



Yılın Makaleleri

Primer Silyer Diskinezi

Ela Erdem Eralp

Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs
Hastalıkları BD



ÇOCUK

GÖĞÜS HASTALIKLARI

2. KONGRESİ

27-29 Eylül 2017

Radisson Blu Hotel Şişli, İstanbul



Sunum Planı



214 makale

- Klinik-Tanı
- Tedavi
- Takip

Klinik-Tanı



CrossMark

The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results

Myrofora Goutaki^{1,2}, Elisabeth Maurer¹, Florian S. Halbeisen¹, Israel Amirav³, Angelo Barbato⁴ on behalf of the PCD Italian Consortium, Laura Behan⁵, Mieke Boon⁶, Carmen Casaulta² on behalf of the Swiss PCD Group, Annick Clement⁷ on behalf of the French Reference Centre for Rare Lung Diseases, Suzanne Crowley⁸, Eric Haarman⁹, Claire Hogg¹⁰, Bulent Karadag¹¹, Cordula Koerner-Rettberg¹², Margaret W. Leigh¹³ on behalf of the Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium, Michael R. Loebinger¹⁴, Henryk Mazurek¹⁵, Lucy Morgan¹⁶, Kim G. Nielsen¹⁷, Heymut Omran¹⁸, Nicolaus Schwerk¹⁹, Sergio Scigliano²⁰, Claudius Werner¹⁸, Panayiotis Yiallourous²¹, Zorica Zivkovic^{22,23}, Jane S. Lucas⁵ and Claudia E. Kuehni¹

- Amaç: Avrupa Birliđi projesi (BESTCILIA) çerçevesinde ulaşılabilir tüm verileri uluslararası PSD kohortu adı altında birleştirmek
- Böylece,
 - Yaş, cinsiyet ve tanıya kadar geçen zamana göre klinik fenotiplerin spektrumu ve hastalığın ağırlığının,
 - Büyüme, akciğer fonksiyonları ve solunum yetmezliği, bakteriyel kolonizasyon, işitme kaybı, infertilite ve mortaliteye bakarak kısa ve uzun dönem prognozu,
 - Tanı yaşı, klinik fenotip, yapısal defektler, genotip ve klinik bakım gibi uzun dönem sonuçlarının belirleyicilerini tanımlanabilecek

- 1964 yılından beri PSD tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi
- Kesin PSD: Elektron mikroskopi bulguları ve/veya PSD gen mutasyonu
- Muhtemel PSD: Yüksek frekanslı video mikroskopide anormal bulgular ve/veya düşük nNO (eşik değeri 77 nL·min)
- Klinik olarak tanı konulmuş PSD: Klinik bulguları olup; tanısal testleri negatif/belirsiz ya da henüz test yapılmamış olanlar

1. Demografik bulgular
2. Tanısal testlerin sonuçları
3. Temel karakteristik bulgular (situs anomalileri, infertilite, vb.)
4. Akciğer fonksiyonları ve büyüme-gelişme
5. Klinik bulgular
6. Tedavi
7. Mikrobiyoloji
8. Görüntülemeler
9. Cerrahi girişimler
10. Yenidoğan dönemi
11. Aile öyküsü

3013 hasta; ortalanca yaş:18 y (0-77)

Uzun dönem verileri 542 hastada mevcut

TABLE 3 Available data from different modules of the standardised dataset of 3013 primary ciliary dyskinesia (PCD) patients in the international PCD cohort (iPCD Cohort) (April 2016)

| Type of data | Patients |
|---------------------------------------|------------|
| General information | 3013 (100) |
| Diagnosics | 3013 (100) |
| nNO | 1021 (33) |
| TEM | 1913 (62) |
| VM | 1088 (35) |
| Genetics | 276 (9) |
| Baseline characteristics [#] | 2286 (74) |
| Growth | 1609 (53) |
| Lung function | 1042 (34) |
| Clinical manifestations | 1352 (44) |
| Therapy | 843 (27) |
| Microbiology | 732 (24) |
| Imaging | 526 (17) |
| Neonatal period | 1179 (38) |

TABLE 4 Basic characteristics of the 3013 primary ciliary dyskinesia (PCD) patients included in the international PCD cohort (iPCD Cohort) (April 2016)

| | |
|---|------------|
| Patients | 3013 (100) |
| Sex | |
| Male | 1490 (49) |
| Female | 1523 (51) |
| Location of country of residence[#] | |
| Australia | 109 (4) |
| Northern Europe | 515 (17) |
| Western Europe | 1146 (39) |
| Eastern Europe | 105 (4) |
| Southern Europe | 341 (11) |
| Western Asia | 278 (9) |
| Northern America | 418 (14) |
| Southern America | 101 (3) |
| Diagnostic information | |
| Definite PCD diagnosis [¶] | 1718 (56) |
| Probable PCD diagnosis ⁺ | 420 (14) |
| Clinical diagnosis only | 875 (30) |
| Age years | |
| 0-9 | 517 (17) |
| 10-19 | 1156 (38) |
| 20-29 | 553 (18) |
| 30-39 | 316 (10) |
| 40-49 | 205 (7) |
| 50-59 | 137 (5) |
| ≥60 | 129 (4) |


Sonuç olarak;

- iPCD kohort en geniş kapsamlı, uluslararası PSD veri tabanıdır
- Nadir bir hastalık olan PSD için araştırma kaynağıdır
- Ülkeler ve etnik gruplar arasında değişikliklere, tanı ve tedavide ki farklılıkları belirlenmesine imkan sağlayacak
- Bir hastanın tüm yaşamı boyunca hastalığının gidişatını izleyebilme şansı olacak



CrossMark

European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia

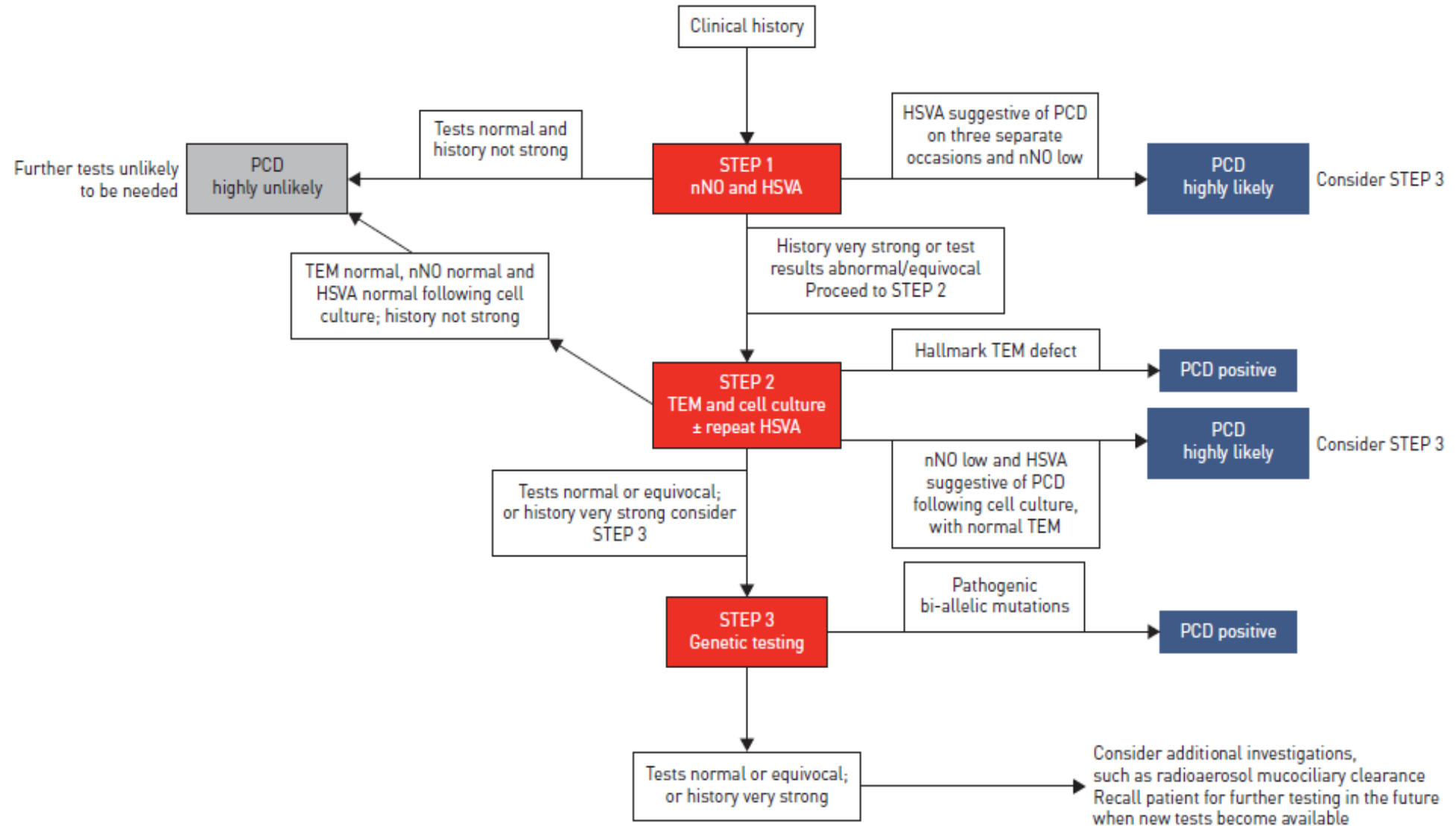
Jane S. Lucas^{1,2}, Angelo Barbato³, Samuel A. Collins ^{1,2}, Myrofora Goutaki^{4,5},
Laura Behan^{1,2}, Daan Caudri^{6,7}, Sharon Dell^{8,9}, Ernst Eber¹⁰,
Estelle Escudier^{11,12}, Robert A. Hirst¹³, Claire Hogg¹⁴, Mark Jorissen¹⁵,
Philipp Latzin⁵, Marie Legendre^{11,12}, Margaret W. Leigh¹⁶, Fabio Midulla¹⁷,
Kim G. Nielsen¹⁸, Heymut Omran¹⁹, Jean-Francois Papon^{20,21}, Petr Pohunek²²,
Beatrice Redfern²³, David Rigau²⁴, Bernhard Rindlisbacher²⁵,
Francesca Santamaria²⁶, Amelia Shoemark¹⁴, Deborah Snijders³,
Thomy Tonia⁴, Andrea Titieni¹⁹, Woolf T. Walker^{1,2}, Claudius Werner¹⁹,
Andrew Bush¹⁴ and Claudia E. Kuehni⁴

Eur Respir J 2017; 49: 1601090

- PSD tanısında kanıta dayalı ilk rehber
- Hangi hastalara tanısal testlerin yapılması gerektiğine rehberlik ediyor

Kimlere test yapılsın?

- 1- Persistan yaş öksürük, situs anomalileri, konjenital kalp bozuklukları, peristan rinit, kronik orta kulak hastalığı +/- işitme kaybı, neonatal üst ya da alt hava yolu semptomları yada term bebekte YDYBÜ başvuru öyküsü olanlar (güçlü)
- 2- Normal situs olup PSD düşündürecek bulgusu olanlar (güçlü)
- 3- PSD düşündürecek bulgusu olan PSD hastalarının kardeşleri (güçlü)
- 4- Belirgin PSD bulguları ve PICADAR gibi yardımcı araların birlikte kullanılması önerilir (zayıf)



Sonuç olarak;

- Tanıda altın standart yöntem yok
- Bu nedenle, testlerin birlikte kullanılması ve,
- Tanısal testlerin ilgili merkezlerde eğitimli kişiler tarafından yapılması öneriliyor

Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review

Adam J. Shapiro, MD,^{1*} Maimoona A. Zariwala, PhD,² Thomas Ferkol, MD,³ Stephanie D. Davis, MD,⁴ Scott D. Sagel, MD, PhD,⁵ Sharon D. Dell, MD,⁶ Margaret Rosenfeld, MD,⁷ Kenneth N. Olivier, MD,^{8§} Carlos Milla, MD,⁹ Sam J. Daniel, MD,¹⁰ Adam J. Kimple, MD,¹¹ Michele Manion,¹² Michael R. Knowles, MD,¹³ and Margaret W. Leigh, MD,¹⁴
for the Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium

TABLE 3— Recommended PCD Diagnostic Criteria by Age

Newborns (0–1 month of age)

Situs inversus totalis and unexplained neonatal respiratory distress at term birth plus at least one of the following:
Diagnostic ciliary ultrastructure on electron micrographs
Biallelic mutations in one PCD-associated gene
Persistent and diagnostic ciliary waveform abnormalities on high-speed videomicroscopy, on multiple occasions

Children (1 month to 5 years)

Two or more major PCD clinical criteria (see below) plus at least one of the following (nasal nitric oxide not included in this age group, since it is not yet sufficiently tested):
Diagnostic ciliary ultrastructure on electron micrographs
Biallelic mutations in one PCD-associated gene
Persistent and diagnostic ciliary waveform abnormalities on high-speed videomicroscopy, on multiple occasions

Children 5–18 years of age and adults

Two or more major PCD clinical criteria (see below) plus at least one of the following:
Nasal nitric oxide during plateau <77 nl/min on 2 occasions, >2 months apart, with cystic fibrosis excluded
Diagnostic ciliary ultrastructure on electron micrographs
Biallelic mutations in one PCD-associated gene
Persistent and diagnostic ciliary waveform abnormalities on high-speed videomicroscopy, on multiple occasions

ERS
HSVM için silya bx

Klinik vizitler:

- ✓ Göğüs hastalıkları: 2-4 kez/yıl
- ✓ KBB: 1-2 kez/yıl çocuklarda, erişkinlerde LH
- ✓ Odyoloji: tanı sırasında ve KBB istediği sürece
- ✓ Üreme sağlığı: İhtiyaç durumunda

Uzun süreli takip:

- ✓ Akciğer grafisi: Her 2-4 yılda bir
- ✓ Toraks BT: 5-7 yaşından sonra en azından bir kez
- ✓ Kültür: 2-4 kez/yıl
- ✓ Atipik mikobakteri kültürü: Her 2 senede bir ve açıklanamayan klinik bozulma durumunda
- ✓ SFT: 2-4 kez/yıl
- ✓ ABPA testleri: Açıklanamayan klinik bozulma durumunda

Koruyucu Tedavi:

- ✓ Havayolu temizliği: Hergün
- ✓ Nazal sinüs lavajı: Hergün
- ✓ Standart aşılama: Aşı takvimine uygun
- ✓ Influenza aşısı: Yıllık
- ✓ Pnömonokok aşları (13 ve 23 valanlı): Rehberlere uygun olarak
- ✓ RSV immünproflaksisi: İlk kış için düşünülebilir

Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia

Claire L. Jackson^{1,2,7}, Laura Behan^{1,2,3,4,7}, Samuel A. Collins^{1,2,3},
Patricia M. Goggin^{1,5}, Elizabeth C. Adam^{1,2}, Janice L. Coles^{1,2}, Hazel J. Evans^{1,3},
Amanda Harris^{1,3}, Peter Lackie^{1,2,5}, Samantha Packham^{1,3}, Anton Page^{1,5},
James Thompson^{1,2}, Woolf T. Walker^{1,2,3}, Claudia Kuehni⁶ and
Jane S. Lucas^{1,2,3}

ERJ 2016; 47: 699-701

- Ortanca yaşı 7 (0-69) olan 654/868 hasta
- Testler ≥ 4 haftadır enfeksiyon olmadığı dönemde yapılmış
- 75/654 (%9) PSD (+)
- 566/654 (%65) PSD (-)
- 227/654 (%26) sonuçsuz
- 180/654 (%28) tüm testler (nNO, HSVMA, TEM) yapılmış

nNO ≤ 30 nL·min⁻¹

HSVMA

TEM

HSVMA doğruluk oranı yüksek ancak tecrübeli ekip ve örnek tekrarı gerekiyor

TEM spesifik ancak vakaları tek başına atlayabilir

NO'da eşik değeri standart değil

PSD tanısında testlerin birlikte kullanımı tanı doğruluğunu artırır.

| | | | |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|
| Specificity (95% CI) | 0.76 (0.73-0.79) | 0.73 (0.71-0.74) | 1.00 (0.77-1.00) |
| PPV (95% CI) | 0.76 (0.60-0.88) | 0.61 (0.50-0.70) | 1.00 (0.94-1.00) |
| NPV (95% CI) | 0.99 (0.97-1.00) | 1.00 (0.99-1.00) | 0.95 (0.92-0.97) |

| | | | |
|------------------------------|------|------|------|
| Subjects | 180 | 180 | 180 |
| Positive | 31 | 31 | 31 |
| Negative | 149 | 149 | 149 |
| True positive | 31 | 31 | 31 |
| True negative | 129 | 137 | 129 |
| False positive | 20 | 12 | 20 |
| False negative | 0 | 0 | 0 |
| Sensitivity (95% CI) | | | |
| Specificity (95% CI) | | | |
| PPV (95% CI) | | | |
| NPV (95% CI) | | | |
| Net sensitivity ^f | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| Net specificity ^f | 0.87 | 0.92 | 0.87 |

PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia

Laura Behan^{1,2,3}, Borislav D. Dimitrov^{4,5}, Claudia E. Kuehni⁶, Claire Hogg⁷,
Mary Carroll^{1,2}, Hazel J. Evans¹, Myrofora Goutaki⁶, Amanda Harris¹,
Samantha Packham¹, Woolf T. Walker^{1,2,4} and Jane S. Lucas^{1,2,4}

Eur Respir J 2016;47:1103-12

- PrImary CiliARy DyskinesiA Rule
- Amaç: PSD tanısında erişimi kolay, hızlı ve tüm hekimler tarafından kullanılacak semptomlara dayalı bir araç geliştirmek
- Ortanca yaşları 9 (0-79) olan 75/641 (%12) PSD tanısı

| PICADAR | | |
|--|---|---|
| Does the patient have a daily wet cough that started in early childhood? | Yes - complete PICADAR No - STOP . PICADAR is not designed for patients without a wet cough | |
| 1. Was the patient born pre-term or full term? | Term | 2 |
| 2. Did the patient experience chest symptoms in the neonatal period (e.g. tachypnoea, cough, pneumonia)? | Yes | 2 |

Hekimlerin PSD tanısına duyarlılığını arttırabilir
PSD merkezlerine uygun yönlendirilmesine yardımcı olacak ilk
valide edilmiş basit ve düşük maliyetli yöntem,
Test yapma imkanı olmayan ülkelerde tanıya yardımcı bir araçtır

Total score =

Maksimum skor: 14
Eşik değer >5 (duyarlılık %90, özgüllük %75)



Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: potential options for resource-limited countries

Nisreen Rumman^{1,2}, Claire Jackson^{2,3}, Samuel Collins^{2,3}, Patricia Goggin³,
Janice Coles^{2,3} and Jane S. Lucas^{2,3}

Eur Respir Rev 2017; 26: 160058

- Kimlere tanısal testler yapılmalı?
- Yenidoğan döneminde rinit ve atelettazinin eşlik ettiği açıklanamayan solunum sıkıntısı öyküsü olan tüm çocuklar
- Situs inversusu ve diğer lateralite defektleri ile birlikte nazal ve solunum bulgusu olanlar
- Persistant rinit ve seröz otit ile birlikte kronik yaş öksürüğü olanlar
- Altta yatan başka bir neden bulunamayan BE hastaları
- Aile öyküsü olanlar
- KF için araştırılan hastalar
- İmmotil spermi olan erkek hastalar

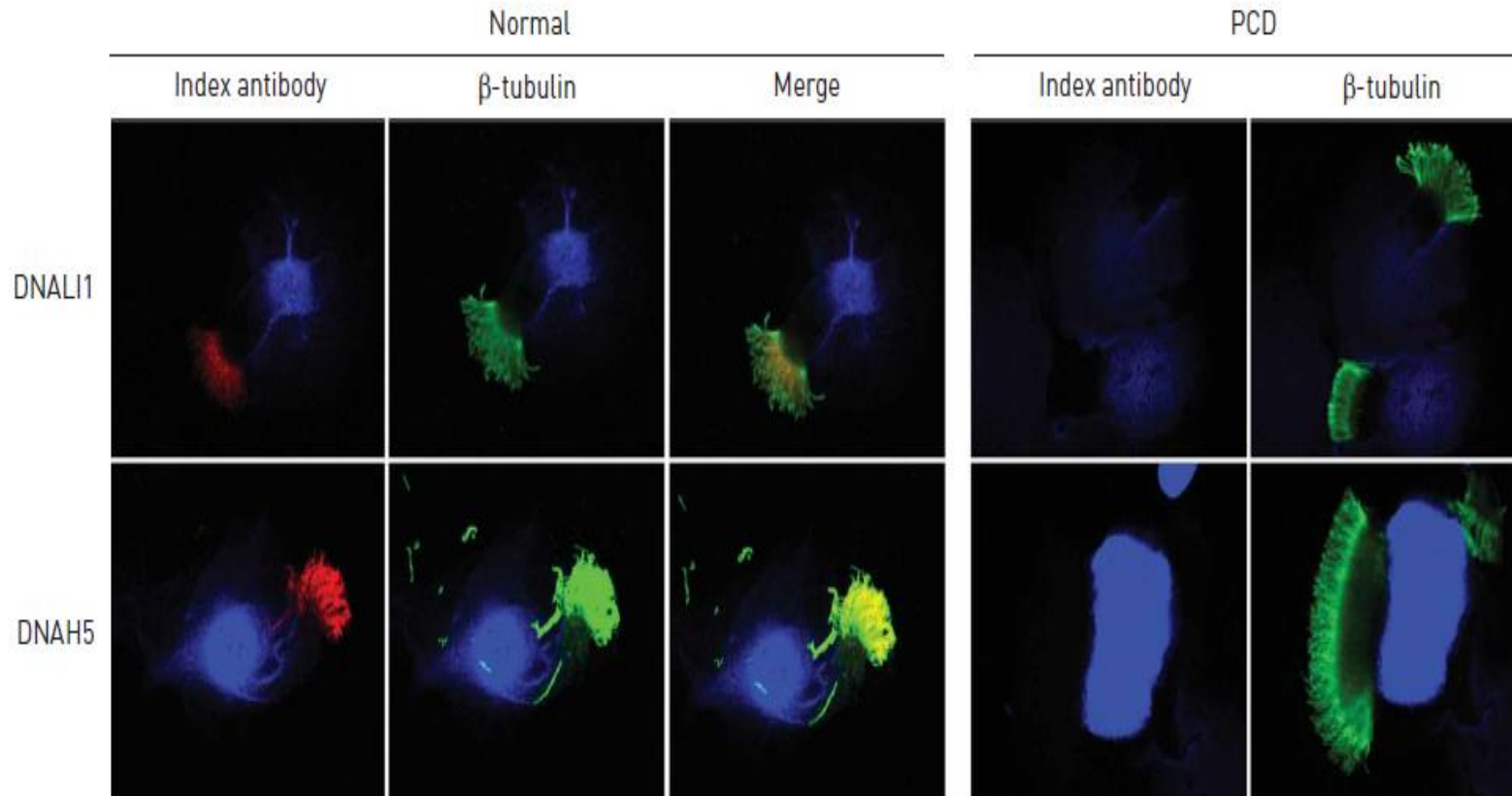
PSD Tanısal Testlerinde Sorunlar

- NO: Kesin testlere yardımcı, tüm popülasyonu taramada önerilmiyor. Kemilüminesans yöntemi altın standart; ama pahalı, yaşa göre eşik değerleri belli değil, süt çocukları ve okul öncesi dönemde ki veriler yetersiz
- HSVM: }
• EM: } Pahalı, deneyimli ekip ihtiyacı, uluslararası standardizasyon mevcut değil.
- Genetik: Hastaların ~ %60'ında tanı koydurucu, YD taramasında kullanılabilir

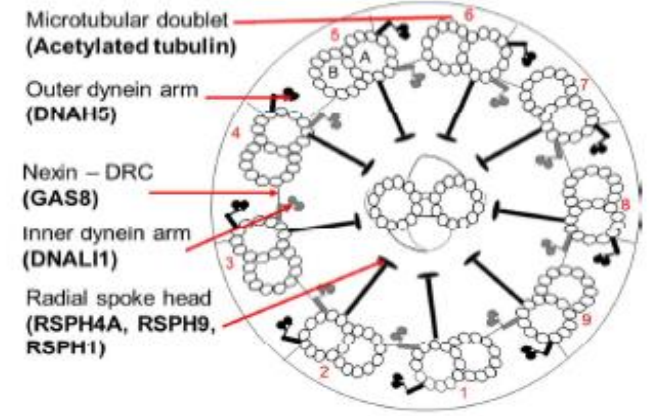
Kısıtlı kaynakları olan ülkelerde tanı için;

- Öykü çok önemli!!!!
- PICADAR kullanılabilir
- Portabl nazal NO kullanılabilir
- EM mevcut değilse, immünfloresans (IF) kullanılabilir
- Testlerin tekrarı ve ilgili merkezlere sevk

Immünlloresans



PSD tanısında IF



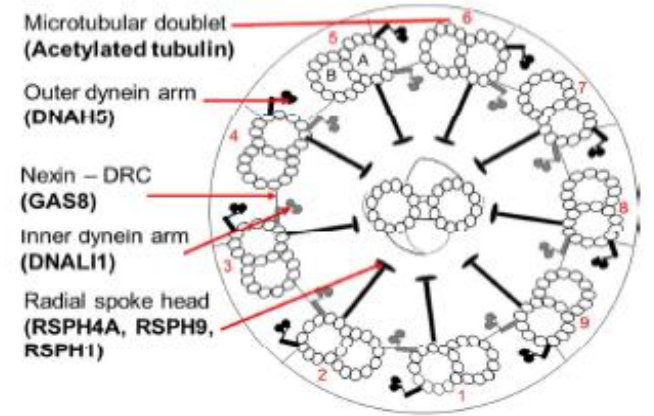
- Amaç: IF'nın PSD tanısında etkinliğini değerlendirmek
- PSD kesin tanılı 35 hasta
- PSD ön tanısıyla sevk edilen 386 hasta
- DNAH5, DNALI1, RSPH4A, RSPH9, RSPH1 ve GAS8 yönelik antikolar değerlendirilmiş

- Kesin PSD tanılı 35 hastada IF(+)
- Diğer tanı yöntemleriyle **25/386** hasta PSD tanısı
- 22/25 hastada IF(+); PSD dışlanan tüm hastalarda IF(-)
- IF ile %12 PSD'li hastada tanı konulamamış

| | IF | EM |
|---------------------------|-----------------|----------|
| Tanı süresi (medyan, gün) | 14(1-40) | 27(9-61) |
| Maaliyet (dolar) | 187 | 1452 |

Sonuç olarak;

- IF; doğruluk oranı ~ EM
- Daha az silyalı hücre ile tanı konulabilir
- Şu an için sadece belli proteinlere karşı antikolar kullanılıyor
- Missense mutasyonlar yada parsiyel defektler gözden kaçabilir
- Tanıda tek başına yeterli değil!!!!



PSD Genetiği

| PCD genes | Prevalence in PCD | Ciliary structural defect | PCD NGS panels |
|----------------|-------------------|--|----------------|
| NME8 | + | Partial ODA defect | Yes |
| DNAH5 | ++++ | ODA defect | Yes |
| DNAI1 | +++ | ODA defect | Yes |
| DNAI2 | ++ | ODA defect | Yes |
| DNAL1 | + | ODA defect | Yes |
| CCDC114 | ++ | ODA defect | Yes |
| CCDC103 | ++ | ODA ± defect | Yes |
| DNAAF1 | ++ | ODA and IDA defect | Yes |
| DNAAF2 | ++ | ODA and IDA defect | Yes |
| DNAAF3 | + | ODA and IDA defect | Yes |
| LRRC6 | ++ | ODA and IDA defect | Yes |
| HEATR2 | + | ODA and IDA defect | Yes |
| RPGR | + | Normal | Yes |
| OFD1 | + | Normal | Yes |
| DNAH11 | +++ | Normal | Yes |
| CCDC39 | +++ | IDA defect + MTD defect | Yes |
| CCDC40 | +++ | IDA defect + MTD defect | Yes |
| RSPH9 | + | Central pair defect or normal | Yes |
| RSPH4A | ++ | Central pair defect or normal | Yes |
| RSPH1 | ++ | Central pair defect or normal | |
| RSPH3 | + | Central pair defect or normal | |
| CCNO | + | Oligocilia (residual axoneme normal) | |
| MCIDAS | + | Oligocilia (residual axoneme abnormal) | |
| DNAH8 | + | Not available | |
| CCDC151 | ++ | ODA defect | |
| ARMC4 | ++ | ODA defect | |
| DYX1C1 | + | ODA and IDA defect | |
| C21orf59 | + | ODA and IDA defect | |
| ZMYND10 | ++ | ODA and IDA defect | |
| SPAG1 | ++ | ODA and IDA defect | |
| HYDIN | + | Normal | |
| CCDC164 (DRC1) | + | Mostly normal (N-DRC defect) | |
| CCDC65 (DRC2) | + | Mostly normal (N-DRC defect) | |

High prevalence of CCDC103 p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations

Amelia Shoemark,¹ Eduardo Moya,² Robert A Hirst,³ Mitali P Patel,⁴ Evelyn A Robson,² Jane Hayward,^{4,5} Juliet Scully,^{4,6} Mahmoud R Fassad,^{4,7} William Lamb,⁴ Miriam Schmidts,^{8,9} Mellisa Dixon,¹ Ramila S Patel-King,¹⁰ Andrew V Rogers,^{1,11} Andrew Rutman,³ Claire L Jackson,^{12,13} Patricia Goggin,^{12,13} Bruna Rubbo,^{12,13} Sarah Ollosson,¹ Siobhán Carr,¹ Woolf Walker,^{12,13} Beryl Adler,¹⁴ Michael R Loebinger,¹¹ Robert Wilson,¹¹ Andrew Bush,^{1,15} Hywel Williams,¹⁶ Christopher Boustred,⁵ Lucy Jenkins,⁵ Eamonn Sheridan,¹⁷ Eddie M K Chung,¹⁸ Christopher M Watson,¹⁷ Thomas Cullup,⁵ Jane S Lucas,^{12,13} Priti Kenia,¹⁹ Christopher O'Callaghan,^{3,20} Stephen M King,^{10,21} Claire Hogg,¹ Hannah M Mitchison⁴

Thorax. 2017 Aug 8. pii: thoraxjnl-2017-209999

- CCDC103 p.His154Pro missense mutasyonu Güney Asyalılarda PSD vakalarının %20'sinin nedenidir.
- Amaç: Klinik olarak PSD ile uyumlu olup, tanısal testleri belirsiz olan Güney Asyalı hastalarda PSD için genetik taramanın önemini belirlemek

- PSD şüphesi olan 86 hastaya (çoğunlukla Pakistanlı) yeni nesil dizileme analizi yapılmış
- 16/86 hastada (%19) homozigot CCDC103 p.His154Pro mutasyonu(+)

CCDC103 p.His154Pro mutasyonu benign bir polimorfizm değil, patojenik bir mutasyondur

Tanısal testleri negatif olup klinik bulguları belirgin olan hastalarda genetik test önemlidir

| | | | | |
|---|----|-------------------|----|-------------------|
| Age (mean SD) | 16 | 11.6 (4.6) | 16 | 11.5 (6.6) |
| Gender (% male) | 16 | 67% | 16 | 63% |
| Nasal nitric oxide (nL/min) | 14 | 63 (63) | 9 | 12 (7)** |
| Ciliary beat frequency (Hz) | 16 | 7.5 (4.7) | 16 | 1.3 (3.6)** |
| % Cross sections with IDA absent on TEM | 13 | 45% (24) | 16 | 63% (30) |
| % Cross sections with ODA absent on TEM | 13 | 19% (12) | 16 | 89% (20)** |
| FEV ₁ z-score (median IQR) | 10 | -1.4 (-0.8, -2.1) | 13 | -1.8 (-1.5, -2.1) |
| Situs inversus | 16 | 81% | 16 | 56% |

**p<0.005.

Tedavi



CrossMark

A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia

Tamara Paff^{1,2,3}, Johannes M.A. Daniels¹, Els J. Weersink⁴, René Lutter^{4,5}, Anton Vonk Noordegraaf⁶ and Eric G. Haarman²

- Amaç: Hipertonik salinin (HS) PSD tanılı erişkin hastalarda hayat kalitesi üzerindeki etkisini incelemek
- Çift-körlü, randomize kontrollü, çapraz geçişli çalışma

- Ortanca yaşı 47.6 (26.9-58.1) klinik olarak stabil 22 PSD tanılı erişkin
- 12 hafta 2x5ml HS (%7) inhalasyonu → 4 hafta bekleme → 12 hafta 2x5 ml %0.9 salin inhalasyonu ya da tam tersi
- Yaşam kalitesi St George Solunum Anketi (SGRQ) ve Bronşiektezi Hayat Kalitesi Anketi (QoL-B) ile değerlendirilmiş

Sonuç olarak;

- Her iki grupta da SGRQ ve QoL-B total skorlarında anlamlı bir fark saptanmamış
- HS alan grupta sadece QoL-B anketinin sağlık algı ölçeğinde anlamlı artış ve göğüs ağrısında azalma görülmüş

İnhale hipertonic salin tedavisinin erişkin PSD hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi yok

STUDY PROTOCOL

Open Access

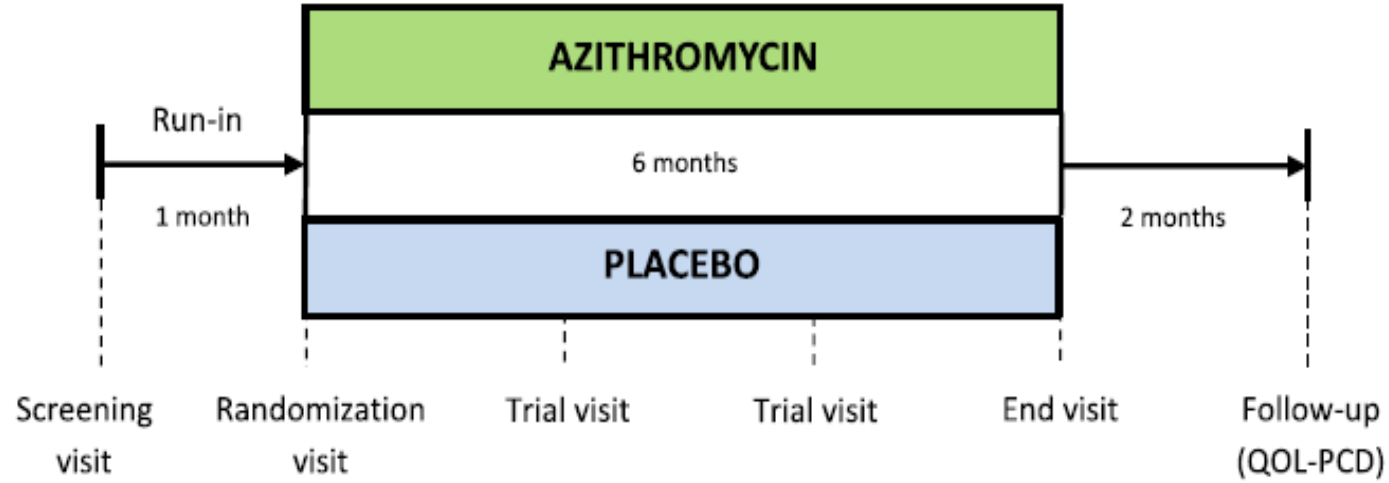


Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia

Helene E. Kobbernagel¹, Frederik F. Buchvald¹, Eric G. Haarman², Carmen Casaulta³, Samuel A. Collins⁴, Claire Hogg⁵, Claudia E. Kuehni⁶, Jane S. Lucas⁴, Heymut Omran⁷, Alexandra L. Quittner⁸, Claudius Werner⁷ and Kim G. Nielsen^{1*}

- Amaç:
- ✓ 6 aylık azitromisin tedavisinin akciğer alevlenmeleri üzerindeki etkisini belirlemek
- ✓ Akciğer fonksiyonları, ventilasyon inhomojenitesi, solunum ve işitme sorunları üzerindeki etkisini belirlemek
- ✓ Azitromisinin güvenilirliğini değerlendirmek

- Çok merkezli, çift-körlü, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma
- Çalışmaya dahil edilme kriterleri:
 - ✓ 7-50 yaş arasında PSD hastalar
 - ✓ $FEV_1 > \%40$
 - ✓ Geçmiş 2 sene içinde solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle en az 30 gün abx tedavisi almış olmak
 - ✓ Taramadan 1 ay öncesine kadar azitromisin kullanmamış olmak
 - ✓ Sistemik/inhale idame abx tedavisi kullanmıyor olmak
- Atipik mikobakteri ile enfekte ve kronik PA kolonize hastalar çalışma dışında tutulmuş



- Haftada 3 gün 250 mg (<40 kg) / 500 mg (>40 kg) p.o. azitromisin ya da placebo, 6 ay
- Çalışmaya 125 hastanın dahil edilmesi planlanmış

Outcomes of lung transplantation for primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome

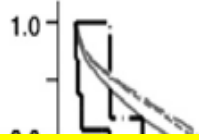
Don Hayes Jr., MD, MS,^{a,b,c,d,e}

Susan D. Reynolds, PhD,^{a,f} and

Dmitry Tumin, PhD^{a,d,g}

J Heart Lung Transplant 2016;35:1377-1378

- 1987-2015 yılları arasında Amerika'da akciğer transplantasyonu (Tx) yapılan vakalar sorgulanmış
- PSD tanısıyla 15 çift/1 tek taraflı akciğer Tx , yaş aralığı (20-68)
- Kartagener sendromu (KS) tanısıyla 12 çift taraflı akciğer Tx, yaş aralığı (35-60)
- PSD grubunda 10, Kartagener grubunda 4 ölüm olmuş



PSD ve Kartagener Sendromun'da akciğer naklinde uzun dönem sonuçları diğer hasta grupları ile aynıdır.

| | Survival Time (Years) | | | | | | | | |
|----------------|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Number at risk | | | | | | | | | |
| PCD | 16 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 3 |
| KS | 12 | 8 | 8 | 7 | 4 | 4 | 3 | 1 | 0 |
| IPF | 8295 | 5889 | 4595 | 3590 | 2819 | 2193 | 1668 | 1255 | 924 |
| CF | 3563 | 2783 | 2297 | 1903 | 1569 | 1310 | 1100 | 939 | 797 |
| COPD | 8807 | 6978 | 5865 | 4914 | 4103 | 3378 | 2718 | 2188 | 1743 |

- PSD ve KS için toplam sağ kalım oranları ile KF, KOAH ve IPF arasında anlamlı fark yok

ORIGINAL ARTICLE

Gene editing of *DNAH11* restores normal cilia motility in primary ciliary dyskinesia

Michele Lai,¹ Massimo Pifferi,² Andrew Bush,³ Martina Piras,² Angela Michelucci,⁴ Maria Di Cicco,² Ambra del Grosso,¹ Paola Quaranta,^{1,5} Chiara Cursi,¹ Elena Tantillo,¹ Sara Franceschi,⁶ Maria Chiara Mazzanti,⁶ Paolo Simi,⁴ Giuseppe Saggese,² Attilio Boner,⁷ Mauro Pistello¹


J Med Genet 2016;0:1–8.



- DNAH11 nonsense mutasyonu olan ikiz PSD'li kardeşler çalışmaya dahil edilmiş
- '**Gene editing**' yöntemi ile hasta hücrelerdeki inaktif mutasyonlar vahşi tip sekans ile değiştirilmiş
- Silya atım hızı ve patterninde **%33 ve %29**'luk düzelme tespit edilmiş

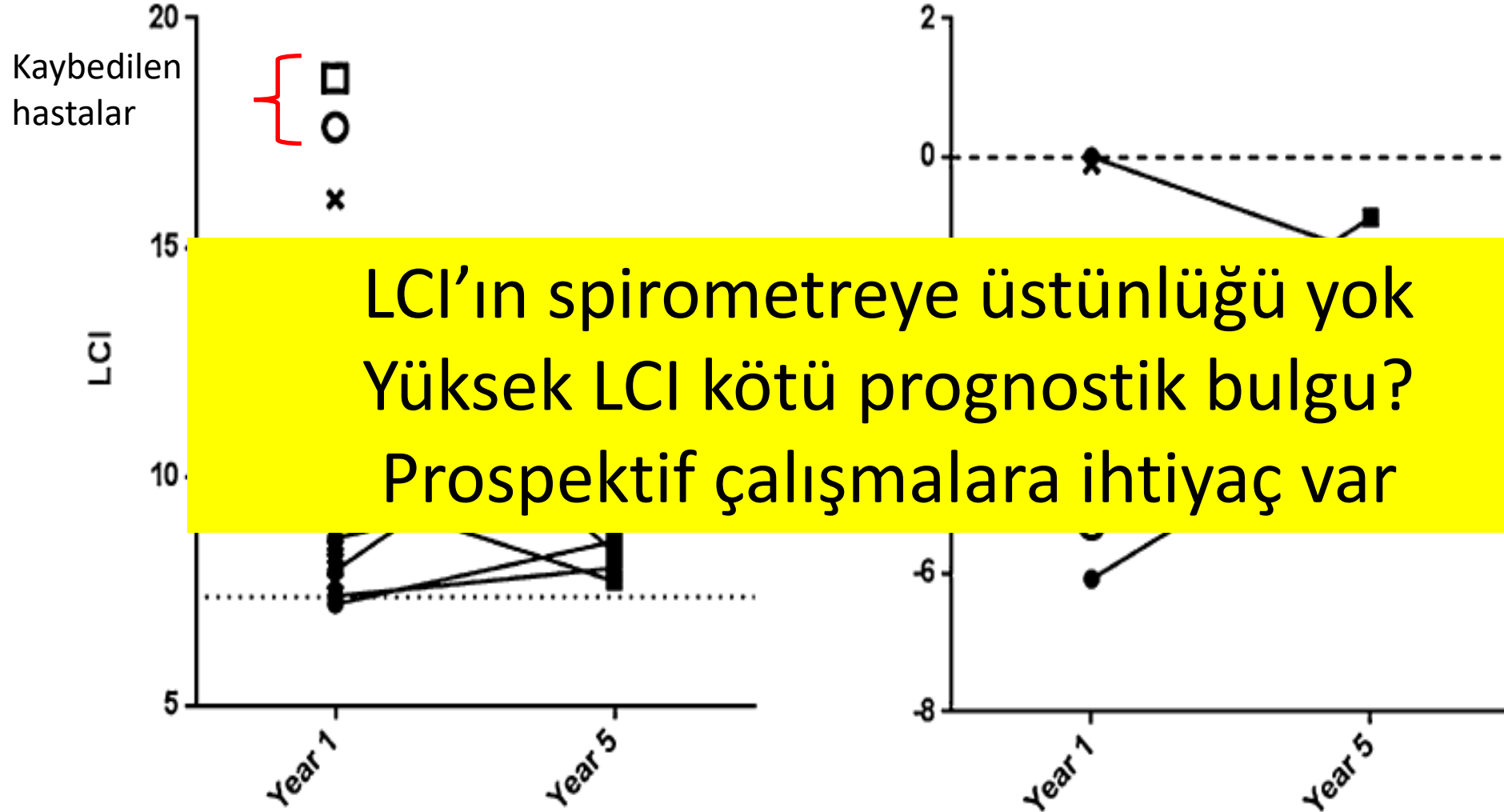
Gen tedavisi için yeni bir ümit

TAKİP AKCİĞER FONKSİYONLARI

Lung Clearance Index (LCI) is Stable in Most Primary Ciliary Dyskinesia (PCD) Patients Managed in a Specialist Centre: a Pilot Study

S. Irving^{1,2}  · S. Carr¹ · C. Hogg¹ · M. Loebinger¹ · A. Shoemark^{1,2} ·
A. Bush^{1,2}

- Amaç: PSD tanılı hastaların uzun dönem akciğer fonksiyonlarını spirometri ve LCI ile değerlendirmek
- 2009-2010; 29 PSD tanılı çocuk ve erişkin hastaya  LCI
- 2014-2015: 12/29  LCI
- Ortanca LCI (ilk):11.37 (7.24-14.98)



LCI'in spirometreye üstünlüğü yok
Yüksek LCI kötü prognostik bulgu?
Prospektif çalışmalara ihtiyaç var

LCI ve FEV1 değerlerinde 5 yıl içinde değişiklik yok

HAYAT KALİTESİ

Primary Ciliary Dyskinesia: First Health-related Quality-of-Life Measures for Pediatric Patients

Sharon D. Dell^{*1,2,3,4}, Margaret W. Leigh^{*5}, Jane S. Lucas^{*6,7}, Thomas W. Ferkol⁸, Michael R. Knowles⁹, Adrienne Alpern¹⁰, Laura Behan^{5,6,11}, Anjana M. Morris¹⁰, Claire Hogg¹², Audrey DunnGalvin¹¹, and Alexandra L. Quittner^{*10}

Ann Am Thorac Soc. 2016 Oct;13(10):1726-1735.

- Amaç: PSD tanılı çocuk (6-12 y), ergenler (13-17 y) ve ebeveynlerine (6-12 yaş çocuklar için) uygun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketi geliştirmek
- Kuzey Amerika ve Avrupa (İngiltere/İrlanda) katılımlı
- FDA VE EMA rehberliğinde geliştirilmiş

- Çocuk versiyonu (37 madde)
- Ergen versiyonu (43 madde)
- Ebeveyn versiyonu (41 madde)

Ölçekler: Fiziksel işlevsellik

Duygusal işlevsellik

Tedavi yükü

Üst solunum yolu semptomları

Alt solunum yolu bulguları

Sosyal işlevsellik

İşitme problemleri

Zindelik (ergen)

Toplumsal işlevsellik (ergen)

Sağlık algısı (ebeveyn)

Beslenme ve kilo (ebeveyn)

QOL-PCD ANKET

Çocuklar 6-12 yaş

Lütfen cevabına en uygun kutuyu işaretle.

Geçtiğimiz hafta:

| | Çok doğru | Çoğunlukla doğru | Çok az doğru | Hiç Doğru Değil |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Diğer arkadaşların kadar hızlı yürüydün..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Merdivenleri diğer arkadaşların kadar hızlı çıkabildin..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. İstedğin kadar koşabildin, zıplayabildin ve tırmanabildin..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Diğer arkadaşların kadar hızlı ve uzun süre koşabildin..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Zevk aldığın spor aktivitelerini yapabildin (örneğin futbol, dans veya diğerleri)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



ORIGINAL ARTICLE

Quality of Life Questionnaire for Turkish Patients with Primary Ciliary Dyskinesia

Nagehan Emiralioglu¹, Bülent Karadağ², H. Uğur Özçelik¹

- Amaç: PSD hastalarına özel yaşam kalitesi anketinin (4.3 versiyonu) Türkçe validasyonunun yapılması

6-12 yaş arası hastalar ve aileleri
Ergen (13-18yaş) hastalar
Erişkin hastalar } 5 grup

- Anket, iki bağımsız araştırmacı tarafından İngilizceden Türkçeye çevrilmiş
- Ardından başka bir araştırmacı tarafından tekrar Türkçeden İngilizceye çevrilmiş
- Pretest her yaş grubundan 5 kişiye uygulanmış
- Anketin anlaşılabilirliği birebir yüz yüze görüşmeler yapılarak değerlendirilmiş
- Hastalardan alınan görüşlerle anketin son şekli elde edilmiş

| | 6-12 yaş hastalar | 13-18 yaş hastalar | 6-12 yaşındaki hastaların ebeveynleri | >18 yaş erişkin hastalar |
|----------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Fiziksel işlevsellik | X | X | X | X |
| Duygusal işlevsellik | X | X | X | X |
| Tedavi yükü | X | X | X | X |

PSD Hayat Kalitesi Anketi klinik çalışmalarda ve hastaların takiplerinde kullanılabilir

| | | | | |
|-----------------------|---|---|---|---|
| Sosyal işlevsellik | X | X | | X |
| Toplumsal işlevsellik | | X | | X |
| Zindelik | | X | X | X |
| Sağlık algısı | | | X | X |
| Okul | | | X | |
| Nutrisyonel durum | | | X | |

SON SÖZ.....

- PSD tanısında halen zorluklar yaşanmaktadır
- PSD tanısında testlerin birlikte uygulanması öneriliyor
- Testlerin standardizasyonu ve deneyimli ekip gerekli
- Genetik çalışmaları daha önem kazanıyor
- Sadece PSD hastalarının dahil olacağı tedavi etkinlik ve güvenliğini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç var
- Uluslararası PSD hasta kayıt sistemi başladı



Teşekkür ederim.....