

# Primer Siliyer Diskinezi Kulak Burun Boğaz Sorunlarına Yaklaşım

## Approach to the Ear Nose and Throat Problems in Primary Ciliary Dyskinesia

 Ali Cemal YUMUŞAKHUYLU<sup>a</sup>,  
 Yavuz GÜNDOĞDU<sup>a</sup>,  
 Orhan ASYA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD,  
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ali Cemal YUMUŞAKHUYLU  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD,  
İstanbul, Türkiye  
dralicemal@yahoo.com

**ÖZET** Primer siliyer diskinezi (PSD) nadir görülen, multiorgan tutulumu olan genetik bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtımın gözlendiği PSD’de siliyer yapı ve fonksiyonlarda bozukluğa neden olan birçok mutasyon tespit edilmiştir. Bozulmuş mukosilyer aktivitenin neden olduğu tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları hemen hemen etkilenen bireylerin tamamında gözlenir. Mukosilyer aktivitenin sağladığı sekresyon transport üst ve alt solunum yollarının en önemli savunma mekanizmasıdır. Bu mekanizmanın kaybı üst solunum yolunda sekresyonların stazına yol açarak kronik persistan enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. PSD’li hastalarda hayatın ilk yıllarından itibaren kronik otitis media ve kronik rinosinüzit atakları sık gözlenir. PSD’li hastalarda otojenik ve rinolojik tutulum tedavisinde standardizasyon bulunmamaktadır. Tedavi hekimin tecrübesi dahilinde klinik değerlendirme ile şekillendirilir. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları hekimlerinin PSD hakkındaki farkındalığı artırılmalıdır. PSD hastaları rutin Kulak Burun Boğaz Hastalıkları hekimi kontrolü altında olmalı ve takipte kalıcı sinusal veya vestibulokoklear hasarın önlenmesi amaçlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Primer siliyer diskinezi; efüzyonlu otitis media; kronik rinosinüzit

**ABSTRACT** Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disease with multiorgan involvement. In PCD, where autosomal recessive inheritance is observed, many mutations that cause disorders in ciliary structure and functions have been identified. Recurrent upper and lower respiratory tract infections caused by impaired mucociliary activity are observed in almost all affected individuals. The most crucial defense mechanism of the upper and lower respiratory tracts is secretory transport provided by the mucociliary activity. Loss of this mechanism leads to stasis of secretions in the upper respiratory tract, increasing susceptibility to chronic persistent infections. Chronic otitis media and chronic rhinosinusitis attacks are frequently observed in patients with PSD from the first years of life. There is no standardization in the treatment of otological and rhinological involvement in patients with PSD. Treatment is tailored by clinical evaluation within the experience of the physician. Awareness of ENT physicians about PSD should be increased. PSD patients should be under routine otorhinolaryngology control, and follow-up should aim to prevent permanent sinonasal or vestibulocochlear damage.

**Keywords:** Primary ciliary dyskinesia; otitis media with effusion; chronic rhinosinusitis

**P**rimer siliyer diskinezi (PSD), nadir görülen, multiorgan tutulumu olan genetik bir hastalıktır. Prevalansı yaklaşık 1:10000-20000 arasındadır.<sup>1,2</sup> Genellikle otozomal resesif kalıtımın gözlendiği PSD’de siliyer yapı ve fonksiyonlarda bozukluğa neden olan birçok mutasyon tespit edilmiştir.<sup>3</sup> Birkaç olguda ise X’e bağlı kalıtım gözlenmiştir.<sup>4</sup> Mukosilyer aktivitenin bozukluğu birçok sistemde çok çeşitli semptomlara yol açar. Semptomlar doğumdan itibaren gözlenir. Ancak hastalığın klinik fenotipi heterojen olmakla birlikte, bozulmuş mukosilyer aktivitenin neden olduğu tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları hemen hemen etkilenen bireylerin tamamında gözlenir.<sup>5</sup>

PSD’li hastalarda hayatın ilk yıllarından itibaren kronik otitis media (KOM) ve kronik rinosinüzit (KRS) atakları sık gözlenir.<sup>5,6</sup> Dolayısıyla PSD’li olguların ilk baş-

### KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Yumuşakhuyulu AC, Gündoğdu Y, Asya O. Primer siliyer diskinezi kulak burun boğaz sorunlarına yaklaşım. Erdem Eralp E, Karadağ BT, editörler. Primer Siliyer Diskinezi Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.67-72.

vuruları genellikle otolaringoloji polikliniklerindedir. Kistik fibrozis, primer immün yetmezlik gibi diğer süpüratif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan hastalıklarla benzer semptomlar gösterir. İştih kaybı, koku kaybı, gelişme geriliği gibi uzun dönem sekellerin kontrolü açısından erken tanı ve uygun tedavi hayati önem taşımaktadır. Ancak PSD klinik bir sendrom olması ve semptomların tanıda yeterince yönlendirici olmaması nedeniyle hastalar genellikle ileri yaşlarda tanı almaktadır.<sup>7</sup> Yapılan bir çalışmada tanı öncesi ortalama 50 defa sağlık kuruluşuna başvuru saptanmıştır.<sup>7</sup>

Tanı erken başlangıçlı sinopulmoner sendrom ile özel tanı testlerinin korelasyonu ile yapılır. Bu testlerden bazıları nazal nitrik oksit konsantrasyonlarının değerlendirilmesi, yüksek hızlı videomikroskopi ile siliyer aktivite modelinin analizi, elektron mikroskopisi ile siliya ultrarüktürünün analizi ve bilinen gen mutasyonlarının tanımlanmasıdır.<sup>8</sup> Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Honoré ve ark. PSD yönetiminin yetersiz tanımlandığını, tedavi ve takibinin standardizasyonu ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için hasta yönetiminin uzmanlaşmış merkezler tarafından yapılması gerektiğini savunmuşlardır.<sup>9</sup>

PSD'li hastaların otolaringoloji polikliniklerine başvuru oranları hasta ve ailenin sinonazal ve otolojik yakınmalara alışması ile beraber giderek azalmaktadır. PSD Vakfı PSD'li hastaların 6 ayda bir otolaringoloji kontrollerinin ve ilk muayenede odyolojik değerlendirilmenin yapılmasını ve gereklilik halinde odyolojik tetkiklerin tekrarlamasını önermektedir.<sup>10</sup>

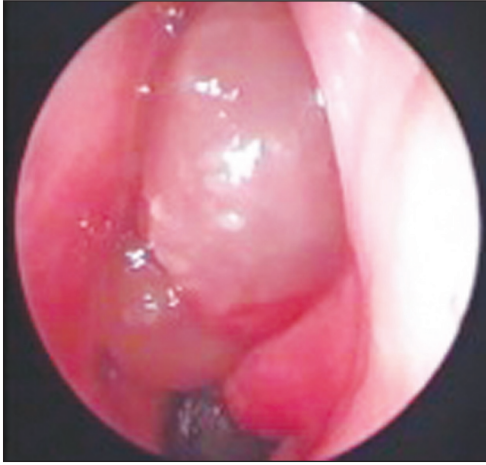
## SİNONAZAL TUTULUM

Sağlıklı hava yolu yalancı çok katlı siliyer epitel ile döşelidir. Yüzey epiteli iki katman halinde akışkan sıvı tabaka ile örtülüdür. Bu katmanlardan perisiliyer katman düşük viskoziteye sahiptir. Bu katman epitel hücrelerin siliyer aktivitesi için uygun ortam oluşturur. Perisiliyer katmanın üzerinde goblet ve submukozal bezlerin salgılarından oluşan mukus katmanı yer alır. Bu katman su, karbonhidrat, protein ve lipid içeren viskoelastik, yapışkan ve homojen olmayan jel tabakasıdır. Solunan havadaki partiküllerin (bakteri, virüs, allerjen, toz vs.) tutulduğu katmandır. Partiküllerin hapsedildiği mukus tabakası siliyer aktivite ile farenkse yönlendirilir. Farenkse ulaşan mukus burada ya yutulur ya da öksürük ile atılır. Sililerin koordineli hareketi ile sağlanan bu transport üst ve alt solunum yollarının en önemli savunma mekanizmasıdır.<sup>11</sup> Bu mekanizmanın kaybı üst solunum yolunda sekresyonların stazına yol açarak kronik persistan enfeksiyonlara yatkınlığı artırır.

PSD'li hastalarda en sık saptanan sinonazal semptom nazal konjesyon ve burun akıntısıdır.<sup>12</sup> PSD'li hastalarda yoğun seröz, mukoid burun akıntısı gözlenir. Hastalarda enfeksiyon dönemlerinde pürülan akıntı gözlenir. Yer çekimi ve solunum esnasındaki hava akımı PSD'li hastalarda sekresyonların transportu için önemli hale gelmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında hava akımının nazal konjesyon ile daha da azalması sonucu enfeksiyon süreleri uzamaktadır.<sup>13</sup> PSD'li hastaların sinonazal bölge enfeksiyonlarında en sık saptanan patojenler sırasıyla *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae* (28%)), *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae*) ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır (*P. Auriginosa*).<sup>14</sup> Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise nazal sürüntülerde en sık saptanan patojenler sırasıyla *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*), *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* (*M. Catarrhalis*)'tir.<sup>15</sup> Cerrahi olarak alınan örneklerde ise en sık ajan *P. Auriginosa* olarak saptanmıştır.<sup>14</sup> Genellikle *P. Auriginosa* kolonizasyona daha ileri yaşlarda gözlenmesine rağmen 5 yaş altında sinonazal kolonizasyon saptanmaktadır.<sup>16</sup>

Çocuklarda KRS burun ve paranazal bölgenin 12 haftadan uzun süren inflamasyonu ile beraber burun tıkanıklığı, burun akıntısı, öksürük, yüzde ağrı ve basınç semptomlarından en az ikisinin varlığı ile karakterize tablodur.<sup>17</sup> Daha önce yapılan çalışmalarda PSD'li hastalarda KRS yaş gruplarına göre %9'a kadar düşük saptanmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda PSD'li hastaların yarısından fazlasında KRS tespit edilmiştir.<sup>18</sup> Hastaların büyük çoğunluğu KRS tanı kriterlerini karşılamalarına rağmen büyük çoğunluğu bu amaçla tedavi almamaktadır.<sup>19</sup> Sinonazal hastalık paranazal sinüs gelişim bozuklukları ile daha kötü seyredir. PSD'li hastalarda yapılan çalışmalarda %73'e varan frontal ve sfenoid sinüs gelişim anomalisi (aplazi ve hipoplazi) saptanmıştır.<sup>20,21</sup> Başka bir çalışmada ise yaş ve cinsiyete göre PSD'li hastaların maksiller, sfenoid ve frontal sinüs volümleri kontrol grubuna oranla daha küçük saptanmıştır. Bu da PSD'li olgularda cerrahi başarısızlığın en önemli nedenlerinden biridir.<sup>22</sup> Hastaların %69'i en az 1 defa KRS nedeniyle endoskopik sinüs cerrahisi geçirmiştir.<sup>7</sup>

Nazal polipozis ve koku kaybı normal popülasyona oranla artmıştır (Resim 1). Ancak PSD'li hastalarda nazal polipozis kistik fibrozisli hastalara oranla belirgin az gözlenmiştir. PSD'li olgularda nazal polipozis %15 oranında gözlenirken kistik fibrozisli hastalarda bu oran %50'ye kadar çıkmaktadır.<sup>18,20,23</sup> PSD'li hastalarda benzer şekilde ağız açık uyuma ve horlama şikâyeti normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda Sinonasal Outcomes Test-22 (SNOT-22) anket sonuçları normal popülasyona oranla daha kötü saptanmıştır.<sup>24</sup>



RESİM 1: Nazal polipozis.

PSD'li hastalarda KRS tedavisinde bir standart yoktur. Genellikle 3. basamak merkezlerde klinisyenin tecrübesi ve kistik fibrozis tedavi yönergelerinin yorumlanması ile şekillendirilmektedir. Tedavide izotonik ya da hipertonic burun irrigasyonu, topikal steroidler, topikal (nebulizatör yardımıyla) ve sistemik antibiyotikler kullanılmaktadır.<sup>25</sup> Rutin olarak günde en az 2 defa izotonik serum fizyolojik ile burun irrigasyonu önerilirken şiddetli nazal konjesyonda hipertonic solüsyon ile burun irrigasyonu tercih edilmektedir.<sup>26</sup> PSD'li hastaların yeterli dozda ve uzun süreler sistemik antibiyotik kullanmaları gerekmektedir. Bu süreler hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Genellikle 3-6 hafta arası düzenli antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Antibiyotik seçiminde dar spektrumlu antibiyoterapi seçilmesi bakteriyel rezistansın önlenmesinde önemlidir. Oral antibiyotik kullanımına rağmen şikayetleri gerilemeyen olgularda paranasal antibiyotik kullanımının semptomları belirgin azalttığı gözlenmiştir.<sup>27</sup> Sommer ve ark. yaptığı çalışmada KRS ataklarında hastaların 10 ve üzerinde tekrarlayan antibiyotik kullanmaları gerektiği saptanmıştır.<sup>7</sup> Nazal polip varlığında ve mukozal inflamasyonda tedavide topikal steroidlerin kullanıldığı hasta gruplarında semptomlarda ve bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde belirgin düzelme saptanmıştır.<sup>28</sup> Ancak pediyatrik yaş grubunda plasebo grubunun kullanılmaması kanıt düzeyini düşürmektedir.<sup>29</sup>

Yeterli ve uygun medikal tedaviye rağmen refrakter KRS'li olgularda genellikle fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi tercih edilmektedir. Bununla beraber, adenoidektomi ve sinüs irrigasyonu da cerrahi tedavi olarak uygulanmaktadır. Adenoidektomi sonrası BT skorlarında ve semptomlarda belirgin azalma, hayat kalitesi envanterlerinde düzelme gözlenmiştir.<sup>29</sup> Nazal polipozisi olan PSD'li

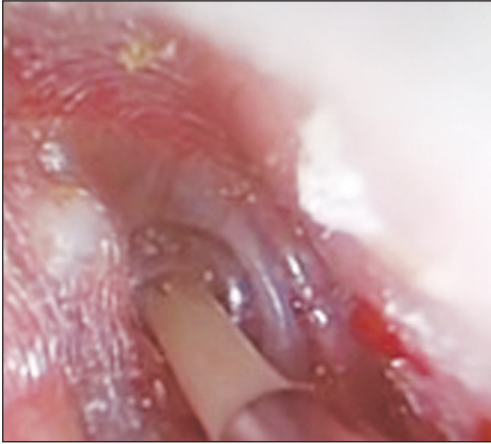
olgularda fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) primer cerrahi tedavi olarak uygulanmaktadır. Cerrahi sonrası sinonazal semptomlarda belirgin azalma ve SNOT-22 sonuçlarında düzelme gözlenmiştir.<sup>30</sup> FESC sonrası semptomlarda %88'e varan düzelme, hastane yatışlarında belirgin kısalma saptanmıştır.<sup>31</sup> FESC yapılan olgularda belirgin klinik düzelme gözlenmesine rağmen hastaların bazılarında cerrahi tedavi gereksinimi tekrarlamakta ve cerrahinin komplikasyonlarını arttırmaktadır.<sup>32</sup> Cerrahi sonrası orta yüz gelişiminin etkilenme endişesi nedeniyle cerrahinin minimal invaziv cerrahi olarak revize edilmesine neden olmuştur. Ancak 2012 yılında EPOS bildirisinde FESC'nin yüz gelişimine etkisinin olmadığını bildirmiştir. Günümüzde pediyatrik yaş grubunda geniş cerrahi eksizyon yerine polipektomi minimal maksiller antrastomi ve ön ethmoidlerin açılması tercih edilmektedir.<sup>28</sup> Sinozal hastalığın tedavisi ayrıca horlama ve ağız açık uyuma gibi şikayetlerinde kontrol altına alınmasını sağlamaktadır.<sup>24</sup>

Temel tedaviyi medikal tedavi oluşturmaktadır, cerrahi tedavi medikal tedaviye yanıt vermeyen seçilmiş olgularda tercih edilmektedir. Ayrıca nazal polipozisli olgularda FESC primer tedavi olarak uygulanabilmektedir. Hastalığın şiddetini belirgin azaltmaktadır. PSD'li olgularda sinonazal hastalığın tedavisinin hastalarda otojenik ve pulmoner tutulum şiddetinde azalttığı saptanmıştır.<sup>33,34</sup>

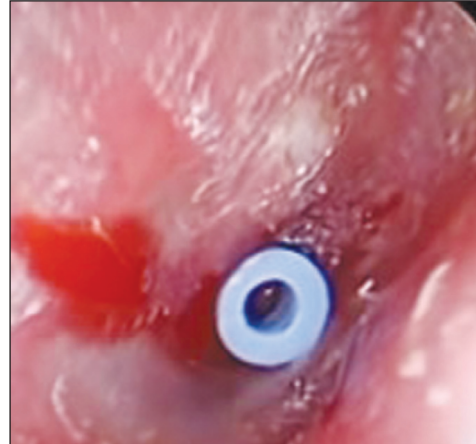
## OTOLOJİK TUTULUM

Orta kulak sekresyonlarının drenajı mukosilyer klirens, ozmotik gradyan, aktif sodyum taşınması ve östaki tüp pompası mekanizmaları ile açıklanmaktadır. Orta kulakta siliyalı epitel anterior hipotimpanyumda ve mesotimpanyumda daha sık izlenmektedir. Bu bölgedeki mukosilyer aktivite orta kulaktaki sekresyonların drenajı için önemli bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. EOM'lu olgularda olmayanlara göre bu bölgedeki mukosilyer aktivitenin belirgin azaldığı saptanmıştır.<sup>21</sup> Östaki tüpünün örtü epitelinde de siliyalar bulunur. PSD'li hastalarda östaki tüpündeki mukosilyer aktivitenin bozulması sekresyonların stazına yol açarak EOM oluşumuna yatkınlığı artırır. Ayrıca sinonazal bölgenin sık enfeksiyonları da akut otitis media'ya (AOM) neden olmaktadır.<sup>35</sup>

EOM, orta kulakta akut inflamasyon semptom veya bulguları olmaksızın orta kulakta sıvı varlığı olarak tanımlanır (Resim 2). EOM, pediyatrik yaş grubunda edinilmiş iletim tipi işitme kaybının en yaygın nedenidir ve 1-3 yaş grubunda prevalansı %10-30'dur.<sup>21,36</sup> Bunda östaki tüpünün boyut, konum ve açılması önemli rol almaktadır. Östaki tüpü ve orta yüz gelişimi tamamlandıktan sonra görülme sıklığı dramatik azalmaktadır. Çocuklarda kronik



**RESİM 2:** Efüzyonlu otitis media (EOM), orta kulakta akut inflamasyon semptom veya bulguları olmaksızın orta kulakta sıvı varlığı.



**RESİM 3:** Ventilasyon tüp tatbiki.

EOM tedavisi, işitmeyi iyileştirmeyi ve konuşma ve dil gelişimi bozuklukları gibi uzun süreli işitme kaybının olası sekellerini önlemeyi amaçlar. Tedavi ayrıca kulak zarı hasarı (retraksiyon cebi, skleroz), kemikçik zincir patolojileri ve kolesteatom gibi diğer potansiyel EOM sekellerini önlemeyi de amaçlar. EOM çocukluk çağında östaki tüpünün konum ve açılması nedeniyle sıklıkla gözlenmektedir.

Genellikle PSD'li hastalarda bilateral ciddi EOM gözlenir.<sup>35</sup> Ek hastalığı olmayan olgularda EOM spontan regresyon eğilimindeyken PSD'li olgularda dirençli klinik seyir gözlenir.<sup>37</sup> Bu da bazı hastalarda işitme kaybına ve işitme kaybına sekonder konuşma ve dil gelişiminde geriliğe sebep olur.<sup>12,38</sup> İşitme kaybı dalgalanmalar gösterirken erişkin yaş grubunda da görülebilmektedir. İşitme kaybının derecesi ve süresi değişkenlik göstermektedir. Ayrıca PSD'li hastalarda normal popülasyona oranla daha sık otore, denge problemleri saptanmıştır.<sup>12</sup> Hastada kronik sinüzit ya da EOM varlığında denge problemlerinin olması klinisyeni ileri tetkik açısından uyarıcı olmalıdır. Tedavide antibiyotik, ventilasyon tüp tatbiki (VTT), adenoidektomi uygulanmaktadır (Resim 3).

PSD'li hastalarda otojik tutulum hastanın yaşının ilerlemesi ile düzelmeye eğilimindeyken sinonazal tutulum yaş ile progresse olma eğilimindedir.<sup>28</sup> Bu ek hastalığı olmayan EOM ile klinik paralellik göstermektedir. Tedavide VTT uygulaması tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda 2 yayın VTT tedavide kullanılmasının faydalı olduğu yönünde sonuç bildirirken 4 yayın VTT'nin kronik kulak akıntısına neden olması dolayısıyla yapılmaması yönünde görüş bildirmişlerdir.

Prulière-Escabasse ve ark.nın yaptığı çalışmada PSD'li olgular 4 yaş kategorisine (I:0-5, II:6-11, III:12-

17, IV:+18) ayrılmış ve olguların otojik tutulumlarını karşılaştırmıştır. Çalışmada yaş ilerledikçe otojik tutulumun azaldığı saptanmıştır. Olguların yarısına persistan EOM nedeniyle VTT yapılmış ancak olgularda ciddi otore atakları gözlenmiştir. Ayrıca VTT yapılan PSD'li hastaların yarısında ventilasyon tüpü lokalizasyonunda perforasyon saptanmıştır. Normal popülasyonda bu oran %0,1-10 arasında değişirken PSD'li hastalarda %50 olarak saptanmıştır. Kronik ve ciddi EOM ataklarına rağmen sadece 2 hastada timpanik membranda retraksiyon cebi ve kolesteatom saptanmıştır. Çalışmada PSD'li olguların yakın takip edilmesi gerektiği ve ventilasyon tüp tatbikinin prognozu kötü etkileyebileceğinin unutulmaması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>6</sup> Benzer bir başka çalışmada yaş ile birlikte otojik tutulumun düzeldiği, hastaların işitme kayıplarının gerilediği saptanmış ve VTT yerine konservatif tedavi ve işitme cihazının tedavide daha uygun olacağı savunulmuştur.<sup>34</sup>

Bunun aksine Kreicher ve ark. yaptığı çalışmada ileti tipi işitme kaybı olan hastalarda genellikle hafif ve orta düzeyde işitme kaybı saptanmaktayken mikst tip işitme kaybı olan hastalarda ileri derecede işitme kaybı saptanmaktadır. Bu da bu olgularda yakın takip yerine VTT tatbikinin daha uygun seçenek olabileceği ve hastalığın şiddetine göre tedavinin şekillendirilmesini önermiştir.<sup>38</sup> Benzer bir yayında oluşan otorenin topikal tedavi ile gerilediği ve hastaların sadece dörtte birinin topikal tedaviye rağmen persiste otore olduğunu gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Sommer ve ark. yaptığı çalışmada PSD'li hastalarda %78 oranında tek VTT operasyonu olurken vakaların %32'sinde 3 ve üzerinde VTT operasyonu gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %72'sinde işitme kaybı saptan-

mıştır.<sup>7</sup> Yapılan başka bir çalışmada PSD'li 9 olguya yapılan timpanoplasti ameliyatında perforasyonun nüks etmediği ancak olguların 6'sında ciddi EOM saptandığı bildirilmiştir.<sup>39</sup>

VTT yapılan PSD'li hastalarda en önemli komplikasyon persistan otoredir. Hastaların hayat kalite envanter değerlendirmelerinde kötüleşmeye neden olmaktadır. Bu nedenle EOM'lu PSD'li hastalarda VTT tartışmalıdır. Bu nedenle sinonazal tutulumda olduğu gibi tedavi klinisyen-

nin tecrübesi dahilinde hasta seçenekleri ile beraber değerlendirilerek şekillendirilmektedir.

Sonuç olarak, PSD'li hastalar sıklıkla Kulak Burun Boğaz (KBB) Hastalıkları polikliniklerine başvurmaktadır. Bu bağlamda KBB hekimlerinin PSD hakkındaki farkındalığı artırılmalıdır. PSD hastaları rutin KBB hekim kontrolü altında olmalı ve takipte kalıcı sinonazal veya vestibulokoklear hasarın önlenmesi amaçlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1248-58. doi: 10.1183/09031936.00001010.
2. Horani A, Ferkol TW. Advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia: clinical implications. *Chest*. 2018;154(3):645-52. doi: 10.1016/j.chest.2018.05.007.
3. Vanaken GJ, Bassinet L, Boon M, Mani R, Honoré I, Papon JF, et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype-gene association. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700314. doi: 10.1183/13993003.00314-2017. Erratum in: *Eur Respir J*. 2017;50(6).
4. Moore A, Escudier E, Roger G, Tamalet A, Pelosse B, Marlin S, et al. RPKG is mutated in patients with a complex X linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J Med Genet*. 2006;43(4):326-33. doi: 10.1136/jmg.2005.034868.
5. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, Lucas JS, Dell SD, Maurer E, et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1081-95. doi: 10.1183/13993003.00736-2016.
6. Prulière-Escabasse V, Coste A, Chauvin P, Fauroux B, Tamalet A, Garabedian EN, et al. Otolologic features in children with primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(11):1121-6. doi: 10.1001/archoto.2010.183.
7. Sommer JU, Schäfer K, Omran H, Olbrich H, Wallmeier J, Blum A, et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(3):383-8. doi: 10.1007/s00405-010-1341-9.
8. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C; National PCD Service, UK. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child*. 2014;99(9):850-6. doi: 10.1136/archdischild-2013-304831.
9. Honoré I, Burgel PR. Primary ciliary dyskinesia in adults. *Rev Mal Respir*. 2016;33(2):165-89. doi: 10.1016/j.rmr.2015.10.743.
10. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(2):115-32. doi: 10.1002/ppul.23304.
11. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest*. 2002;109(5):571-7. doi: 10.1172/JCI15217.
12. Zawawi F, Shapiro AJ, Dell S, Wolter NE, Marchica CL, Knowles MR, et al. Otolaryngology manifestations of primary ciliary dyskinesia: a multicenter study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;166(3):540-7. doi: 10.1177/01945998211019320.
13. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1136-40. doi: 10.1136/adc.2006.096958.
14. Møller ME, Alanin MC, Grønhoj C, Aanaes K, Høiby N, von Buchwald C. Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(5):293-8. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4461.
15. Gunaydin O, Eroglu E, Telloğlu B, Emiralioglu N, Yalcin E, Dogru D, et al. Evaluation of otorhinolaryngological manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia. *Authorea*. 2022. doi: 10.22541/au.165044888.87679651/v1.
16. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):459-67. doi: 10.1164/rccm.200303-365OC.
17. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, et al. *Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery E-Book*. 6th ed. Elsevier Health Sciences; 2014.
18. Bhatt JM, Muhonen EG, Meier M, Sagel SD, Chan KH. Rhinosinusitis in pediatric primary ciliary dyskinesia: impact of disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(5):877-80. doi: 10.1177/0194599819874842.
19. Ocak E, Kocaoz D, Acar B. How can we improve medical adherence to intranasal corticosteroids in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;100:194-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.07.010.
20. Pifferi M, Bush A, Caramella D, Di Cicco M, Zangani M, Chinellato I, et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2011;37(3):566-71. doi: 10.1183/09031936.00068810.
21. Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):32-8. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834eccc6.
22. Pappa AK, Sullivan KM, Lopez EM, Adams KN, Zanation AM, Ebert CS Jr, et al. Sinus development and pneumatization in a primary ciliary dyskinesia cohort. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(1):72-6. doi: 10.1177/1945892420933175.
23. Vital D, Holzmann D, Boehler A, Hofer M. Chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a risk factor for nasal polyposis after lung transplantation. *Transplantation*. 2013;95(12):1548-53. doi: 10.1097/TP.0b013e32829282cd.
24. Santamaria F, Esposito M, Montella S, Cantone E, Mollica C, De Stefano S, et al. Sleep disordered breathing and airway disease in primary ciliary dyskinesia. *Respirology*. 2014;19(4):570-5. doi: 10.1111/resp.12273.

25. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary ciliary dyskinesia. *Clin Chest Med.* 2016;37(3):449-61. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.008.
26. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, Lutter R, Vonk Noordegraaf A, Haarman EG. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601770. doi: 10.1183/13993003.01770-2016.
27. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a step-wise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(9):1093-8. doi: 10.1001/archotol.127.9.1093.
28. Bequignon E, Dupuy L, Zerah-Lancner F, Bassinet L, Honoré I, Legendre M, et al. Critical evaluation of sinonasal disease in 64 adults with primary ciliary dyskinesia. *J Clin Med.* 2019;8(5):619. doi: 10.3390/jcm8050619.
29. Baroody FM. Pediatric chronic rhinosinusitis. In: Lesperance MM, ed. *Cummings Pediatric Otolaryngology E-Book.* 2nd ed. Elsevier; 2021. p.284.
30. Alanin MC, Aanaes K, Høiby N, Pressler T, Skov M, Nielsen KG, et al. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(3):240-7. doi: 10.1002/alr.21873.
31. Hebert RL 2nd, Bent JP 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1998;108(6):796-9. doi: 10.1097/00005537-199806000-00004.
32. Ramadan HH. Revision endoscopic sinus surgery in children: surgical causes of failure. *Laryngoscope.* 2009;119(6):1214-7. doi: 10.1002/lary.20230.
33. Parsons DS, Greene BA. A treatment for primary ciliary dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1993;103(11 Pt 1):1269-72. doi: 10.1288/00005537-199311000-00010.
34. Piatti G, De Santi MM, Torretta S, Pignataro L, Soi D, Ambrosetti U. Cilia and ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(4):322-7. doi: 10.1177/0003489417691299.
35. Takeuchi K, Kitano M, Sakaida H, Usui S, Masuda S, Ogawa S, et al. Analysis of otologic features of patients with primary ciliary dyskinesia. *Otol Neurotol.* 2017;38(10):e451-e6. doi: 10.1097/MAO.0000000000001599.
36. Simpson SA, Thomas CL, van der Linden MK, Macmillan H, van der Wouden JC, Butler C. Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):CD004163. doi: 10.1002/14651858.CD004163.pub2.
37. Majithia A, Fong J, Harii M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia—a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(8):1061-4. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.02.013.
38. Kreicher KL, Schopper HK, Naik AN, Hatch JL, Meyer TA. Hearing loss in children with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;104:161-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.11.005.
39. Denoyelle F, Roger G, Ducroz V, Escudier E, Fauroux B, Garabedian EN. Results of tympanoplasty in children with primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(2):177-9. doi: 10.1001/archotol.124.2.177.