurcuğu şeklinde ifade edilen iki lateral çıkıntı (out-pocketing) oluşturur[3]. Daha sonra, sağ akciğer tomurcuğu, ana bronş adı verilen üç dala, sol akciğer tomurcuğu da iki dala ayrılarak gelişir[4]. Akciğerleri dıştan saran mezoderm visseral plevraya dönüşür. Vücut duvarının iç yüzünü döşeyen mezoderm tabakasından da parietal plevra oluşur, ve bu iki plevral yaprak arasında kalan boşluğa plevral boşluk denir[5]. Gelişimin daha ileri evrelerinde, ana bronşların tekrar tekrar bölünmesiyle altıncı ayın sonunda yaklaşık 17 yeni bronş rejenerasyonu oluşmuş olur[3]. Bronşiyal ağaç son şeklini almadan, 6 ek bölünme olacaktır. Bu bölünmeler postnatal hayatta gerçekleşir[6]. Bu yeni bölünmeler oluşurken ve bronşiyal ağaç gelişirken, akciğerler daha kaudal bir pozisyon kazanır ve doğumda trakeal bifurkasyon dördüncü torasik vertebranın karşısına gelmiş olur[7]. (Şekil 1). 7. ayda yeterli gaz değişimi sağlayabilecek kadar kapiller ağı mevcuttur ve prematüre bebek yaşayabilecek durumdadır[8].

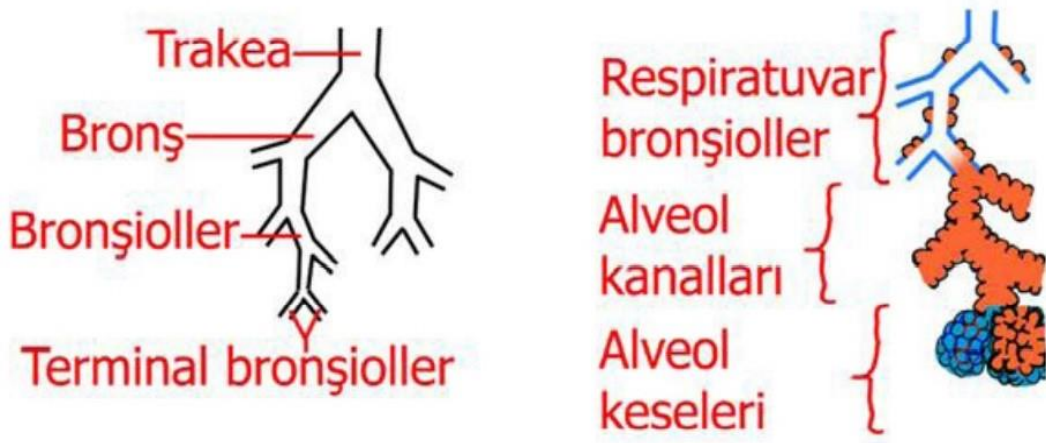


Şekil 1. Solunum sistemi embriyolojisi.

2.1.1 Solunum sistemi morfolojisi

Solunum yollarının görevi solunan havayı alveoler yüzeye kadar taşımaktır. Alveollerde, solunan hava ile alveoler kapiller sistemdeki kan arasında gaz değişimi gerçekleşmektedir[9]. Solunum sistemini üç bölüme ayrılmaktadır; Taşıyıcı zon, Geçiş zonu ve Respiratuvar zon[10].

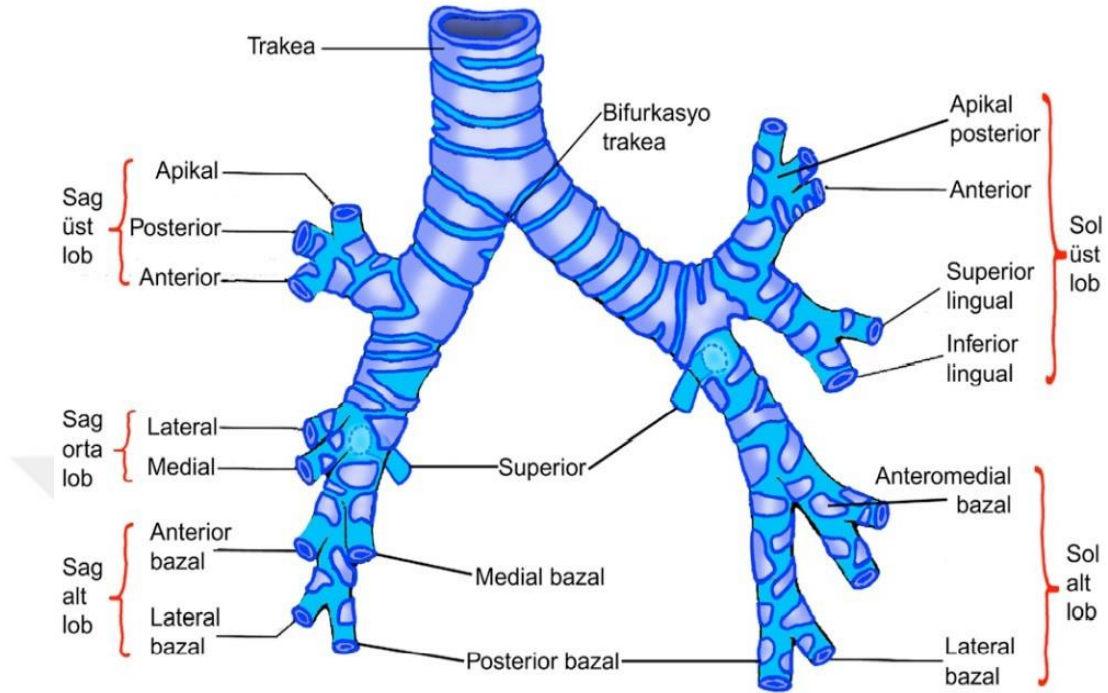
1. **Taşıyıcı zon.** Bu zonda trakea, bronşlar (duvarında kartilaj bulunan), bronşiolle (kıkırdaksız ve alveolsüz) bulunmaktadır. Gaz değişiminde rolü olmayan taşıyıcı hava yolları trakeadan itibaren 16 defa dallanma göstermekte olup bu bölümdeki son eleman terminal bronşiollelerdir. Ayrıca pulmoner arter ve venler, lenfatik kanallar, sinirler, perivasküler ve peribronşial bağ dokusu, interlobüler septalar ve plevra bu zon içerisinde yer almaktadır[11] (Şekil 2).



Şekil 2. Solunum sistemi şematik görünümü.

Trakea larinksin devamı olarak 6. servikal vertebra hizasından başlar ve 4. torakal vertebra alt düzeyine kadar uzanmaktadır. İkiye ayrıldığı kısım (*bifurcatio trachae*) önde *angulus sterni* arkada *linea interspinalis* ile belirlenmektedir. Erişkinde ortalama 11 cm uzunlukta, 2 cm genişlikte elastik ve frajil tübüler bir organdır[12]. İç yüzü silyalı hücreler ve goblet hücrelerinin bulunduğu bir epitel ile kaplı olup[13], altında gevşek bağ dokusundan yapılmış, içerisinde lümene açılan submukozal glandların bulunduğu *lamina propria* tabakası vardır[14]. *Lamina propria*'nın dışında 16-20 adet, trakeayı önden ve yanlardan saran (C) şeklinde hyalen kıkırdaklar bulunmaktadır. Bu kıkırdakların açık uçları özefagusa komşu, arka yüzde kalın bir düz kas bandı ile birleşmektedir[15]. Trakea karinada ikiye ayrılarak sağ ve sol ana bronşları vermektedir. Sağ ana bronş daha dik seyirli olduğundan aspire edilen yabancı cisimlerin çoğu sağa kaçır[16]. Sağ ana bronş çapı ortalama 15.3 mm'dir, karinadan yaklaşık 22 mm sonra üst lob bronşunu vererek, *bronchus intermedius* adıyla devam etmektedir[17]. Sağ üst lob bronşu ayırmadan 10 mm sonra üç segmenter bronşa bölünmektedir[18]. *Bronchus intermedius* üst lob bronşu ayırmadan 30-40 mm sonra ikiye ayrılarak orta ve alt lob bronşlarına ayrılmaktadır. Aynı seviyeden alt lobun süperior segment bronşu da çıkmaktadır[19]. Sol ana bronş ortalama 13 mm çapta olup karinadan 50 mm sonra alt ve üst lob bronşlarına ayrılmaktadır. Sol üst lob bronşu 10 mm sonra ikiye bazan da üçe ayrılabilir. Üst kol hemen ikiye ayrılarak apikoposterior ve anterior segment bronşlarını verir[20], alt kol ise linguler bronştur ve sağdaki orta lob bronşunun karşılığı olmaktadır. Linguler bronş 20-30 mm sonra süperior ve inferior segment bronşlarına ayrılmaktadır. Sol alt lobda segmenter

dağılım sağ alt lobdaki gibi olup, tek fark anterior bazal ve medial bazal segmentlerin tek bronşta birleşmiş olmasıdır[19] (Şekil 3).



Şekil 3. Bronşların şematik görünümü.

Hava yolu duvarları kıkırdak, kas ve uzunlamasına elastik fibrillerden yapılmıştır[21]. Trakeadaki kıkırdak halkalar ana bronşlar ve alt lob bronşlarında da devam edip, diğer lobar bronşlar ve segmenter bronşlarda plak şeklinde ve düzensiz adacıklar halinde seyretmektedir. Kıkırdak parçacıkları giderek küçülür, azalır ve 1 mm çaplı subsegmenter bronşlarda kaybolmaktadır[22]. 12-16. dallanma sırasında bronşöller bulunmaktadır[23]. Bronşöllerin çapları 0.5-0.18 mm kadar olup gland ve kıkırdak içermemektedir[24]. Duvarları düz kaslar ve zayıf bir bağ dokusu ağından oluşmaktadır[25]. Parasempatik sinirlerin innerve ettiği düz kaslar inspirasyonda gevşeyip, ekspirasyonda kasılmaktadır[26].

2. **Geçiş zone.** Burada hem taşıma hem de gaz değişimi işlevi yapılmaktadır. Respiratuvar bronşöller, alveoler kanal ve alveoler saklar havayı daha ilerilerindeki alveollere taşımaktadır. Aynı zamanda, bu yapıların duvarlarında bulunan alveollerde gaz değişimide gerçekleşmektedir[27]. Respiratuvar bronşöller üç seri dallanma ile terminal bronşöllerden çıkmaktadır[28]. Daha sonra alveoler kanal ve alveoler saklar gelmekte olup, her sakta 4-10 alveol vardır[29].

3. **Respiratuvar zon.** Alveollerden ibarettir ve burada solunan hava ile kan arasında gaz değişimi yapılmaktadır[30]. Alveoller; respiratuvar bronşiol, alveoler kanal ve alveoler sak duvarlarına açılan keseciklerdir[31]. Alveol sayısı doğumdan sonra sekiz yaşına kadar artmaya devam etmektedir. Toplam alveoler yüzey, vücut ölçülerine bağlı olarak değişmektedir[32]. Akciğer parankimini oluşturan bu zonda her alveol ve kapilleri elastik ve kollajen liflerden oluşan bir membranla diğerinden ayrılmaktadır[33]. Gevşek bağ dokusundan oluşan bu membran içinde kan damarları, sinirler ve lenfatikler bulunarak birlikte interstisyum adını almaktadır[34]. Alveoller arasında normalde hava geçişini sağlayan, pnömonilerde ise bakteri dağılımına sebep olan Kohn porları vardır[35]. Alveol duvarlarını örten epitel Tip I, Tip II ve Tip III pömositlerden oluşmaktadır[36]. Tip I hücreler alveol duvarının çoğunluğunu teşkil etmekle, gaz ve sıvı değişimi burada olmaktadır[37]. Tip II hücreler, yüzey gerilimini düzenleyen bir aktif ajan olan surfaktanı sentezlemektedir[38]. Üçüncü hücre tipi makrofajlardır. Makrofajlar alveoler yüzeyde serbest halde dolaşıp ve sistemi mikroorganizmalar ve yabancı partiküllerin yapacağı zararlardan korumaktadır[39]. Siliyer aktivite ile makrofaj, içine aldığı partiküllerle beraber, bronşioller yönünde taşınarak üst solunum yollarına atılmaktadır[40].

Yukarıda bahsedildiği gibi, Solunum Sisteminin gerçekleştirdiği üç ana fonksiyon: hava iletimi, hava filtrasyonu ve gaz değişimidir. Bir ucu açık diğer ucu kapalı bir boru şeklindedir. Sistem, burun delikleriyle başlayıp akciğerler ile son bulmaktadır. Solunum sistemi kanal ve organlarının duvarı, kıkırdaklar, bağdoku iplikleri ve kaslarla güçlendirilmiştir. Bu nedenle soluk alıp verme işlemi kolaylıkla gerçekleştirilmektedir. Hava solunum sistemine burun ve ağız yoluyla girip, üst solunum yollarında filtre edilmektedir. Isıtılan ve nemlendirilen hava trakeobronşiyal bölgeye geçmektedir. Trakeada kıkırdak halkaları, bronşlarda kıkırdak plakları bulunmakta olup, hava yolunun açık kalmasını sağlamaktadır. Bronşiyolde kıkırdak bulunmamaktadır. Trakeadan solunum sahasına geçtikçe total solunum sahası artmaktadır. Doğal delikler yakınındaki mukoza kutan, solunuma uygun olan kısmı ise glandüler ya da respiratuvardır. Solunum sistemindeki organlar hava akımını düzenleyerek, kan ile hava arasındaki gaz alış-verişini sağlayıp, solunum sisteminin derinliklerine inen havanın temizlenmesi ve ısınmasını gerçekleştirmektedir[15].

2.1.2 Burun boşluğu

Burun boşluğu: *Regio Vestibularis*, *Regio Respiratoria* ve *Regio Olfactoria*'dan oluşmaktadır.

Regio Vestibularis, kutan mukoza ile kaplı, dar bir alan olup, *L. Propria*, submukoza, kan ve lenf damarlarından zengindir.

Regio Respiratoria burun boşluğunun en geniş bölümü olup, glandüler mukoza ile kaplıdır. Yalancı çok katlı prizmatik epitel, kinosilyum ve kadeh hücreler içermektedir. *L. propria*'da çoğunlukla seröz, daha az miktarlarda serö-müköz ve müköz bez, venöz pleksüsler mevcuttur. Burada havanın ısınma ve nemlenmesi sağlanmaktadır. Isınma ve nemlenme kokuların alınması için gerekmektedir.

Regio Olfactoria üst konka bölgesinde yer almaktadır. Olfaktörük mukozalıdır ve iki kısımdan oluşmuştur:

- 1) *L. epitelialis*. Burada destek, olfaktörük ve bazal hücreler yer almaktadır.
- 2) *L. propria*. *Gl. Olfactoria*-Bowman bezleri, koku maddelerini parçalayarak kokunun alınmasını sağlamaktadır[41].

2.1.3 Larinks

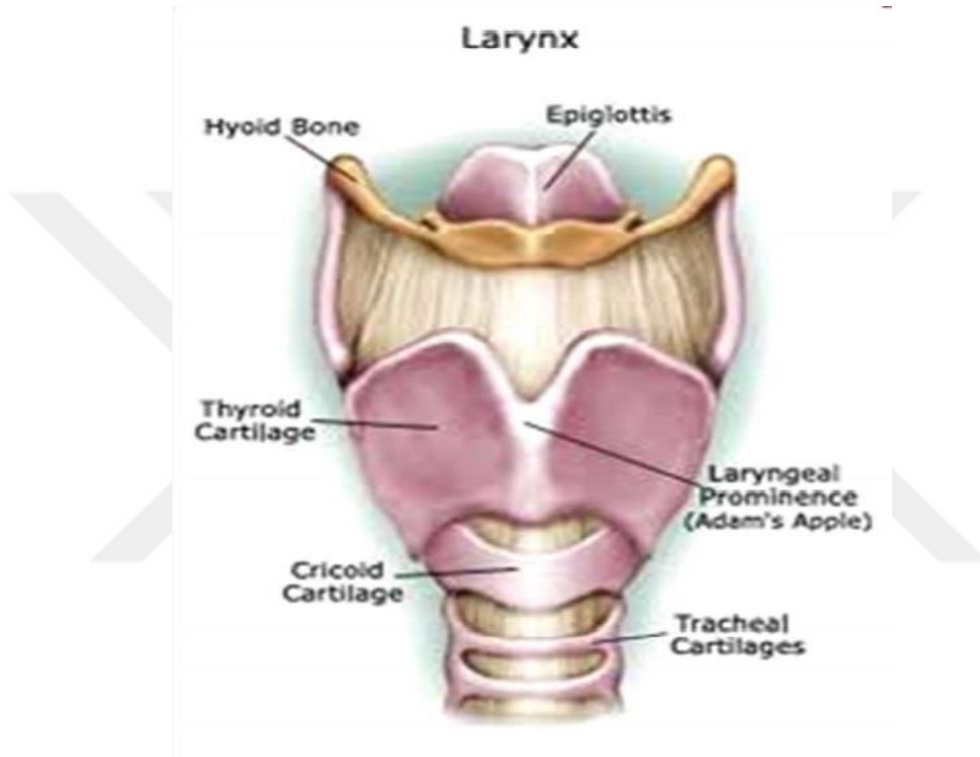
Larinks, Farinks ile Trakeayı bağlayan, havayı ileterek ses organı fonksiyonundan sorumlu olan organdır. İki bölümden oluşmuştur:

- 1) Kutan bölüm: *Vestibulum Laryngis* - giriş bölümü ve *Plica Vocalis* - sesin meydana geldiği kısımları içermektedir.
- 2) Respiratörük mukoza[42].

Plica Vocalis: Ses telleri demetleri (*Lig. vocale*) ve iskelet kasları (*M. vocalis*) içermektedir[43]. *Plica vocalis*'de *L. muscularis* yoktur. *L. propria*'da ise elastik ipliklerden zengin ve lenf follikülleri içermektedir[44].

Larinks kıkırdakları[45] (**Şekil 4**):

1. *Cartilago thyroidea* (tek)
2. *Cartilago cricoidea* (tek)
3. *Cartilago epiglottica* (tek)
4. *Cartilago aritenoidea* (çift)
5. *Cartilago corniculata* (çift)
6. *Cartilago cuneiformis* (çift)



Şekil 4. Larinks.

2.1.4 Trakea

Larinks ile akciğerler arasında yer alan esnek boru şeklinde bir organ olup, yukarı bölümünde özefagus ile birlikte seyretmektedir. Duvarında at nalı şeklinde kıkırdak halkaları mevcut olup trakeanın sürekli açık kalmasını sağlayarak, özefagustan geçen büyük bir qıda parçasından etkilenmemektedir[46]. İçten dışa doğru dört tabakadan oluşmaktadır[15]:

T. Mucosa: Respiratorik mukoza olup, yalancı çok katlı prizmatik, kadeh hücreli kinosilyumludur. Kadeh hücrelerinin salgıladığı mucus, toz zerrecelerini tutarak, ileri

gitmelerini engelleyip, kinosilyumların larinks yönündeki hareketi ile dışarı atılmasını sağlamaktadır.

Kıkırdak – halka: At nalı şeklinde, hyalin yapıda olup, *ligamentum annularis* hesabına kıkırdak halkaları birbirine bağlanmaktadır.

T. Muscularis: Kıkırdağın açık olan uçlarının dış ya da iç kısmında yer almaktadır.

T. Adventicia: Gevşek bağ doku olarak boruyu dıştan sarmaktadır[47].

2.1.5 Bronşlar

Bronşlar; primer bronşlar, sekonder bronşlar, tersiyer bronşlar ve bronşcuklara, onlar ise sırasıyla terminal ve alveolar bronşcuklara ayrılmaktadır. Alveolar bronşcuklar *sacculus alveolaris*'lere açılmaktadır[48].

Trakea ve bronşların başlangıç kısımları akciğer dışı - ekstrapulmonel solunum yollarını, tersiyer bronşlar ve bronşcuklar akciğer içi - intrapulmonel solunum yollarını oluşturmaktadır[48].

Mucosa büyük bronşlarda düzgün, orta ve küçüklerde kıvrımlıdır. *L. Epitelialis* yalancı çok katlı prizmatik, kinosilyumlu, kadeh hücrelidir. *L. Propria* hücreden zengin, kollajen ve elastik iplikler içermektedir. *Gll. Bronchiales* ve lenf folikülleri burada yer almaktadır.

L. Muscularis sirküler yönlü düz kas hücrelerinden zengindir. Büyük bronşlarda hyalin, küçüklerde elastic kıkırdaklar mevcuttur. Dıştan bronşlar peribronkal doku(*adventicia* karşılığı) ile kaplıdır[49].

Terminal bronşcukların *L. epitelialis*'i başlangıçta tek katlı prizmatik, kinosilyumlu, daha sonra kübik, *Clara* hücrelerinden(peroksizom, ribozom, Endoplazmik Retikulum(ER), Golgi vezikülleri, lamelli cisimcikler) ve kadeh hücrelerden oluşmaktadır.

L. Propria ve *L. Muscularis*'i incedir.

Alveolar bronşcukların *L. Epitelialis*'i başlangıçta tek katlı kübik, daha sonra yassı ve *Clara* hücreleri oluşturmaktadır. *L. Propria* ve *L. Muscularis* terminal bronşcuklardaki gibi incedir[49].

2.1.6 Akciğerler

Akciğerler göğüs boşluğunda yer alır. *Pleura pulmonalis* dıştan akciğerleri, *Pleura parietalis* ise göğüs kafesini içden örtmektedir. Böylece iki plevra arasında boşluk oluşmaktadır. Bu boşluk negatif basınçlı olmasından dolayı, solunum hareketlerinin kolaylığını sağlamaktadır[50]. Seröz örtü üzerinde mezotel hücreleri vardır. Bu hücrelerin altındaki bağ doku (kollajen, elastik iplikler ve düz kas hücreleri içerir) subserozayı oluşturarak akciğer içine kollar (interstisyum) gönderip lop ve lopçukları oluşturur, ve akciğerlerin bütün kan, lenf damarları, sinirleri, bronşukları ile alveoller bu bağ doku tarafından sarılarak bir iskelet görevini yapmaktadır[51].

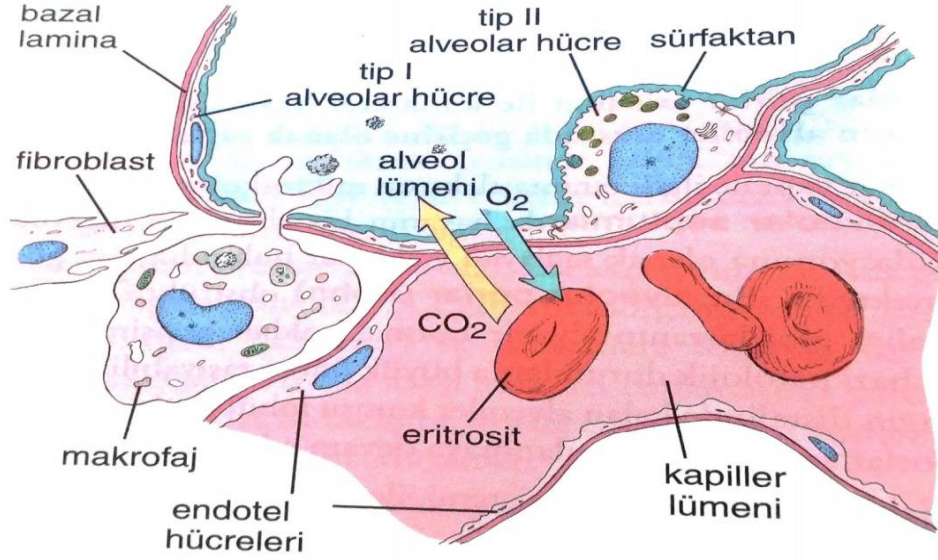
Interalveolar septum; intersaccular septum, alveolar porlar ve alveolleri içermektedir. Alveollerin etrafını elastik iplikler sararak, onları kollapsestan korumaktadır. Aynı görevi tip II pnömositlerin sentezlediği surfaktanda, yüzey gerilimini azaltarak yapmaktadır. Alveol içinde gaz değişimi gerçekleşmektedir[52]. Alveol duvarında; alveol epitel hücreleri, tip I pnömosit, tip II pnömosit, alveolar makrofajlar, intersitisyel hücreler, elastik ve retiküler iplikler yer almaktadır.

Tip I pnömositler sayıca çok, iyice yassılaşmış hücreler olup, çekirdekleri lümeneye doğru kübbelenen, organelden fakir ve ince bazal membranları vardır .

Tip II pnömositler piramit, ya da küre şekilli olup, organelden zengin, lamelli cisimcikler (sitozom), lümenal yüzde mikrovillüsler içermektedir. En önemli görevleri surfaktan salgılamasıdır[53].

Alveolar makrofajlar, Tip III pnömosit olarak da bilinmektedir. Monositlerden köken alan ve mononükleer fagositler sisteme ait olan hücreler olup, septumda ya da alveollerde görülebilmektedirler. Sitoplazması karbon ve toz partikülleri ile dolu ve ana fonksiyonları alveolleri temizlemektir. Tip I pnömosit ve alveol lümeni arasına yerleşmektedirler[54].

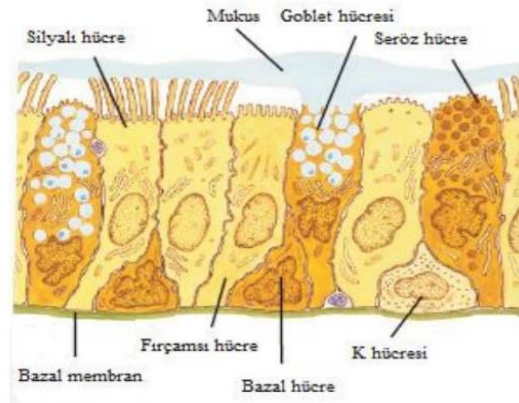
Kan hava bariyerini oluşturan yapılar: alveol epitelinin (tip I pnömosit) sitoplazması, alveol epitelinin bazal membranı, kılcal damarın bazal membranı, kılcal damarın endoteli ve eritrosit membranıdır[55].(Şekil 5).



Şekil 5. Hava kan bariyeri

2.1.7 Silya

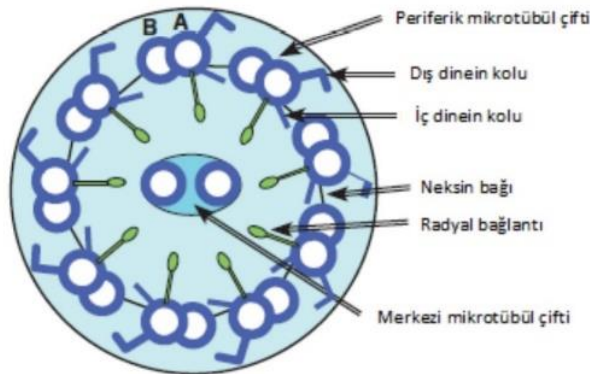
Latince’de *cilium* “kirpik” anlamındadır. Her respiratuvar epitel hücre yüzeyinde yaklaşık 200 adet silya bulunmaktadır. Solunum yollarını döşeyen epitel, silyalı ve goblet hücreler olmak üzere genel olarak iki hücre tipi içermektedir. Görevleri mukosiliyer klirensin sağlanmasıdır[56]. (Şekil 6).



Şekil 6. Şematik olarak trakea ve bronşlardaki epitelin ve silyanın görünümü.

Silyanın boyu ortalama 6 μm ve çapı 200-250 nm’dir[57]. Silya her biri farklı genlerden kodlanan 360’dan fazla proteinden oluşmaktadır[58]. Silya özel 9+2 aksonem

yapısı olan, merkezdeki 2 mikrotübülden ve onu çevreleyen 9 mikrotübül çiftinden oluşmaktadır. Mikrotübüller α ve β subünitelerinden oluşan tübülün proteinlerinden ibarettir[59]. Neksinler, dış mikrotübül çiftleri arasındaki bağlantıyı sağlar, radyal bağlantılar da dış mikrotübül çiftleriyle, merkezdeki mikrotübül çiftlerini birbirine bağlamaktadır. Dış dinein kolları hücre membranına daha yakın, daha uzun ve kanca şeklindedir. İç dinein kolları ise kısa ve düz yapıdadır. Her dinein kolu 2-3 adet ağır zincir (400-500 kDa), 2-4 adet orta zincir (45-110 kDa), en az 8 adet de hafif zincir (8-55 kDa) içermektedir[60-62]. Elektron mikroskopisinde dış dinein kollarını görülmesi kolaydır. Çünkü aksonemin periferi elektron dens madde içermekte, bu da daha kolay görünmesini sağlamaktadır. İç dinein kolları ise merkeze daha yakındır, ve projeksiyonu merkezdeki aksonemin üzerine düşmektedir. Bu da elektron dens bir görünüm oluşmasına ve iç dinein kollarının kenarlarının ayırd edilmesinin zorlaştırmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar, incelemeyi daha doğru yapabilmek için iç dinein kollarının bozukluklarını saptarken bilgisayar destekli sistemlerden yararlanılmasını önermektedirler[63]. (Şekil 7).



Şekil 7. Normal silya yapısı ve komponentleri.

Normal insan silyası hızlı, ritmik ve dalga benzeri hareket yapmaktadır. Silya vuruş hızı proksimal hava yollarında distal hava yollarından daha hızlıdır. Burun ve trakeada yaklaşık saniyede 12 vuruş yaparken, bronşiolde yaklaşık saniyede 8 vuruş yapmaktadır. Bunun dışında çocukdaki silya hareketi erişkindekinden daha hızlıdır. Çocuklarda burun boşluğunda bulunan silyanın hareketi saniyede 13 vuruşa kadarken, erişkinlerde saniyede 11,5 vuruş kadardır[64]. Siliyer vuruş döngüsü, etkili vuruş ve geri dönme vuruşu olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır. Geri dönme vuruşu sırasında silyum arkaya doğru, mukus hareketinin ters yönünde kıvrılır ve daha sonra etkili vuruş fazında kamçıya benzer bir

hareketle, mukus akımı yönüne doğru uzanmak için ilerlemektedir. Normal hava yollarında mukosilyer klirens hareketi dakikada 20-30 mm hızındadır[65, 66]. Silya, normal vücut sıcaklığında ve respiratuvar nemlilikte en iyi şekilde çalışmaktadır. Sıcaklık ve nem oranındaki değişiklikler silya hareketini ve mukus temizlenmesini önemli derrecede etkilemektedir. Silyanın sayısı, vuruş frekansı, uygun dalga formu, hücre arası koordinasyon, etkili mukosilyer klirens için gereken şartlardır. Merkezdeki mikrotübül çifti, neksinler ve radyal bağlantılar silyanın aşırı uzamasını, hareketinin koordinasyonunu, tek bir yöne doğru hareket etmesini sağlamaktadır. Dineinler dış mikrotübül çiftlerine bağlı motor protein kompleksidir ve silyanın hareketinden sorumludur. İç ve dış dinein kollarından oluşup, ATPase içerikleri sayesinde hareket ve enerjiyi sağlamaktadır. Dinein kolu yokluğu silyumun hareketi için gereken enerjinin ATPaz yoluyla elde edilmesini engellerken, neksin bağlantılarındaki anormallik silyumun aşırı uzamasına ve etkisiz hareket etmesine neden olmaktadır[67].

Motil silya ve silyalı epitel üst hava yollarında (orta kulak mukozası, nazal pasaj, nazofarenks, paranazal sinüs, Östaki borusu), alt hava yollarında (trakea, bronş, respiratuvar bronşiolleler), beyinde ependim hücrelerinde, her iki cinsiyette genital yollarda; erkeklerde epididim, duktuslarda, flajellada (spermatozoanın kuyruğunda), kadınlarda fallop tüpleri, serviksin endometrial kısmında bulunmaktadır[62].

Işık mikroskopisinde PSD hastalarının silyalı epiteli normal saptanabilmektedir. Transmisyon elektron mikroskopide ise birçok silya anormalliği görülebilmektedir. Bunlar; dinein kollarında, radyal bağlantılarda, neksin bağında, mikrotübüllerde olabilmektedir. Silyanın en sık yapısal bozukluğu dış dinein kollarının yokluğu veya kısa olmasıdır[68]. (**Tablo 1. Şekil 8**).

Dinein kollarında bozukluk: Dinein bozuklukları hem iç, hem dış dinein kollarının tamamen yokluğu[69, 70], sadece iç dinein kollarının tamamen veya kısmi yokluğu, sadece dış dinein kollarının tamamen veya kısmi yokluğu şeklinde olabilmektedir[71]. İç dinein kollarının kısmi yokluğu solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyen sağlıklı kişilerde de saptanabilmektedir[63].

Radyal Bağlantılarda bozukluk: Radyal bağlantıların tamamen yokluğu veya radyal bağlantı başlarının yokluğu şeklinde görülmektedir[72]. Radyal bağlantı başları merkezdeki mikrotübül çiftlerinin merkezi konumda durmasını sağladığı için, radyal bağlantı

bozuklukları merkezi mikrotübül çiftinin anormal pozisyonunda durmasına ve periferdeki mikrotübül çiftinin de merkezi konuma kaymasına neden olabilmektedir[63].

Mikrotübüllerin Transpozisyon bozuklukları: Silyanın 2 merkezi mikrotübülü çevreleyen 9 mikrotübül çiftinden oluşan özel 9+2 aksonem yapısı bazı PSD hastalarında görülememektedir. Tipik olarak merkezdeki mikrotübül çiftinin yokluğu ve periferde bulunan mikrotübül çiftlerinden birinin merkeze kaymasına neden olmaktadır[73].

Diğer bozukluklar: Silya aplazisi, siliyer dezoryantasyon (merkezi mikrotübül çiftinin komşu silya ile aynı hizada olmaması)[74], neksin bağının yokluğu[75], bazal vücut anomalisi, merkezi mikrotübül agenezisi gibi bozukluklar silyanın dismotilitesine neden olmaktadır[76]. Bu bozuklukların konjenital mi yoksa kazanılmış nedenlerden (viral enfeksiyonlar gibi) dolayı oluştuğu tam olarak belli değildir. Bu sebepten hücre kültürü yapıldıktan sonra yeniden mikroskopik değerlendirilmesinin yapılması, sonradan kazanılmış nedenleri ortadan kaldırmak için önerilmektedir. Eğer hücre kültürü sonrası yapılan değerlendirmede silya patolojisi görünmüyorsa bu sorunun kazanılmış nedenlerden dolayı olduğu düşünülmektedir[77]. Bazı hastalarda PSD klinik bulguları olmasına rağmen yapılan elektron mikroskopik incelemede silya yapısı normal olarak görülebilmektedir. Bu gibi durumlarda silya yapısı normal olmasına rağmen fonksiyonları bozuk olabilmektedir. Bu nedenle tanı aşamasında sadece elektron mikroskopik değerlendirme bazı hastalarda yeterli olamamaktadır. Bu durumda video mikroskopide silya fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve genetik analizler de gerekmektedir.

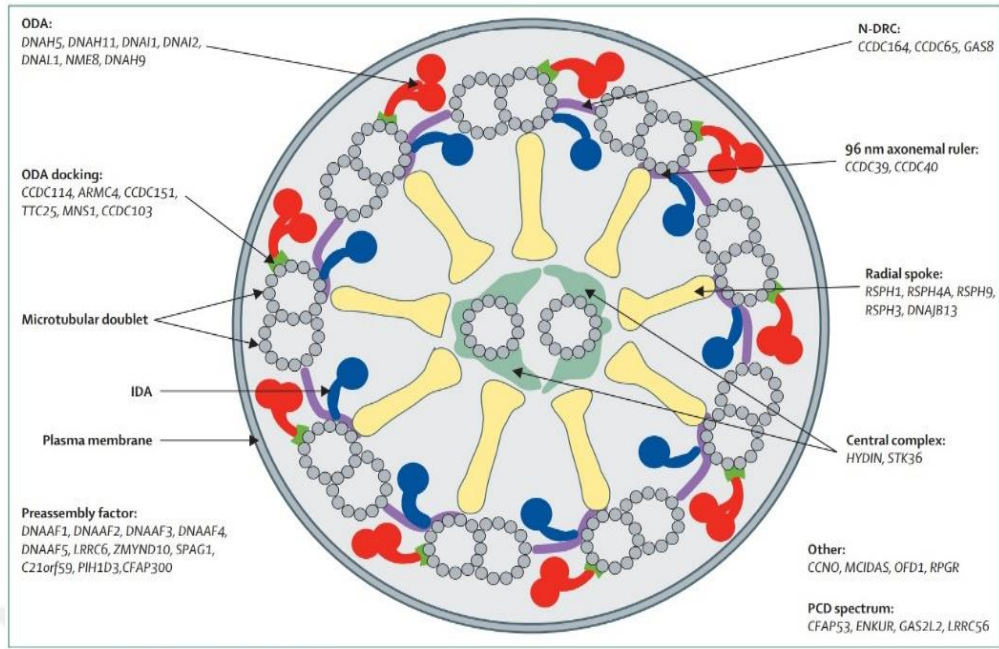


Figure 1: Genes reported to cause primary ciliary dyskinesia

This figure shows the axoneme and summarises the more than 40 genes that are associated with primary ciliary dyskinesia by effecting ciliary proteins, transport of those proteins, or docking of structures. ODA=outer dynein arm. IDA=inner dynein arm CP=central pair or single microtubules. N-DRC=nexin-dynein regulatory complex. PCD=primary ciliary dyskinesia.

Şekil 8. PSD'ye neden olan genler.

Tablo 1. PSD'de silyanın yapısal bozuklukları[63].

Dinein kollarının defektleri	İç ve dış dinein kollarında eksiklik, yokluk İç dinein kollarında eksiklik, yokluk Dış dinein kollarında eksiklik, yokluk İç dinein kollarının kısalığı Dış dinein kollarının kısalığı
Radyal bağlantı defektleri	Radyal bağlantıların yokluğu Radyal bağlantı başlarının yokluğu
Mikrotübüler (MT) transpozisyon	Merkezi MT çiftinin yokluğu ve dış MT çiftlerinin merkeze transpozisyonu
Diğerler	Silya dezoryantasyonu Silya aplazisi Neksin bağının yokluğu Bazal vücut anomalisi Merkezi MT agenezisi Normal silya yapısı ancak bozulmuş silya fonksiyonu

2.2 SİTUS İNVERSUS TOTALİS

SİT, her 10.000-50.000 canlı doğumda yaklaşık 1 insidansı ile nadir görülen bir konjenital durumdur. Aslında, kardiyak pozisyonun (dekstrokardi) ve abdominal iç organların tamamen ters döndüğü normal splanknik anatominin ayna görüntüsünü gösterir. Erkekten kadına oran, ırksal tercih olmaksızın 1:1'dir[78, 79]. Kesin nedeni hala bilinmemektedir. Bununla birlikte, eksik penetrans maternal diyabet kokain kullanımı ve Siyam ikizleri ile otozomal resesif genetik bozukluk dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle bağlantılıdır. Bununla birlikte, dalak anomalileri ve aspleni gibi anatomik yapıda başka varyasyonların aynı anda var olma olasılığı, herhangi bir girişimde bulunmadan önce kapsamlı bir radyolojik inceleme gerektirmektedir. Bu tür şüpheli vakaların eksiksiz ve ayrıntılı bir tetkik edilmesi, acil servislerde uygun bakım hizmetlerinin sunulması için bir gereklilik gibi görünmektedir. Hızlı bir şekilde invaziv bir prosedür, bu hastalarda her zaman beklenmedik bir risk taşır, ve bu da, etkili tedavide gecikme nedeniyle ciddi komplikasyonlara, hatta hastanın ölümüne neden olabilmektedir[80].

2.3 PRIMER SİLİYER DISKINEZİ

PSD 15.000-30.000 kişide bir görülen, otozomal resesif, genetik ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Yeni nesil dizileme, yeni genlerin ve mutasyonların keşfini artırarak, kırktan fazla gen anomalilerinin PSD'ye neden olduğunu göstermiştir[81]. Anormal siliyer fonksiyon nedeniyle bebeklik döneminden başlayarak kronik alt solunum yolları enfeksiyonlarıyla karakterizedir. Siliyer motilitenin azalması (siliyer immotilite) veya motilitede yetersizlik (siliyer diskinezi) ile seyretmektedir. Embriyonik dönemde kalp ve iç organların normal pozisyonunu kontrol eden nodal siliya defektif olduğundan asimetri oluşmaktadır. Bundan dolayı PSD'li olguların %40-50'sinde situs inversus vardır[82].

Hastalık 1933'te sinüzit, bronşiektazi ve situs inversus triadı ile Kartagener tarafından tarif edilmiştir[83], Afzelius 1976'da patogenezin siliya yapısında ya da fonksiyonunda defekt ile ilişkili olduğunu bildirmiştir[70]. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, hareketli siliya varlığında bile hastalığın geliştiği gösterildiği için siliyer immotilite yerine siliyer diskinezi terimi tercih edilmiştir[82, 84]. Krio-elektron tomografi çalışmaları tüm siliya komponentlerinde (dış dynein kolları, iç dynein kolları, radial spoke, merkezdeki çift tubul, vb.) PSD'ye yol açan defekt olabileceğini göstermiştir. Bu defektlerden respiratuvar siliya

dışında primer silya, ependimal silya ve sperm de etkilenebilmektedir. Bu nedenle hastalarda hidrosefali ve infertilite de görülebilmektedir. Silyanın yapısını veya silyanın ilave komponentlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların, silyada anormal yapı ya da anormal fonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. En sık saptanan mutasyonlar; ARMC4, CEP290, DNAH5, DNAH11, DNAI1, DNAI2, DNAAF3, DNAAF4, CCDC39, CCDC40, CCDC103, CCDC114, CCDC151, KTU, LRRC50, TTC25 olup özellikle iç ve dış dynein kollarında defekte yol açarak PSD'ye neden olmaktadır[85-87]. Bazı mutasyonlar, mesela CCDC39, CCDC40 gibi hastalığın daha ağır seyrini belirlemektedir[88]. Bunun tam tersi olarak da DNAH9 gibi mutasyon, hastalığın çok daha selim seyrini sağlamaktadır[89, 90]. Hastaların yaklaşık %30'unda mutasyon bulunmamaktadır[91].

Her ne kadar nadir görülen bir hastalık olsada yapılan araştırmalarda bir çok hastaya farklı nedenlerden dolayı tanı konulmadığı gösterilmiştir. Bu durum kendini daha çok sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde göstermektedir. Hatta gelişmiş Avrupa ülkelerinde bile PSD tanısı alan hastaların yaklaşık %37'sinin tanı koyulana kadar PSD bulgularıyla en az 40 kez doktora başvurduğu öğrenilmiştir. Hastaların geç tanı almasının ana nedeni, bulguların nonspesifik olmasıdır[92]. O yüzden situs inversus'u olan hastalar diğerlerine göre daha erken tanı almaktadır.

2.3.1 Klinik Bulgular

Mukosiliyer klirensin bozulması, hava yollarında enflamasyona ve tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Üst hava yollarında kronik sinüzit, tekrarlayan otit, işitme azlığı ve kaybı yaparken, alt hava yollarında akciğer fonksiyonlarının ilerleyen kaybı ile giden kronik destrüktif hastalıklara neden olmaktadır[93-95]. Genelde hastalar karşımıza klasik kinik fenotiple çıkmaktadır. O yüzden bu hastalığın belirtilerini iyice bilmek, hastalığın erken tanı almasında büyük önem taşımaktadır. Neredeyse vakaların %80'ninde term doğum ve doğumu takip eden ilk 12-24 saat içinde respiratuvar distresin geliştiği gösterilmiştir[96]. Bundan dolayı yenidoğan döneminde açıklanamayan solunum sıkıntıları, burun pasajının sekresyonlarla tıkanması, devamlı öksürük ve atelettazi varlığında PSD düşünülmelidir[97]. Sütçocuğu döneminde hipertrofik tonsil ve adenoidler, kronik öksürük, orta kulak olmak üzere, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar tanıya yardımcı olmaktadır[98]. Okul çocuklarında sık tekrarlayan sinüzitler, otitler, balgamlı öksürük, atelettazi ve bronşiektazi varlığında PSD açısından değerlendirme yapılmalıdır[68]. Kardiyak anomali varsa, situs inversus ile birlikte solunum sıkıntısı varsa, etiyolojisi belli

olmayan bronşiektazilerde, infertil erkeklerde PSD düşünölmelidir[99]. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarında hastaların öyküsünde, akraba evliliğı mevcutsa, veya ailede dektrokardi olması durumunda PSD'den şüphelenilmelidir.

Çocuklarda alınan balgam, bronkoalveolar lavaj ve nazofarengial aspirat kültürlerinde en sık *Streptococcus pneumoniae*(*S. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis*(*M. catarrhalis*), *Staphylococcus aureus*(*S. aureus*), ve *Haemophilus influenzae*(*H. influenzae*) üremeleriyle beraber *Pseudomonas aeruginosa*'da(*P. aeruginosa*) görölebilmektedir[100]. PSD hastalarının yaklaşık %50'sinde situs inversus görölmesiyle beraber, hastaların %12'de situs ambiguous olduğı tespit edilmiştir[101]. Yaşa göre klinik belirtileri düzenlersek[93, 95]:

Yenidoğan dönemi:

- Miadında doğanlarda nedeni saptanamayan solunum sıkıntısı, pnömoni.
- Sürekli olan rinit ve/veya nazal konjesyon.
- Situs inversus.
- Prodüktif öksürük.
- Kompleks konjenital kalp hastalığı.
- Özofageal atrezi, biliyer atrezi.
- Hidrosefali.
- Pozitif aile hikayesi.

Bebeklik ve çocukluk dönemi:

- Kronik prodüktif öksürük.
- Kronik pansinüzit.
- Nazal polip.
- Kronik sekretuar otitis medya, timpanostomi sonrası uzamış otore.
- İletim tipinde işitme kaybı.
- Pnömoni.
- Bronşiektazi.
- Akciğer enfeksiyonu nedeniyle tekrarlayan kereler antibiyotik kullanma hikayesi.
- Tedaviye dirençli astım.

Yetişkin döneminde:

- Otitis medya hikayesi.
- Kronik pansinüzit.

- Kronik mukopürülan balgam.
- Alt solunum yollarında *P. aeruginosa* veya *nontuberculous mycobacteria* saptanması.
- Bronşiektazi.
- Erkeklerde azalmış fertilite veya infertilite.
- Ektopik gebelik.

Fizik muayenede dikkat çekecek bulgular aşağıdakilerdir[99]:

- Orta kulakta; sıvı, otere, timpanik membranda skar, perforasyon.
- Nazal pasajda; mukozal konjesyon, ödem, mukoid/mukopürülan drenaj, polip.
- Akciğerlerde; ince ve kaba ronküsler, ince ve kaba raller, aralıklı wheezing.
- Kalp; kalp sesleri situs inversus totalisi olanlarda sağ hemitoraksta duyulur.
- Batın; karaciğerin kenarı situs inversus totalisi olanlarda sol tarafta palpe edilebilir.
- Parmaklarda çomaklaşma; bronşiektazisi olanlarda ilerleyen yıllarda gelişebilir.

2.3.2 Üst Solunum Yolu Tutulumu

Küçük yaşlarda tekrarlayan otitis media atakları ile kendini göstermektedir. İleri yaşlarda otit remisyona uğrar ama rinitler ve sinüzitler yaştan bağımsız neredeyse olguların hemen tümünde vardır[68]. İnatçı burun akıntısı ve nazal tıkanıklık, kronik öksürük ile seyretmektedir. Bazen nazal polipler eşlik edebilmektedir[102]. Üst solunum yolu tutulumu açısından bir çalışmada 44 PSD'li hastanın incelenmesinde ortalama tanı yaşı $10,9 \pm 14,4$ yaş olarak bulunmuştur. Bu hastaların %70'inin PSD tanısından önce 50 kezden fazla doktora gittikleri gösterilmiştir. Tekrarlayan sinüzit sıklığı %59 olup, bunların %69'una cerrahi müdahale yapılmıştır. Yine tekrarlayan otit (%81) nedeniyle hastaların %78'i cerrahi tedavi görmüşlerdir[103].

2.3.3 Akciğer Tutulumu

Bebeklikten başlayarak genelde inatçı balgamli öksürük ile kendini gösterebilmektedir. Yaş büyüdükçe akciğer tutulumu dahada belirginleşerek, devamlı tekrarlayan pnömoniler, yineleyen atelektazi ve bronşiektaziye neden olmaktadır. Akciğer tutulumu olduğunda oskültasyonda bilateral raller duyulmaktadır. Bu durum özellikle erken çocuklukta astımı taklit edebilir ve hışıltı duyulabilmektedir. Bu hastalarda solunum

fonksiyon testinde değişik derecelerde reversibilite gözlenmektedir. Bunların dışında PSD hastalarında erkek infertilitesi, dış gebelik, hidrosefali, retinitis pigmentosa, kistik böbrek hastalıkları ve işitme kaybı görülme sıklığıda artmaktadır. Çok sayıda konjenital anomali PSD ile birlikte olabilmektedir. Bunlar arasında büyük damarların transpozisyonu, heterotaksi ile birlikte kardiak anomaliler, pilor stenozu, epispadias, pektus ekskavatum ve skolyoz görülebilmektedir[103].

Yıllar boyunca PSD tanısı koymak hep zor olduğundan, ve vakaların geç belirlendiğinden dolayı hastaların sürveyansı ciddi anlamda etkileniyordu. Böylece 2016 yılında, 7 farklı Kuzey Amerika merkezinde, 4 klinik özellik üzerinden bir çalışma yapılarak, 4 kritere esaslanarak skrolama sistemi kabul edilmiştir. Bu kriterler:

1. Lateralite defekti
2. Açıklanamayan yenidoğan dönemi respiratuvar distres.
3. Erken başlangıçlı ve yıl boyunca devam eden ıslak öksürük.
4. Erken başlangıçlı ve yıl boyunca devam nazal konjesyon.

Bu kriterlerin hepsi bir arada bulunduğu zaman PSD'ye özgüllüğü %99, üç kriter varlığında %96, iki kriter olursa %72, sadece tek kriter pozitifse %41 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca her kriter için yapılan araştırmada özgüllüğü en yüksek saptanan SİT olmuştur (yaklaşık özgüllük %92). İkinci sırada açıklanamayan yenidoğan dönemi respiratuvar distress, tahmini özgüllük %68 olarak bulunmuştur[104]. Böylelikle basit bir anamnez ve fizik muayeneyle yüksek oranla, PSD vakasını saptamak mümkün olabilmektedir.

Diğer bir skrolama sistemi olan PİCADAR, semptomatik olan hastalarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Burada çocukluk çağından itibaren mevcut olan ıslak öksürük varsa, 7 kriter üzerinden skrolama yapılmaktadır:

- | | |
|---|--------|
| 1. Hasta term doğum ise | 2 puan |
| 2. Yenidoğan dönemi solunum sıkıntısı olmuş ise | 2 puan |
| 3. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış var ise | 2 puan |
| 4. Hastada lateralite mevcut ise | 4 puan |
| 5. Konjenital kalp anomalisi var ise | 2 puan |
| 6. Kronik rinit var ise | 1 puan |
| 7. Tekrarlayan otit ve/veya işitme azlığı var ise | 1 puan |

Maksimum puan 14 olan hastalarda %99.8, 10 puan üzeri %92,6'dır, 7-9 puan yaklaşık %90, 5-6 puan ise %75 oranında PSD olasılığını göstermektedir[105].

Bu skorum sistemi üzerinden yapılan değerlendirmeler sonucunda Avrupada, PSD tanı alma yaşı pedyatrik popölasyonda ortalama 6 yaşıdan 3,5 yaşıa kadar düşmüştür[106]. Arada kalan vakalarda ise nazal nitrik oksit(nNO) testi, elektron mikroskopisi ve genetik testler yapılarak tanı netleştirilmektedir.

2.3.4 Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisinde en yaygın bulgu sık hiperinflasyon ve peribronşiyal kalınlaşmadır. Hastaların %50'sinde dekstroardi görölmektedir. Açıklanamayan atelektazi ya da konsolidasyon, varlığında hastalıktan kuşku duyulmalıdır. Hava yolu değişikliklerinin erken dönem tanısında altın standart kabul edilen Yüksek Rezölüsyonlu Bilgisayarlı Tomografide (YRBT) peribronşiyal kalınlaşma, mukus tıkaçları, bronşiektazi, lokal hiperaerasyon alanları ve mozaik görünüm saptanabilmektedir[103]. Kısaca özetlersek en sık görölen bulgular[107]:

- Havalanma artışı.
- Bronşial duvar kalınlaşması.
- Segmental atelektazi.
- Paranazal sinüslerde mukozal kalınlaşma.

Ve yaklaşık %20-60 hastada ortak görölen:

- SİT.
- Bronşiektazi.
- Paranazal sinüslerde opasifikasyon.

Son yıllarda radyolojik değerlendirme için giderek YRBT yerine çok daha az radyasyon riski olan 3.0-T Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tercih edilmektedir[103].

2.3.5 Solunum Fonksiyon testi

SFT tekrarlayan alt hava yolu enfeksiyonlarının neden olduğu skarlardan etkilenmektedir. En sık gözlenen obstrüktif pattern olmasına rağmen, ilerlemiş vakalarda miks fonksiyon kaybına da neden olabilmektedir. Çalışmalar PSD'li hastaların FEV1'inde her yıl yaklaşık %0.8 oranında kayıp olduğunu göstermektedir[108, 109].

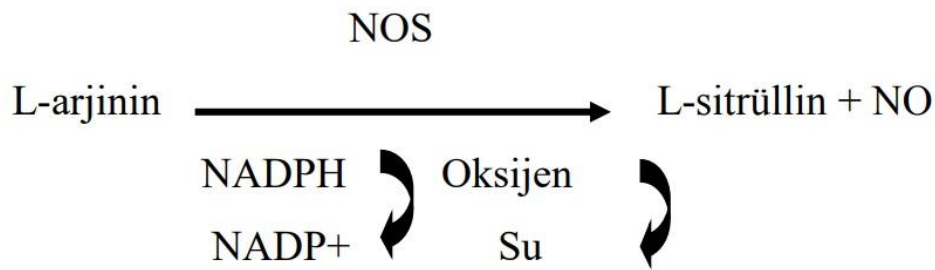
2.3.6 Tanı

Dünyada 500.000 civarında PSD hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte tanı yöntemlerinin sınırlı ve deneyime dayalı olmasından dolayı kesin tanı alan hasta sayısı çok daha azdır. Kistik fibrozda tanı yaşı 3 yaş iken [110], PSD'de situs inversus varsa 4 yaş[94], situs inversus yoksa 6 yaşa kadar gecikmektedir. Kesin tanı için nazal biyopsi örneği, hem silya fonksiyonu için video mikroskopi ile, hem de ultrastrüktürel silya defekti için elektron mikroskopi ile değerlendirilmelidir. Az sayıda merkezde bulunan bu diagnostik araçlar bile bazı hastalarda yeterli olmamaktadır. Tanı genetik analiz ile desteklenmektedir. Bu nedenle çoğu kez tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, kronik sinüzit, tekrarlayan otit, kronik balgamlı öksürük, bronşiektazi gibi bulgularla birlikte situs inversus olması, ya da PSD tanısı almış akraba öyküsü olması ile PSD tanısı konmaktadır. Bir çok merkezde sakkarin testi ya da nazal fırçalama ile elde edilen örneğin mikroskopik değerlendirmesi ile tanı desteklenmeye çalışılmaktadır. Geçmiş yıllarda tarama testi olarak kabul edilen sakkarin testinin yerini nNO ölçümü almıştır. Normalde 125-867 nl/min olan nNO düzeyi PSD'de normal değer 1/10'una kadar düşmektedir. Ancak benzer klinik semptomlarla gelen kistik fibroz ve kronik sinüzitte, nazal polipte, sistemik skleroz ve pulmoner hipertansiyonda da düşük düzeylerde saptanabileceği göz önünde tutulmalıdır[108, 109].

Nazal NO testi. Kemilüminesans yöntemi ile nNO değerlerinin ölçülmesi PSD tanısında kullanılan önemli bir testtir. Gustafsson ve arkadaşları NO'ı ilk kez 1991 yılında ekshale havada bulmuştur[111]. Lundberg ve arkadaşları ise NO'ın tüm hava yollarında genellikle paranazal sinüslerde üretildiğini göstermiştir[112, 113]. NO hava yollarında hücre içi ve hücre arası sinyal iletimini sağlayan aşırı reaktif bir gaz molekülüdür[114]. NO renksiz, serbest radikal yapısında, yarı ömrü 20-30 saniye olan bir gazdır. Lipofilik özellikte olup yüksüz olduğu için hücreden hücreye kolaylıkla geçmektedir. Yük taşınamaması ve

eşlenmemiş elektron bulundurması NO'ı önemli bir mesajcı yaparak, hızlı reaksiyona girmesini sağlamaktadır[115, 116].

NO sentezi, L-arjinin amino asidinden NO sentetaz (NOS) enzimi ve kofaktör olarak moleküler oksijen, flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP), tetrahidrobiopterin (BH₄) ve hem kullanılarak yapılmaktadır[117](**Şekil 9.**) NO üç izoenzimin katalizlemesiyle epitel, endotel, fibroblast, sinir, hava yolu ve vasküler düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler tarafından sentezlenmektedir.



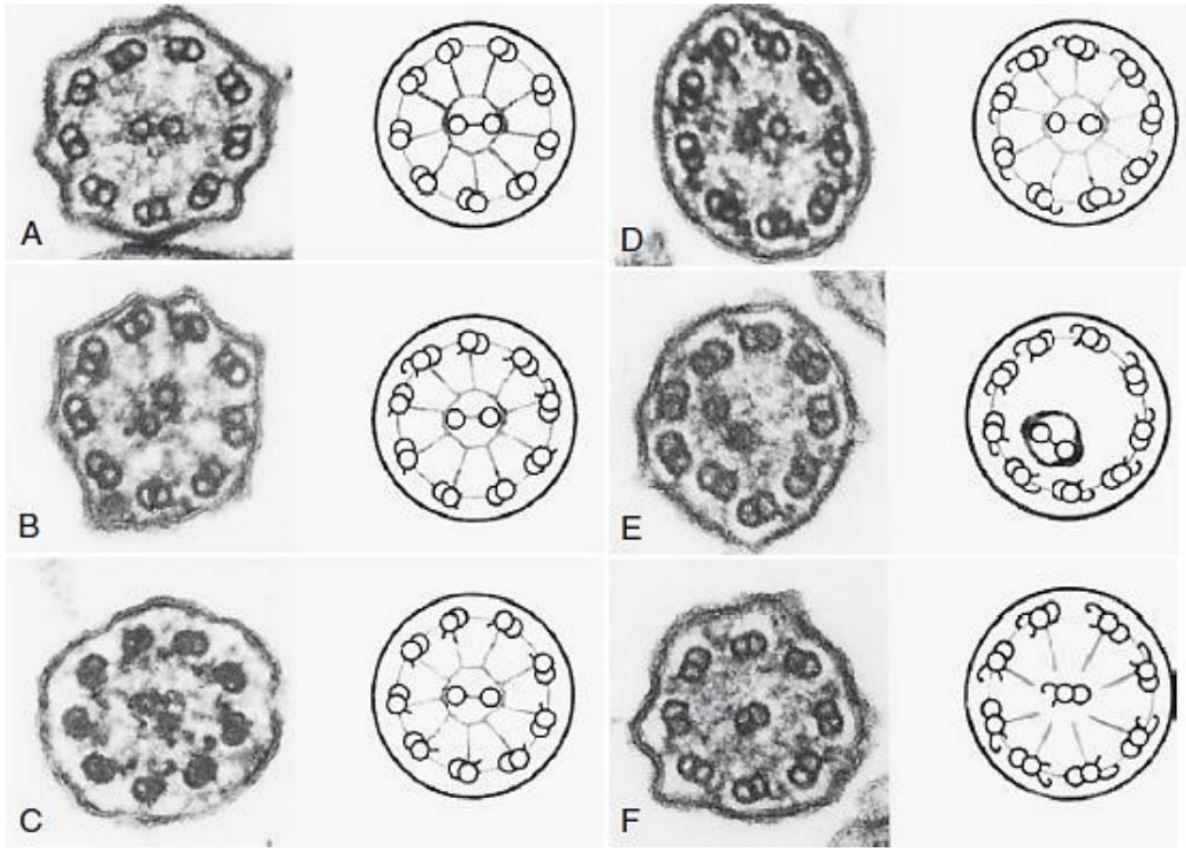
Şekil 9. NO sentezinin şematik görünümü.

NO silya hareketi, vazodilatasyon, bronkodilatasyon, platelet agregasyonu, nörotransmisyon, antimikrobiyal aktivite, tümör progresyonu ve kronik inflamasyonda rol almaktadır[118, 119]. NO, hava yollarının her yerinde özellikle de paranazal sinüslerde üretilmektedir[112, 113]. NOS izoenzimlerin nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere üç formu vardır. Enfeksiyon sırasında NO biyosentezi indüklenebilir NO sentetaz (iNOS) aracılığıyla artar. NO bakterilere karşı hem bakteriyostatik hem bakterisidal etkiye sahiptir. Sodyum nitrat, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* ve *B. Cepacia* gibi mikroorganizmaların biofilm formasyonunu bozarak antibiyotik tedavisinin daha etkin olmasını sağlamaktadır[120-122]. Nazal biyopsilerde paranazal sinüslerden NO üretiminde NOS izoenzimlerinden en çok iNOS'ın rol aldığı gösterilmiştir[113, 123]. NOS izoenzimlerinden nNOS ve eNOS NO sentezinde kalmodulin bağlayıcı ve kalsiyuma ihtiyaçları varken[124], iNOS ise sadece kalmoduline gereksinim duymaktadır. Ayrıca iNOS, interlökin 1 β , tümör nekrozis faktör α (TNF α) ve interferon γ gibi sitokinler tarafından NO üretmek için indüklenmektedir[124-126]. Silyanın mikrotübüllerinin bazallerinde bulunan eNOS, üretilen NO sayesinde silyanın vuruş frekanslarını uyarmaktadır[127-129]. Burun

boşluğundaki NO gazı konsantrasyonu bir gaz analizörü ile ölçülebilmektedir. Bu yöntem paranasal sinüsleri gelişen 4 yaş ve üzeri çocuklar için daha uygundur. PSD'li hastaların çoğunda NO konsantrasyonu sağlıklı bireylere göre yaklaşık 10 kez daha düşüktür[130]. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü, PSD semptomları mevcut olan hastalarda, kemilüminesans analizörü ile cutoff değeri 77nL/dk kabul edilerek, nNO konsantrasyon ölçümü yapıldığında gayet iyi sonuçlar vermektedir(yaklaşık %98 kadar)[131]. Sigara içen ve nazal obstrüksiyonu(örneğin: nazal polip[132]) olan kişilerde NO konsantrasyonu yalancı düşük ölçülebilmektedir. Diğer NO değerinin genelde düşük ölçüldüğü hastalıklar arasında: kistik fibrosis, diffüz parabrönşiyolit, kronik sinüzit, HIV ve pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği sistemik skleroz yer almaktadır[133-140]. Bununla birlikte bazen siliyer dismotilitesi kanıtlanmış hastalarda nNO testi normal çıkmaktadır. Bu istisnalara GAS8, STK36, CCDC103, RSPH1 ve GAS2L2 gen mutasyonlarını taşıyan hastalar dahil olmaktadır[141-145]. PSD ile bağlı genetik bilgiler arttıkça nNO ölçüm testinin tek başına tanıda yetersiz olduğu görülmekte olup, günümüzde tarama testi olarak kullanımı önerilmektedir[146].

İmmüno Floresan mikroskopisi. Siliyer proteinlere yönelik antikorlar, giderek daha fazla kullanılabilir hale gelmekte[147], ve siliyer protein yokluğunu doğrulamak ve saptanan genetik mutasyonun patojenitesini araştırmada düzenli olarak kullanılmaktadır[148].

Elektron mikroskopisi. PSD tanısı düşünülen hastaların silyalı bronş veya nazal epitelinden fırçalama veya biyopsi yolu ile alınan örneklerde silya yapısının transmisyon elektron mikroskopide incelenmesi önemli bir yöntemdir[84, 149]. Silyanın elektron mikroskopik görünümü özel merkezlerde, eğitilmiş kişiler tarafından incelenmektedir. Fırçalama yoluyla örnek alma basit, minimal invaziv ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir yöntem olup işlem sırasında bazen hafif burun kanamaları görülebilmektedir. Silyanın birçok yapısal bozukluğu olmakla birlikte en sık görüleni dış dinein kollarının yokluğu veya kısa olmasıdır[68] (**Şekil 10**).



A, Dinein kol defekti: İç ve dış dinein kollarında total yokluk. B, Dinein kol defekti: İç ve dış dinein kollarında kısmi yokluk (dinein kollarının ~%60'ında yokluk) C, Dinein kol defekti: Dış dinein kollarında yokluk D, Dinein kol defekti: İç dinein kollarında yokluk E, Radyal bağlantı defekti: Radyal bağlantıların başlarında yokluk ve merkezi MT çiftinin anormal yerleşimi F, Mikrotübüler transpozisyon defekti: Merkezi MT çiftinin yokluğu ve periferik MT çiftlerinden birinin merkeze transpozisyonu (A, B, ve D, orijinal büyütme x 106.000; C, orijinal büyütme x 104.000; E, orijinal büyütme x 140.000; F, orijinal büyütme x 110.000)

Şekil 10. Silya defektlerinin elektron mikroskopi ve şematik görünümü.

PSD'nin tipik klinik bulguları olmasına rağmen bazı hastalarda normal silya yapısı görülebilmektedir. Bu da silya hareketlerinin elektron mikroskopik çalışmayla belirlenemeyen hücresel bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalarda PSD'de normal silya yapısı görülme sıklığı %10-20 olarak bulunmuştur[150, 151]. Bir başka çalışma da ise hastaların %28 oranında normal silya yapısına sahip olabilecekleri gösterilmiştir[152]. Bu nedenle elektron mikroskopik değerlendirme tek ayrııcı tanısal kriter olarak yetersiz kalabilmektedir[153, 154]. PSD hastalarının silyasında görülen yapısal bozukluklar, anormal bulunan diğer tüm silyada birbirine uygun olmaktadır. Silyada çoklu ve farklı yapısal bozukluğu olan hastalar büyük olasılıkla kazanılmış silya bozukluğuna

sahiptirler[155]. Konjenital ve kazanılmış silya yapısal bozukluklarında, anormal silya oranının üst ve alt solunum yollarında benzer olduğu gösterilmiştir. Nazal biyopsiden alınan örnekten elektron mikroskopik incelemede tanı hastanın kliniği ile uyumlu olmadığında, diğer bölgelerden de silya çalışması yapılması önerilmektedir[156].

Yüksek Rezolüsyonlu Yüksek Hızlı Video Mikroskopi (YRYHVM). Silyanın sayısı, vuruş frekansı, uygun dalga formu ve intersellüler koordinasyonu etkili mukosilyer klirens için gerekmektedir. PSD tipik klinik fenotipi olan hastalarda PSD tanısı konmasında, silyalı bronş veya nazal epitelden fırçalama veya biyopsi yolu ile alınan örneklerde, silya vuruş paterninin ve frekansının YRYHVM’de, incelenmesi önemli bir yöntemdir. Biyopsi örnekleri, 37 °C ve 100’lük büyütmede, özel merkezlerde, eğitimli kişiler tarafından incelenmektedir[84, 149]. Hava kirliliği maruziyeti, solunum yolu viral enfeksiyonları silyada özgül olmayan ultrastrüktürel değişiklikler ve silya fonksiyon bozukluğu yapabilmektedir[157-159]. Bu nedenle silya yapısında bozukluk görülen hastalarda kazanılmış nedenleri dışlamak amacıyla ilerleyen zamanlarda yeniden silya örneklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir[149]. Ayrıca hücrelerin, biyopsi sonrası ardışık tek katmanlı/süspansiyon sisteminde kültürü yapılarak kazanılmış nedenler dışlanabilmektedir.

Hücre kültürü. Hücre kültürü biyopsi örneğinde görülebilir silya olmadığında silyanın fenotipinin görülebilmesine yardımcı olmaktadır[84]. Silyalı epitelyum hücre kültürü, silyadaki kazanılmış hasarın ve bu nedenle PSD hastalığının taklit edilmesinin önlenmesi için kullanılmaktadır. Böylece kazanılmış silya fonksiyon bozukluğuna bağlı yanlış pozitif tanılar azaltılması, silya dezoryantasyonu, silya aplazisi, merkezdeki mikrotübüler agenezi ve iç dinein kolu defektleri gibi daha az sıklıkta görülen fenotiplerin doğrulanması için kullanılmaktadır.

Genetik analiz. PSD genetik olarak heterojen bir hastalık olup çoğunlukla otozomal resesif kalıtılan, akraba evliliğinde görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Nadiren otozomal dominant (örneğin: FOXJ1[160]) ve X’e bağlı kalıtım (örneğin: PIH1D3[161]) görülebilmektedir. PSD kesin tanısının konulmadığı durumlarda PSD varyantını tespit etmede genetik testler kullanılabilir. Genetik testlerde mutasyon saptama teknikleri

silya yapısının değerlendirilmesine göre daha standartize, daha kolay ve daha güvenilir bir değerlendirme sağlamaktadır. Ancak PSD hastalarının yaklaşık üçte birinde genetik test sonuçları hastalık ile uyumlu bulunmuştur. Farklı genlerin mutasyonlarında çeşitli silya yapısal anormallikleri görülmektedir. Eskiden PSD hastalığında genotip fenotip arasında ilişki bulunamamıştır, ama son zamanlar bazı gen defektlerinin hastaların fenotipini etkilediği gösterilmiştir. Örneğin CCDC39 ve CCDC40 mutasyonu taşıyanlar düşük VKİ'ine sahiptirler ve akciğer fonksiyonları daha erken ve daha hızlı bozular. Diğer taraftan DNAH5 mutasyonlu hastalarda tam tersi, hastalık daha selim ve daha yavaş seyretmektedir[162]. Bir başka örnek olarak CCNO ve MCIDAS mutasyonları olan hastalar, önemli bronşiektazi yanı sıra artmış hidrosefali prevalansına sahiptirler[163].

Günümüze kadar PSD ile ilişkili tanımlanmış, 40'dan fazla mutasyon vardır[164]. DNAİ1, DNAH5, NME8, DNAİ2, DNAL1, CCDC114, ARMC4 genlerinde oluşan mutasyonlarda dış dinein kollarında anormallik[165-167], DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, HEATR2, LRRC6, CCDC103, DYX1C1, ZMYND10, SPAG1, C21orf59 genlerindeki mutasyonlarda hem iç, hem dış dinein kollarında anormallik[165, 168-171], RSPH9, RSPH4A, RSPH1, CCDC39, CCDC40 genlerindeki mutasyonlar sonucu, merkezi mikrotübül çifti yokluğu, veya yer değişikliği, CCDC164 gen mutasyonunda ise neksin bağlantılarının yokluğu görülmektedir[165, 172]. DNAH9, DNAH11, HYDİN, RSPH1, CCDC65 ve CCDC103 gen mutasyonlarında normal silya yapısına sahip PSD hastaları tanımlanmıştır[173, 174](**Tablo 2**). PSD hastalarının yaklaşık %30-38'inde dış dinein kolunun proteinini kodlayan iki dinein geni olan DNAİ1 ve DNAH5 mutasyonlarından en az biri saptanmaktadır[175].

Tarama testleri. PSD tanısı için tek bir altın standart test olmamakla birlikte tanısal testler maliyet, zaman gerektirmekte ve özel merkezlerde uzmanlar tarafından tanı konulmaktadır. Bu yüzden güvenilir bir tarama testine halen ihtiyaç bulunmaktadır.

Tarama testlerinden en sık kullanılanı **nNO ölçümü** testi olup, bundan yukarıda bahsedilmiştir.

Sakkarin testi. PSD'de uzun yıllar sakkarin testi tarama testi olarak kullanılmıştır. İlk olarak Andersen tarafından 1974'te tanımlanmıştır[176]. Sakkarin testi mukosilyer fonksiyonların değerlendirilmesini sağlamaktadır. Sakkarin mikrotableti alt konkaya yerleştirildikten sonra hasta oturur pozisyonda test yapılmaktadır. Bu esnada hastanın hapşırmaması, burnunu çekmemesi, bir şey yiyip içmemesi istenmektedir. Hastanın tadı

algıladığı zamana kadar geçen süre, mukosiliyer klirens süresi olarak hesaplanmaktadır. Bu süre 60 dakikayı geçerse hasta ileri tetkik edilmelidir. PSD’li hastalarda algılama süresi uzamaktadır[177]. Her yerde uygulanabilen bu testin özel merkezlerde yapılmasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak bu testin uygulaması zor, subjektif ve çocuklarda başarısı düşük bulunmaktadır[84, 178].

Radyo aerosol mukosiliyer klirens testi. Yirmibeş yıldan fazla süredir nazal ve pulmoner mukosiliyer klirensinin araştırılması için radyoaktif izleyici (tracer) kullanılmaktadır[179-181]. Nazal mukosiliyer klirens özellikle PSD tanısı düşünülen bebeklerde tarama testi olarak kullanılabilir.



Tablo 2. PSD'ye neden olan genler ve lokusları.

Gen	Lokus
Dış dynein kol kırıkları: DNAH5 TXNDC3 DNAI1 DNAI2 DNAL1 CCDC114 ARMC4 CCDC151	Kromozom 5 Kromozom 7 Kromozom 9 Kromozom 17 Kromozom 14 Kromozom 19 Kromozom 10 Kromozom 19
dış dynein kol defektleri: CCDC103	Kromozom 17
Dış ve iç dynein kol kırıkları: LRRC6 HEATR2 DYX1C1 DNAAF1 DNAAF3 DNAAF2 SPAG1 C21orf59 ZMYND10	Kromozom 8 Kromozom 7 Kromozom 15 Kromozom 16 Kromozom 19 Kromozom 14 Kromozom 8 Kromozom 21 Kromozom 3
Merkez mikrotübül çifti anomalileri: HYDIN RSPH4A	Kromozom 16 Kromozom 6
Radyal mikrotübül defektleri: RSPH9 RSPH1	Kromozom 6 Kromozom 21
Neksin-dynein regülatör kompleks defekti: CCDC164	Kromozom 2
Değişken aksonemal düzensizlik: CCDC39 CCDC40	Kromozom 3 Kromozom 17
Silya aplazisi, agenezisi: CCNO MCIDAS	Kromozom 5 Kromozom 5
Normal aksonemal ultrastrüktür: DNAH11 CCDC65	Kromozom 7 Kromozom 12

Işık mikroskopik inceleme geçmişte PSD tarama testi olarak ışık mikroskopunda silya hareketleri incelenmiş olup, bu yöntemle immotil ve diskinetik silya saptanmıştır. Ancak bazı vakalarda silya hareketleri normal görülmesi nedeniyle, YRYHVM

görüntülerinde silyanın dalga hareketinin görülmesi ve vuruş frekansının hesaplanması daha doğru sonuç vermektedir.

2.4 LATERALİTE DEFİKTLERİ İLE İLİŞKİLİ PSD

Dış, iç dinein kolları defektleri, mikrotübüler düzensizlikler içeren PSD'li bireyler, embriyojenez sırasında sol-sağ asimetri olasılığı taşımaktadır. Böylece PSD tanılı hastaların yaklaşık yarısında situs inversus veya heterotaksi mevcuttur. Çünkü aynı mekanizmalar, embriyojenez sırasında sol-sağ asimetrinin doğru yönetilmesinden sorumlu olan nodal silya fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Situs inversus ve PSD birlikteliği Kartagener sendromu olarak bilinmektedir.

2.4.1 Dış dinein kolları defektleri

Dış dinein kolları, silyanın hareketi için gerekli esas gücün oluşmasını sağlayarak, dış çiftlere tutunmaktadır. Bu kolların ve çiftlerin disfonksiyonu onları kodlayan genlerdeki defektlere bağlıdır. En sık görülen defektler dış dinein kollarının ağır zincirlerini kodlayan DNAH5 ve DNAH11[173, 182], orta zincirlerini kodlayan DNAİ1 ve DNAİ2[183, 184], hafif zincirlerini kodlayan DNAL1 ve NME8[185, 186] genlerdeki mutasyonlara bağlı olmaktadır. DNAH5 genindeki mutasyon bu hastalarda saptanan en sık mutasyon olup YRYHVM'de, immotil silya şeklinde kendini göstermektedir.

Dış dinein kollarının orta zincirlerini kodlayan DNAİ1, DNAİ2 veya hafif zincirlerini kodlayan DNAL1 genlerindeki mutasyonlar, DNAH5 gen mutasyonlarının yol açtığı kusurlara benzerlik gösterir ve transmisyon elektronik mikroskopi, immünofloresan mikroskopi yöntemleri ile netleştirilebilmektedir. NME8 gen mutasyonları ilginç bir şekilde dış dinein kollarının bir kısmının defektif, diğer kısmının ise normal olduğu bir durumdur[186].

DNAH11 mutasyonu taşıyan PSD'li hastalar farklı bir fenotipe sahiptir. Bu hastalarda silyanın hiperkinetik, düşük amplitudlu bir vuruş paterni vardır. Bu gendeki mutasyon elektron transmisyon mikroskopi ile kolay saptanacak, bariz bir ultrastrüktürel defekte neden olmamaktadır[187]. Bu sebepten DNAH11 mutasyonu taşıyan PSD hastaları, sadece elektron transmisyon mikroskopi yöntemi ile tarama yapan merkezlerde çoğunlukla gözden

kaçmaktadır. İmmünofloresan mikroskopi ve anti-DNAH11 antikorları ile bazı PSD'li bireylerde DNAH11 gen mutasyonunu tespit edilmektedir[188]. DNAH9 genindeki mutasyonlar respiratuvar sorunu olmayan veya selim seyirli PSD hastalarında raporlanmıştır[89]. DNAH9 gen mutasyonları sadece distal siliyer aksonemlerin dış dinein kollarını içermediğinden, sadece hafif vuruş anormallikleri sergilemektedirler[89, 189]. İmmünofloresan mikroskopi ile dış dinein kolları komponentlerini kodlayan DNAH9, DNAH11, DNAH5, DNAİ1 ve DNAİ2 genlerine karşı antikorlar kullanarak, hangi PSD varyantı olduğu kolaylıkla tespit edilebilmektedir.

2.4.2 Dış dinein kolları kenetlenme ve hedefleme defektleri.

Dış dinein kolları dış çiftlere karmaşık bir bağlarla bağlanarak kenetlenme kompleksleri oluşturmaktadır. Bu komplekslerin komponentlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar, (örneğin: CCDC114[167, 190], ARMC4[191], CCDC151[192, 193], ve TTC25[194]) dış dinein kollarının kenetlenme defektleri ile sonuçlanmaktadır. Böylece bu genlerdeki mutasyonlar siliyer aksonemlerdeki dış dinein kollarının kaybına bağlı olup, transmisyon elektron ve immünofloresan mikroskopi ile kolaylıkla saptanabilmektedir. TTC25, CCDC114, CCDC151 gen mutasyonları proksimal aksonemlerde defektlere yol açarken, ARMC4 daha çok distaldeki işlevsizlikten sorumlu tutulmaktadır. CCDC103 dış dinein kol kenetlenme kompleksinin klasik bir proteini olmasada hedeflemeye önemli rolü vardır[142, 169]. LRRC56 mutasyonları, dış dynein kolunun komponentlerinin intraflagellar transport bağımlı iletimini bozarak, distal dış dinein kollarında ince kusurlara neden olmaktadır.

2.4.3 Dinein kollarının sitoplazmik ön yapı defektleri

Hem dış, hem iç dinein kolları normal siliyer vuru regülasyonu için büyük önem taşımaktadır. Siliyer aksonem boyunca dış çiftlere kenetlenmeden önce, dinein kolları bir sitoplazmik ön yapılandırma aşamasından geçmektedir. Bu yüzden sitoplazmik ön yapı aşamasından sorumlu genlerdeki mutasyonlar hem dış, hem iç dinein kollarının fonksiyonunu etkilemektedir. Bu genler: DNAAF1[195, 196], DNAAF2[197], DNAAF3[168], DNAAF4[198], DNAAF5 (HEATR2)[170], LRRC6[171], ZMYND10[199, 200], SPAG1[201], C21ORF59[202], DNAAF6 (PIH1D3)[203, 204], ve CFAP300 (C11orf70)[205]. Yukarıda bahsedilen genlerin mutasyonları her iki dinein kolunu etkisiz

hale getirebildiğinden dolayı çoğu zaman YRYHVM ile tamamen hareketsiz silya görülmektedir. İstisna olarak DNAAF2 ve DNAAF4 gen mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar zamanı silyanın bazı kısımlarında hareket korunmaktadır. Defektler distal kısımlarda proksimale göre daha belirgin seyretmektedir.

2.4.4 Değişken aksonemal düzensizlik

CCDC39 ve CCDC40 proteinleri siliyer aksonem boyunca 96nm'lik tekrarlayan birimlerin doğru kurulmasından sorumludurlar. Her 96nm'lik aksonemal tekrarlayan birim 4 dış dinein ve çeşitli sayıda iç dinein kollarını, dış çiftlere eklemektedir. Bu nedenle CCDC39 ve CCDC40 protein mutasyonları transmisyon elektron mikroskopi ve immüno Floresan mikroskopi yöntemleri ile kolayca gösterilebilmektedir[206, 207].

2.5 TEDAVİ

Hastalığın kliniğine göre tedavi değişebilmektedir. Kronik sinüzit ve nazal polipoziste serum fizyolojik ile nazal lavaj, nazal steroid, gerektiğinde antibiyotik ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulanabilmektedir. Kronik efüzyonlu otitis media, işitme kaybına yol açan inatçı bir durum olmasına rağmen, ventilasyon tüpü uygun tedavi yöntemi kabul edilmemektedir. Bronşiektazi gelişmiş ise tedavide sekresyonların atılması ve enfeksiyonla mücadele ön plana çıkmaktadır. Mukosiliyer klirensi arttırmak için fizyoterapi ve yüksek hızlı göğüs duvarı ossilasyonu önerilmektedir. Hava yolu hidrasyonu (nebülize hipertonic salin, nebülize mannitol) ve mukolitik ajanlar tartışmalıdır[100, 109, 208, 209]. Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması nedeniyle, PSD'i hastalarının, bildirilen sayının çok daha üstünde olduğu düşünülmektedir. Kayıtlı hasta sayısının az olmasının en başlıca sebebi tarama testlerinin yapılamaması ve kesin tanı araçlarına az sayılı merkezlerin ulaşabilmesidir. Erken tanı komplikasyonların azalmasına ve ailelerin farkındalığını arttırarak, gelecek kuşakların korunmasına yardımcı olmaktadır. Bu sebeple tarama testleri ve kesin tanı sağlayan tekniklere ulaşım daha kolay ve pratik duruma getirilmesi gerekmektedir[210]. **Tablo 3**'de ERS (European Respiratory Society) PSD rehberinin tedavi önerileri gösterilmiştir[84].

Tablo 3. PSD rehberinin tedavi önerileri.

1. Fizyoterapi ve egzersiz ile hava yolu klirensi sağlanmalıdır.
2. İnfeksiyon kuşkusunda antibiyotik kullanmaktan kaçınmamalıdır.
3. Bazı hastalarda profilaktik oral antibiyotik ve nebulize antipsödomonal antibiyotik kullanmak gerekebilir.
4. Seçilmiş hastalarda rhDNase ve hipertonic salin kullanılabilir.
5. Astım eşlik etmiyorsa inhale bronkodilatör ya da steroid kullanılmamalıdır.
6. Kronik otit varlığında ventilasyon tüpü uygulamaktan kaçınmalıdır.
7. Pnömonokok ve influenza aşısı dahil aşı programı eksiksiz uygulanmalıdır.

2.5.1 Göğüs fizyoterapisi

Sadece PSD değil, neredeyse tüm kronik akciğer hastalıklarında sıklıkla kullanılan bir tedavi şeklidir. Küçük hava yollarındaki mukus tam tıkanıklık durumlarında atelettaziye, kısmi tıkanıklık durumlarında ise havalanma artışına yol açabilmektedir. Göğüs fizyoterapisi ile solunum yollarındaki mukusun temizlenmesi, akciğer enfeksiyonlarının önlenmesi, solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın yavaşlatılması ve hayat kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır. Göğüs fizyoterapisi için çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikler aşağıdakilerdir[211]:

- **Öksürme ve zorlu ekspirasyon**, göğüs fizyoterapisinin en önemli kısımlarından biridir[212-215]. Öksürük, küçük hava yollarındaki mukusun temizlenmesinde önemli rol almaktadır. Öksürük boyunca glottis açılmadan önceki pik intrapulmoner basınç 200 cmH₂O olmaktadır. Glottis açıldığında üst hava yollarında 6-20 L/sn hızında akım oluşmaktadır. Burundan nefes verildiğinde, intrapulmoner basınç öksürük esnasındaki basınçtan çok daha az olmaktadır[216]. Zorlu ekspirasyon tekniğinde nefes verme işleminin ortasında ve sonunda bir kaç ekspiratuvar efor uygulanmakta ve ardından solunuma serbest diafram hareketleriyle devam edilmektedir. Oluşan titreşim ile distal hava yollarındaki mukus temizlenmesi sağlanmaktadır.
- **Postural drenaj**. Fazla miktardaki, yapışkanlık özelliği az olan balgamin hava yollarından temizlenmesinde etkin olan bir yöntemdir[217]. Bu tekniğin zorlu ekspirasyon yapabilen, öksürebilen ancak egzersiz yapamayan hastalarda kullanımı iyi sonuçlar vermektedir. Farklı pozisyonlarda yapılabilen bu göğüs fizyoterapi yönteminin etkin bir şekilde uygulanabilmesi için özel yatak, masa gerekebilmektedir.

- **Göğüs perküsyonu.** Göğüsün farklı bölgelerine yapılan, ritmik el vurmalarından oluşan bir tekniktir. 3-6 Hz hızında, 10-20 dk'dan oluşan seanslar halinde yapılmaktadır. Mekanik titreşim, göğüs kompresyonu ve küçük öksürükler sayesinde silya aktivitesini tetikleyebilmektedir.
- **Pozitif ekspiratuvar basınç (PEP)** terapisi. Bu teknikte amaç solunum yollarındaki kollapsı, atelektazileri önlemek ve kollateral ventilasyonu arttırmaktır. Hasta PEP maskesi takarak, 10-20 cmH₂O civarındaki ekspiratuvar basınca karşı nefes alıp ve ardından zorlu nefes verince distaldeki mukus daha merkeze doğru iletilmektedir.
- **Otojenik drenaj.** Farklı akciğer volümlerinde yapılan, hastanın uyumunu gerektiren solunum egzersizidir.. Düşük akciğer volümlerinde yapıldığında, küçük hava yollarındaki mukusun atılımına yardımcı olurken, tidal volüm ve yüksek akciğer volümlerinde yapıldığında orta ve üst hava yollarındaki mukusun temizlemesine yardımcı olmaktadır. Bu teknik için hastanın uyumu önemlidir. Bundan dolayı az yaşlı çocuklarda ve mental retarde hastalarda yapılması mümkün olmamaktadır[218].
- **Flutter.** Hasta ağızlık, koni şeklinde plastik hazne ve çelik toptan oluşan bir alete karşı nefes verme işlemini yapmaktadır. Nefes verme sırasında topun ağırlığı nedeniyle aralıklı salınımlar oluşmakta, bu yolla hem mukus temizlenmesinde hem de FVC'de artış sağlanmaktadır.
- **Yüksek frekanslı göğüs duvarı kompresyonu.** Göğüs çevresine sarılan bir manşon yardımıyla göğüs duvarına dışarıdan basınç uygulanmakta ve hasta bu basınca karşı nefes alıp vermektedir. Bu yöntemle kalın, yapışkan mukusun atılması hedeflenmektedir. Mental retarde hastalarda iyi bir seçenek olabilmektedir[219].
- **Noninvaziv mekanik ventilasyon.** Maske kullanılarak üst hava yollarından yapılan ventilasyon desteğidir. Özellikle hava yolu göğüs fizyoterapisi sırasında nefes darlığı olan ve transplantasyon bekleyen hastalarda kullanılabilmektedir[220].
- **Egzersiz.** Koşma, bisiklet sürme gibi düzenli egzersiz programlarıyla, hastaların balgam çıkarmasının artması sağlanmakta. Aynı zamanda hastalar kendilerini daha iyi hissetmektedirler.

Her hasta için en uygun olan ve en iyi sonuç veren yöntem seçilmelidir. Aynı hastaya birkaç yöntem uygulanabilmektedir. Göğüs fizyoterapisi bazı istenmeyen sonuçlara da neden olabilmektedir. Bunlar; hipoksemi, oksijen tüketiminin artması, gastroözofageal reflü, kafa içi basıncının artması, pretermelerde intrakranial kanama, kaburga kırıkları, pnömotoraks gibi komplikasyonlardır. Bu durumlar özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda daha sık

görülmektedir. Ayrıca göğüs fizyoterapisi göğüs duvarı travması, spinal kord hasarı ve hemoptizisi olan hastalara uygulanmamalıdır.

2.5.2 Antibiyoterapi

Öksürük, balgam gibi solunum yolu yakınmalarının varlığında, klinik olarak kötüleşme halinde ve solunum fonksiyon testlerindeki değerlerde azalma olduğunda, tercihen solunum yoluna ait kültür sonucuna göre yüksek doz antibiyotik başlanması önerilmektedir. Akut otitis medya, tekrarlayan akut ve kronik sinüzitlerde de antibiyotik tedavisi verilmektedir. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile ilgili öneride bulunmak için herhangi bir kanıt bulunmamakla birlikte, bazı merkezlerde kullanılmaktadır. Yine de tekrarlayan oral antibiyotik kullanımı ihtiyacı olan hastalarda, profilaktik antibiyotik kullanımı düşünülebilmektedir. PSD hastalarında intravenöz antibiyotik kullanımıyla ilgili yeterli veri olmamakla beraber persistan solunum yolu şikayetleri olan ve oral antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastalarda intravenöz tedavi verilebilmektedir. Eğer kültürde *P. aeruginosa* saptanırsa bu mikroorganizma ile kronik enfeksiyonu önlemek için kistik fibrozis hastalarında uygulanan eradikasyon rejimine benzer şekilde uzun dönem nebülize anti-psödomonal antibiyotikler kullanılabilmektedir. Ancak etkinliği hakkında henüz kesin kanıt bulunmamaktadır[221-223]. Mucus tıkaçlarına bağlı gelişen atelettazileri, enflamasyonları ve sonuç olarak kronik değişiklikleri önlemek ve düzeltmek amaçlı, 6 aylık azitromisin profilaksisi sonrası alevlenme sayılarında azalma görülmüştür[224].

2.5.3 Diğer inhale tedaviler

PSD'de düzenli bronkodilatör kullanımının solunum fonksiyonlarına olumlu veya olumsuz etkisi gösterilememiştir[225]. Bundan dolayı hastanın eşlik eden astım veya başka bir bronkoobstrüktif hastalığı yoksa inhale bronkodilatörler önerilmemektedir. Balgam çıkartmayı kolaylaştırmak için bu hastalarda aerosol olarak rekombinant human DNase (Pulmozyme®) kullanımının etkinliği kanıtlanmamıştır[84]. Bazı hastalarda ise solunum yollarıyla ilgili semptomları düzelttiği bildirilmiştir[226, 227]. İn hale normal veya hipertonic salin kullanımının faydası ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır[84]. N-asetilsisteinin faydası bulunamamıştır[228]. Kronik nazal konjesyonda ve rekürren sinüzitte intranazal tuzlu

su kullanımı önerilmektedir[99]. İn hale steroidler ile ilgili ise yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sonuç olarak inhale tedavilere hasta bazında karar verilmektedir[229].

2.5.4 Cerrahi yaklaşımlar

Nazal polipektomi ve sinüs drenajı, antibiyotik tedavisine dirençli sinüzit vakalarında semptomları önlemede kısa dönemde etkili olmaktadır. Ancak uzun dönem etkisi tartışmalıdır. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen tekrarlayan sinüzitlerde endoskopik sinüs cerrahisi gerekebilmektedir[230-232]. Tekrarlayan ve kronik orta kulak efüzyonuna timpanostomi ile ventilasyon tüpü konulması, kolesteatom, timpanik membranın kronik perforasyonu gibi kronik sekel risklerin artması nedeniyle tartışmalıdır[233-235]. Diğer taraftan tüp uygulaması sonrasında da persistan otorenin devam etmesi nedeniyle Avrupa'daki bazı merkezler tüp konulmasını önermemektedir[84]. Ancak cerrahi girişimin işitme üzerine faydalı olabileceği düşünülmektedir[236]. Lobektomi lokalize bronşiektazi veya dirençli atelettazisi olanlarda önerilmektedir. Son dönem akciğer hastalığında hem canlı[237] hem kadavradan akciğer transplantasyonu önerilmektedir[100, 238, 239].

2.5.5 Koruyucu yaklaşımlar

Ailelerin ve hastaların hastalık ve tedaviler hakkında bilgilendirilmesi, hava kirliliğinden korunmak, aktif ve pasif sigara içilmesinin önlenmesi, solunum yolu patojenlerine maruziyetin karşısı alınması, öksürüğü baskılayan ilaçların kullanılmaması, yıllık grip aşılarının, *H. influenzae* Tip B, pnömokokkal polisakkarit aşısının ve çocukluk çağı rutin aşılarının yapılması önerilmektedir.

2.6 İZLEM

Yapılan düzenli kontrollerle PSD hastalarının klinik durumunu, büyümesini, solunum fonksiyonlarını, oksijen satürasyonlarını, işitmelerini takip etmek, balgam kültürlerini almak, şikayetlerinin olması durumunda akciğer grafilerinin çekilmesi çok önemlidir. Kontrollere çağırılma sıklığını hastanın yaşı, klinik durumu, hastaneye ulaşımı gibi birçok faktörler belirlemektedir. İzlem sadece çocuk göğüs hastalıkları tarafından değil, aktif şekilde kulak

burun boğaz, çocuk sağlığı ve hastalıkları, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve saire bölümler tarafından aktif irtibat halinde yapılması gerekmektedir.

2.7 PROGNOZ

Şu ana kadar silya disfonksiyonunu düzeltecek herhangi bir kesin tedavi bulunmamakla birlikte, etkin ve yoğun tedavilerin yıllar boyunca solunum fonksiyonlarının stabil kalmasını sağladığı gösterilmiştir[240, 241]. Günümüzde destekleyici tedaviler ile PSD'li hastalar erişkin yaşa kadar yaşayabilmektedirler. Bu nedenle çocuk ve erişkin servisleri arasındaki iletişim geçiş döneminde büyük önem taşımaktadır. Son dönemlerde bazı hastalarda gen tedavileri çalışmaları başlatılmıştır(Örneğin: DNAH11 mutasyonu taşıyan hastalarda gen tedavisi sonrası silya hareketlerinde %30 kadar artış gösterilmiştir[242]).

2.8 AYIRICI TANI

Klinik, radyolojik bulgularla ayırıcı tanıda kistik fibrozis, immün yetmezlik, yutma disfonksiyonu, astım akılda tutulması gereken hastalıklardır.

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmamıza, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinden 2018 – 2020 yılları arasında, takipli Situs İnversus Totalisi olan Primer Siliyer Diskinezi tanılı 1-22 yaş arasındaki 48 hasta alınmıştır. Hastaların:

- Demografik özellikleri
- Özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri
- Fizik muayene bulguları
- Mikrobiyolojik bulguları
- Radyolojik bulguları
- Kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiyografi bulguları
- Kulak burun boğaz değerlendirmeleri
- Büyüme ve gelişme bulguları
- Solunum fonksiyon testleri
- Genetik test sonuçları kaydedilmiştir

Hastalara PSD tanısı, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene, KBB muayenesi, laboratuvar, radyolojik bulgular ve genetik sonuçlarına göre konmuştur. Hastaların %56'da genetik pozitifliği, %71'de PİCADAR skoru >10, %29'da 6-9, %50'de ABD skortlama sistemine göre 4, %44'de 3 ve %6'da 2 puan olarak saptandı.

Etik kurul onayı

Çalışmamıza hastanemizin etik kurulu tarafından 24.06.2021 tarihinde,

E-54022451-050.05.04-21194 sayılı, 2021/188 karar numarası ile onay verilmiştir.

Verilerin toplanması

Olguların hepsinde SİT mevcut olup klinik, radyolojik ve/veya genetik PSD tanısı vardır. Hastalarda son 2 yılda yapılmış olan Toraks BT, herhangi bir dönemde yapılmış batın USG ve Ekokardiyografi, KBB muayenesi, Nazofarengial Aspirat (NFA) ya da balgam kültür sonuçları, özgeçmiş, soygeçmiş bilgileri, uzun süre kullandığı veya kullanmakta olduğu

ilaçlar, son bir yılda yapılmış SFT, güncel vücut kitle indeksi, genetik test sonuçları, radyolojik bulguları ve çocuk göğüs uzmanı tarafından yapılmış muayene bilgileri toplanarak, demografik, fenotipik, genotipik özellikleri araştırılmıştır.

İstatistiksel yöntem ve analiz

Verilerin analizinde SPSS 27.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans ve oran değerleri kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı.

Genetik sonucu pozitif saptanan hastalarla negatif saptananlar arasında demografik, fenotipik karşılaştırma yapıldı. En sık saptanan DNAH5 mutasyonu olan hastalarla diğer mutasyon taşıyan hastalar arasında demografik ve fenotipik karşılaştırma yapıldı.

4. BULGULAR

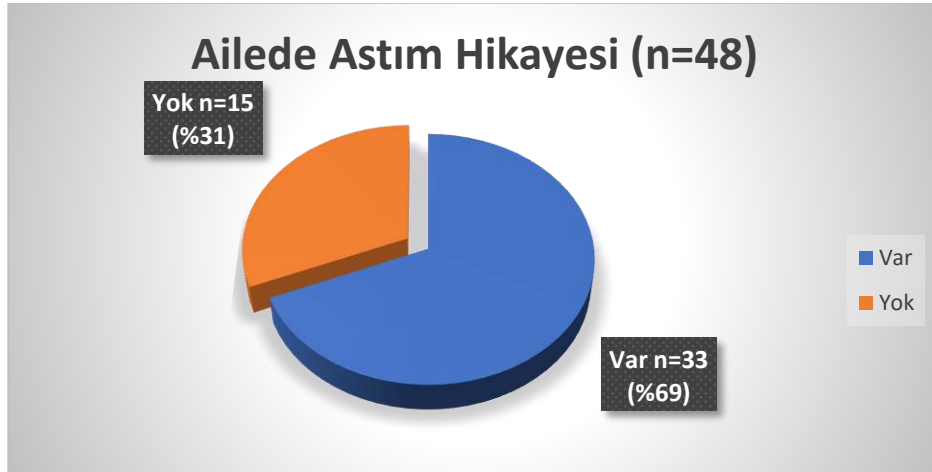
Çalışmaya, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinden 2018 – 2020 yılları arasında, takipli SİT'i olan PSD tanılı 1-22 yaş arasındaki 48 hasta alınmıştır.

Hastaların 22(%46)'si kız, 26(%54)'sı erkek, ortalama yaş 11,6 ve ortanca yaş 13 olarak saptandı (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hastaların demografik bilgileri

Yaş	Ortalama	11,6
	Ortanca	13
Cinsiyet	Kız	22(%46)
	Erkek	26(%54)

Çalışmaya alınan 48 hastanın soygeçmişine bakınca 43(%90)'ünde akraba evliliği, ve 33(%69)'ünde ailede astım hikayesi olduğu öğrenildi (**Şekil 11 ve 12**).



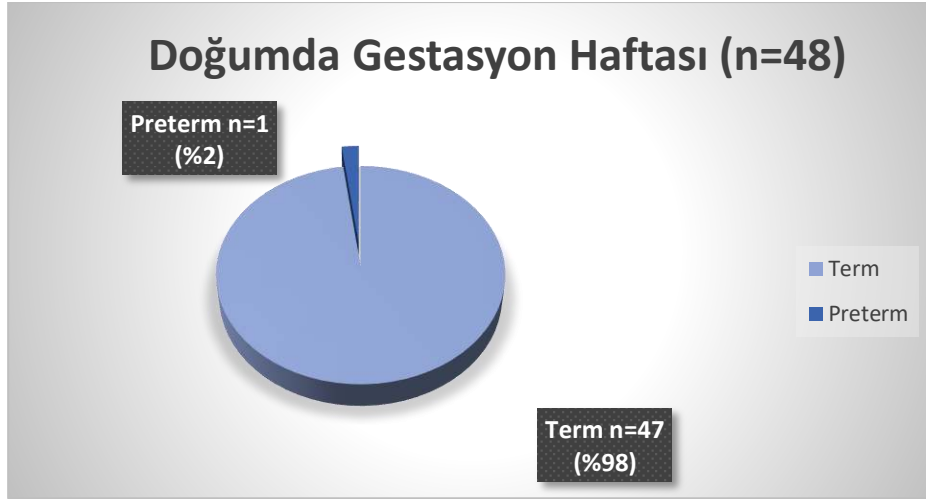
Şekil 11. Ailede astım hikayesi



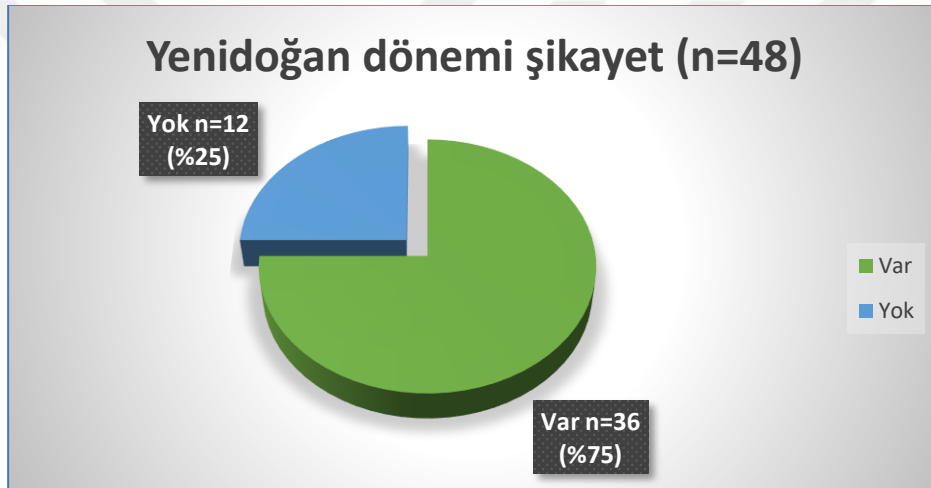
Şekil 12. Akraba evliliği

Hastaların özgeçmiş bilgilerinde 1 hasta dışında diğer 47(%98)'sinin term doğduğu öğrenildi (**Şekil 13**). 36(%75) hastanın yenidoğan döneminden itibaren solunum sıkıntısı şikayetleri olduğu belirlendi (**Şekil 14**). Bunlardan 30(%62)'u yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmış (**Şekil 15**). Hastaların 29(%60)'ı sonraki dönemlerde en az 2 kez alt solunum yolları hastalıkları nedeniyle servise yatırılmış (**Şekil 16**). Hastaların 5(%10)'de kardiyak sorunlar görülmüştür (**Şekil 17**). Bunlar mitral yetmezlik, trikuspit yetmezliği ve kalp yetmezliğidir. 3 hasta kardiyak nedenlerden ameliyat öyküsü mevcuttur: Büyük Arter Transpozisyonu (BAT) ve 2 hastada Atriyal Septal Defekt (ASD) kapatma ameliyatları gerçekleştirilmiştir. Hastaların 18(%37)'den horlama hikayesi alındı (**Şekil 18**). 26(%56) hastaya tanısal ve tedavi amaçlı bronkoskopi yapılmıştır (**Şekil 19**).

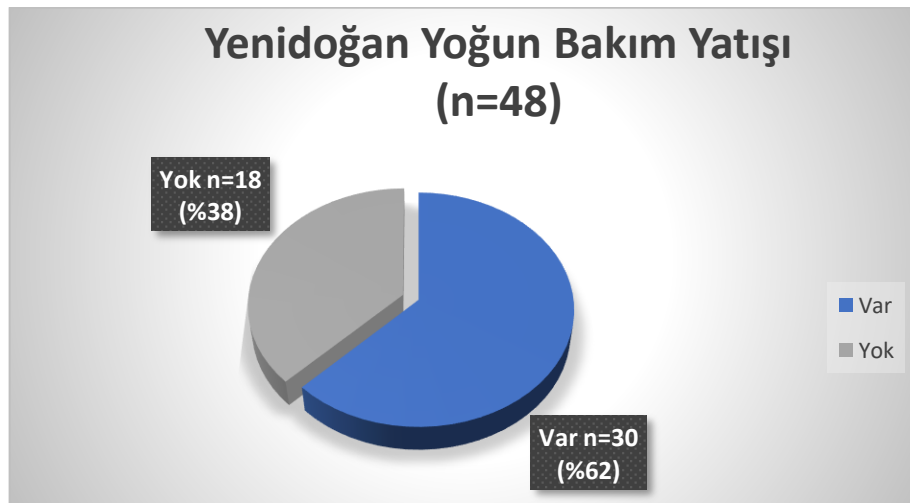
Hastaların 20(%42)'sine 7 farklı nedenlerden 29 ameliyat yapılmıştır. 12(%41) hastada tubulasyon, 11(%38) hastada adenoid veya tonsilektomi, 2(%7) hastada ASD kapatma ve daha 4 hastada sırasıyla BAT nedeniyle, göğüs duvarı deformitesi nedeniyle, kolesistektomi ve inguinal herni sebepleriyle ameliyatlar gerçekleştirilmiştir (**Şekil 20 ve 21**).



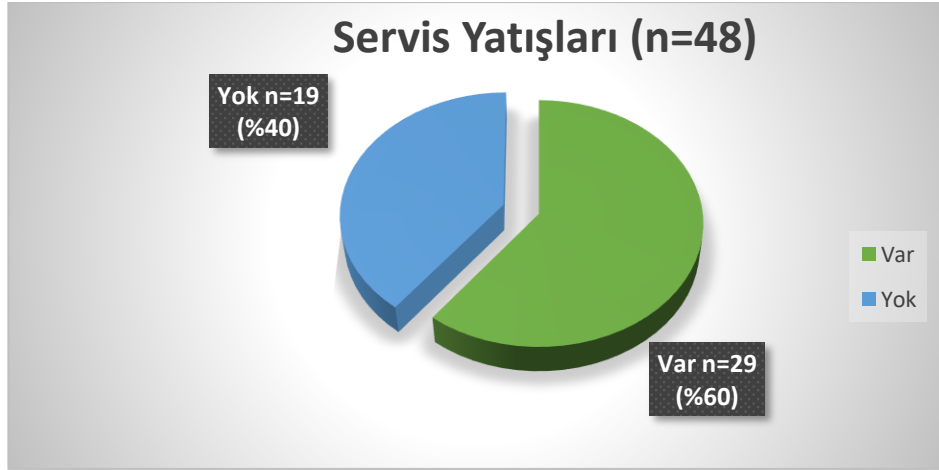
Şekil 13. Hastaların doğumda gestasyon haftası



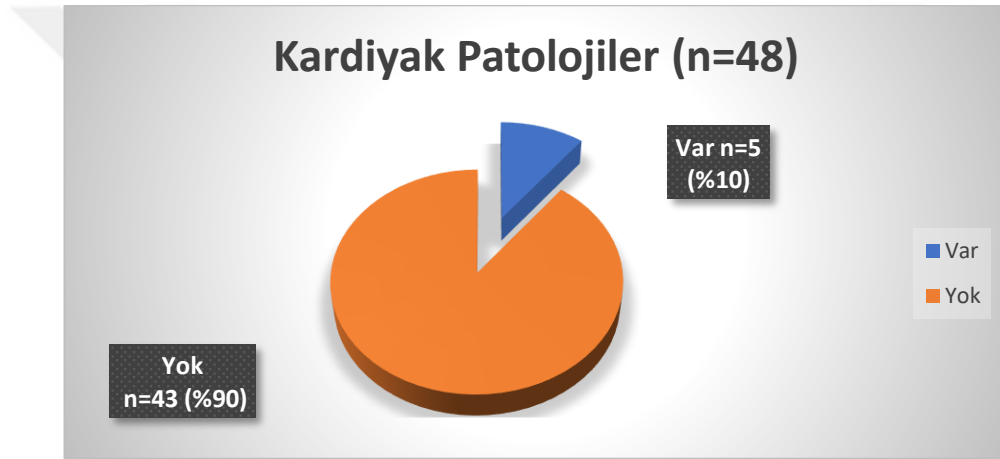
Şekil 14. Yenidoğan dönemi solunum sıkıntısı şikayetleri



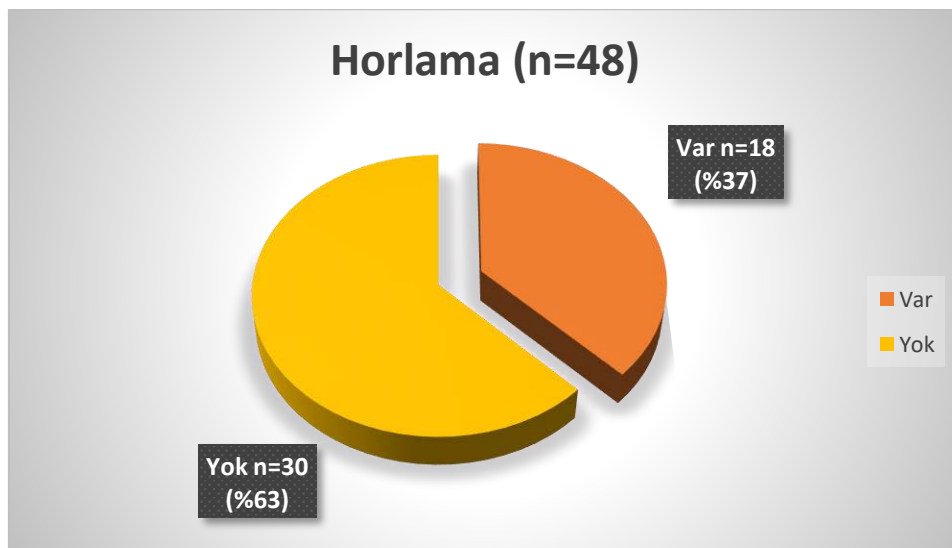
Şekil 15. Yenidoğan yoğun bakım yatışları



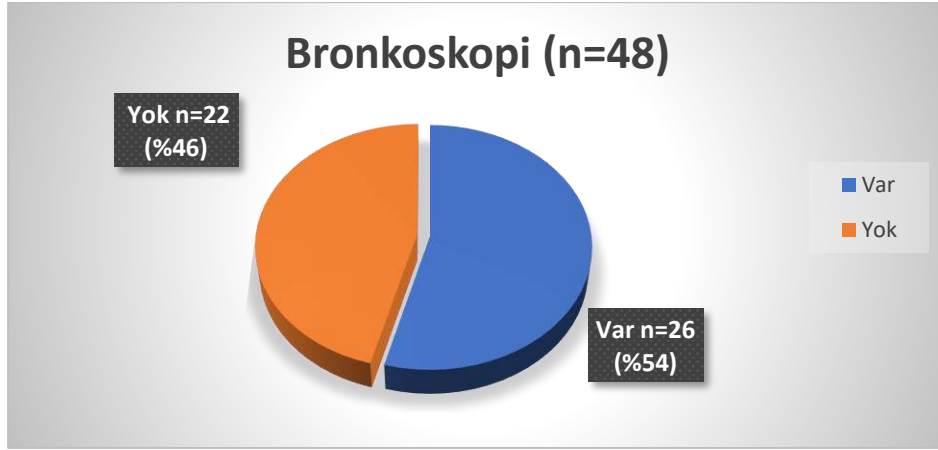
Şekil 16. Servis yatışları



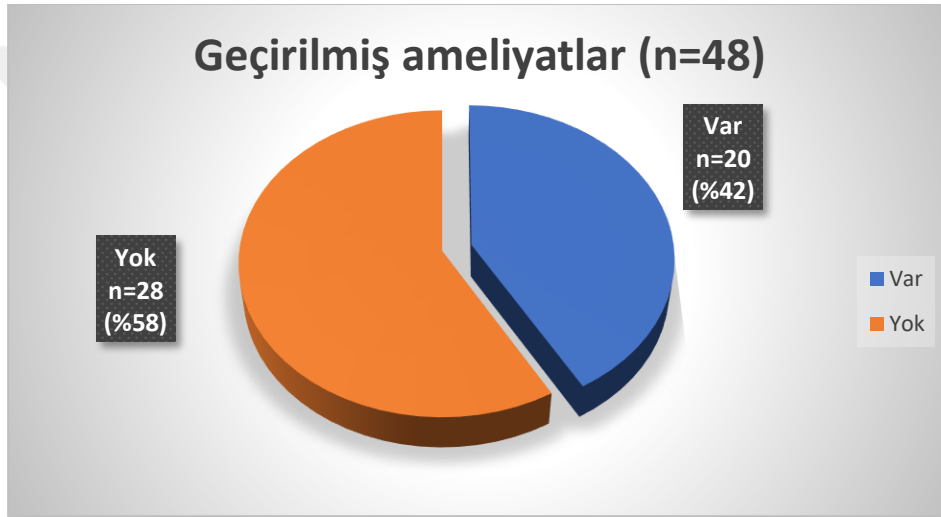
Şekil 17. Kardiyak patolojiler



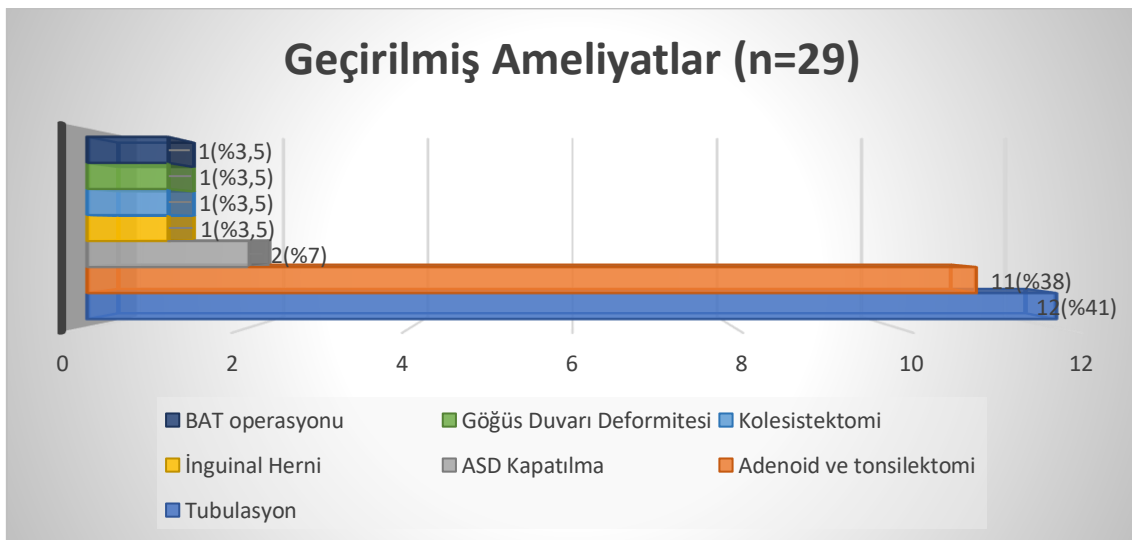
Şekil 18. Horlama şikayeti



Şekil 19. Bronkospi hikayesi

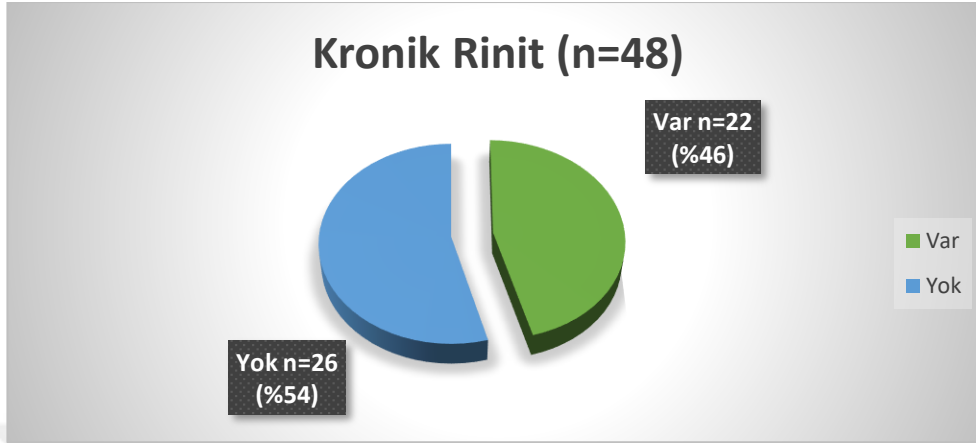


Şekil 20. Geçirilmiş ameliyatlar



Şekil 21. Geçirilmiş ameliyatlar çizelgesi

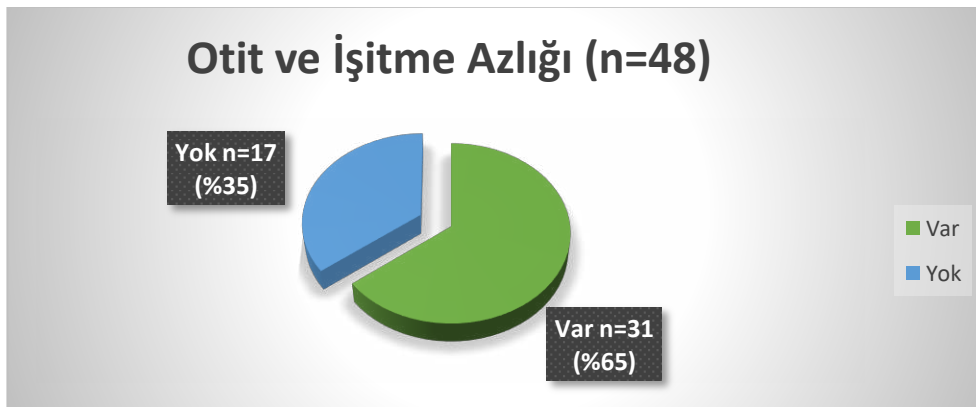
Hastaların fizik muayenelerinde 22(%46) kişide kronik rinit görüldü (**Şekil 22**). 37(%77) hastada kronik sinüzit saptandı (**Şekil 23**). 31(%65) hastada otit ve işitme azlığı tespit edildi (**Şekil 24**).



Şekil 22. Kronik rinit

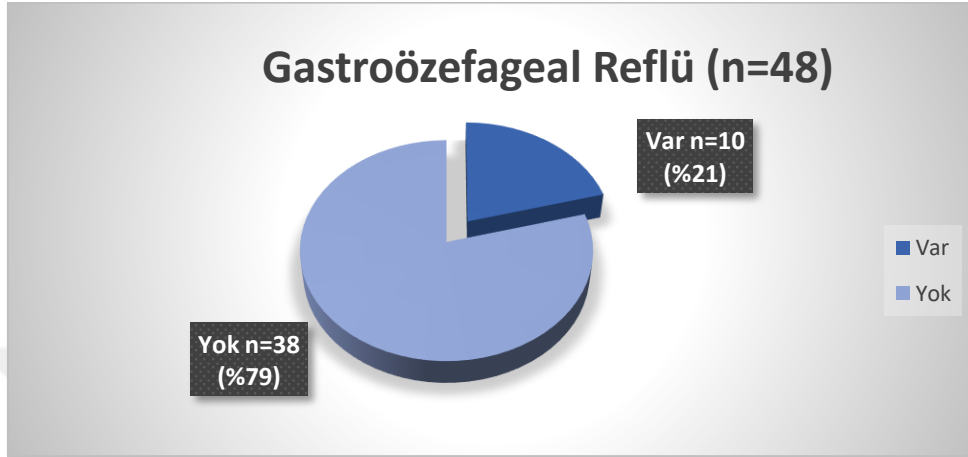


Şekil 23. Kronik sinüzit

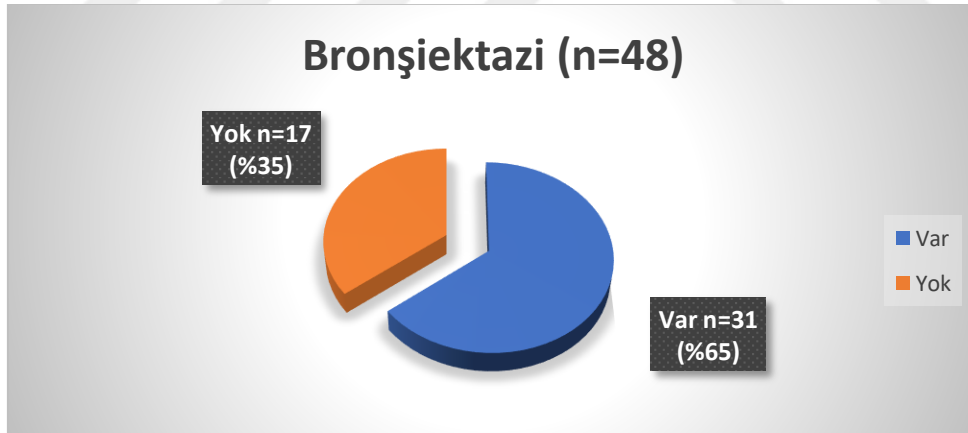


Şekil 24. Otit ve işitme azlığı

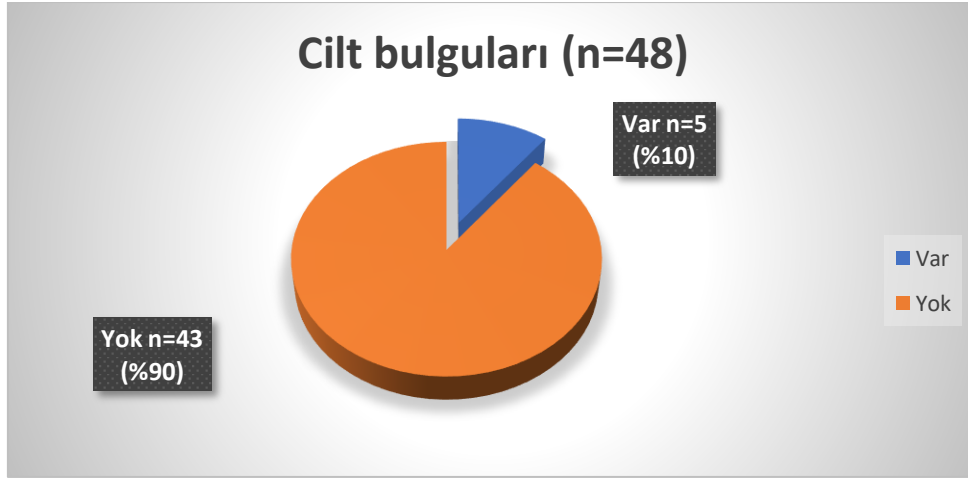
Hastaların 10(%21)'da gastroözefageal reflü saptandı (**Şekil 25**). 31(%65) hastada bronşiektazi görüldü (**şekil 26**). 5(%10) hastada egzema, atopi, kaşıntı gibi cilt bulguları tespit edildi (**Şekil 27**).



Şekil 25. Gastroözefageal reflü

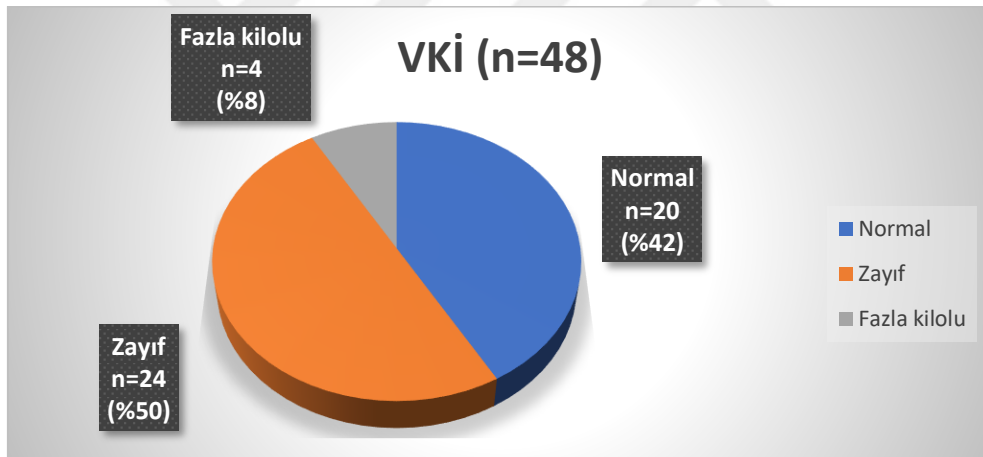


Şekil 26. Bronşiektazi



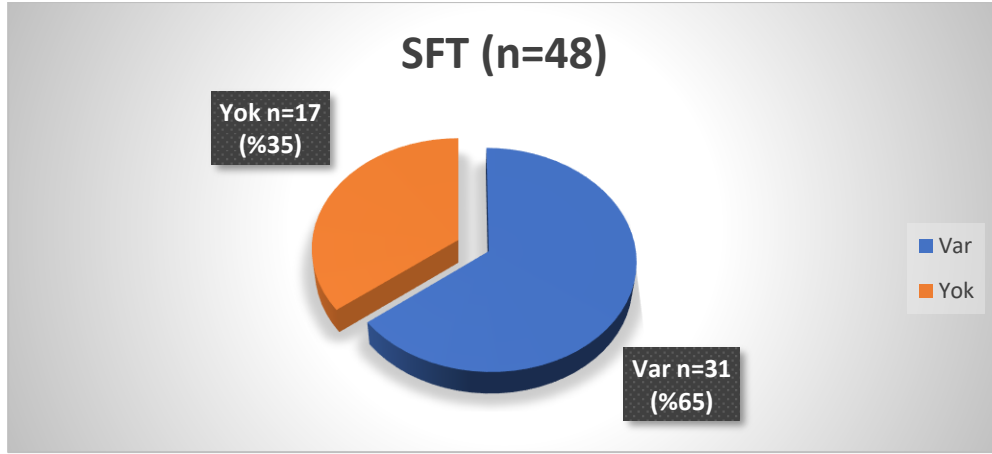
Şekil 27. Cilt bulguları

Hastaların 24(%50)'ü vücut kitle indeksine (VKİ) göre zayıf, 20(%42) hasta normal ve 4(%8) hasta fazla kilolu olarak saptandı (Şekil 28).

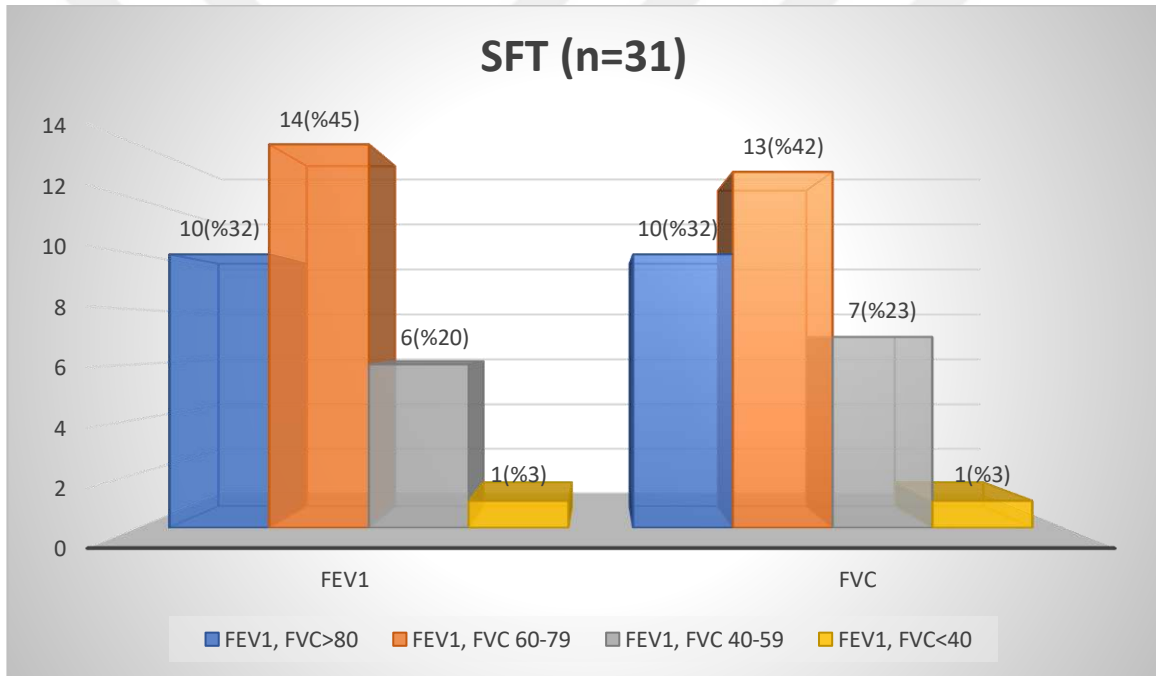


Şekil 28. VKİ dağılımı

Hastaların 17'ne yaşından dolayı SFT yapılamadı. SFT yapılan 31 hastanın 10(%32)'da FEV1 değerleri >80, 14(%45) hastada 60-79, 6(%20) hastada 40-59 ve 1(%3) hastada <40 olarak görüldü. FVC değeri 10 hastada >80, 13(%42) hastada 60-79, 7(%23) hastada 40-59 ve 1(%3) hastada <40 saptandı (Şekil 29 ve 30).

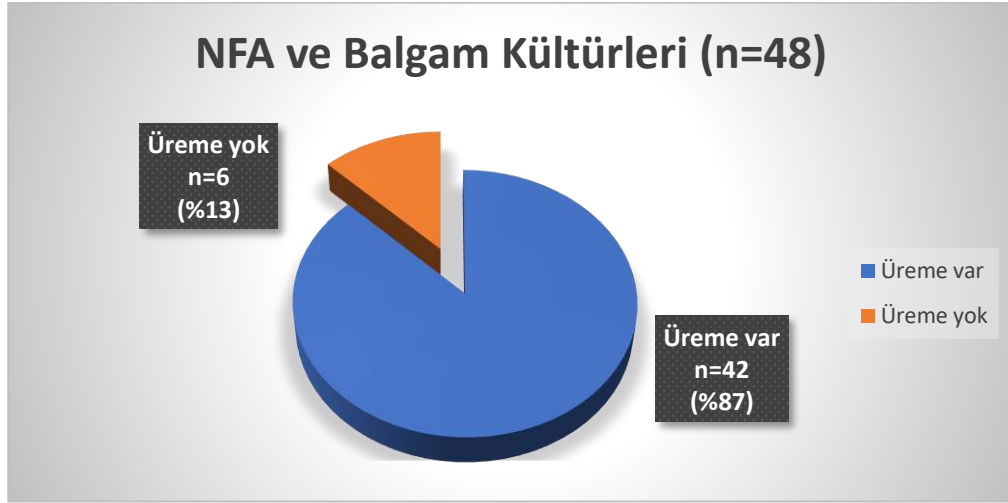


Şekil 29. SFT

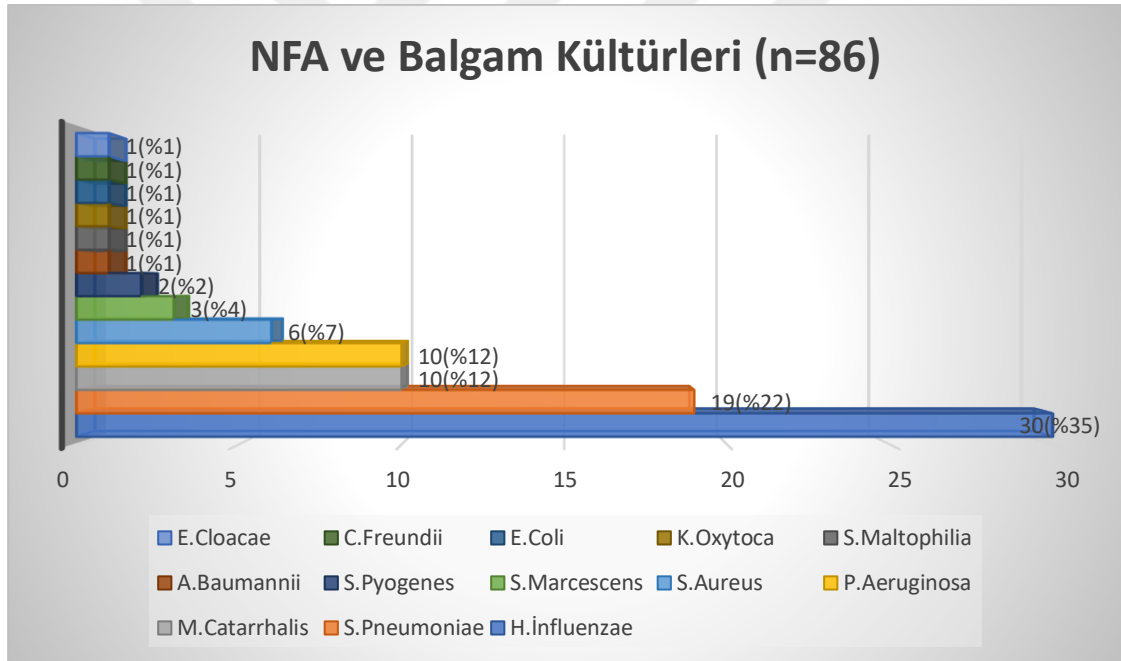


Şekil 30. SFT. FEV1 ve FVC dağılımı

Tüm hastaların NFA veya balgam kültürleri sonuçları incelendi. 6(%13) hastada patolojik üreme saptanmadı. Diğer 42(%87) hastada 13 farklı etken olarak 86 üreme görüldü. 30(%35) hastada *H. İnfluenzae*, 19(%22) hastada *S. Pneumoniae*, 10(%12) hastada *M. Catarrhalis*, 10(%12) hastada *P. Aeruginosa*, 6(%7) hastada *S. Aureus*, 3(%4) hastada *S. Marcescens*, 2(%2) hastada *S. Pyogenes* ve daha 6 hastada sırasıyla *A. Baumannii*, *E. Coli*, *S. Maltophilia*, *K. Oxytoca*, *C. Freundii*, *E. Cloacae* saptandı (Şekil 31 ve 32).

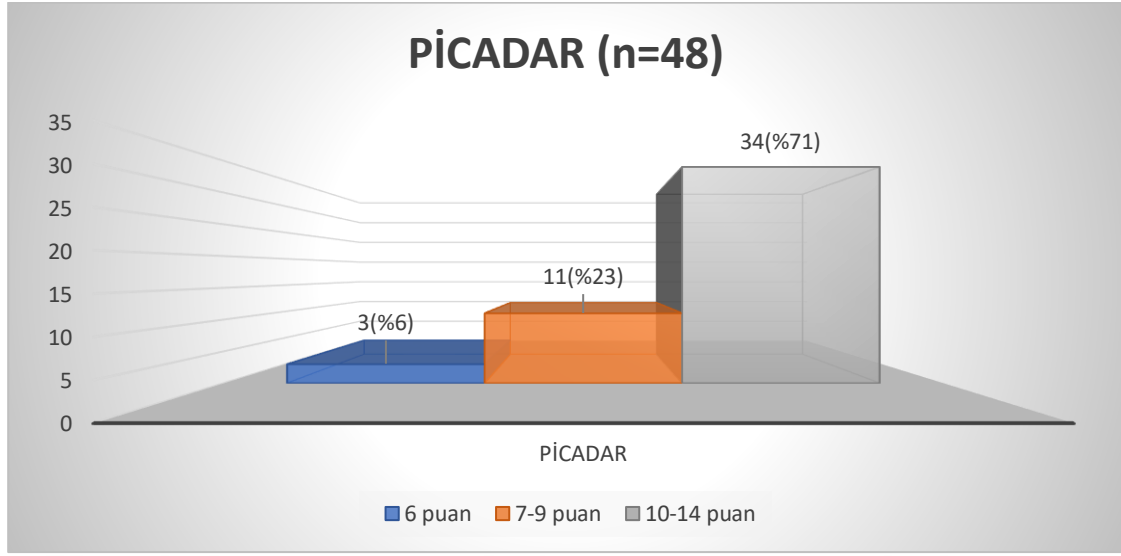


Şekil 31. NFA ve balgam kültürleri

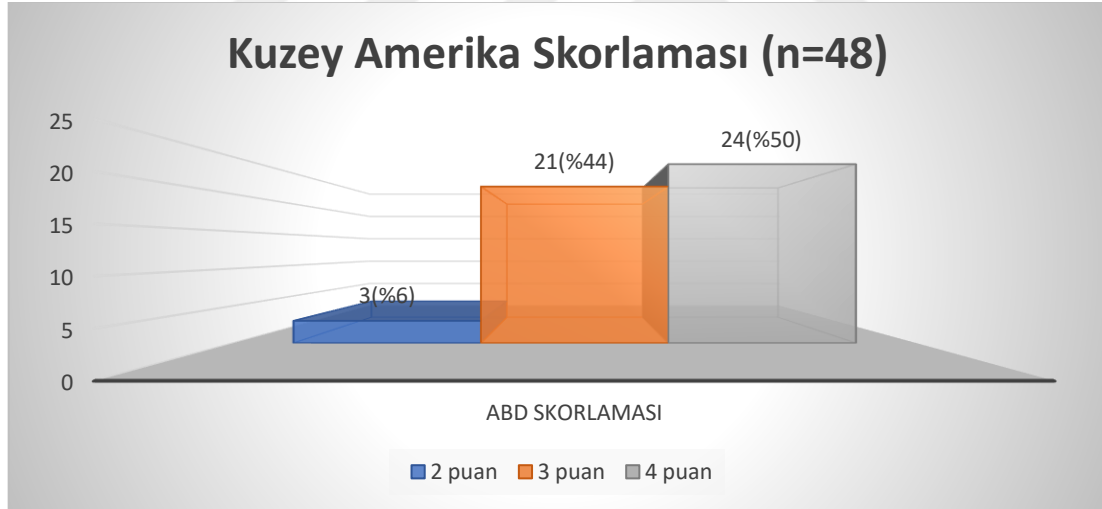


Şekil 32. NFA ve balgam kültürleri. Etkene göre dağılım

Çalışmaya alınan hastalara tanısal amaçlı PİCADAR skorlaması yapıldı. 34(%71) hastada bu skor 10 üzerinde, 11(%23)'de 7-9 ve 3(%6)'de 6 olarak saptandı (**Şekil 33**). Bir diğer Kuzey Amerika skorlamasına göre hastaların 24(%50)'ü maksimal 4 puan, 21(%44)'i 3 puan ve 3(%6)'ü 2 puan almış oldu (**Şekil 34**).



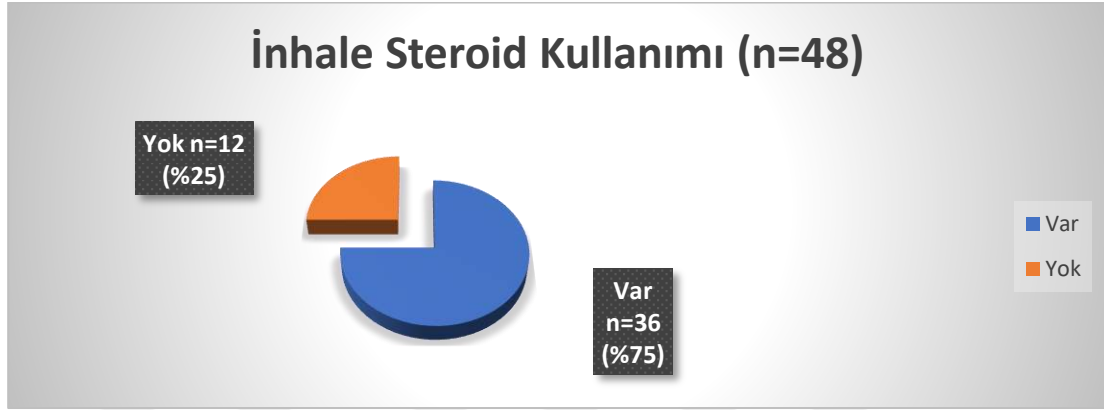
Şekil 33. PİCADAR skarlama sonuçları



Şekil 34. Kuzey Amerika skarlama sonuçları

Çalışmaya alınmış 48 hastanın 17'sinin farklı nedenlerden dolayı göğüs bilgisayarlı tomografi çekilemedi veya sonuçlarına ulaşamadı. Geriye kalan 31 hastanın son 2 yılda çekilmiş olan BT sonuçlarına göre Modifiye Bhalla Skarlaması yapıldı[243]. 11 radyolojik bulgu üzerinden yapılan bu skarlama 1-10 hafif, 11-21 orta ve 22-31 ağır olarak kabul edilmektedir. 12 hastada bu skor hafif, 18 hastada orta ve 1 hastada ağır olarak saptandı (**Tablo 6**). Hastalarda aktif infiltrasyon dağılımı **tablo 5**'de verilmiştir.

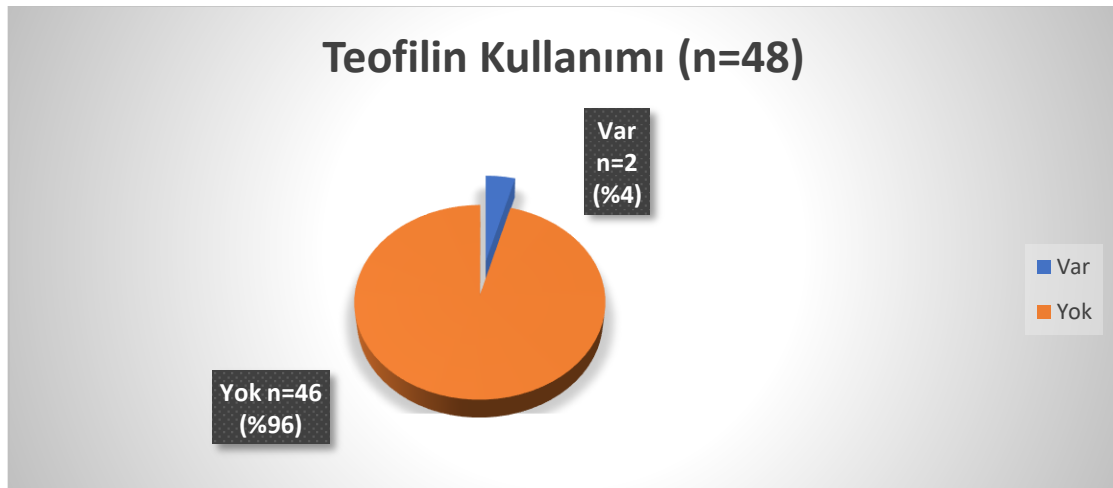
Hastaların 36(%75)'sının inhale steroid, 2(%4)'sinin teofillin, 26(%54)'sının β 2 agonist, 20(%42)'sinin nazal streoid, 7(%15)'sinin bitkisel ilaçlar ve 31(%65)'inin 6 aylık süreyle azitromisin kullandığı öğrenildi (Şekil 35, 36, 37, 38, 39, 40).



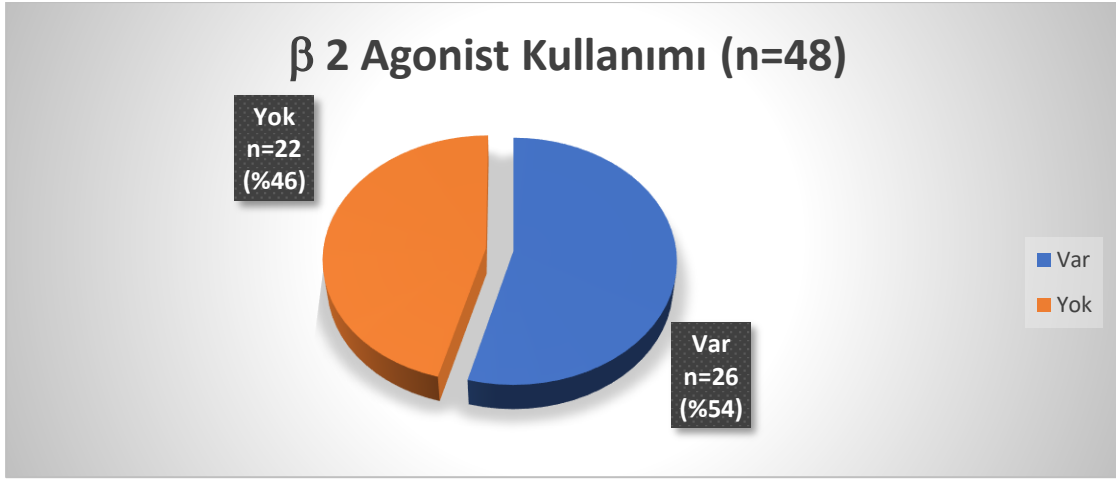
Şekil 35. İnhale steroid kullanımı

Tablo 5. Aktif infiltrasyon dağılımı

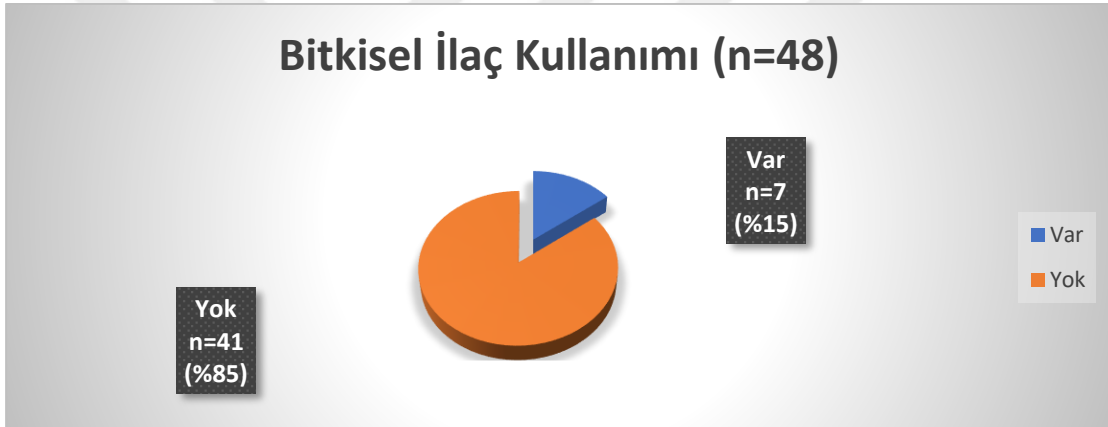
Sağ üst lob	Sağ alt lob	Sol üst lob	Sol orta lob	Sol alt lob	Subsegmenter	Yok
7	10	7	13	17	1	9



Şekil 36. Teofillin kullanım



Şekil 37. β 2 agonist kullanımı

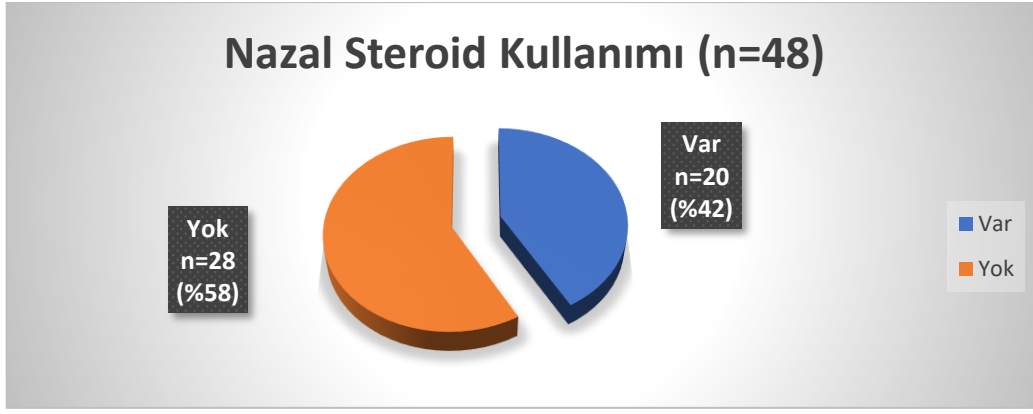


Şekil 38. Bitkisel ilaç kullanımı

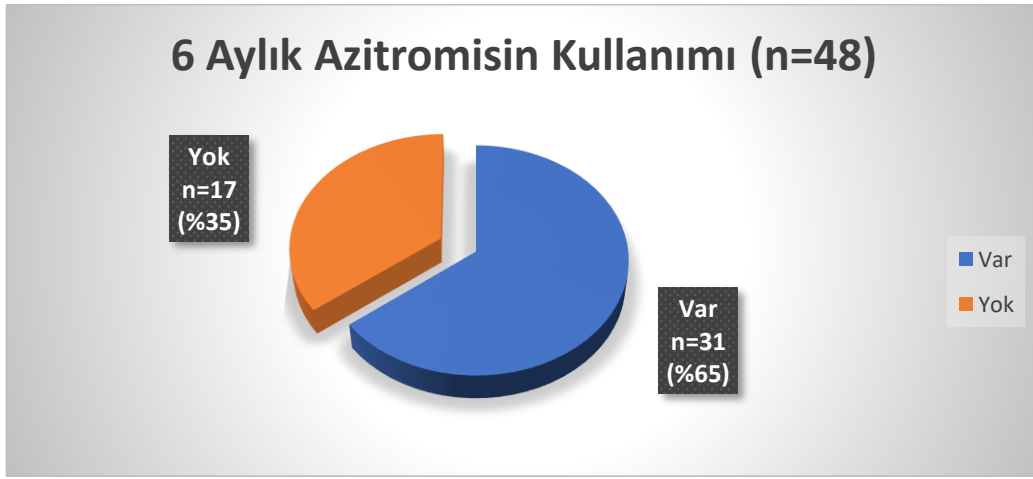
Tablo 6. Modifiye Bhalla Skorlaması

Hasta No	C	BŞ	PBK	BD	MTD	SB	BBTB	BS	AMF	HH	MP	KON/AT	Skor
1	E	1	1	2	1	0	3	0	0	0	0	2	10
2	E	2	1	3	1	0	2	0	0	0	0	2	11
3	K	1	1	2	1	0	2	0	1	0	0	2	10
4	K	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	2	20
5	E	2	2	3	1	0	3	0	0	0	0	2	13
6	K	2	2	3	3	0	3	0	0	0	0	1	14
7	E	3	3	3	3	1	3	0	2	1	0	1	20
8	E	2	2	3	3	0	3	0	0	0	0	2	15
9	K	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
10	K	3	2	3	2	0	3	0	2	1	1	2	19
11	E	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	4
12	E	1	1	1	3	0	1	0	0	0	0	1	8
13	E	2	2	2	2	0	3	0	0	0	0	0	11
14	E	1	1	2	1	0	3	0	0	1	0	2	10
15	E	2	1	3	1	0	3	0	1	1	0	1	13
16	E	2	3	3	3	0	3	0	1	1	0	2	18
17	K	2	2	3	3	1	3	0	2	0	0	2	16
18	K	2	2	3	3	1	3	0	1	1	0	2	18
19	K	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	2	7
20	E	1	1	1	0	0	2	0	0	0	1	2	8
21	E	2	1	2	1	0	3	0	1	2	1	1	16
22	K	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	6
23	E	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	2	6
24	K	2	1	3	3	0	3	0	1	2	0	1	16
25	E	2	2	2	3	0	1	0	0	1	1	2	14
26	K	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
27	K	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	2	8
28	K	2	2	1	0	1	3	0	1	0	0	2	12
29	E	3	3	3	1	1	3	0	1	0	0	1	16
30	K	3	2	3	3	1	3	0	2	3	0	2	22
31	E	2	1	3	1	0	3	0	1	3	0	2	16

C: cinsiyet, **BŞ:** bronşiektazinin şiddeti, **PBK:** peribronşial kalınlaşma, **BD:** bronşiektazinin derecesi, **MTD:** mukus tıkanma derecesi, **SB:** saccular bronşiektazi, **BBT:** bronşial bölünme ve tutulum, **BS:** bül sayısı, **AMF:** amfizem, **HH:** hava hapsi, **MP:** mozaik perfüzyon, **KON/AT:** konsolidasyon/atelektazi.

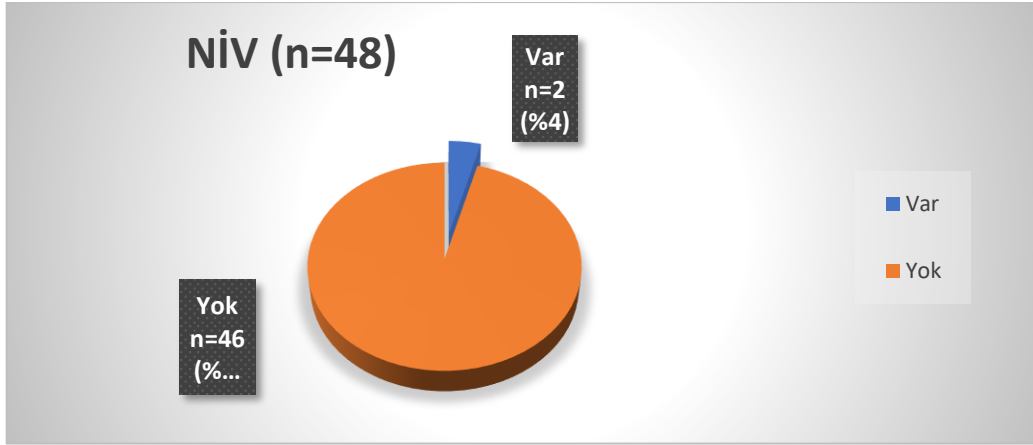


Şekil 39. Nazal steroid kullanımı



Şekil 40. Altı aylık azitromisin kullanımı

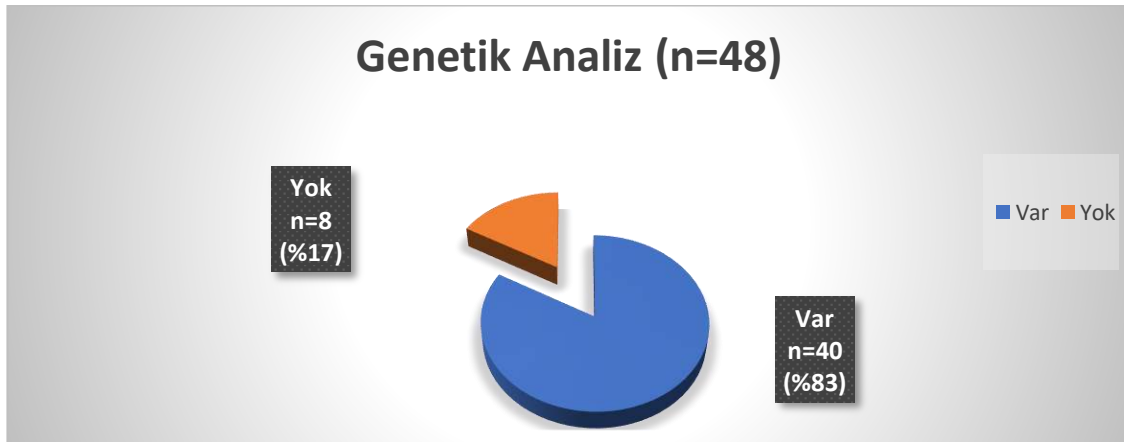
Sadece 2(%4) hastanın aktif non invazif ventilasyon (NİV) desteğine ihtiyacı olduğu tespit edildi. Daha 1 hasta 2 yıl önce yaklaşık 1 yıllık süre içinde kullanmış ve ardından SFT normale dönünce bırakmıştır (Şekil 41).



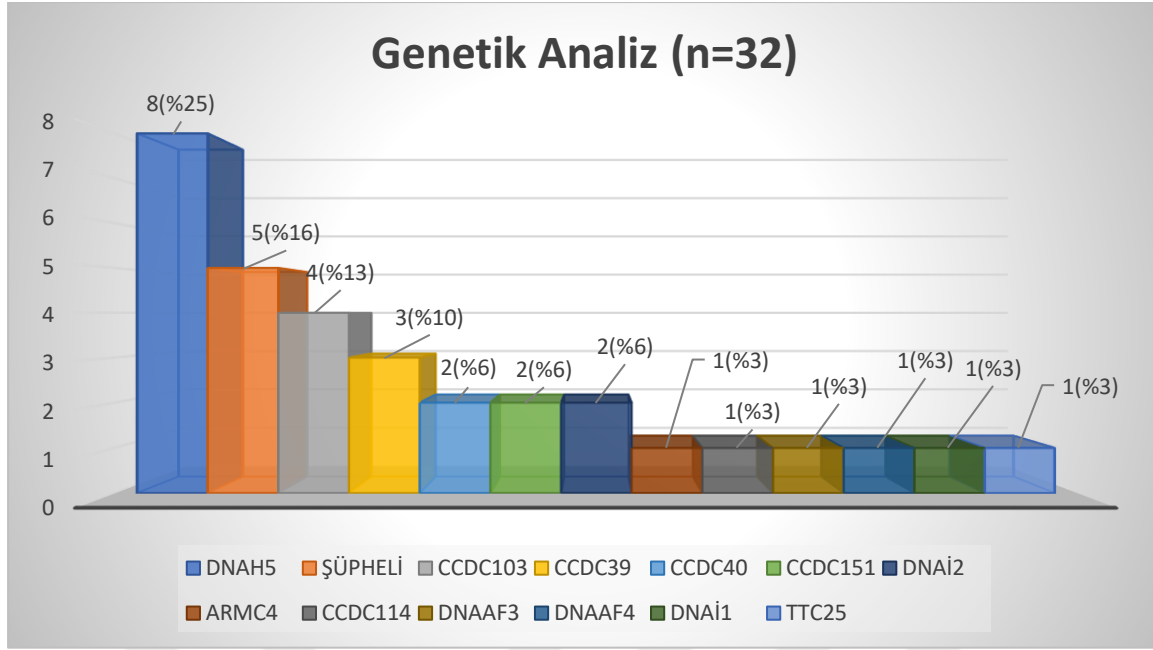
Şekil 41. NİV kullanımı

Çalışmaya dahil 48 hastanın 40(%83)'ına tüm ekzom dizileme genetik analizi yapılmıştır (**Şekil 42 ve 43, Tablo 6**). Hastaların 8'de mutasyon bulunmamıştır. 5 hastanın sonuçları şüpheli olduğundan tekrar araştırılması için tıbbi genetiğe yönlendirilmiş ve çalışmada verileri kullanılmamıştır. En sık saptanan mutasyon DNAH5 olup 8(%25) hastada görülmüştür.

Primer mutasyonlar dışında 9 hastada ek olarak başka hastalıklara yol açabilecek mutasyonlar saptanmıştır (**Tablo 7**). Bunlardan üçü anlamlı kabul edildi. DNAH5 mutasyonu taşıyan hastalardan birinde eş zamanlı homozigot Class 1 Herediter Hemokromatozise yol açabilecek HFE gen mutasyonu tespit edildi. Diğer bir DNAİ2 gen mutasyonu mevcut olan hastada homozigot Class 1 Fenilketonüriye sebep olabilecek PAH geninde mutasyon bulundu. Başka bir CCDC103 mutasyonu olan hastada, beraberinde homozigot Class 2 Kistik Fibrozise neden olabilecek CFTR geninde mutasyon saptandı. Ek mutasyonlar açısından hastalar uygun bölümlere yönlendirildi.



Şekil 42. Genetik analiz



Şekil 43. Genetik analiz. Genlere göre dağılım

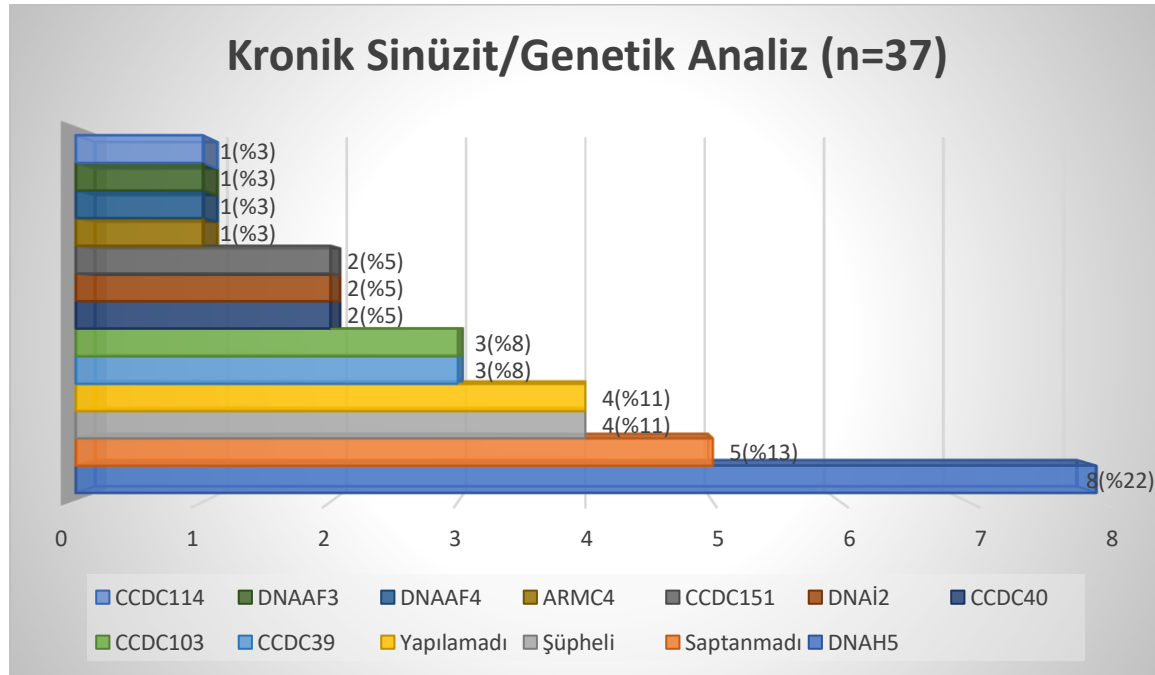
Tablo 6. Tüm ekzom dizileme genetik analiz sonuçları

Mutasyon	Hasta	Varyant	Kalıtım	Hastalık	Hasta sayı
DNAİ1	Homozigot	Class 3	OR	PSD Tip 1	1
DNAİ2	Homozigot	Class 1	OR	PSD Tip 9	2
CCDC39	Homozigot	Class 2	OR	PSD Tip 14	3
CCDC40	Homozigot	Class 1	OR	PSD Tip 15	1
	Homozigot	Class 2			1
DNAH5	Homozigot	Class 1	OR	PSD Tip 3	4
		Class 2			4
DNAAF4	Homozigot	Class 1	OR	PSD Tip 25	1
DNAAF3	Homozigot	Class 2	OR	PSD Tip 2	1
CCDC151	Homozigot	Class 2	OR	PSD Tip 30	2
CCDC103	Homozigot	Class 1	OR	PSD Tip 17	4
CCDC114	Homozigot	Class 1	OR	PSD Tip 20	1
ARMC4	Homozigot	Class 1	OR	PSD Tip 23	1
TTC25	Homozigot	Class 2	OR	PSD Tip 35	1
Saptanmadı	-	-	-	-	8
Şüpheli	-	-	-	-	5

Tablo 7. Primer mutasyonlara ek olarak saptanan mutasyonlar

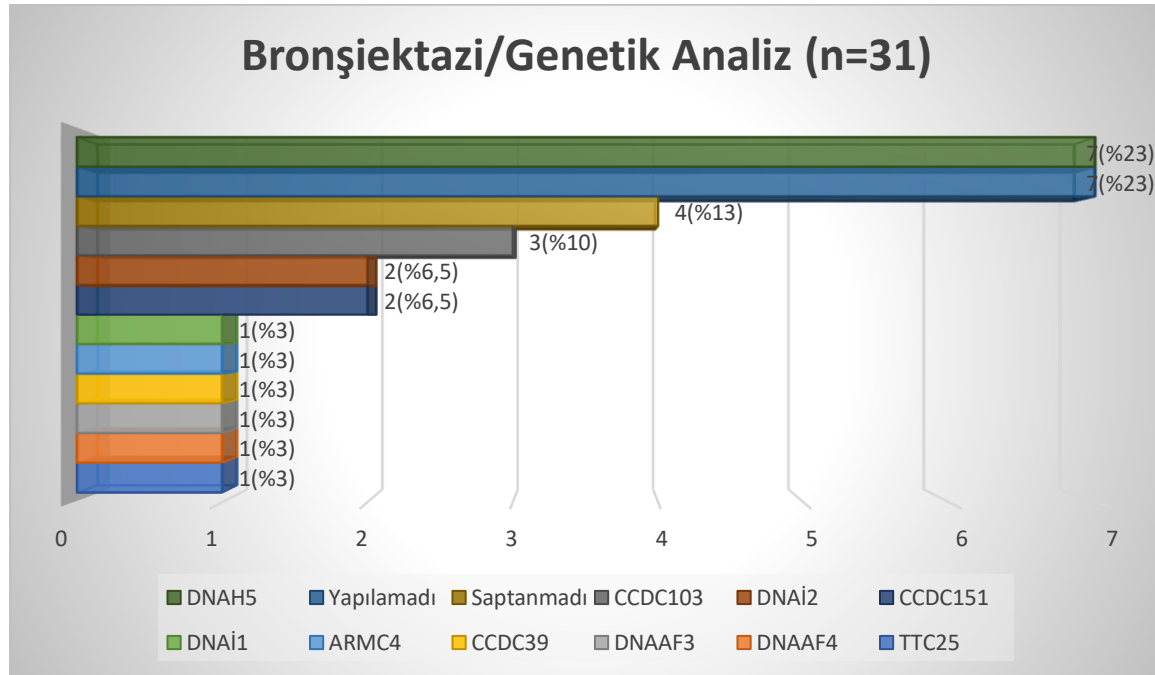
Primer mutasyon	Eşlik eden mutasyon	Hasta	Varyant	Hastalık
CCDC39	MUTYH	Heterozigot	Class 1	Kolorektal kanser OR
DNAAF4	COL4A2	Heterozigot	Class 1	Beyin Küçük Damar Hastalığı 2 OD
DNAİ2	PAH	Homozigot	Class 1	Fenilketonüri OR
CCDC103	CFTR	Homozigot	Class 2	Kistik Fibrozis OR
CCDC114	ASS1	Heterozigot	Class 1	Sitrülinemi Tip 1 OR
Saptanmadı	CHRNA2	Heterozigot	Class 3	Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi 4 OD
DNAH5	HFE	Homozigot	Class 1	Hereditör Hemokromatozis OR
CCDC103	ACADS	Heterozigot	Class 1	SCAD Eksikliği OR
	POLR3A	Heterozigot	Class 1	Lökodistrofi, Hipomyelinizasyon 7 OR
Saptanmadı	AGXT	Heterozigot	Class 1	Primer Hiperoksalüri Tip 1 OR
	ABCC8	Heterozigot	Class 1	DM insüline bağlı olmayan OD
	PAH	Heterozigot	Class 1	Fenilketonüri OR
	KİAA0586	Heterozigot	Class 1	Joubert sendromu 23 OR

Kronik sinüziti olan 37 hastadan 4’de genetik analiz farklı nedenlerden yapılamadı, 5 hastada ise mutasyon saptanmadı. Tüm DNAH5(8), DNAİ2(2), CCDC151(2), ARMC4(1), CCDC39(3) ve CCDC40(2) mutasyonu taşıyan hastalarda, kronik sinüzit eşlik ettiği görüldü. CCDC103(3) mutasyonu bulunan hastaların ise %75’de kronik sinüzit saptandı. Daha 4 hastada ise genetik sonuçlar şüpheli çıktığından tekrar genetik analiz için araştırılması önerildi (Şekil 44).



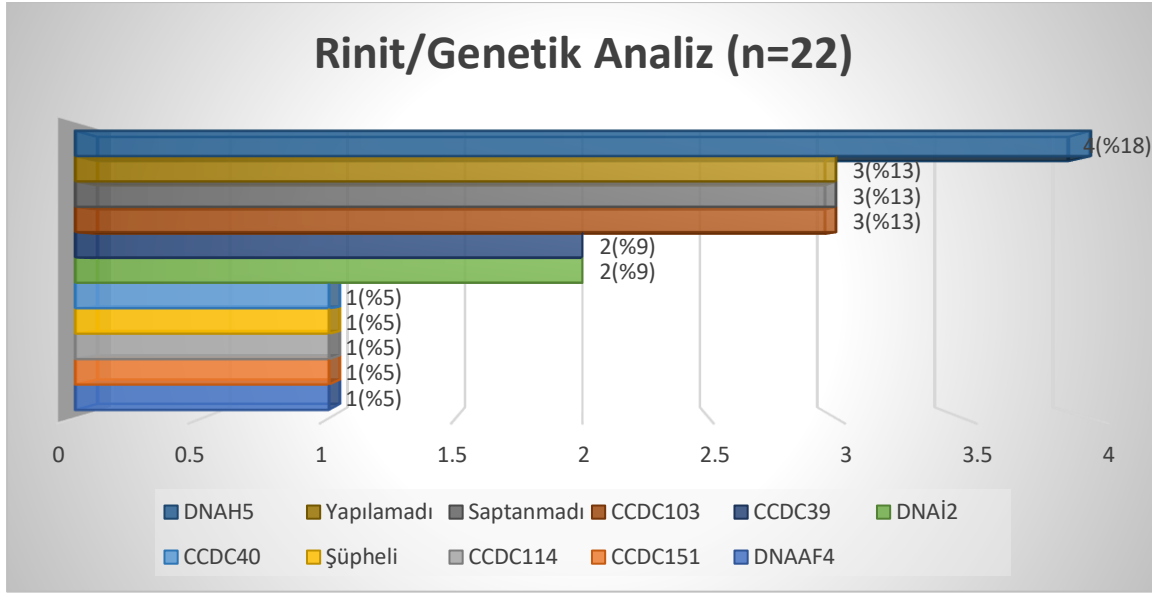
Şekil 44. Kronik sinüzitli hastalarda genetik sonuçları

Bronşiektazi 31(%65) hastada tespit edildi. Bu hastalarda en sık saptanan mutasyon DNAH5 oldu(7(%23)). Daha 7(%23) hastaya farklı nedenlerden genetik analiz yapılamadı. Hastaların 4(%13)'de mutasyon saptanmadı. CCDC103 mutasyonu 3(%10) kişide tespit edildi. CCDC151(2(%6,5)) ve DNAİ2(2(%6,5)) gen mutasyonları olan tüm hastalarımızda bronşiektazi görüldü (Şekil 45).



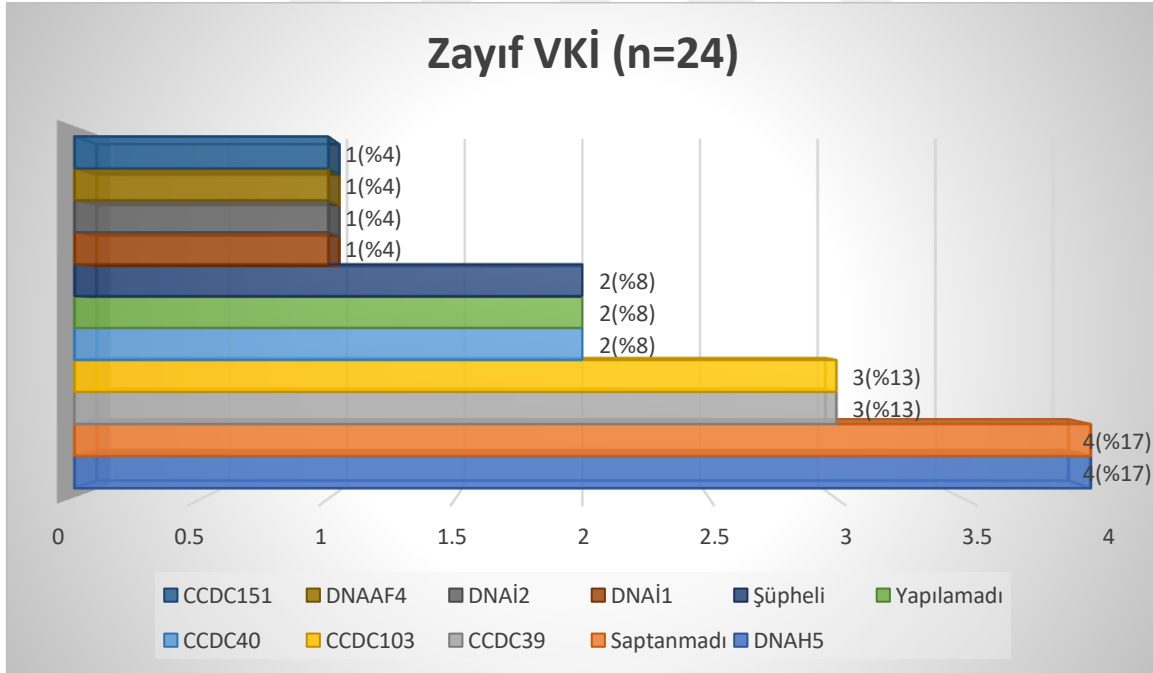
Şekil 45. Bronşiektazili hastalarda genetik sonuçları

Riniti olan hastalarda en sık görülen mutasyon DNAH5 oldu. Hastaların 3'de mutasyon saptanmadı, 3'de farklı nedenlerden genetik analiz yapılamadı, 3'de ise CCDC103 mutasyonu tespit edildi. DNAİ2 mutasyonu olan 2 hastamızda rinit mevcuttur (Şekil 46).

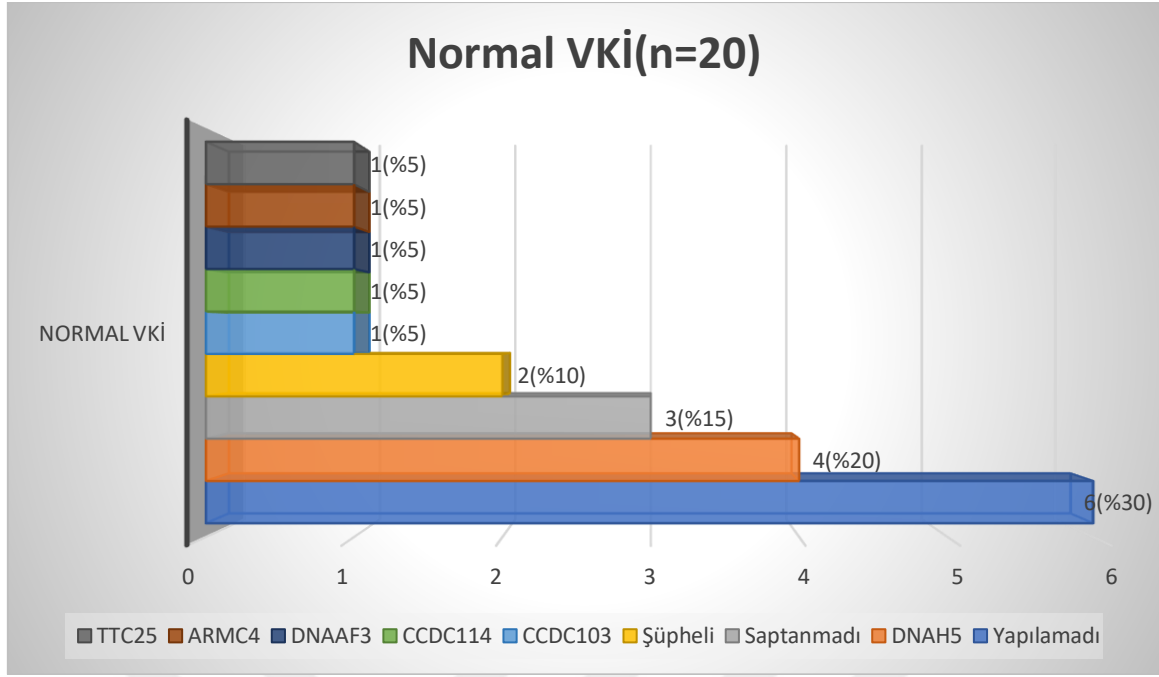


Şekil 46. Rinitli hastalarda genetik sonuçları

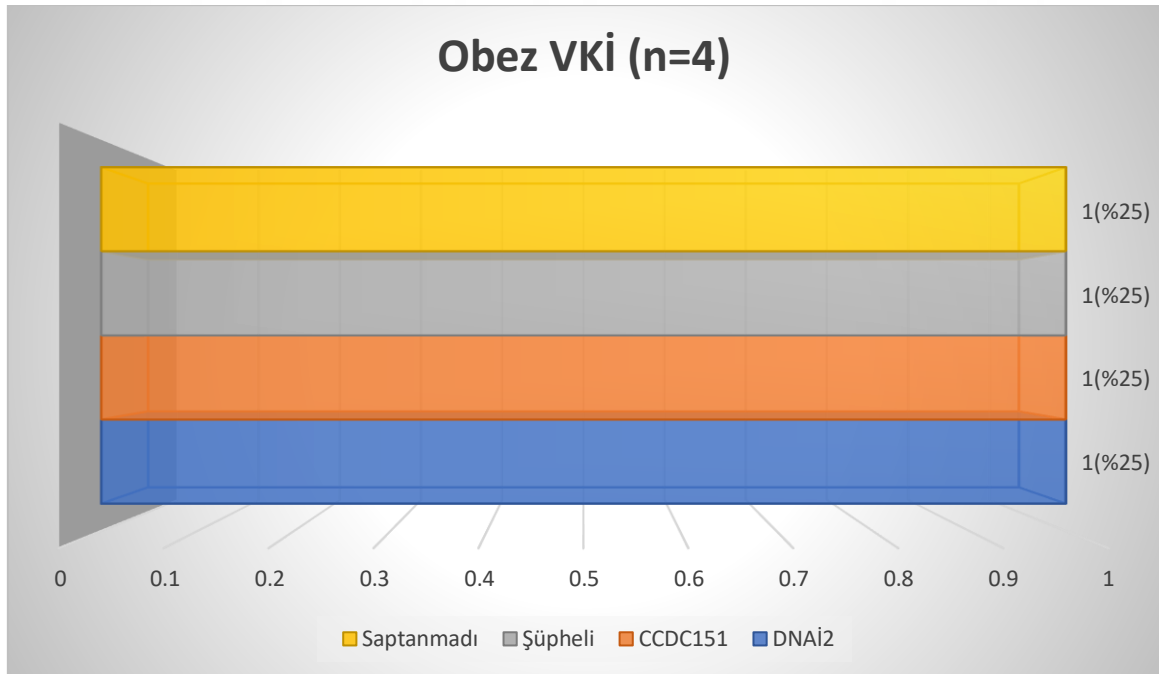
VKİ'ne göre genetik sonuçlar **şekil 47, 48 ve 49**'da verilmiştir.



Şekil 47. VKİ'ne göre zayıf saptanan hastalarda genetik sonuçları



Şekil 48. VKİ'ne göre normal saptanan hastalarda genetik sonuçları



Şekil 49. VKİ'ne göre fazla kilolu saptanan hastalarda genetik sonuçları

Çalışmaya alınan 48 hastanın hepsinde situs inversus totalis ve kronik balgamlı öksürük mevcuttur. Bu iki bulgu üzerine hastaların genetik(varsa) ve PİCADAR ile Kuzey Amerika skorlama sonuçları eklenerek hastaların PSD tanıları kesinleştirilmiştir (**Tablo 9, 10, 11**).

Tablo 9. Genetik analizi yapılan hastaların tanısal dağılımı

PSD (n=35)	Genetik	PİCADAR 10-14	PİCADAR 6-9	KA skorlaması:4	KA skorlaması: 3
16	+	+	-	+	-
5	+	+	-	-	+
6	+	-	+	-	+
3	-	+	-	+	-
3	-	+	-	-	+
2	-	-	+	-	+

Tablo 10. Genetik analizi yapılmayan hastaların tanısal dağılımı

PSD (n=8)	PİCADAR 10-14	PİCADAR 6-9	KA skorlaması:4	KA skorlaması:3
3	+	-	+	-
3	-	+	-	+
2	+	-	-	+

Tablo 11. Çalışmaya dahil hastaların genel tanısal dağılımı

Hasta no	Genetik	PİCADAR 10-14	PİCADAR 6-9	KA skorlaması:4	KA skorlaması:3	KA skorlaması:2
1	+	+	-	+	-	-
2	-	-	+	-	-	+
3	+	+	-	+	-	-
4	+	+	-	+	-	-
5	+	+	-	+	-	-
6	+	+	-	+	-	-
7	+	+	-	+	-	-
8	-	+	-	-	+	-
9	+	+	-	+	-	-
10	+	+	-	+	-	-
11	Yapılamadı	-	+	-	+	-
12	+	+	-	-	+	-
13	+	+	-	+	-	-
14	-	+	-	+	-	-
15	-	+	-	+	-	-
16	Yapılamadı	+	-	+	-	-
17	+	+	-	+	-	-
18	Yapılamadı	+	-	+	-	-
19	+	+	-	+	-	-
20	+	+	-	+	-	-
21	Yoapılamadı	+	-	-	+	-
22	+	-	+	-	+	-
23	Yapılamadı	+	-	+	-	-
24	-	-	+	-	+	-
25	-	+	-	-	+	-
26	+	-	+	-	+	-
27	+	+	-	-	+	-
28	-	+	-	+	-	-
29	Şüpheli	+	-	-	+	-
30	Şüpheli	+	-	+	-	-
31	-	-	+	-	+	-
32	+	+	-	+	-	-
33	+	+	-	+	-	-
34	+	-	+	-	+	-
35	+	-	+	-	+	-
36	+	+	-	+	-	-
37	Yapılamadı	-	+	-	+	-
38	+	+	-	-	+	-
39	Şüpheli	-	+	-	-	+
40	Şüpheli	+	-	+	-	-
41	Şüpheli	-	+	-	-	+
42	+	+	-	+	-	-
43	+	+	-	-	+	-
44	+	+	-	-	+	-
45	+	-	+	-	+	-
46	+	-	+	-	+	-
47	Yapılamadı	+	-	-	+	-
48	Yapılamadı	-	+	-	+	-
Toplam	27+5 Şüpheli	34	14	24	21	3

Tablo 8. Genetik ve fenotipik sonuçlar

	DNAH5 (n=8)	DNAAF3 (n=1)	DNAAF4 (n=1)	DNAI1 (n=1)	DNAI2 (n=2)	CCDC39 (n=3)	CCDC40 (n=2)	CCDC103 (n=4)	CCDC114 (n=1)	CCDC151 (n=2)	ARMC4 (n=1)	TTC25 (n=1)	Saptanmadı (n=8)	Yapılamadı (n=8)	Şüpheli (n=5)
BE	7(%86)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	2(%100)	1(%33)	-	3(%75)	-	2(%100)	1(%50)	1(%100)	4(%50)	7(%88)	-
Rinit	4(%50)	-	1(%100)	-	2(%100)	2(%67)	1(%50)	3(%75)	1(%100)	1(%50)	-	-	3(%38)	3(%36)	1(%20)
Sinüzit	8(%100)	1(%100)	1(%100)	-	2(%100)	3(%100)	2(%100)	3(%75)	1(%100)	2(%100)	1(%100)	-	5(%63)	4(%50)	3(%60)
GÖR	2(%25)	-	-	-	1(%50)	1(%33)	-	-	-	2(%100)	-	-	1(%13)	2(%25)	1(%20)
Otit	4(%50)	1(%100)	-	-	-	2(%67)	1(%50)	1(%25)	-	2(%100)	-	1(%100)	4(%50)	2(%25)	1(%20)
Ameliyat	3(%38)	1(%100)	1(%100)	-	-	1(%33)	1(%50)	3(%75)	-	1(%50)	1(%100)	1(%100)	2(%25)	2(%25)	3(%60)
Horlama	3(%38)	-	1(%100)	1(%100)	1(%50)	1(%33)	1(%50)	-	1(%100)	2(%100)	-	-	3(%38)	3(%36)	2(%40)
Kardiyak	-	-	-	-	1(%50)	-	1(%50)	1(%25)	-	1(%50)	-	-	1(%13)	-	-
Akrabalık	8(%100)	1(%100)	1(%100)	-	2(%100)	3(%100)	2(%100)	4(%100)	1(%100)	2(%100)	1(%100)	1(%100)	5(%63)	8(%100)	2(%40)
YD Şikayeti	3(%38)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	2(%100)	3(%100)	2(%100)	3(%75)	1(%100)	2(%100)	1(%100)	1(%100)	5(%63)	6(%75)	3(%60)
YDYB yatışı	2(%25)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	2(%100)	3(%100)	2(%100)	2(%50)	-	2(%100)	1(%100)	-	4(%50)	4(%50)	3(%60)
Servis Yatışı	6(%75)	1(%100)	-	-	-	3(%100)	2(%100)	3(%75)	-	2(%100)	-	1(%100)	4(%50)	6(%75)	2(%40)
İşitme Azlığı	-	-	-	-	-	-	-	-	1(%100)	-	1(%100)	-	2(%25)	2(%25)	-
Inh. Steroid	6(%75)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	2(%100)	2(%67)	2(%100)	3(%75)	-	2(%100)	1(%100)	1(%100)	5(%63)	5(%63)	4(%80)
Naz. Steroid	1(%13)	-	1(%100)	1(%100)	-	2(%67)	-	2(%50)	1(%100)	-	1(%100)	-	4(%50)	3(%36)	4(%80)
Azitromisin	7(%86)	1(%100)	-	-	1(%50)	1(%33)	2(%100)	4(%100)	-	2(%100)	1(%100)	-	4(%50)	6(%75)	2(%40)
β Agonist	4(%50)	-	1(%100)	1(%100)	2(%100)	3(%100)	2(%100)	-	1(%100)	1(%50)	-	1(%100)	4(%50)	3(%36)	3(%60)
S.Aureus	1(%13)	-	-	-	-	-	1(%50)	1(%25)	-	-	-	-	2(%25)	-	-
P.Aeruginosa	1(%13)	-	-	-	-	1(%33)	1(%50)	1(%25)	-	-	-	-	3(%38)	2(%25)	-
H.Influenzae	5(%63)	1(%100)	1(%100)	1(%100)	-	2(%67)	1(%50)	4(%100)	-	1(%50)	1(%100)	-	5(%63)	6(%75)	4(%80)
S.Pneumoniae	4(%50)	1(%100)	-	1(%100)	1(%50)	2(%67)	-	1(%25)	1(%100)	-	1(%100)	-	3(%38)	2(%25)	3(%60)
M.Catarrhalis	1(%13)	1(%100)	-	-	1(%50)	1(%33)	1(%50)	1(%25)	-	-	-	-	2(%25)	1(%13)	1(%20)
S.Marcescens	1(%13)	-	-	-	-	-	1(%50)	-	-	-	-	-	-	-	1(%20)
S.Pyogenes	-	-	1(%100)	-	-	-	-	-	-	-	1(%100)	-	-	-	-
A.Baumannii	-	-	-	-	-	-	-	1(%25)	-	-	-	-	-	-	-
K.Oxytoca	-	-	-	-	1(%50)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S.Maltophilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(%13)	-	-
E.Cloacae	-	-	-	-	1(%50)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C.Freundii	-	-	-	-	1(%50)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E.Coli	-	-	-	-	-	-	1(%50)	-	-	-	-	-	-	-	-
Zayıf VKİ	4(%50)	-	1(%100)	1(%100)	1(%50)	3(%100)	2(%100)	3(%75)	-	1(%50)	-	-	4(%50)	2(%25)	3(%60)
Normal VKİ	3(%38)	1(%100)	-	-	-	-	-	-	1(%100)	-	1(%100)	1(%100)	3(%38)	6(%75)	2(%40)
Obez VKİ	1(%12)	-	-	-	1(%50)	-	-	-	-	1(%50)	-	-	1(%13)	-	-

Genetik mutasyon pozitif olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta VKİ düşüklüğü anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta Bhalla skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta Kuzey Amerika skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta PİCADAR skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (n=35)

		Genetik Mutasyon Yok		Genetik Mutasyon Var		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	4	50.0%	14	51.9%	0.927 ^{X²}
	Erkek	4	50.0%	13	48.1%	
BMI	Düşük	4	50.0%	16	59.3%	0.642 ^{X²}
	NY	4	50.0%	11	40.7%	
Bhalla Skoru	Hafif	1	50.0%	5	26.3%	0.500 ^{X²}
	Orta / Ağır	1	50.0%	14	73.7%	
ABD Skoru	2 Veya 3	5	62.5%	11	40.7%	0.278 ^{X²}
	4	3	37.5%	16	59.3%	
Picadar	9 ≥	3	37.5%	6	22.2%	0.385 ^{X²}
	10 ≤	5	62.5%	21	77.8%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Genetik mutasyon pozitif olan ve olmayan grupta bronşiektazi oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta ailede astım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta kronik rinit oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta cilt bulguları oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta GÖR oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta horlama oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta servise yatış oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta YDYBÜ'sine yatış oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta kronik sinüzit oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta

otit işitme azlığı oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta akraba evliliği oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta KBB muayenesinde patolojik sonuç oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta mikrobiyolojide patolojik sonuç oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta yenidoğan dönemi şikayet oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta bronkoskopi oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (**Tablo 10**).



Tablo 10. Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devamı)

		Genetik Mutasyon Yok		Genetik Mutasyon Var		p
		n	%	n	%	
Bronşiektazi	Yok	4	50.0%	7	25.9%	0.198 ^{X²}
	Var	4	50.0%	20	74.1%	
Ailede Astım	Yok	2	25.0%	10	37.0%	0.529 ^{X²}
	Var	6	75.0%	17	63.0%	
Rinit	Yok	5	62.5%	12	44.4%	0.369 ^{X²}
	Var	3	37.5%	15	55.6%	
Cilt Bulgusu	Yok	8	100.0%	25	92.6%	1.000 ^{X²}
	Var	0	0.0%	2	7.4%	
Reflü	Yok	7	87.5%	21	77.8%	1.000 ^{X²}
	Var	1	12.5%	6	22.2%	
Horlama	Yok	5	62.5%	17	63.0%	0.981 ^{X²}
	Var	3	37.5%	10	37.0%	
Yatış	Yok	4	50.0%	10	37.0%	0.511 ^{X²}
	Var	4	50.0%	17	63.0%	
YD Yoğun Bakım	Yok	3	37.5%	10	37.0%	0.981 ^{X²}
	Var	5	62.5%	17	63.0%	
Sinuzit	Yok	3	37.5%	5	18.5%	0.346 ^{X²}
	Var	5	62.5%	22	81.5%	
Otit, İşitme Azlığı	Yok	2	25.0%	13	48.1%	0.245 ^{X²}
	Var	6	75.0%	14	51.9%	
Akraba Evliliği	Yok	1	12.5%	1	3.7%	0.410 ^{X²}
	Var	7	87.5%	26	96.3%	
Kardiyak Sorun	Yok	7	87.5%	23	85.2%	1.000 ^{X²}
	Var	1	12.5%	4	14.8%	
KBB Muayenesi	Normal	1	12.5%	1	3.7%	0.410 ^{X²}
	Patolojik	7	87.5%	26	96.3%	
Mikrobiyoloji	Normal	2	25.0%	2	7.4%	0.218 ^{X²}
	Patolojik	6	75.0%	25	92.6%	
YD Şikayet	Yok	2	25.0%	6	22.2%	1.000 ^{X²}
	Var	6	75.0%	21	77.8%	
Bronkoskopi	Yok	3	37.5%	10	37.0%	0.981 ^{X²}
	Var	5	62.5%	17	63.0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Genetik mutasyon pozitif olan ve olmayan grupta SFT oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta SFT (FEV1) düşüklük oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta SFT (FVC) düşüklük oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (**Tablo 11**).

Tablo 11. Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devamı)

		Genetik Mutasyon Yok		Genetik Mutasyon Var		p
		n	%	n	%	
SFT	Yok	4	50.0%	6	22.2%	0.127 ^{X²}
	Var	4	50.0%	21	77.8%	
SFT(Fev1)	Normal	1	25.0%	9	42.9%	0.626 ^{X²}
	Düşük	3	75.0%	12	57.1%	
SFT(Fvc)	Normal	1	25.0%	8	38.1%	1.000 ^{X²}
	Düşük	3	75.0%	13	61.9%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Genetik mutasyon pozitif olan ve olmayan grupta İnhaler steroid kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta B2 agonist kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta azro kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta bitkisel ürün kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta nazal steroid kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (**Tablo 12**).

Tablo 12. Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devamı)

		Genetik Mutasyon Yok		Genetik Mutasyon Var		p
		n	%	n	%	
İn.Steroid	Yok	3	37.5%	5	18.5%	0.346 ^{X²}
	Var	5	62.5%	22	81.5%	
B2 Agonist	Yok	4	50.0%	11	40.7%	0.642 ^{X²}
	Var	4	50.0%	16	59.3%	
Azro	Yok	4	50.0%	8	29.6%	0.286 ^{X²}
	Var	4	50.0%	19	70.4%	
Bitkisel	Yok	8	100.0%	21	77.8%	0.299 ^{X²}
	Var	0	0.0%	6	22.2%	
Nazal Steroid	Yok	4	50.0%	18	66.7%	0.392 ^{X²}
	Var	4	50.0%	9	33.3%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan grupta VKİ düşüklüğü anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan grupta Bhalla skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan grupta Kuzey Amerika skoru anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. **DNAH5 mutasyonu olan grupta PİCADAR skoru DNAH5 mutasyonu olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 13).**

Tablo 13. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri

		DNAH5 Mutasyon Yok		DNAH5 Mutasyon Var		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	9	47.4%	5	62.5%	0.472 ^{X²}
	Erkek	10	52.6%	3	37.5%	
BMI	Düşük	12	63.2%	4	50.0%	0.525 ^{X²}
	NY	7	36.8%	4	50.0%	
Bhalla Skoru	Hafif	2	16.7%	3	42.9%	0.305 ^{X²}
	Orta / Ağır	10	83.3%	4	57.1%	
ABD Skoru	2 Veya 3	6	31.6%	5	62.5%	0.135 ^{X²}
	4	13	68.4%	3	37.5%	
Picadar	9 ≥	2	10.5%	4	50.0%	0.044^{X²}
	10 ≤	17	89.5%	4	50.0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta bronşiektazi oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta ailede astım oranı anlamlı ($p >0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta rinit oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta cilt bulgusu oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta reflü oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta horlama oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta yatış oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. **DNAH5 mutasyon olan grupta YDYBÜ'sine yatış oranı mutasyon olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü.** DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta sinüzit oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta otit işitme azlığı oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta otit işitme azlığı oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta akraba evliliği oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta KBB muayenesinde patolojik sonuç oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta mikrobiyolojide patolojik sonuç oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. **DNAH5 mutasyon olan grupta yenidoğan dönemi şikayet oranı mutasyon olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü.** DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta bronkoscopi oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (**Tablo 14**).

Tablo 13. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devam)

		DNAH5 Mutasyon Yok		DNAH5 Mutasyon Var		p
		n	%	n	%	
Bronşiektazi	Yok	6	31.6%	1	12.5%	0.302 ^{X²}
	Var	13	68.4%	7	87.5%	
Ailede Astım	Yok	8	42.1%	2	25.0%	0.401 ^{X²}
	Var	11	57.9%	6	75.0%	
Rinit	Yok	8	42.1%	4	50.0%	0.706 ^{X²}
	Var	11	57.9%	4	50.0%	
Cilt Bulgusu	Yok	17	89.5%	8	100.0%	1.000 ^{X²}
	Var	2	10.5%	0	0.0%	
Reflü	Yok	15	78.9%	6	75.0%	1.000 ^{X²}
	Var	4	21.1%	2	25.0%	
Horlama	Yok	12	63.2%	5	62.5%	0.974 ^{X²}
	Var	7	36.8%	3	37.5%	
Yatış	Yok	7	36.8%	3	37.5%	0.974 ^{X²}
	Var	12	63.2%	5	62.5%	
YD Yoğun Bakım	Yok	4	21.1%	6	75.0%	0.008 ^{X²}
	Var	15	78.9%	2	25.0%	
Sinuzit	Yok	5	26.3%	0	0.0%	0.280 ^{X²}
	Var	14	73.7%	8	100.0%	
Otit, İşitme Azlığı	Yok	9	47.4%	4	50.0%	0.901 ^{X²}
	Var	10	52.6%	4	50.0%	
Akraba Evliliği	Yok	1	5.3%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
	Var	18	94.7%	8	100.0%	
Kardiyak Sorun	Yok	15	78.9%	8	100.0%	0.285 ^{X²}
	Var	4	21.1%	0	0.0%	
KBB Muayenesi	Normal	1	5.3%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
	Patolojik	18	94.7%	8	100.0%	
Mikrobiyoloji	Normal	2	10.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
	Patolojik	17	89.5%	8	100.0%	
YD Şikayet	Yok	1	5.3%	5	62.5%	0.004 ^{X²}
	Var	18	94.7%	3	37.5%	
Bronkoskopi	Yok	7	36.8%	3	37.5%	0.974 ^{X²}
	Var	12	63.2%	5	62.5%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Genetik mutasyon pozitif olan ve olmayan grupta SFT oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta SFT (FEV1) düşüklük oranı

anlamli (p >0.05) farklılık göstermemiştir. Genetik mutasyon olan ve olmayan grupta SFT (FVC) düşüklük oranı anlamli (p >0.05) farklılık göstermemiştir (**Tablo 14**).

Tablo 14. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devam)

		DNAH5 Mutasyon Yok		DNAH5 Mutasyon Var		p
		n	%	n	%	
SFT	Yok	4	21.1%	2	25.0%	1.000 ^{X²}
	Var	15	78.9%	6	75.0%	
SFT(Fev1)	Normal	8	53.3%	1	16.7%	0.125 ^{X²}
	Düşük	7	46.7%	5	83.3%	
SFT(Fvc)	Normal	6	40.0%	2	33.3%	0.776 ^{X²}
	Düşük	9	60.0%	4	66.7%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta İn steroid kullanım oranı anlamli (p >0.05) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta B2 agonist kullanım oranı anlamli (p >0.05) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta azro kullanım oranı anlamli (p >0.05) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta bitkisel ürün kullanım oranı anlamli (p >0.05) farklılık göstermemiştir. DNAH5 mutasyon olan ve olmayan grupta nazal steroid kullanım oranı anlamli (p >0.05) farklılık göstermemiştir (**Tablo 15**).

Tablo 14. DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve fenotipik özellikleri (devam)

		DNAH5 Mutasyon Yok		DNAH5 Mutasyon Var		p
		n	%	n	%	
İn.Steroid	Yok	3	15.8%	2	25.0%	0.616 ^{X²}
	Var	16	84.2%	6	75.0%	
B2 Agonist	Yok	7	36.8%	4	50.0%	0.525 ^{X²}
	Var	12	63.2%	4	50.0%	
Azro	Yok	7	36.8%	1	12.5%	0.206 ^{X²}
	Var	12	63.2%	7	87.5%	
Bitkisel	Yok	16	84.2%	5	62.5%	0.319 ^{X²}
	Var	3	15.8%	3	37.5%	
Nazal Steroid	Yok	11	57.9%	7	87.5%	0.136 ^{X²}
	Var	8	42.1%	1	12.5%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

5. TARTIŞMA

PSD 15.000-30.000 kişide bir görülen, otozomal resesif, genetik ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Son zamanlar hastalığın otozomal dominant[160] ve X'e bağlı geçişide gösterilmiştir[161]. Yeni nesil dizileme, yeni genlerin ve mutasyonların keşfini artırarak, kırktan fazla gen anomalilerinin PSD'ye neden olduğunu göstermiştir[81]. Anormal siliyer fonksiyon nedeniyle bebeklik döneminden başlayarak kronik alt solunum yolları enfeksiyonlarıyla karakterizedir. Siliyer motilitenin azalması (siliyer immotilite) veya motilitede yetersizlik (siliyer diskinezi) ile seyretmektedir. Embriyonik dönemde kalp ve iç organların normal pozisyonunu kontrol eden nodal siliya defektif olduğundan asimetri oluşmaktadır. Bundan dolayı PSD'li olguların %40-50'sinde SİT vardır[82].

Dünyada 500.000 civarında PSD hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte tanı yöntemlerinin sınırlı ve deneyime dayalı olmasından dolayı kesin tanı alan hasta sayısı çok daha azdır. Kistik fibrozda tanı yaşı 3 yaş iken [110], PSD'de situs inversus varsa 4 yaş[82], situs inversus yoksa 6 yaşa kadar gecikmektedir. Kesin tanı için nazal biyopsi örneği, hem silya fonksiyonu için video mikroskopi ile, hem de ultrastrüktürel silya defekti için elektron mikroskopi ile değerlendirilmelidir. Az sayıda merkezde bulunan bu diagnostik araçlar bile bazı hastalarda yeterli olmamaktadır. Tanı genetik analiz ile desteklenmektedir. Bu nedenle çoğu kez tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, kronik sinüzit, tekrarlayan otit, kronik balgamlı öksürük, bronşiektazi gibi bulgularla birlikte situs inversus olması, ya da PSD tanısı almış akraba öyküsü olması ile PSD tanısı konmaktadır.

Merkezimizde elektron, video mikroskopi, nazal nitrik oksit testi gibi PSD tanısında önemli olan yöntemler olmadığından, çalışmaya sadece SİT'i ve kronik balgamlı öksürüğü olan 48 hasta alındı. Bu hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik olarak PSD tanıları netleştirildi.

Hastalarımızın 40'ına tüm ekzom dizileme yapıldı. 8 hastada mutasyon saptanmadı. 5 hastanın sonuçları şüpheli olduğundan, tekrar tıbbi genetiğe yönlendirildi ve genetik sonuç üzerinden istatistiksel analize dahil edilmedi. 27 hastada genetik pozitif saptandı. En sık görülen genetik mutasyon bir çok çalışmalarda olduğu gibi DNAH5 oldu[244-247]. Bu mutasyon 8 hastamızda görüldü. 4 kişide CCDC103, 3 kişide CCDC39, 2 kişide CCDC40, DNAİ2, CCDC151 saptandı. Diğer genler (DNAİ1, DNAAF3, DNAAF4, CCDC114, TTC25, ARMC4) birer kez görüldü. Genetik analiz neticesinde saptanan 12 farklı genin hepsi

lateralite defektleri ile ilişkili PSD vakaları ile uyumlu çıktı[248]. Bu genlerden DNAH5, DNAİ1, DNAİ2 dış dinein kolları defektlerine[173, 182-184], CCDC114[167, 190], ARMC4[191], CCDC151[192, 193], TTC25[194], CCDC103[142, 169] dış dinein kolları kenetlenme ve hedefleme defektlerine, DNAAF3[168], DNAAF4[198] dinein kollarının sitoplazmik ön yapı defektlerine, CCDC39 ve CCDC40 ise değişken aksonemal düzensizliğe[206, 207] neden oluyolarlar.

Tüm hastalarımıza tanısal amaçlı iki farklı skorlama sistemi uygulanmıştır. PİCADAR skorlama sistemi kronik balgamlı öksürük mevcut olan hastalarda 7 kriter üzerinden yapılmaktadır. Bu kriterlerin her birisine göre belirli puan verilir. Bu skorlamaya göre 5-6 puan %75'edek, 7-9 %90'adek, 10-14 puan %92 ve üzeri ihtimalle PSD olasılığını göstermektedir[105]. Hastalarımızın 34'ünde PİCADAR skoru 10-14, 11'inde 7-9 ve 3'ünde 6 olarak bulundu. Diğer tanısal skorlama sistemi Kuzey Amerika merkezlerinde 2016 yılında uygulanmış bir sistem olup, hastaları 4 kriter üzerinden değerlendirmektedir[104]. Bu skorlamaya göre 4 puan alan hastalarda %99, 3 puan %96, 2 puan %72 ve tek puan %41 ihtimalle PSD olasılığı mevcuttur. Bizim hastaların 24'ünde bu puan 4, 21'inde 3 ve 3'ünde 2 olarak saptandı.

Çalışmamıza alınan hastaların 26(%54)'sı erkek, 22(%46)'si kızdı (kız/erkek oranı 1/1,18). Yapılan diğer çalışmalardada Anand Shah ve ark. bu oranı 1/1,6, M. Maglione ve ark.[249], Myrofora Goutaki ve ark. ise 1/1 olarak bulmuştur[250, 251].

Ortalama tanı alma sırasında hastaların yaşı 5,5 olarak saptandı. M.E. Coren ve ark. yaptığı çalışmada SİT mevcut hastalarda ortalama tanı yaşı 3,65 olarak görülmüştür[94]. Hastaların ortalama yaşı 11,6 tespit edildi. Z. Guo ve ark. gerçekleştirdiği çalışmalarda SİT mevcut olan hastalarda ortalama yaş 9,5 olarak görülmüştür[247].

Hastaların 36(%75)'sında yenidoğan dönemi başlayan solunum sıkıntısı bulguları mevcuttur. Lucas J.S. ve ark., Sagel S.D. ve ark. çalışmalarda bu rakamlar %80 civarı olmuştur [252, 253]. M.E. Coren ve ark. yaptığı çalışmada %67[94], K. Jain ve ark. Gerçekleştirdiği çalışmada ise bu oran %43 saptanmıştır[107]. Hastaların 30(%63)'u YDYBÜ'sinde yatışı hikayesi vardır. Z. Guo ve ark. çalışmasında SİT mevcut olan hastalarda bu rakam %54 olmuştur[247].

Kronik balgamlı öksürük hastalarımızın hepsinde varken Z. Guo ve ark. çalışmasında SİT mevcut olan hastalarda bu rakam %90 civarı saptanmıştır[247]. M.E. Coren ve ark. çalışmasında bu oran %84 civarı görülmüştür[94].

Kronik sinüzit oranı bizim hastaların 37(%77)'sinde varken, Z. Guo ve ark. çalışmasında SİT'i olan hastalarda bu rakam %100'e kadar çıkmıştır[247]. M.E. Coren ve ark. çalışmasında bu oran %11 bulunmuştur[94].

Kronik otit hastalarımızın 26(%54)'da görülürken, Z. Guo ve ark. çalışmasında SİT'i olan hastalarda bu oran %95 yakın[247], M.E. Coren ve ark. çalışmasında %51[94] ve K. Jain ve ark. çalışmasında %52[107] çıkmıştır. İşitme azlığı bizim hastaların sadece 6(%13)'de varken, Z. Guo ve ark. çalışmasında SİT'i olan hastalarda bu oran %54[247], K. Jain ve ark. çalışmasında %47[107], M.E. Coren ve ark. çalışmasında ise %25[94] bulunmuştur.

Bronşiektazi hastalarımızın 31(%65)'inde görülürken, Z. Guo ve ark. çalışmasında SİT mevcut olan hastalarda bu oran %46 saptanmıştır[247]. K. Jain ve ark. çalışmasında bu oran %73 bulunmuştur[107].

Bazı radyolojik bulgulardan peribronşial kalınlaşma bizim hastaların %94'de, K. Jain ve ark. çalışmasında hastaların %96'sında görülmüştür[107]. Anand Shah ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise bu oran %33 saptanmıştır[251]. Mukus tıkaçları bizim hastalarımızın %84'de, Anand Shah ve ark. çalışmasında %58[251], K. Jain ve ark. çalışmasında ise bu oran %85 saptanmıştır[107]. Hava hapsi bizim hastaların %48'de görüldü. K. Jain ve ark. çalışmasında bu rakam %38 saptanmıştır[107]. Mozaik perfüzyon hastalarımızın %13'de, Anand Shah ve ark. çalışmasında ise bu oran %61 olarak görülmüştür[251]. Amfizem bizim hastaların %42'de görülürken, Anand Shah ve ark. çalışmasında hiç görülmemiştir[251].

Ortalama FEV1 değeri hastalarımızda %72, FVC değeri %73 bulunmuştur. Z. Guo ve ark. çalışmasında SİT mevcut hastalarda bu değerler %87 ve %83 saptanmıştır[247].

Bizim hastalarda akraba evliliği 43(%90) hastada varken, C. O'Callaghan ve ark. çalışmasında bu oran ortalama %50-60 civarı görülmüştür[254].

Kronik rinit hastalarımızın 22(%45)'de varken R. Har-Even Cohn ve ark. çalışmasında bu oran %92 bulunmuştur[255]. K. Jain ve ark. çalışmasında kronik rinit oranı %85[107], M.E. Coren ve ark. yaptığı çalışmada ise oran %76 saptanmıştır[94].

Konjenital kalp hastalıkları bizim hastaların 5(%10)'de varken, Z. Guo ve ark. çalışmasında bu oran %9 olup benzer saptanmıştır[247].

Mikrobiyoloji sonuçlarına göre hastalarımızın 42(%88)'de 13 farklı etken olmak üzere 86 üreme saptanmıştır. En sık sırasına göre 30(%35) hastada *H. Influenzae*, 19(%22) hastada *S. Pneumoniae*, 10(%12) hastada *M. Catarrhalis*, 10(%12) görüldü. Diğer çalışmalarda ilk sırayı *H. Influenzae* alsada, ikinci ve üçüncü sıralarda *S. Aureus*, *P. Aeruginosa* gibi etkenler yer almıştır[247, 256-258].

Hastalarımızın 18(%38)'inde horlama, 32(%67)'sinde ailede astım hikayesi, 10(%21)'da GÖR tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre yapılan bir çalışma olmadığından kıyaslama yapılamamıştır.

Hastaların 29(%60)'unda tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarından dolayı en az bir kez servis yatışı öyküsü vardır. K. Jain ve ark. yaptığı çalışmada bu oran %77 çıkmıştır[107].

Hastalarımızın 5(%10)'inde ciltte kuruluk, ekzema, atopi, kaşıntı gibi bulgular mevcuttur. K. Jain ve ark. çalışmasında bu rakam %34 olmuştur[107].

PSD tedavisinde ERS rehberinin önerileri sırasıyla bu şekildedir: a)fizyoterapi ve egzersiz ile hava yolu klirensi sağlanması, b)enfeksiyon şüphesinde antibiyotik kullanımından kaçınılması, c)bazı hastalarda profilaktik oral antibiyotik ve nebülize antipsödomonal antibiyotik kullanılması gerekebilmesi, ç)seçilmiş hastalarda rhDNase ve hipertonic salin kullanılması, d)astım eşlik etmiyorsa inhale bronkodilatör veya steroid kullanılmaması, e)kronik otit varlığında tubulasyon ameliyatından kaçınılması, f)pnömonok ve influenza aşısı dahil aşı programının eksiksiz uygulanması[84]. Tedavide hastalarımızın 36(%75)'si inhale steroid, 26(%54)'si β_2 agonist, 20(%42)'si nazal steroid, 7(%15)'si bitkisel ilaç, 2(%4)'si teofillin, 2(%4)'si NİV ve bronşiektazisi mevcut olan hastalarımızın hepsi (31(%65)) 6 aylık azro tedavisi aldığı görülmüştür.

Hastaların 24(%50)'ünde VKİ'i düşük, 20(%42)'sinde normal ve 4(%8)'inde yüksek olarak saptandı. M. Goutaki ve ark. çalışmasındada çocukluk çağı PSD tanılı hastalarda benzer oranlar görülmüştür[259].

Genetik mutasyonu pozitif olan ve olmayan hastalarda cinsiyet, VKİ, Bhalla skoru, Kuzey Amerika skoru, PİCADAR skoru, ailede astım hikayesi, cilt bulguları(atopi, ekzema, kaşıntı, kuruluk vb.), horlama, GÖR, yenidoğan dönemi solunum sıkıntısı şikayeti, YDYBÜ'sine yatışı, servise yatışı, akraba evliliği, kronik rinit, kronik sinüzit, bronşiektazi, kronik otit ve işitme azlığı, konjenital kalp anomalileri, KBB muayenesi, bronkoskopi öyküsü, mikrobiyoloji, SFT, ilaç kullanım oranlarında anlamlı farklılık ($p>0.05$) görülmedi.

DNAH5 mutasyonu olan ve olmayan hastalarda cinsiyet, VKİ, Bhalla skoru, Kuzey Amerika skoru, ailede astım hikayesi, cilt bulguları(atopi, ekzema, kaşıntı, kuruluk vb.), horlama, GÖR, servis yatışı, akraba evliliği, kronik rinit, kronik sinüzit, bronşiektazi, kronik otit ve işitme azlığı, konjenital kalp anomalileri, KBB muayenesi, bronkoskopi öyküsü, mikrobiyoloji, SFT, ilaç kullanım oranlarında anlamlı farklılık ($p>0.05$) görülmedi. **DNAH5 mutasyon olan grupta YDYBÜ'sine yatış, yenidoğan dönemi solunum sıkıntısı şikayeti**

ve PİCADAR skoru oranları mutasyon olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük saptandı. Bu bulgular DNAH5 mutasyonu taşıyan hastalarda PSD seyrinin daha selim ve uzun olduğunu göstermektedir[162].



6. SONUÇ

Genetiği pozitif ve negatif SİT'i olan PSD tanılı hastaların demografik, fenotipik, klinik, radyolojik bulgularında anlamlı fark olmadığı görüldü. DNAH5 mutasyonu olan hastaların diğeri mutasyonu olan hastalarla karşılaştırınca yenidoğan dönemi daha az solunum sıkıntısı şikayeti, daha az YDYBÜ'sine yatışı olduğu ve PICADAR skorlarının daha düşük saptandığı görüldü. Elde edilen genetik sonuçlarda, diğeri literatür ve çalışmalardaki sonuçlara göre anlamlı fark olmadığı görüldü.



7. KAYNAKLAR

1. Lambropoulou, M., et al., *Differential expression of tenascin-C in the developing human lung: an immunohistochemical study*. Clin Exp Med, 2009. **9**(4): p. 333-8.
2. Berrocal, T., et al., *Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology*. Radiographics, 2004. **24**(1): p. e17-e17.
3. Chinoy, M.R., *Embryology of the Lungs*. General Thoracic Surgery, 2009. **1**: p. 13.
4. Horsfield, K. and G. Cumming, *Morphology of the bronchial tree in man*. Journal of applied physiology, 1968. **24**(3): p. 373-383.
5. Al-Nuaimi, A., *Embryology of the Respiratory System*.
6. Schoenwolf, G.C., et al., *Larsen's human embryology E-book*. 2020: Elsevier.
7. Noback, G.J., *The developmental topography of the larynx, trachea and lungs in the fetus, new-born, infant and child*. American Journal of Diseases of Children, 1923. **26**(6): p. 515-533.
8. Joza, S. and M. Post, *Development of the respiratory system (including the preterm infant)*, in *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation*. 2015, Springer. p. 3-25.
9. Wagner, P.D., *Pulmonary gas exchange*. An Introductory Text To Bioengineering, 2008: p. 181-207.
10. Fraser, R.S., *Histology and gross anatomy of the respiratory tract*. Physiologic basis of respiratory disease, 2005: p. 1-14.
11. Robinson, N.E. and P.W. Furlow, *Anatomy of the respiratory system*. Equine respiratory medicine and surgery, 2007: p. 3-17.
12. Kılıç, C., *Trachea (Trakea)*.
13. Rhodin, J.A., *Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa*. American Review of Respiratory Disease, 1966. **93**(3P2): p. 1-15.
14. Brand-Saberi, B.E. and T. Schäfer, *Trachea: anatomy and physiology*. Thoracic surgery clinics, 2014. **24**(1): p. 1-5.
15. Tu, J., K. Inthavong, and G. Ahmadi, *The human respiratory system, in Computational fluid and particle dynamics in the human respiratory system*. 2013, Springer. p. 19-44.
16. Yadav, S., et al., *Airway foreign bodies in children: experience of 132 cases*. Singapore Med J, 2007. **48**(9): p. 850.
17. Lee, J.W., et al., *The comparison of the lengths and diameters of main bronchi measured from two-dimensional and three-dimensional images in the same patients*. Korean J Anesthesiol, 2014. **66**(3): p. 189-94.
18. Bucher, U. and L. Reid, *Development of the intrasegmental bronchial tree: the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intra-uterine life*. Thorax, 1961. **16**(3): p. 207.
19. Senthamilselvi, A., *Anatomy of the Broncho Pulmonary Segments*. 2007, Madras Medical College, Chennai.
20. Chaudhry, R. and B. Bordoni, *Anatomy, Thorax, Lungs*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
21. Carroll, N.G., et al., *The airway longitudinal elastic fiber network and mucosal folding in patients with asthma*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **161**(1): p. 244-248.

22. Russo, J., R. Robinson, and M.J. Oldham, *Effects of cartilage rings on airflow and particle deposition in the trachea and main bronchi*. Medical engineering & physics, 2008. **30**(5): p. 581-589.
23. Cao, H., et al., *Efficient gene delivery to pig airway epithelia and submucosal glands using helper-dependent adenoviral vectors*. Molecular Therapy-Nucleic Acids, 2013. **2**: p. e127.
24. Mauad, T. and M. Dolhnikoff, *Histology of childhood bronchiolitis obliterans*. Pediatric pulmonology, 2002. **33**(6): p. 466-474.
25. Ebina, M., et al., *Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscle underlying bronchial asthma*. Am Rev Respir Dis, 1993. **148**: p. 720-726.
26. Richardson, C., D. Herbert, and R. Mitchell, *Modulation of pulmonary stretch receptors and airway resistance by parasympathetic efferents*. Journal of Applied Physiology, 1984. **57**(6): p. 1842-1849.
27. Jung, S. and R. Fraser, *Development and Functional Anatomy of the Respiratory System*. Cotes' Lung Function, 2020: p. 33-43.
28. Hansen, J.E., et al., *Branching pattern of airways and air spaces of a single human terminal bronchiole*. Journal of applied physiology, 1975. **38**(6): p. 983-989.
29. Aghasafari, P., et al., *Aging effects on alveolar sacs under mechanical ventilation*. The Journals of Gerontology: Series A, 2019. **74**(2): p. 139-146.
30. Forster, R.E., *Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity*. Physiological reviews, 1957. **37**(4): p. 391-452.
31. Leong, F. and A. Leong, *Anatomy and Histology of the Human Lung*. A Color Atlas of Comparative Pathology of Pulmonary Tuberculosis; Leong, FJ, Dartois, V., Dick, T., Eds, 2016: p. 31-51.
32. Hislop, A.A., J.S. Wigglesworth, and R. Desai, *Alveolar development in the human fetus and infant*. Early human development, 1986. **13**(1): p. 1-11.
33. Weibel, E.R., *Morphological basis of alveolar-capillary gas exchange*. Physiological reviews, 1973. **53**(2): p. 419-495.
34. Davidson, J., *Biochemistry and turnover of lung interstitium*. European Respiratory Journal, 1990. **3**(9): p. 1048-1063.
35. Cordingley, J., *Pores of Kohn*. Thorax, 1972. **27**(4): p. 433-441.
36. Sannes, P.L., *Differences in basement membrane-associated microdomains of type I and type II pneumocytes in the rat and rabbit lung*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 1984. **32**(8): p. 827-833.
37. Meyrick, B. and L. Reid, *The alveolar wall*. British journal of diseases of the chest, 1970. **64**(3): p. 121-140.
38. Andreeva, A.V., M.A. Kutuzov, and T.A. Voyno-Yasenetskaya, *Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2007. **293**(2): p. L259-L271.
39. Hunninghake, G.W., et al., *The human alveolar macrophage*. Methods in cell biology, 1980. **21**: p. 95-112.
40. Stuart, B.O., *Deposition and clearance of inhaled particles*. Environmental health perspectives, 1984. **55**: p. 369-390.
41. Uraih, L.C. and R. Maronpot, *Normal histology of the nasal cavity and application of special techniques*. Environmental Health Perspectives, 1990. **85**: p. 187-208.
42. Pressman, J.J. and G. Kelemen, *Physiology of the larynx*. Physiological Reviews, 1955. **35**(3): p. 506-554.
43. Paulsen, F. and B. Tillmann, *Structure, Function and Insertion of the Human Vocal Folds*. Advances in Neurolaryngology, 2020. **85**: p. 1-9.

44. King, B., *RV Krsti, Illustrated Encyclopedia of Human Histology*© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1984. 1984.
45. Maue, W.M. and D.R. Dickson, *Cartilages and ligaments of the adult human larynx*. Archives of Otolaryngology, 1971. **94**(5): p. 432-439.
46. Varela, P., et al., *Congenital tracheal malformations*. Pediatric surgery international, 2018. **34**(7): p. 701-713.
47. Ibe, C., et al., *Microscopic anatomy of the lower respiratory system of the African giant pouched rat (Cricetomys gambianus, Waterhouse 1840)*. Int. j. morphol, 2011: p. 27-33.
48. Netter, F.H., *Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference. com Access with full downloadable image Bank*. 2014: Elsevier health sciences.
49. Marieb, E.N. and K. Hoehn, *Human anatomy & physiology*. 2007: Pearson education.
50. Wang, N.-S., *Anatomy of the pleura*. Clinics in chest medicine, 1998. **19**(2): p. 229-240.
51. Light, R.W., Y.S. Erozan, and W.C. Ball, *Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis*. Archives of internal medicine, 1973. **132**(6): p. 854-860.
52. Knudsen, L. and M. Ochs, *The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components*. Histochemistry and cell biology, 2018. **150**(6): p. 661-676.
53. Pawlina, W. and M.H. Ross, *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. 2018: Lippincott Williams & Wilkins.
54. Misharin, A.V., et al., *Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span*. Journal of Experimental Medicine, 2017. **214**(8): p. 2387-2404.
55. Peattie, P., *Physiology for health care and nursing*. 2003: Elsevier Health Sciences.
56. Ovalle, W.K. and P.C. Nahirney, *Netter's Essential Histology E-Book: With Correlated Histopathology*. 2020: Elsevier Health Sciences.
57. Hogg, C., *Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it*. Paediatric respiratory reviews, 2009. **10**(2): p. 44-50.
58. Pazour, G.J., et al., *Proteomic analysis of a eukaryotic cilium*. Journal of Cell Biology, 2005. **170**(1): p. 103-113.
59. Sleight, M., *The nature and action of respiratory tract cilia*. Respiratory Defense Mechanisms. Part 1, 1977: p. 247-288.
60. Satir, P., *The cilium as a biological nanomachine*. The FASEB Journal, 1999. **13**(9002): p. S235-S237.
61. Holwill, M.E., *Dynein motor activity during ciliary beating*. Cilia and Mucus: From Development to Respiratory Disease, 2001: p. 19-25.
62. Afzelius, B., *Cilia-related diseases*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2004. **204**(4): p. 470-477.
63. Kendig, E.L., R.W. Wilmott, and V. Chernick, *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 2012: Elsevier Health Sciences.
64. Chilvers, M.A., A. Rutman, and C. O'Callaghan, *Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults*. Thorax, 2003. **58**(4): p. 333-338.
65. Li, D., et al., *Regulation of ciliary beat frequency by the nitric oxide–cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in rat airway epithelial cells*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2000. **23**(2): p. 175-181.
66. Signor, D., et al., *Ciliary growth by intraciliary trafficking*. Cilia and Mucus: From Development to Respiratory Defense New York: Marcel Dekker, 2001: p. 27-38.

67. Schidlow, D.V., *Primary ciliary dyskinesia (the immotile cilia syndrome)*. Annals of allergy, 1994. **73**(6): p. 457-68; quiz 468.
68. Leigh, M.W. *Primary ciliary dyskinesia*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2003. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
69. Afzelius, B.A. and R. Eliasson, *Flagellar mutants in man: on the heterogeneity of the immotile-cilia syndrome*. Journal of ultrastructure research, 1979. **69**(1): p. 43-52.
70. Afzelius, B.A., *A human syndrome caused by immotile cilia*. Science, 1976. **193**(4250): p. 317-319.
71. Sturgess, J., J. Chao, and J. Turner, *Genetic heterogeneity among dynein deficient cilia*. Am Rev Respir Dis, 1982. **126**: p. 302-305.
72. Sturgess, J.M., et al., *Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease*. New England Journal of Medicine, 1979. **300**(2): p. 53-56.
73. Sturgess, J.M., J. Chao, and J.P. Turner, *Transposition of ciliary microtubules: another cause of impaired ciliary motility*. New England Journal of Medicine, 1980. **303**(6): p. 318-322.
74. Rutland, J. and R.U. De Iongh, *Random ciliary orientation: a cause of respiratory tract disease*. New England Journal of Medicine, 1990. **323**(24): p. 1681-1684.
75. Carlén, B., S. Lindberg, and U. Stenram, *Absence of Nexin Links as a Possible Cause of Primary Ciliary Dyskinesia*. Ultrastructural pathology, 2003. **27**(2): p. 123-126.
76. Stannard, W., et al., *Central microtubular agenesis causing primary ciliary dyskinesia*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2004. **169**(5): p. 634-637.
77. Jorissen, M. and T. Willems, *The secondary nature of ciliary (dis) orientation in secondary and primary ciliary dyskinesia*. Acta oto-laryngologica, 2004. **124**(4): p. 527-531.
78. Murakami, S., et al., *Situs inversus totalis with malignant lymphoma of the stomach: report of a case*. Surgery today, 2003. **33**(7): p. 533-536.
79. Huh, J.W., et al., *Laparoscopic total mesorectal excision in a rectal cancer patient with situs inversus totalis*. Journal of Korean medical science, 2010. **25**(5): p. 790.
80. Haruki, T., et al., *Advanced cancer with situs inversus totalis associated with KIF3 complex deficiency: report of two cases*. Surgery today, 2010. **40**(2): p. 162-166.
81. Poprzeczko, M., et al., *Rare human diseases: Model organisms in deciphering the molecular basis of primary ciliary dyskinesia*. Cells, 2019. **8**(12): p. 1614.
82. Bush, A., et al., *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art*. Archives of disease in childhood, 2007. **92**(12): p. 1136-1140.
83. Miller, R.D. and M.B. Divertie, *Kartagener's syndrome*. Chest, 1972. **62**(2): p. 130-135.
84. Barbato, A., et al., *Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children*. European Respiratory Journal, 2009. **34**(6): p. 1264-1276.
85. Pigino, G., et al., *Cryoelectron tomography of radial spokes in cilia and flagella*. Journal of Cell Biology, 2011. **195**(4): p. 673-687.
86. Carbajal-González, B.I., et al., *Conserved structural motifs in the central pair complex of eukaryotic flagella*. Cytoskeleton, 2013. **70**(2): p. 101-120.
87. Knowles, M.R., et al., *Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2013. **188**(8): p. 913-922.

88. Antony, D., et al., *Mutations in CCDC 39 and CCDC 40 are the major cause of primary ciliary dyskinesia with axonemal disorganization and absent inner dynein arms*. Human mutation, 2013. **34**(3): p. 462-472.
89. Loges, N.T., et al., *Recessive DNAH9 loss-of-function mutations cause laterality defects and subtle respiratory ciliary-beating defects*. The American Journal of Human Genetics, 2018. **103**(6): p. 995-1008.
90. Best, S., et al., *Risk factors for situs defects and congenital heart disease in primary ciliary dyskinesia*. Thorax, 2019. **74**(2): p. 203-205.
91. Shapiro, A.J., et al., *Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review*. Pediatric pulmonology, 2016. **51**(2): p. 115-132.
92. Behan, L., et al., *Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective*. European Respiratory Journal, 2016. **48**(4): p. 1096-1107.
93. Bush, A., et al., *Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care*. European Respiratory Journal, 1998. **12**(4): p. 982-988.
94. Coren, M., et al., *Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history*. Acta paediatrica, 2002. **91**(6): p. 667-669.
95. Meeks, M. and A. Bush, *Primary ciliary dyskinesia (PCD)*. Pediatric pulmonology, 2000. **29**(4): p. 307-316.
96. Machogu, E. and B. Gaston, *Respiratory Distress in the Newborn with Primary Ciliary Dyskinesia*. Children, 2021. **8**(2): p. 153.
97. Mullooney, T., et al., *Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress*. Pediatrics, 2014. **134**(6): p. 1160-1166.
98. Weinberger, M. and A. Fischer. *Differential diagnosis of chronic cough in children*. in *Allergy Asthma Proc*. 2014.
99. Stillwell, P.C., E.P. Wartchow, and S.D. Sagel, *Primary ciliary dyskinesia in children: a review for pediatricians, allergists, and pediatric pulmonologists*. Pediatric allergy, immunology, and pulmonology, 2011. **24**(4): p. 191-196.
100. Noone, P.G., et al., *Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2004. **169**(4): p. 459-467.
101. Casey, J.P., et al., *A case report of primary ciliary dyskinesia, laterality defects and developmental delay caused by the co-existence of a single gene and chromosome disorder*. BMC medical genetics, 2015. **16**(1): p. 1-9.
102. Pearlman, A.N., et al., *Epidemiology of nasal polyps*, in *Nasal Polyposis*. 2010, Springer. p. 9-15.
103. Can, D., *Primary ciliary dyskinesia*. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi, 2015. **5**(1): p. 10-13.
104. Leigh, M.W., et al., *Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents*. Annals of the American Thoracic Society, 2016. **13**(8): p. 1305-1313.
105. Behan, L., et al., *PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia*. European respiratory journal, 2016. **47**(4): p. 1103-1112.
106. Paff, T., *Genetic Diagnosis and Respiratory Management of Primary Ciliary Dyskinesia*. 2017.
107. Jain, K., et al., *Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care*. Clinical radiology, 2007. **62**(10): p. 986-993.
108. Popatia, R., K. Haver, and A. Casey, *Primary ciliary dyskinesia: an update on new diagnostic modalities and review of the literature*. Pediatric allergy, immunology, and pulmonology, 2014. **27**(2): p. 51-59.

109. Lucas, J.S. and M.W. Leigh, *Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard*. 2014, Eur Respiratory Soc.
110. Rossman, C., et al., *The dyskinetic cilia syndrome; abnormal ciliary motility in association with abnormal ciliary ultrastructure*. Chest, 1981. **80**(6 Suppl): p. 860-865.
111. Gustafsson, L.E., et al., *Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans*. Biochemical and biophysical research communications, 1991. **181**(2): p. 852-857.
112. Lundberg, J., et al., *Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses*. Acta physiologica scandinavica, 1994. **152**(4): p. 431-432.
113. Lundberg, J., et al., *High nitric oxide production in human paranasal sinuses*. Nature medicine, 1995. **1**(4): p. 370-373.
114. Ignarro, L.J., et al., *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1987. **84**(24): p. 9265-9269.
115. Lowenstein, C.J., J.L. Dinerman, and S.H. Snyder, *Nitric oxide: a physiologic messenger*. Annals of internal medicine, 1994. **120**(3): p. 227-237.
116. Star, R.A., *Nitric oxide*. The American journal of the medical sciences, 1993. **306**(5): p. 348-358.
117. Alderton, W.K., C.E. Cooper, and R.G. Knowles, *Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition*. Biochemical journal, 2001. **357**(3): p. 593-615.
118. Hong, H., J. Sun, and W. Cai, *Multimodality imaging of nitric oxide and nitric oxide synthases*. Free Radical Biology and Medicine, 2009. **47**(6): p. 684-698.
119. Serrano, C., A. Valero, and C. Picado, *Nasal nitric oxide*. Archivos de Bronconeumología ((English Edition)), 2004. **40**(5): p. 222-230.
120. Major, T.A., et al., *Sodium nitrite-mediated killing of the major cystic fibrosis pathogens Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, and Burkholderia cepacia under anaerobic planktonic and biofilm conditions*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010. **54**(11): p. 4671-4677.
121. Regev-Shoshani, G., et al., *Slow release of nitric oxide from charged catheters and its effect on biofilm formation by Escherichia coli*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010. **54**(1): p. 273-279.
122. Barraud, N., et al., *Involvement of nitric oxide in biofilm dispersal of Pseudomonas aeruginosa*. Journal of bacteriology, 2006. **188**(21): p. 7344-7353.
123. Lundberg, J., et al., *Calcium-independent and steroid-resistant nitric oxide synthase activity in human paranasal sinus mucosa*. European Respiratory Journal, 1996. **9**(7): p. 1344-1347.
124. Ricciardolo, F.L., et al., *Reactive nitrogen species in the respiratory tract*. European journal of pharmacology, 2006. **533**(1-3): p. 240-252.
125. Morris Jr, S.M. and T.R. Billiar, *New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 1994. **266**(6): p. E829-E839.
126. Asano, K., et al., *Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial cells*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1994. **91**(21): p. 10089-10093.
127. Zhan, X., D. Li, and R.A. Johns, *Expression of endothelial nitric oxide synthase in ciliated epithelia of rats*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2003. **51**(1): p. 81-87.

128. Xue, C., S.J. Botkin, and R.A. Johns, *Localization of endothelial NOS at the basal microtubule membrane in ciliated epithelium of rat lung*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 1996. **44**(5): p. 463-471.
129. Doran, S.A., et al., *Constitutive and permissive roles of nitric oxide activity in embryonic ciliary cells*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2003. **285**(2): p. R348-R355.
130. Walker, W.T., et al., *Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia*. European Respiratory Journal, 2012. **40**(4): p. 1024-1032.
131. Exhaled, N., *ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(8): p. 912-930.
132. Colantonio, D., et al., *Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis*. Clinical & Experimental Allergy, 2002. **32**(5): p. 698-701.
133. Wodehouse, T., et al., *Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia*. European Respiratory Journal, 2003. **21**(1): p. 43-47.
134. Marthin, J.K. and K.G. Nielsen, *Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia*. European Respiratory Journal, 2011. **37**(3): p. 559-565.
135. Nakano, H., et al., *Reduced nasal nitric oxide in diffuse panbronchiolitis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **162**(6): p. 2218-2220.
136. Lindberg, S., A.C. And, and T. Runer, *Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis*. Acta oto-laryngologica, 1997. **117**(1): p. 113-117.
137. Lundberg, J.O., *Acute purulent sinusitis triggered by topical nasal nitric oxide synthase inhibition*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **172**(4): p. 512.
138. Deja, M., et al., *Reduced nitric oxide in sinus epithelium of patients with radiologic maxillary sinusitis and sepsis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. **168**(3): p. 281-286.
139. Palm, J., *Nasal nitric oxide is reduced in patients with HIV*. Acta oto-laryngologica, 2000. **120**(3): p. 420-423.
140. Kharitonov, S.A., et al., *Decreased nitric oxide in the exhaled air of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension*. Thorax, 1997. **52**(12): p. 1051-1055.
141. Knowles, M.R., et al., *Mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2014. **189**(6): p. 707-717.
142. Shoemark, A., et al., *High prevalence of CCDC103 p. His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations*. Thorax, 2018. **73**(2): p. 157-166.
143. Bustamante-Marin, X.M., et al., *Lack of GAS2L2 causes PCD by impairing cilia orientation and mucociliary clearance*. The American Journal of Human Genetics, 2019. **104**(2): p. 229-245.
144. Olbrich, H., et al., *Loss-of-function GAS8 mutations cause primary ciliary dyskinesia and disrupt the nexin-dynein regulatory complex*. The American Journal of Human Genetics, 2015. **97**(4): p. 546-554.
145. Edelbusch, C., et al., *Mutation of serine/threonine protein kinase 36 (STK36) causes primary ciliary dyskinesia with a central pair defect*. Human mutation, 2017. **38**(8): p. 964-969.
146. Harris, A., et al., *Validation of a portable nitric oxide analyzer for screening in primary ciliary dyskinesias*. BMC pulmonary medicine, 2014. **14**(1): p. 1-8.

147. Fliegauf, M., et al., *Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **171**(12): p. 1343-1349.
148. Shoemark, A., et al., *Accuracy of immunofluorescence in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2017. **196**(1): p. 94-101.
149. Leigh, M.W., M.A. Zariwala, and M.R. Knowles, *Primary ciliary dyskinesia: improving the diagnostic approach*. Current opinion in pediatrics, 2009. **21**(3): p. 320.
150. Morillas, H.N., M. Zariwala, and M.R. Knowles, *Genetic causes of bronchiectasis: primary ciliary dyskinesia*. Respiration, 2007. **74**(3): p. 252-263.
151. Papon, J., et al., *A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia*. European Respiratory Journal, 2010. **35**(5): p. 1057-1063.
152. Jorissen, M., et al., *Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture*. Acta oto-rhino-laryngologica belgica, 2000. **54**(3): p. 343-356.
153. Herzon, F.S. and S. Murphy, *Normal ciliary ultrastructure in children with Kartagener's syndrome*. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 1980. **89**(1): p. 81-83.
154. Greenstone, M., A. Dewar, and P. Cole, *Ciliary dyskinesia with normal ultrastructure*. Thorax, 1983. **38**(11): p. 875.
155. Rubin, B., *Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) and inflammatory lung disease*. Clinics in chest medicine, 1988. **9**(4): p. 657-668.
156. Harris, G.B., J.C.R. Bermejo, and M.C. Suarez, *Different frequency of cilia with transposition in human nasal and bronchial mucosa. A case of acquired ciliary dyskinesia*. Virchows Archiv, 2000. **437**(3): p. 325-330.
157. Pedersen, M., *Ciliary activity and pollution*. Lung, 1990. **168**(1): p. 368-376.
158. Carson, J.L., et al., *Microtubular discontinuities as acquired ciliary defects in airway epithelium of patients with chronic respiratory diseases*. Ultrastructural pathology, 1994. **18**(3): p. 327-332.
159. Carson, J.L., A.M. Collier, and S.-c.S. Hu, *Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections*. New England Journal of Medicine, 1985. **312**(8): p. 463-468.
160. Wallmeier, J., et al., *De novo mutations in FOXJ1 result in a motile ciliopathy with hydrocephalus and randomization of left/right body asymmetry*. The American Journal of Human Genetics, 2019. **105**(5): p. 1030-1039.
161. Chivukula, R.R., et al., *A human ciliopathy reveals essential functions for NEK10 in airway mucociliary clearance*. Nature medicine, 2020. **26**(2): p. 244-251.
162. Davis, S.D., et al., *Primary ciliary dyskinesia: longitudinal study of lung disease by ultrastructure defect and genotype*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2019. **199**(2): p. 190-198.
163. Amirav, I., et al., *Systematic analysis of CCNO variants in a defined population: implications for clinical phenotype and differential diagnosis*. Human mutation, 2016. **37**(4): p. 396-405.
164. Liu, L. and H. Luo, *Whole-exome sequencing identified a novel compound heterozygous mutation of LRRC6 in a Chinese primary ciliary dyskinesia patient*. BioMed research international, 2018. **2018**.
165. Zariwala, M.A., H. Omran, and T.W. Ferkol, *The emerging genetics of primary ciliary dyskinesia*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2011. **8**(5): p. 430-433.

166. Horváth, J., et al., *Identification and analysis of axonemal dynein light chain 1 in primary ciliary dyskinesia patients*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2005. **33**(1): p. 41-47.
167. Onoufriadis, A., et al., *Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia*. The American Journal of Human Genetics, 2013. **92**(1): p. 88-98.
168. Mitchison, H.M., et al., *Mutations in axonemal dynein assembly factor DNAAF3 cause primary ciliary dyskinesia*. Nature genetics, 2012. **44**(4): p. 381-389.
169. Panizzi, J.R., et al., *CCDC103 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disrupting assembly of ciliary dynein arms*. Nature genetics, 2012. **44**(6): p. 714-719.
170. Horani, A., et al., *Whole-exome capture and sequencing identifies HEATR2 mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia*. The American Journal of Human Genetics, 2012. **91**(4): p. 685-693.
171. Kott, E., et al., *Loss-of-function mutations in LRRC6, a gene essential for proper axonemal assembly of inner and outer dynein arms, cause primary ciliary dyskinesia*. The American Journal of Human Genetics, 2012. **91**(5): p. 958-964.
172. Wirschell, M., et al., *The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans*. Nature genetics, 2013. **45**(3): p. 262-268.
173. Bartoloni, L., 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*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002. **99**(16): p. 10282-10286.
174. Olbrich, H., et al., *Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry*. The American Journal of Human Genetics, 2012. **91**(4): p. 672-684.
175. Zariwala, M.A., M.R. Knowles, and H. Omran, *Genetic defects in ciliary structure and function*. Annu. Rev. Physiol., 2007. **69**: p. 423-450.
176. Corbo, G., et al., *Measurement of nasal mucociliary clearance*. Archives of disease in childhood, 1989. **64**(4): p. 546-550.
177. Rusznak, C., et al., *The assessment of nasal mucociliary clearance and the effect of drugs*. Respiratory medicine, 1994. **88**(2): p. 89-101.
178. Canciani, M., et al., *The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia*. Pediatric pulmonology, 1988. **5**(4): p. 210-214.
179. Yeates, D., et al., *Coordination of mucociliary transport in human trachea and intrapulmonary airways*. Journal of Applied Physiology, 1981. **51**(5): p. 1057-1064.
180. Del Donno, M., et al., *Variability and reproducibility in the measurement of tracheobronchial clearance in healthy subjects and patients with different obstructive lung diseases*. European Respiratory Journal, 1988. **1**(7): p. 613-620.
181. Mortensen, J., et al., *Lung mucociliary clearance*. European journal of nuclear medicine, 1994. **21**(9): p. 953-961.
182. Olbrich, H., et al., *Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry*. Nature genetics, 2002. **30**(2): p. 143-144.
183. Pennarun, G., et al., *Loss-of-function mutations in a human gene related to Chlamydomonas reinhardtii dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia*. The American Journal of Human Genetics, 1999. **65**(6): p. 1508-1519.
184. Loges, N.T., et al., *DNAI2 mutations cause primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm*. The American Journal of Human Genetics, 2008. **83**(5): p. 547-558.

185. Mazor, M., et al., *Primary ciliary dyskinesia caused by homozygous mutation in DNAL1, encoding dynein light chain 1*. The American Journal of Human Genetics, 2011. **88**(5): p. 599-607.
186. Duriez, B., et al., *A common variant in combination with a nonsense mutation in a member of the thioredoxin family causes primary ciliary dyskinesia*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007. **104**(9): p. 3336-3341.
187. Knowles, M.R., et al., *Mutations of DNAH11 in patients with primary ciliary dyskinesia with normal ciliary ultrastructure*. Thorax, 2012. **67**(5): p. 433-441.
188. Dougherty, G.W., et al., *DNAH11 localization in the proximal region of respiratory cilia defines distinct outer dynein arm complexes*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2016. **55**(2): p. 213-224.
189. Fassad, M.R., et al., *Mutations in outer dynein arm heavy chain DNAH9 cause motile cilia defects and situs inversus*. The American Journal of Human Genetics, 2018. **103**(6): p. 984-994.
190. Knowles, M.R., et al., *Exome sequencing identifies mutations in CCDC114 as a cause of primary ciliary dyskinesia*. The American Journal of Human Genetics, 2013. **92**(1): p. 99-106.
191. Hjeij, R., et al., *ARMC4 mutations cause primary ciliary dyskinesia with randomization of left/right body asymmetry*. The American Journal of Human Genetics, 2013. **93**(2): p. 357-367.
192. Alsaadi, M.M., et al., *Nonsense Mutation in Coiled-Coil Domain Containing 151 Gene (CCDC 151) Causes Primary Ciliary Dyskinesia*. Human mutation, 2014. **35**(12): p. 1446-1448.
193. Hjeij, R., et al., *CCDC151 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disruption of the outer dynein arm docking complex formation*. The American Journal of Human Genetics, 2014. **95**(3): p. 257-274.
194. Wallmeier, J., et al., *TTC25 deficiency results in defects of the outer dynein arm docking machinery and primary ciliary dyskinesia with left-right body asymmetry randomization*. The American Journal of Human Genetics, 2016. **99**(2): p. 460-469.
195. Duquesnoy, P., et al., *Loss-of-function mutations in the human ortholog of Chlamydomonas reinhardtii ODA7 disrupt dynein arm assembly and cause primary ciliary dyskinesia*. The American Journal of Human Genetics, 2009. **85**(6): p. 890-896.
196. Loges, N.T., et al., *Deletions and point mutations of LRRC50 cause primary ciliary dyskinesia due to dynein arm defects*. The American Journal of Human Genetics, 2009. **85**(6): p. 883-889.
197. Omran, H., et al., *Ktu/PF13 is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins*. Nature, 2008. **456**(7222): p. 611-616.
198. Tarkar, A., et al., *DYX1C1 is required for axonemal dynein assembly and ciliary motility*. Nature genetics, 2013. **45**(9): p. 995-1003.
199. Moore, D.J., et al., *Mutations in ZMYND10, a gene essential for proper axonemal assembly of inner and outer dynein arms in humans and flies, cause primary ciliary dyskinesia*. The American Journal of Human Genetics, 2013. **93**(2): p. 346-356.
200. Zariwala, M.A., et al., *ZMYND10 is mutated in primary ciliary dyskinesia and interacts with LRRC6*. The American Journal of Human Genetics, 2013. **93**(2): p. 336-345.
201. Knowles, M.R., et al., *Mutations in SPAG1 cause primary ciliary dyskinesia associated with defective outer and inner dynein arms*. The American Journal of Human Genetics, 2013. **93**(4): p. 711-720.

202. Austin-Tse, C., et al., *Zebrafish ciliopathy screen plus human mutational analysis identifies C21orf59 and CCDC65 defects as causing primary ciliary dyskinesia*. The American Journal of Human Genetics, 2013. **93**(4): p. 672-686.
203. Paff, T., et al., *Mutations in PIH1D3 cause X-linked primary ciliary dyskinesia with outer and inner dynein arm defects*. The American Journal of Human Genetics, 2017. **100**(1): p. 160-168.
204. Olcese, C., et al., *X-linked primary ciliary dyskinesia due to mutations in the cytoplasmic axonemal dynein assembly factor PIH1D3*. Nature communications, 2017. **8**(1): p. 1-15.
205. Ta-Shma, A., et al., *Homozygous loss-of-function mutations in MNS1 cause laterality defects and likely male infertility*. PLoS genetics, 2018. **14**(8): p. e1007602.
206. Merveille, A.-C., et al., *CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs*. Nature genetics, 2011. **43**(1): p. 72.
207. Becker-Heck, A., et al., *The coiled-coil domain containing protein CCDC40 is essential for motile cilia function and left-right axis formation*. Nature genetics, 2011. **43**(1): p. 79.
208. Gokdemir, Y., et al., *Comparison of conventional pulmonary rehabilitation and high-frequency chest wall oscillation in primary ciliary dyskinesia*. Pediatric pulmonology, 2014. **49**(6): p. 611-616.
209. Pekcan, S., et al., *Pediatric pulmonology in a developing country: our focus*. The Turkish journal of pediatrics, 2011. **53**(1): p. 11.
210. Strippoli, M., et al., *ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice*. Eur Respir J, 2012. **39**(6): p. 1482-91.
211. ARGİN, V., *Kistik fibrozisli çocuga sahip annelerin bakım yükünün ve depresyon durumunun incelenmesi/Investigations of human health and depression maintenance with cycle fibrozisli children*. 2018.
212. Rossman, C.M., et al., *Effect of chest physiotherapy on the removal of mucus in patients with cystic fibrosis*. American Review of Respiratory Disease, 1982. **126**(1): p. 131-135.
213. Pryor, J., et al., *Evaluation of the forced expiration technique as an adjunct to postural drainage in treatment of cystic fibrosis*. Br Med J, 1979. **2**(6187): p. 417-418.
214. Van Hengstum, M., et al., *Conventional physiotherapy and forced expiration manoeuvres have similar effects on tracheobronchial clearance*. European Respiratory Journal, 1988. **1**(8): p. 758-761.
215. De Boeck, C. and R. Zinman, *Cough versus chest physiotherapy: a comparison of the acute effects on pulmonary function in patients with cystic fibrosis*. American Review of Respiratory Disease, 1984. **129**(1): p. 182-184.
216. Langlands, J., *The dynamics of cough in health and in chronic bronchitis*. Thorax, 1967. **22**(1): p. 88.
217. Houtmeyers, E., et al., *Effects of drugs on mucus clearance*. European Respiratory Journal, 1999. **14**(2): p. 452-467.
218. McIlwaine, M., *Chest physical therapy, breathing techniques and exercise in children with CF*. Paediatric respiratory reviews, 2007. **8**(1): p. 8-16.
219. Woo, M.S., *High frequency chest compression and PEP*. Pediatric pulmonology, 2004. **37**(S26): p. 152-153.
220. Holland, A.E., et al., *Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis*. Thorax, 2003. **58**(10): p. 880-884.

221. Høiby, N., B. Frederiksen, and T. Pressler, *Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection*. Journal of Cystic Fibrosis, 2005. **4**: p. 49-54.
222. Gibson, R.L., et al., *Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. **167**(6): p. 841-849.
223. Taccetti, G., et al., *Early eradication therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients*. European Respiratory Journal, 2005. **26**(3): p. 458-461.
224. Kobbarnagel, H.E., et al., *Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia*. BMC pulmonary medicine, 2016. **16**(1): p. 1-11.
225. Koh, Y.Y., et al., *The effect of regular salbutamol on lung function and bronchial responsiveness in patients with primary ciliary dyskinesia*. Chest, 2000. **117**(2): p. 427-433.
226. Desai, M., P.H. Weller, and D.A. Spencer, *Clinical benefit from nebulized human recombinant DNase in Kartagener's syndrome*. Pediatric pulmonology, 1995. **20**(5): p. 307-308.
227. ten Berge, M., et al., *DNase treatment in primary ciliary dyskinesia: assessment by nocturnal pulse oximetry*. Pediatric pulmonology, 1999. **27**(1): p. 59-61.
228. Stafanger, G., et al., *The clinical effect and the effect on the ciliary motility of oral N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia*. European Respiratory Journal, 1988. **1**(2): p. 161-167.
229. Balfour-Lynn, I.M., et al., *Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **173**(12): p. 1356-1362.
230. PEDERSEN, M. and N. MYGIND, *Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia)*. Clinical Otolaryngology & Allied Sciences, 1982. **7**(6): p. 373-380.
231. Pediatrics, A.A.o., *Clinical practice guideline: management of sinusitis*. Pediatrics, 2001. **108**(3): p. 798-808.
232. Parsons, D.S. and B.A. Greene, *A treatment for primary ciliary dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery*. The Laryngoscope, 1993. **103**(11): p. 1269-1272.
233. Mygind, N. and M. Pedersen, *Nose-, sinus-and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia*. European journal of respiratory diseases. Supplement, 1983. **127**: p. 96-101.
234. Hadfield, P., et al., *Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia*. Clinical Otolaryngology & Allied Sciences, 1997. **22**(4): p. 302-306.
235. Denoyelle, F., et al., *Results of tympanoplasty in children with primary ciliary dyskinesia*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 1998. **124**(2): p. 177-179.
236. Campbell, R., C. Birman, and L. Morgan, *Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2009. **73**(12): p. 1630-1638.
237. Date, H., et al., *Living-donor lobar lung transplantation for primary ciliary dyskinesia*. The Annals of thoracic surgery, 2001. **71**(6): p. 2008-2009.
238. Macchiarini, P., et al., *Double lung transplantation in situs inversus with Kartagener's syndrome*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1994. **108**(1): p. 86-91.

239. Graeter, T., et al., *Lung transplantation in Kartagener's syndrome*. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 1994. **13**(4): p. 724-726.
240. Corkey, C., H. Levison, and J. Turner, *The immotile cilia syndrome: a longitudinal survey*. American Review of Respiratory Disease, 1981. **124**(5): p. 544-548.
241. Ellerman, A. and H. Bisgaard, *Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia*. European Respiratory Journal, 1997. **10**(10): p. 2376-2379.
242. Lai, M., et al., *Gene editing of DNAH11 restores normal cilia motility in primary ciliary dyskinesia*. Journal of medical genetics, 2016. **53**(4): p. 242-249.
243. Mattiello, R., et al., *Post-infectious bronchiolitis obliterans: Can CT scan findings at early age anticipate lung function?* Pediatric pulmonology, 2010. **45**(4): p. 315-319.
244. Hornef, N., et al., *DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **174**(2): p. 120-126.
245. Yue, Y., et al., *Identification of pathogenic mutations and investigation of the notch pathway activation in Kartagener syndrome*. Frontiers in genetics, 2019. **10**: p. 749.
246. Kilinc, A.A., et al., *The relationship between genotype and phenotype in primary ciliary dyskinesia patients*. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital, 2021. **55**(2): p. 188.
247. Guo, Z., et al., *Clinical and genetic spectrum of children with primary ciliary dyskinesia in China*. The Journal of Pediatrics, 2020. **225**: p. 157-165. e5.
248. Lucas, J.S., et al., *Primary ciliary dyskinesia in the genomics age*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(2): p. 202-216.
249. Maglione, M., et al., *Multicenter analysis of body mass index, lung function, and sputum microbiology in primary ciliary dyskinesia*. Pediatric pulmonology, 2014. **49**(12): p. 1243-1250.
250. Goutaki, M., et al., *The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results*. European respiratory journal, 2017. **49**(1).
251. Shah, A., et al., *A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population*. European Respiratory Journal, 2016. **48**(2): p. 441-450.
252. Lucas, J.S., et al., *Primary ciliary dyskinesia in the genomics age*. The Lancet Respiratory Medicine, 2020. **8**(2): p. 202-216.
253. Sagel, S.D., et al., *Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2011. **8**(5): p. 438-443.
254. O'Callaghan, C., P. Chetcuti, and E. Moya, *High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population*. Archives of disease in childhood, 2010. **95**(1): p. 51-52.
255. Har-Even Cohn, R. and I. Amirav, *Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) Registry in Alberta*, in C25. CLINICAL AND TRANSLATIONAL STUDIES IN RARE LUNG DISEASE. 2019, American Thoracic Society. p. A4383-A4383.
256. Alanin, M., et al., *A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia*. Clinical Microbiology and Infection, 2015. **21**(12): p. 1093. e1-1093. e7.
257. Roden, L., et al., *A retrospective analysis of the pathogens in the airways of patients with primary ciliary dyskinesia*. Respiratory medicine, 2019. **156**: p. 69-77.
258. Le Mauviel, L., *Primary ciliary dyskinesia*. Western journal of medicine, 1991. **155**(3): p. 280.

259. Goutaki, M., et al., *Growth and nutritional status, and their association with lung function: a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort*. European Respiratory Journal, 2017. **50**(6).

