



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARIN
SPONTAN PNÖMOTORAKS ETİYOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ali MERAM

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan TÜRÜT**

**RİZE
2025**

KABUL VE ONAY

[Faint, stylized watermark text reading "KABUL VE ONAY" is visible across the page.]

ETİK BEYAN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim **“MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARIN SPONTAN PNÖMOTORAKS ETİYOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ”** adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

12 /12/2025

(İmza)

Ali MERAM

Teşekkürler

Göğüs Cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca bana Göğüs Cerrahisi branşımızın inceliklerinin dışında aynı zamanda Hipokrat Yemini doğrultusunda iyi bir hekim olmama yol gösteren, kendi bilgi ve tecrübelerini aktaran saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hasan TÜRÜT, Doç. Dr. Gökçen SEVİLGİN, Doç. Dr. Kerim TÜLÜCE, Dr. Öğr. Üyesi Ömer TOPALOĞLU ve Uzman Dr. Murat ERDOĞAN'a sonsuz minnetimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi kapsamında Anestezi ve Reanimasyon kliniğinden başta Doç. Dr. LEYLA KAZANCIOĞLU, Göğüs Hastalıkları Kliniğinden başta Doç. Dr. Bilge YILMAZ KARA ve Prof. Dr. Aziz GÜMÜŞ, Kardiyovasküler Cerrahi kliniğinden başta Doç. Dr. Ozan KARAKİŞİ, Genel Cerrahi kliniğinden başta Prof. Dr. Ahmet PERGEL hocalarım olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Tez sürecinde istatistiksel değerlendirme yapmama katkı sağlayan Doç. Dr. Gökhan TELATAR'a, Dr. Öğr. Üyesi Mümin Murat Yazıcı'ya, Doç. Dr. Ali Çelik'e ve laboratuvar değerlendirmeleri hususunda Doç. Dr. Medeni ARPA'ya teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve hayatım boyunca hep bir adım daha ilerisini hedeflemem konusunda beni motive eden, sevgisini ve desteğini esirgemeyen annem İffet MERAM, babam Mahmut MERAM ve kardeşim Ulaş MERAM'a; sevgisini ve yardımlarını benden esirgemeyen, iyi ve kötü her anımda koşulsuz yanımda olan sevgili eşim Şenay MERAM'a teşekkür ederim.

Mesleğimiz gereği, yaptığımız işin ciddi bir ekip işi olduğu aşıkardır. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Rize Eğitim Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Servisi, Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi ve Ameliyathanesinde çalışan tüm ekip çalışanlarına teşekkür ederim.

Ve tabi ki canım çömezlerim Dr. Abdullah ADLIĞ, Dr. Pelin BABUÇCUOĞLU, Dr. Hümeysra KAPLAN, Dr. Batuhan CEYLAN; iyi ki varsınız, yolunuz her daim açık olsun.

Ali MERAM
Rize/2025

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pnömotoraks	3
2.1.1. Pnömotoraks Tanımı	3
2.1.2. Pnömotoraksın Sınıflandırılması	3
2.1.3. Pnömotoraks Tanısında Fizik Muayene Bulguları	6
2.1.4. Pnömotoraks Tanısında Radyolojik Yöntemler	7
2.1.5. Pnömotoraks Tedavi Yöntemleri	10
2.1.5.1. Gözlem	10
2.1.5.2. Aspirasyon	10
2.1.5.3. Perkütan Drenaj	10
2.1.5.4. Tüp Torakostomi	12
2.1.5.5. Cerrahi ve Plöredezis	13
2.2. Plevra	14
2.3. Pulmoner Asinüs ve Alveollerin Yapısı, Amfizematöz Değişiklikler	17
2.3.1. Pulmoner Asinüsler ve Alveoller	17
2.3.2. Amfizem	18
2.3.3. Bül ve Bleb Formasyonları	20
2.4. Matriks Metalloproteinaz Enzimleri ve Görevleri	22
2.4.1. Matriks Metalloproteinazların Alt tipleri	23
2.4.2. Alfa-2 Makroglobulin	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Popülasyonu	26
3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri	26
3.3. Toplanan Veriler ve Veri Toplama Yöntemi	27
3.4. Eksik Verilerin Yönetimi	27
3.5. İstatistiksel Analiz	27
3.6. Etik Kurul Onayı	28
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	42

6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKÇA	47
8. ETİK KURUL KARARI	56



ÖZET

MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARIN SPONTAN PNÖMOTORAKS ETİYOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 enzimlerinin ve bu enzimlerin serumda bulunan nonspesifik inhibitörü olan A2Mg'nin spontan pnömotoraks etiyolojisi üzerine etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: 18-25 yaş aralığı, 26-45 yaş aralığı ve 46-80 yaş aralığındaki spontan pnömotoraks nedeniyle Göğüs Cerrahisi kliniğimizde tedavisi yapılan hastalardan alınan rutin biyokimya kanlarında MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 ve A2Mg seviyeleri aynı yaş grubundaki spontan pnömotoraks öyküsü olmayan kontrol grubundan alınan kanlardakilerle istatistiki olarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ve Fisher's Exacts Test ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Bulgular: 18-25 yaş aralığında MMP-2, MMP-6, MMP-9 enzim seviyelerinin yüksekliği spontan pnömotoraks ile ilişkili bulunmuştur. 26-45 yaş aralığında MMP-6 enzim seviyesinin yüksekliği spontan pnömotoraks ile ilişkili bulunmuştur. 46-80 yaş aralığında MMP-6, MMP-7, MMP-9 enzim seviyelerinin yüksekliği spontan pnömotoraks ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Spontan pnömotoraks etiyolojisinde MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 enzimlerinin bulunabileceği ve daha çok genç yaş grubunda altta yatan akciğer hastalığı bulunmayan hastalarda görüldüğü şeklinde tanımlanan primer spontan pnömotoraksta altta yatan bir patoloji olabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Spontan pnömotoraks, matriks metalloproteinaz, etiyoloji, göğüs cerrahisi.

ABSTRACT

EFFECTS OF MATRIX METALLOPROTEINASES ON SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX ETIOLOGY

Objective: Investigation of the effects of MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 enzymes and A2Mg, a nonspecific inhibitor of these enzymes found in serum, on the etiology of spontaneous pneumothorax.

Materials and Methods: MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 and A2Mg levels in routine biochemistry blood samples taken from patients aged 18-25, 26-45 and 46-80 treated in our Thoracic Surgery clinic due to spontaneous pneumothorax were statistically compared with those in the blood samples taken from the control group in the same age group without a history of spontaneous pneumothorax. Relationships between categorical data were assessed using the chi-square test and Fisher's Exact Test. Variables not showing normal distribution were evaluated using the Kruskal Wallis and Mann Whitney U tests.

Results: High levels of MMP-2, MMP-6, and MMP-9 enzymes were found to be associated with spontaneous pneumothorax in the 18-25 age range. High MMP-6 enzyme levels were found to be associated with spontaneous pneumothorax in the 26-45 age range. High levels of MMP-6, MMP-7, and MMP-9 enzymes were found to be associated with spontaneous pneumothorax in the 46-80 age range.

Conclusion: It has been observed that MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 enzymes may be present in the etiology of spontaneous pneumothorax and that there may be an underlying pathology in primary spontaneous pneumothorax, which is defined as being seen mostly in younger age groups and in patients with no underlying lung disease.

Keywords: Spontaneous pneumothorax, matrix metalloproteinase, etiology, thoracic surgery

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

ESM: Ekstraselüler Matris

MMP: Matriks Metalloproteinaz

A2Mg: Alfa-2 Makroglobulin

VATS: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

BMI: Vücut Kitle İndeksi

İKA: Çeyrekler Arası Aralık

TIMP: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

USG: Ultrasonografi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Etiyolojisine Göre Pnömotoraks Tipleri	4
Tablo 2: Matriks Metalloproteinaz Enzimlerinin Substrat Özgüllüğüne Göre Sınıflaması	24
Tablo 3: Pnömotoraks Tanısı Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Gruplarından Elde Edilen Verilere Ait Sonuçlar	31
Tablo 4: Pnömotoraks Tanısı Olan 18-25 Yaş Arası Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubundan Elde Edilen Verilere Ait Sonuçlar	33
Tablo 5: Pnömotoraks Tanısı Olan 26-45 Yaş Arası Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubundan Elde Edilen Verilere Ait Sonuçlar	35
Tablo 6: Pnömotoraks Tanısı Olan 46-80 Yaş Arası Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubundan Elde Edilen Verilere Ait Sonuçlar	37
Tablo 7: 18-25 Yaş Aralığında Enzim Yüksekliği ile Hasta Olma İlişkisi	39
Tablo 8: 26-45 Yaş Aralığında Enzim Yüksekliği ile Hasta Olma İlişkisi	40
Tablo 9: 46-80 Yaş Aralığında Enzim Yüksekliği ile Hasta Olma İlişkisi	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Pnömotoraks Tipleri	6
Şekil 2: PA Akciğer Grafisinde Pnömotoraks Görüntüsü.....	9
Şekil 3: Bilgisayarlı Toraks Tomografisinde Pnömotoraks Görüntüsü	9
Şekil 4: Plorekan Kateteri.....	11
Şekil 5: Pnömotoraks Tedavisinde Plorekan Kateteri Kullanımı.....	11
Şekil 6: Pnömotoraks Tedavisinde Tüp Torakostomi.....	12
Şekil 7: Visseral Plevra: Hematoksilen-Eozin Boyama (100x)	15
Şekil 8: Visseral Plevra: Hematoksilen-Eozin Boyama (400x)	15
Şekil 9: Bronş Ağacı.....	17
Şekil 10: Pulmoner Asinüs Yapısı	18
Şekil 11: Amfizem Tipleri	19
Şekil 12: Amfizem Tipleri Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü 1-Sentriasiner Amfizem 2-Panasiner Amfizem 3-Paraseptal Amfizem	20
Şekil 13: Bül ve Blebin Bilgisayarlı Toraks Tomografisinde Görünümü.....	21
Şekil 14: Reid Sınıflandırmasına Göre Bül Tipleri	22

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Pnömotoraks, akciğer ve göğüs duvarı arasında plevral aralıkta hava toplanması olarak tarif edilir. Plevral aralık, solunum sırasında visseral plevranın parietal plevranın üzerinde kayma hareketi gerçekleştirdiği hayali bir boşluktur. İnspiryumla birlikte akciğerde kısmen veya tam olarak çökme gözlenir, solunum mekaniğini etkileyerek dramatik olarak ventilasyon ve gaz değişimi etkilenir.

Spontan pnömotoraks etiyolojik olarak primer spontan pnömotoraks ve sekonder spontan pnömotoraks olarak sınıflandırılır. Primer spontan pnömotoraks; altta yatan herhangi bir belirgin akciğer hastalığı olmayan, sıklıkla genç ve orta yaş grubundaki nispeten astenik yapıdaki hastalarda görülen tiptir. Primer spontan pnömotoraksın en sık nedeni subplevral blebler olup tanım olarak 2 cm altındaki hava içeren yapılar olarak adlandırılır. Blebler alveol rüptürü sonucu oluşur ve etrafındaki sağlam akciğer dokusundan belirgin sınırlar ile ayrılır. Blebler visseral plevranın internal ve eksternal elastik katmanları arasında bulunurlar. Paraseptal amfizemin bir çeşidi olarak da kabul edilip, akciğer apeksinde bulunan fibrozis ile ilişkilendirilirler. Bleb formasyonunun nedeni olarak akciğer elastik liflerinin bozulması, proteaz ve anti-proteaz ile oksidan ve anti-oksidan arasındaki dengesizlik görülmüştür [1].

Sekonder spontan pnömotoraks ise primer spontan pnömotorakstan tamamen farklı bir durum olup altta yatan akciğer veya akciğer dışı hastalıklardan kaynaklanıp daha çok ileri yaş grubundaki eşlik eden hastalıkları yüksek hastalarda görülür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve büllöz akciğer hastalığı sekonder spontan pnömotoraksın en sık nedenleridir. Bu sebeple hastalığın ciddiyetini gösteren bir belirteç olup sağ kalım süresini belirler [2].

Pnömotoraks etiyolojisinde ana unsurlar olarak görülen bül, bleb ve amfizemin oluşumunda etkili olan ekstraselüler matriks (ESM) ve hücre etkileşimleri, ESM bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu bir takım proteolitik enzim sistemi tarafından düzenlenmektedir. Bu enzimler hücrelerin migrasyonunda, proliferasyonunda, farklılaşmasında ve apoptozisinde temel rol oynarlar. ESM yıkımı

bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda görülebilmekle beraber; başlıca 4 grup enzim tarafından gerçekleştirilmektedirler. Bunlardan birisi de Matriks Metalloproteinaz (MMP) enzimleridir.

Matriks metalloproteinaz enzimlerinin embriyonik gelişim, enflamasyon, immün cevap gelişimi, yara iyileşmesi, bağ dokusunun şekillenmesi, kemik remodelasyonu, anjiogenez ve apoptozis gibi birçok fizyolojik olayda rolü vardır. Bu sebeple MMP enzimleri ile inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması kanser, ateroskleroz, romatoid artrit, osteoporoz, multiple skleroz, amfizem, nefrit, kronik akciğer hasarı, bronşiyal astım, pulmoner tansiyon ve karaciğer fibrozisi gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasına etkisi olduğu düşünülmektedir.

Alfa-2 Makroglobulin (A2Mg) ise MMP enzimlerinin serumdaki non-spesifik inhibitörlerinden biridir. Vücutta fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP enzim aktivitesi ile inhibitörleri arasında sürekli bir denge söz konusudur. Bu dengenin MMP enzimlerinin yönünde kayması matriksin yıkılmasına ve sonuçta patofizyolojik olayların oluşmasına neden olur.

Günümüzde doku yıkımında rol aldığı bilinen elastaza ek olarak makrofaj ve nötrofil kaynaklı MMP enzimlerinin de doku yıkımında rolü olduğu ve MMP-2 MMP-6 MMP-7 MMP-9'un substratlarının kollajen tip-1, tip-3 ve tip-4 olduğu bilinmektedir. Akciğer parankiminde alveolar duvarda kollajen tip-1 ve tip-3 bulunurken, bazal membranda tip-4 bulunmaktadır.

Literatür taramasında Chien-Kuang Chen ve ark. primer spontan pnömotoraks hastalarında alveoler makrofaj ve tip-2 pnömositlerde MMP-2 ve MMP-9 aşırı üretimi görülmüş, mezotelyal hücrelerde ise MMP-2, MMP-7, MMP-9 gen ekspresyonunun daha yüksek olduğu görülmüş [3].

Literatürde MMP enzimlerinin pnömotoraks etiyolojisi üzerine etkileri hususunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Primer spontan pnömotoraks etiyolojisinin henüz net biçimde ortaya konmamış olması, bugüne kadar ortaya atılan hipotezlerin kesin ve net bilimsel verilerle doğrulanmamış olması bu konuda farklı araştırmalar yapılmasına vesile olmuştur. Ancak buna rağmen primer spontan pnömotoraks etiyolojisinin aydınlatılmasında yeterli sayı ve çeşitlilikte bilimsel

Çalışma mevcut değildir. Biz bu çalışmamız ile primer spontan pnömotoraks oluşumunda rol oynayan bleb, bül ve amfizem oluşumu mekanizmasında etkili olan ESM bileşenlerinin hidrolizinden sorumlu olan ve MMP olarak adlandırılan proteolitik enzim sisteminin etkinliğini araştırmayı amaçladık. Diğer taraftan çalışmaya sekonder pnömotorakslı hastalar da dahil edilerek amfizem zemininde de bu patofizyolojik olası mekanizmanın etkinliğini araştırdık. Çalışma sonucunda bu enzimlerin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir değişiklik tespit edildiği takdirde, primer spontan pnömotoraks hastalığının önlenmesi, tedavisi, takibi ve nüksünün öngörülmesinde çok değerli katkılar sunmasını beklemekteyiz. Bunun da ötesinde prenatal dönemde yapılacak tarama testleri ile bu hastalığın hiç oluşmadan geliştirilecek tedavi yöntemleri ile engellenmesi olasılığı bile tartışılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pnömotoraks

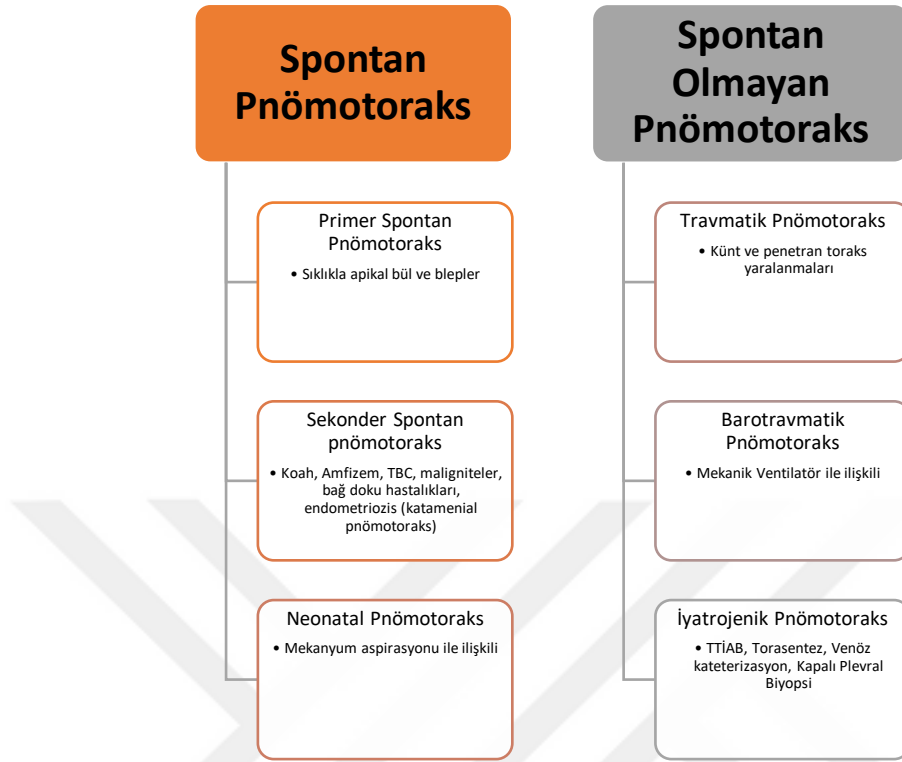
2.1.1. Pnömotoraks Tanımı

Pnömotoraks; visseral ve parietal plevralar arasındaki plevral aralıkta anormal hava varlığı olarak tanımlanır ve bunun sonucunda akciğerin kısmen veya tamamen çökmesi meydana gelir. Kendilięinden veya travmatik bir olay nedeniyle ortaya çıkabilir [4].

2.1.2. Pnömotoraksın Sınıflandırılması

Pnömotoraks; spontan ve spontan olmayan pnömotoraks olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Spontan pnömotoraks ise primer, sekonder ve neonatal olmak üzere üçe; spontan olmayan pnömotoraks ise travmatik, barotravmatik ve iyatrojenik olmak üzere yine üçe ayrılır [5].

Tablo 1: Etiyolojisine Göre Pnömotoraks Tipleri



Spontan pnömotoraks, travma veya iatrojenik yaralanmanın yokluğunda ortaya çıkar. Görülme sıklığı olarak erkek/kadın oranı 6:1'dir. Primer spontan pnömotoraks yirmili yaşlarda daha sık görülürken, 40'lı yaşlardan sonra nadiren görülür [6].

Primer spontan pnömotoraks, bilinen akciğer hastalığı olmayan ve görünüşte "normal akciğerlere" sahip hastalarda görülen tiptir [7]. Kişinin temelde sağlıklı akciğerlere sahip olduğu ve pnömotoraksın beklenmedik bir şekilde meydana geldiği bir durumu ifade etmesine karşın, bu tür hastaların çoğunda yapılan görüntüleme teknikleri ve cerrahi müdahaleler sonrasında yapılan incelemeler sonucunda akciğerlerde subplevral bül ve bleb adı verilen hava dolu keselerin bulunduğu tespit edilmiştir. Primer spontan pnömotoraks hipoksi, oksidatif stres ve kronik inflamasyon nedeniyle subplevral alveolar yapıların kronik yıkımı sonucu oluşur [8] [9].

Primer spontan pnömotoraks elastik liflerin yapısının bozulması ile ilişkili olup tip-2 pnömositler tarafından salgılanan proinflamatuvar mediatörlerin etkisi ile

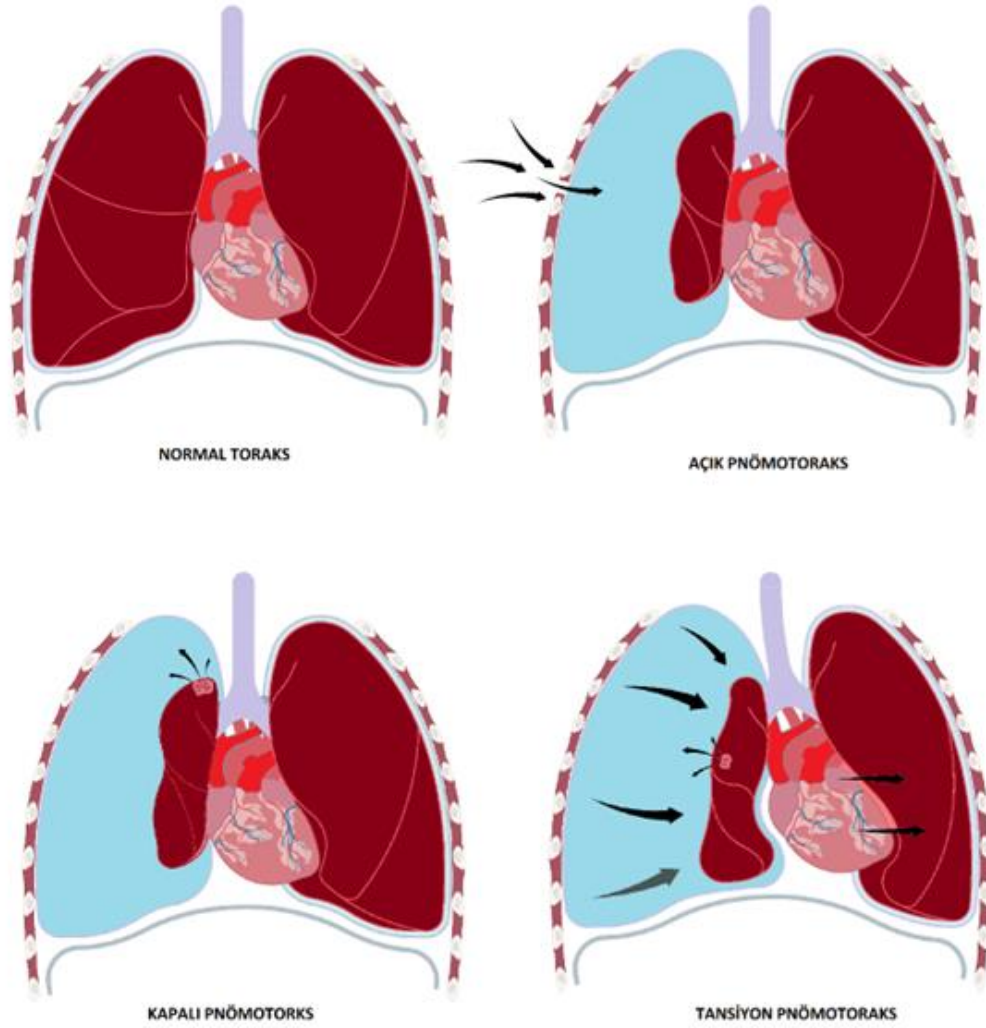
gerçekleşir [10]. Akciğerdeki elastik liflerin yapısının bozulması yani elastoliz; proteazlar ve antiproteazlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır [11] [12].

Sekonder spontan pnömotoraks ise altta yatan herhangi bir akciğer patolojisi olduğu durumda gelişen pnömotoraks olarak tanımlanır [13]. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı sekonder spontan pnömotoraksın en sık nedenidir [14]. Bununla beraber sekonder pnömotoraksın diğer nedenleri arasında pulmoner tüberküloz, sarkoidoz, bağ doku hastalıkları, akciğer maligniteleri, kistik fibrozis gibi hastalıklar yer almaktadır [15].

Sekonder pnömotoraks genellikle yaşlı bireylerde görülmesine rağmen altta yatan bir akciğer hastalığına göre farklı yaş gruplarında da görülebilir. Yaşla birlikte kronik hastalıkların yaygınlığı arttığı için ileri yaşlarda görülme sıklığı da artar [16].

Travmatik pnömotoraks, göğüs duvarı delindiğinde, örneğin bıçak yarası veya ateşli silah yarası gibi havanın plevral boşluğa girmesiyle açık pnömotoraks olarak veya göğüs duvarının künt yaralanması sonucu parankim hasarı oluşup akciğerden hava çıkışı olduğunda kapalı pnömotoraks olarak meydana gelir. Travmatik pnömotoraksların tüm göğüs travması vakalarının yarısında meydana geldiği, bu grupta yalnızca kaburga kırıklarının daha yaygın olduğu bulunmuştur. Pnömotoraks bu vakaların yarısında gizli olabilir, ancak özellikle mekanik ventilasyon kullanımı durumunda büyüyebilir [17].

Şekil 1: Pnömotoraks Tipleri



2.1.3. Pnömotoraks Tanısında Fizik Muayene Bulguları

Spontan pnömotoraks vakalarında genellikle ani göğüs ağrısı ve nefes darlığı görülür. Pnömotoraksta göğüs ağrısı ve nefes darlığının olmaması oldukça nadirdir. Göğüs ağrısı genellikle başlangıçta ve pnömotoraks tarafında yer alır. Yaş, cinsiyet, vücut tipi ve sigara içme alışkanlıkları değerlendirildiğinde pnömotoraks tanısına daha da yaklaşılr [18].

Spontan pnömotoraks hastalarının fizik muayenesinde orta şiddette taşikardi hariç genellikle normaldir. İlgili tarafın oskültasyonu sırasında solunum seslerinde

azalma görülür. 140 nabız/dakikadan fazla kalp hızı, hipotansiyon veya siyanoz varsa pnömotoraks şüphesi artar.

Tansiyon pnömotoraksta mediasten pnömotoraksın karşı tarafına itilir ve pnömotorakslı taraf, karşı taraftan daha büyüktür ancak solunum sırasında hareketi daha az belirgindir. Taktıl fremitus yoktur. Perküsyonda hiperrezonans vardır. Pnömotorakslı tarafta solunum sesleri yoktur veya azalmıştır. Trakea karşı tarafa kaymıştır. Karaciğerin alt kenarı pnömotorakslı sağ tarafa doğru kayar [19].

Tansiyon pnömotorakslı vakalar, acil servise belirgin bir klinik sunumla başvurabilirken, acil serviste değerlendirme süreci sırasında da ortaya çıkabilir. Tansiyon pnömotoraksta akciğer önce tamamen çöker, ardından diyafram ve mediastinum aşağı ve karşı tarafa doğru itilmeye başlar. Mediastinal impuls trakeanın karşı tarafa yer değiştirmesine, üst ve alt vena kavanın bükülmesine neden olurken bu da kalbe venöz dönüşte azalmaya neden olur. Hastada hipotansiyon, taşikardi, siyanoz ve şişkin servikal damarlar görülür. Kardiyak tamponada benzer muayene bulguları görülebilir. En belirgin yakınma aniden ortaya çıkan ve hızla artan dispnedir. İlgili tarafta solunum seslerinin kaybı ve trakeanın karşı tarafa kayması gözlemlenir [20].

2.1.4. Pnömotoraks Tanısında Radyolojik Yöntemler

Pnömotoraks tanısı için radyolojik görüntüleme esastır. Pnömotoraks, ayakta dururken göğüs röntgeninde plevra hattının ayrı görüntülenmesiyle tanımlanır. Bu hattın distal tarafında pulmoner parankime ait görüntü görülmez. Pnömotoraks genellikle akciğerin apeksinde ve lateral tarafında görülür. Ayrıca, hava medial veya subpulmoner tarafta bulunabilir. Ekspiryum sırasında çekilen röntgenler tanıyı kolaylaştırır, çünkü plevra boşluğundaki hava hacmi ekspiryum sırasında pulmoner hacimde bir azalma ile sabit kalır, böylece pnömotoraks daha büyük görünür. Tipik apikal yerleşimli pnömotoraksın tanısı, parankimal hastalıkta sağlam lobların aşırı genişlemesi nedeniyle pleural hattın ötesinde pulmoner parankim belirtileri görülebileceğinden zor olabilir.

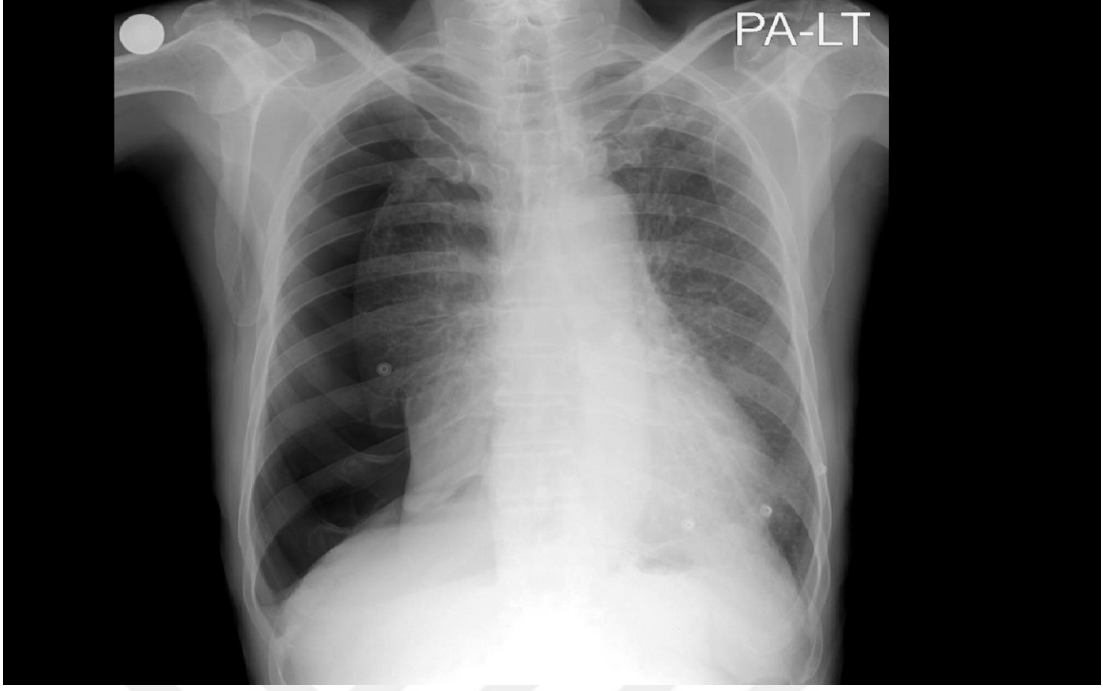
Hastanın genel durumu göz önüne alınıp lüzum haliyle yatar pozisyonda görüntüleme yapıldığında hava apikal tarafta yer almadığından pnömotoraks tanısı daha zordur. Yerçekimi etkisi göz önüne alındığında, pleural havanın bu pozisyonda

anteromedial plevral girintide toplanması beklenir. Bu durumda derin anterior kostofrenik sinüsün görüntüsü, kardiyak gölgenin altında diyaframın medial tarafının gözlenmesi, kardiyak marjın daha belirgin kenarları, perikardiyal yağlı yastıkçık veya vasküler yapı anteromedial pnömotoraksı akla getirmelidir.

Keskin diyafram çizgisi gözleendiğinde subpulmoner boşlukta pnömotoraksı işaret eder. Derin lateral kostofrenik görüntü, görünür anterior kostofrenik sulkus veya karın kadrantlarının hiperlüsant görüntüsü diğer destekleyici bulgulardır. Posteromedial üst pnömotoraks, pulmoner tabanın medial tarafında lüsant bir üçgen olarak belirir ve genellikle alt lob patolojilerine eşlik eder. Yenidoğan döneminde, tek hemitoraksta radyolüsensin artması veya mediastinal kenarın net görüntülenmesi ipsilateral pnömotoraks için düşündürücü bulgudur. Künt torasik travmalı hastalarda kaburga kırığı olmaksızın pnömotoraks saptanabilir. Hastaların yaklaşık %10-20'sinde plevral efüzyon bulunur. Bu, radyografide küçük bir hava-sıvı seviyesi olarak gözlenir [21] [22].

Pnömotoraksın değerlendirilmesinde en iyi yöntem bilgisayarlı tomografidir (BT). Pnömotoraksın yerini ve boyutunu daha iyi tanımlamak, akciğer parankimini genel olarak daha iyi değerlendirmek için BT gereklidir [23] [24] [25].

Ultrasonografi taramasının (USG) kullanımı pnömotoraks tanısı için yeni bir kavram olsa da öğrenmesi kolaydır. Hasta genel durumu nedeni ile sırtüstü pozisyonda çekilen göğüs röntgenlerinin yarısından fazlasında pnömotoraks gözden kaçır. Ultrasonografik tarama, ön göğüs duvarına yerleştirilen yüksek frekanslı bir vasküler prob ile orta klaviküler hat boyunca interkostal boşluklardan gerçekleştirilir. B-mod taramada pnömotoraks, visseral plevranın parietal plevra üzerindeki kayma hareketinin (karınca yürüyüşü) ortadan kalkması, kuyrukluyıldız bulgusunun olmaması ve M-mod taramadaki “stratosfer görüntüsü” tanısaldır [26] [27]. Ultrasonografi taraması ile pnömotoraks tanısı koyma tekniğinin esas değeri supin pozisyonda değerlendirilmek durumunda olan travma hastalarının tanısında kullanılabilir oluşudur [28].



Şekil 2: PA Akciğer Grafisinde Pnömotoraks Görüntüsü



Şekil 3: Bilgisayarlı Toraks Tomografisinde Pnömotoraks Görüntüsü

2.1.5. Pnömotoraks Tedavi Yöntemleri

Pnömotoraks tedavisindeki amaç plevral aralıktaki havayı ortadan kaldırmak, akciğerin yeniden genişlemesini sağlamak ve tekrarlamaları önlemektir. Bunu başarmanın en iyi yöntemi akciğer çökmesinin ciddiyetine, pnömotoraks türüne, hastanın genel sağlık durumuna ve komplikasyon riskine bağlıdır. Klinik uygulamada birçok tedavi olasılığı vardır [29].

2.1.5.1. Gözlem

Kısmi pnömotoraks ve dispnesi olmayan hastalarda birinci basamak tedavi gözlem olmalıdır. Çoğu vakada durum gözlem veya minimal invaziv girişimlerle düzelir ve bu hastaların günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisi hafiftir [30]. Kısmi pnömotorakslı bir hastada devam eden nefes darlığı olması durumunda altta yatan bir hastalıktan veya pnömotoraksın boyutunda bir artıştan şüphelenilmelidir [31].

Plevral aralığa yeniden hava girmediğini varsayarsak, bir pnömotoraksın iyileşme hızı temel olarak venöz kan ile plevral aralıktaki gaz arasındaki nitrojen parsiyel basıncının gradyanına bağlıdır [32]. Plevral hava emilim oranını artırmak için ek oksijen uygulanabilir [29]. Her ne kadar günlük %1,25-1,8 oranında bir yeniden emilim oranı olsa da %25'lik bir pnömotoraksın çözülmesi 20 gün sürebilir [33].

2.1.5.2. Aspirasyon

Aspirasyon, primer pnömotorakslı hastalar için ilk tedavi olabilir. Ayrıca, orta büyüklükte sekonder pnömotoraksı olan 50 yaşından küçük hastalar için de düşünülebilir. Perkütan iğne aspirasyonu, primer spontan pnömotorakslı hastaların %59 ila %83'ünde ve sekonder pnömotorakslı hastaların %33 ila %67'sinde tam akciğer reekspansiyonuyla sonuçlanır. Ekspansiyondan sonra pnömotoraksın tekrarlama oranı, göğüs tüpü drenajından sonrakiyle hemen hemen aynıdır [34].

2.1.5.3. Perkütan Drenaj

Küçük ve orta dereceli pnömotorakslarda klasik göğüs tüplerine alternatif olarak, ince (8-10 F) kateterler de kullanılabilir. Kateterin ucuna üçlü musluk

ile tek yönlü Heimlich valf veya sualtı drenajı bağlanır. Hava kaçağı kesilip akciğerin reekspansiyonu sağlandıktan 12-24 saat sonra kateter çekilebilir. Kateterin katlanması veya tıkanması gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir [35].



Şekil 4: Ploreson Kateteri



Şekil 5: Pnömotoraks Tedavisinde Ploreson Kateteri Kullanımı

2.1.5.4. Tüp Torakostomi

Tüp torakostomi, torasik cerrahide en sık uygulanan cerrahi işlemdir. Tüp torakostomi; semptomatik primer ve sekonder pnömotoraks ile iatrojenik ve travmatik pnömotoraks için endikedir [36]. Orta ve ileri derece pnömotoraks tedavisinde tüp torakostomi uygulanmalıdır. Ayrıca pnömotoraks miktarı minimal dahi olsa mekanik ventilatöre bağlı hastalarda yüksek hava yolu basıncı nedeniyle mutlaka tüp torakostomi işlemi yapılmalıdır [37].

Göğüs tüpü tedavisinin genel amacı akciğer reekspansiyonunu sağlamaktır. Göğüs tüpü, ön aksiller veya orta aksiller hatta, 4. veya 5. interkostal aralıktan yapılan bir kesi yoluyla yerleştirilir. Kaburganın üst sınırına yakın bir yere yerleştirilir. Göğüs tüpünü yerleştirmek için en sık kullanılan üç teknik vardır: daha yüksek intratorasik organ yaralanması komplikasyonu bulunan trokar kullanımı, cilt kesisinden sonra künt diseksiyon veya bir kılavuz telin introdüser iğneden geçirildiği ve göğüs tüpünün pleural boşluğa yerleştirildiği Seldinger Tekniğidir [38].

Pnömotoraks nedeniyle yapılan tüp torakostomi sonrası hava kaçağı sona erdikten en az 24 saat sonra akciğer ekspanse ise toraks direni sonlandırılabilir [37]. Göğüs tüpü içerisinden sklerozan ajanların verilmesi, pnömotoraksın tekrarlanmasını önlemeye yardımcı olabilir [38].



Şekil 6: Pnömotoraks Tedavisinde Tüp Torakostomi

2.1.5.5. Cerrahi ve Plöredezis

Kalıcı hava kaçağı varlığında göğüs cerrahisi girişiminin ideal zamanlamasının belirlenebileceği kesin bir süre bulunmamaktadır [39].

Cerrahi tedavide amaç bül ve bleblerin rezeksiyonunu ve plöredez yaparak nüksleri önlemektir. Cerrahi sırasında bül ve bleb formasyonu gözlenmeyen hastalara da apikal kama rezeksiyon ve plörektomi önerilir [35].

Pnömotoraksta cerrahi tedavi;

1. Uzamış hava kaçağı (>1 hafta)
2. Nüks pnömotorakslar
3. Bilateral pnömotoraks
4. Diğer akciğerde pnömotoraks hikayesi olan ilk pnömotoraks atağı
5. Pnömorektomili hastada pnömotoraks
6. Sağlık merkezine ulaşım güçlüğü çeken hastada ilk atak
7. Mesleki olarak (pilot, dalgıç) basınç değişikliğine maruz kalan hastalarda uygulanmalıdır. Öncelikli olarak kapalı bir yöntem olan kozmetik olarak video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) tercih edilmelidir [5].

Video yardımlı torakoskopik cerrahi, plevral ve parankimal akciğer hastalığının tanı ve tedavisi için kullanılabilen bir yöntemdir. Genel anestezi altında yapılan bu prosedür, distal lensli sert bir skopun plevraya yerleştirilen bir trokardan geçirilmesini içerir, monitör ekranında yüksek kaliteli bir görüntü gösterilir ve bu sayede operatör, ayrı küçük interkostal kesilerden plevra boşluğuna geçirilen aletleri manipüle edebilir [40]. Torakotomi ile karşılaştırıldığında VATS'ta cerrahi travma daha azdır. Postoperatif ağrı minimaldir ve akciğer fonksiyonları korunur. Hastanede kalış süresi kısadır. Cilt insizyonlarının kısa olması da kozmetik üstünlük sağlar. Bunun dışında aksiller torakotomiye üstünlüğü gösterilememiş hatta rekürens oranının aksiller torakotominin iki katı olduğu saptanmıştır [41].

Plörodezis, plevral boşluğu kalıcı olarak yok eden ve akciğeri göğüs duvarına bağlayan bir prosedür olan nihai çözüm olarak kabul edilir. Mekanik plörodezis cerrahi ardından dış plevral tabakanın plevral ektomisi ve iç tabakanın plevral abrazyonu en etkili olarak kabul edilir ve nüks oranı yaklaşık %1 ile sınırlıdır. Kimyasal plörodezis içinse talk, tetrasiklin, minosiklin veya doksisisiklin gibi çeşitli ajanlar kullanılabilir. Talk plörodezisinin kimyasal plörodezis için kullanılan ajanlar

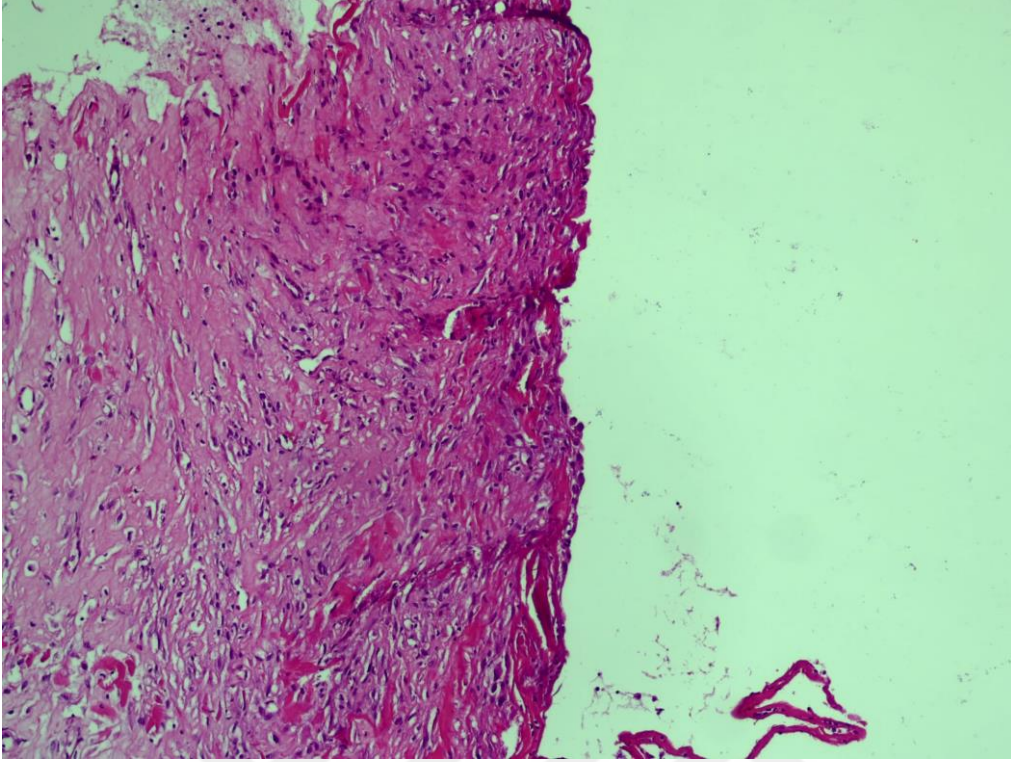
arasında en iyi sonuçları verdiği bulunmuştur. Talk insuflasyonu plevra yüzeylerinde iltihaplanmaya neden olup plöredesis sağlar [17].

2.2. Plevra

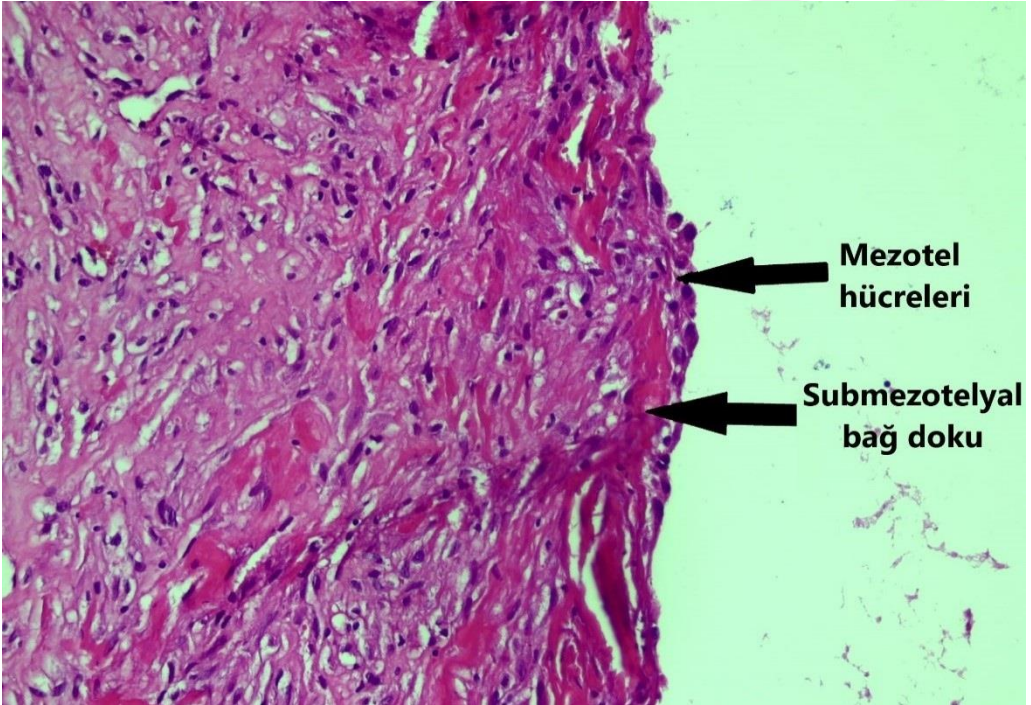
Plevra; akciğerler, mediasten, perikard ve göğüs duvarını kaplayan, yarı geçirgen görünümde iki katlı seröz bir membrandır [42]. Toplam yüzey alanı 4000 cm²'dir [32]. Bu membran akciğerin hareketini sağlayan parietal ve visseral plevra olmak üzere 2 yapraktan oluşur [43].

Visseral plevra; akciğer parankimini saran kısım, parietal plevra ise torasik kavitenin iç yüzeyini örten kısımdır. Visseral ve parietal plevra akciğer hilusunda birleşip, posteriordan aşağı doğru inerek pulmoner ligamenti oluşturarak sonlanır [44]. Visseral ve parietal tabakalar tümüyle yassı mezotel hücreleriyle örtülü bir boşluğu kuşatır [45]. Bu iki plevra yaprağı arasındaki boşluğa plevral boşluk denir [46].

Visseral ve parietal plevra yaklaşık 40µm kalınlığında olup birbirine morfolojik olarak benzer yapıdadır. Plevranın histolojik katmanları bakıldığında beş ana tabaka karşımıza çıkar. Bunlar; mezotelyal hücre katmanı, submezotelyal bağ doku, yüzeyel elastik katman, subplevral gevşek bağ doku derin fibroelastik katmanlardır [47].



Şekil 7: Visseral Plevra: Hematoksilen-Eozin Boyama (100x)



Şekil 8: Visseral Plevra: Hematoksilen-Eozin Boyama (400x)

Hem visseral hem parietal plevra; bu katmanların yanı sıra küçük damarlar ve lenfatikler de ihtiva ederler [48]. Visseral plevraya ait mikrovasküler dolaşım kanı bronşial arterlerden alır, pulmoner venlere verir. Parietal plevra dolaşımı ise kanı interkostal arterlerden alır, sistemik venlere verir. Her iki plevranın lenfatik drenajı da farklıdır [49]. Visseral lenfatikler plevral boşluk ile doğrudan ilişki kurmaz. Halbuki parietal plevrada submezotelyal alandaki lenf kanalları mezotel hücreleri arasından stomalar yardımıyla plevral boşluğa açılırlar [50]. Normal koşullarda plevral boşlukta solunum hareketleri sırasında karşılıklı iki yüzeyin birbiri üzerinde kolayca kaymasını sağlayan ince bir sıvı tabakası mevcuttur [45].

Bu sıvının miktarı yaklaşık 0.1-0.2 mL/kg olup berrak ve renksiz görünümde, 1.5 g/dL'den az protein, çoğu monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi, polimorfonükleer lökositleri ihtiva eder [48]. Plevral sıvı içeriği normalde kan pH ve glikoz düzeyi ile aynı pH ve glikoz düzeyi içerir [51].

Plevral sıvı parietal ve visseral plevralar tarafından oluşturulur. Enflamatuvar koşullarda proteinlere geçirgenlikte bir artış izlenir. Albuminin intravasküler konsantrasyonu serum kolloid basıncının temel belirleyicisidir. Plevral sıvının geri emilimi hem parietal hem de visseral plevra tarafından yapılmakla birlikte başta parietal plevradaki lenfatik stomalar yoluyla gerçekleştirilir. Bu stomalar parietal plevranın en çok mediasten ve diyafram bölümlerinde bulunurlar [32].

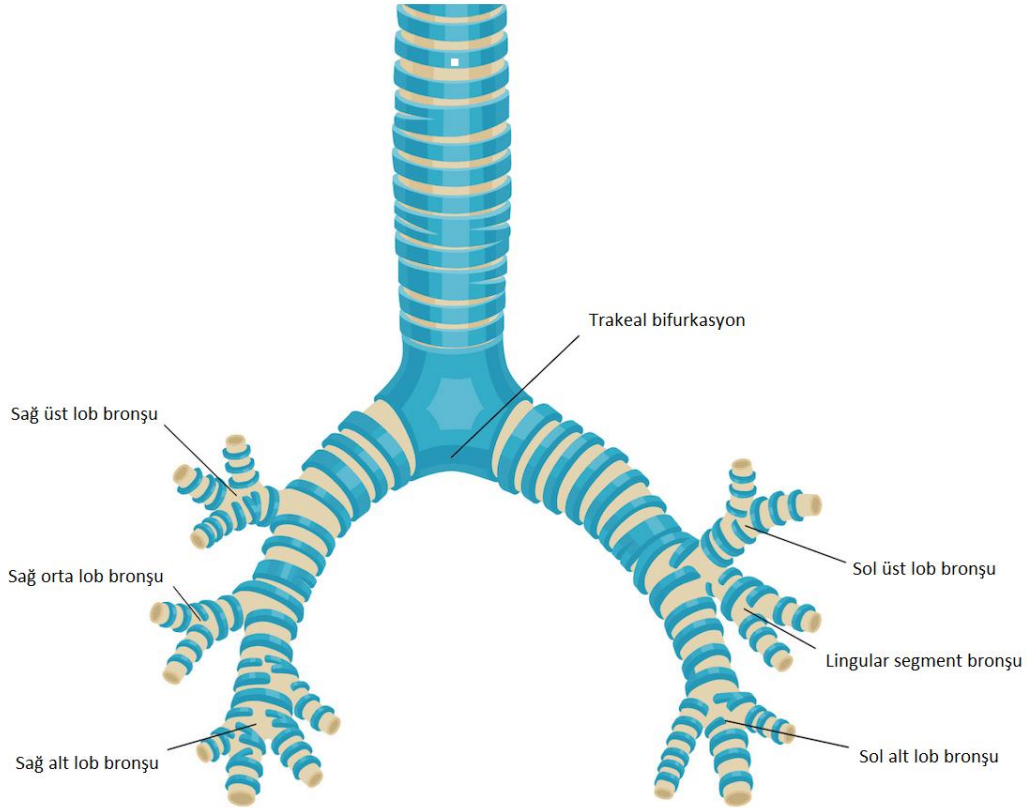
Bazı patolojik durumlarda plevral boşluğun içinde hava veya sıvı bulunan gerçek bir boşluğa dönüşebilir. Diğer seröz boşluklar olan periton ve perikard gibi plevral boşluk da su ve diğer maddelere oldukça geçirgen bir yapıdadır [45].

Plevral boşlukta basınç her yerde aynı değildir. Akciğerlerin üst kısmında en düşük veya en fazla negatifken alt kısımlarda en yüksek veya en az negatiftir. Ayakta duran bir insanda plevral basınç yaklaşık olarak -5 cmH₂O'dur [52]. Akciğerlerin üst kısmındaki düşük basıncın apikal bleb ve bül oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir.

Plevra esas görevi olan akciğer ve göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltma görevini hyalüronik asitten zengin glikoproteinleri plevral boşluğa vererek yapar [53].

2.3. Pulmoner Asinüs ve Alveollerin Yapısı, Amfizematöz Değişiklikler

Akciğer, verimli gaz değişimi için gelişmiş, trakea, bronşlar, bronşiyoller ve alveollerden oluşan dallanmış bir yapıdır [54].



Şekil 9: Bronş Ağacı

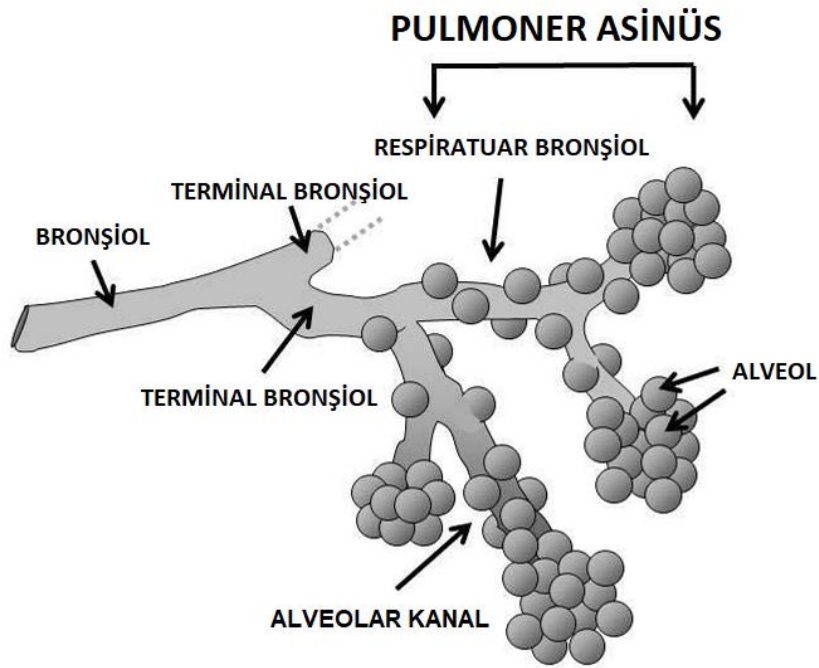
2.3.1. Pulmoner Asinüsler ve Alveoller

Pulmoner asinüsler, en distal saf iletken hava yolları yani terminal bronşiyoller tarafından havalandırılan ve gaz alışverişi yapan hava yollarının küçük ağaçları olarak tanımlanır [55]. Akciğer parankimindeki hacim ve yüzey alanı büyümesi asinüslerin sayısının artmadan genişlemesi ile gerçekleşir [56].

Alveoller ise en küçük ventilatör ünitesi olarak adlandırılır [57]. Erişkin bir insanda yaklaşık 150 milyon alveol bulunur. Gaz alışverişinin gerçekleştiği temel alan alveollerdir. Hava yolları bölünerek küçüldükçe duvar yapıları da incelerek kas ve bağ dokularını kaybederek alveol seviyesinde sadece tek katlı sade bir epitel

tabakasından ibaret hale gelir. Bu alveoller sıkı bir kapiller ağ tarafından sarılırlar. Gaz alışverişi alveol ve kapiller duvarlarından oluşan respiratuar membran üzerinden gerçekleşir [58].

Tek katlı yassı epitel hücreleri; her alveolün hava-kan bariyeri bölümünü şekillendirerek sınırlar. Alveol epiteli 2 hücre tipinden oluşur. Tip-1 alveol hücreleri, epitel popülasyonunun %40'nı oluşturmakla beraber yüzeyin %90'ını kaplar. Tip-2 alveol hücreleri, hücrelerin %60'ını oluşturur ancak yüzey alanının yalnızca %10'unu kaplarlar [59].



Şekil 10: Pulmoner Asinüs Yapısı

2.3.2. Amfizem

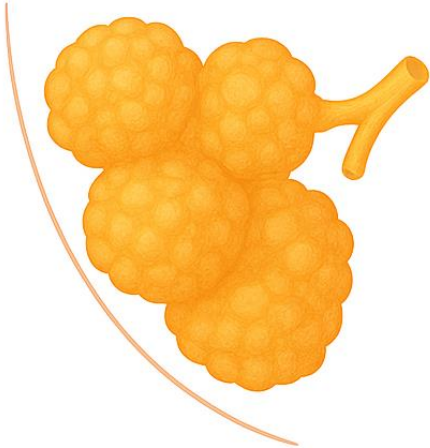
Amfizem, terminal bronşiol distalindeki hava boşluklarının anormal ve geri dönüşümsüz olarak genişlemesi olarak tanımlanır. Bu genişlemeye fibrozis eşlik etmez ve temel faktör hava yolu duvar harabiyetidir [60].

Amfizem, terminal bronşiyollerin distalini yani asinüsü etkiler. Amfizemin alt tiplerini bu asinüslerin etkilenen kısımları belirler.

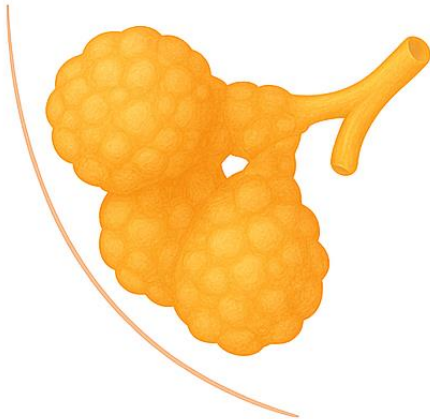
1. Sentriasiner amfizem: Respiratuar bronşiyolün yani asinüsün merkezinin anormal genişlemesi veya yıkımı ile olur. Sıklıkla sigara ile ilişkilidir.
2. Panasiner amfizem: Genişleme veya destrüksiyon asinüsün tüm bölümlerini kapsar. Genellikle Alfa-1 antitripsin eksikliği ile ilişkilidir.
3. Paraseptal amfizem: Ön planda alveolar kanalların etkilendiği amfizem türüdür. Spontan pnömotoraks riskini artırır [61].



Sentriasiner Amfizem

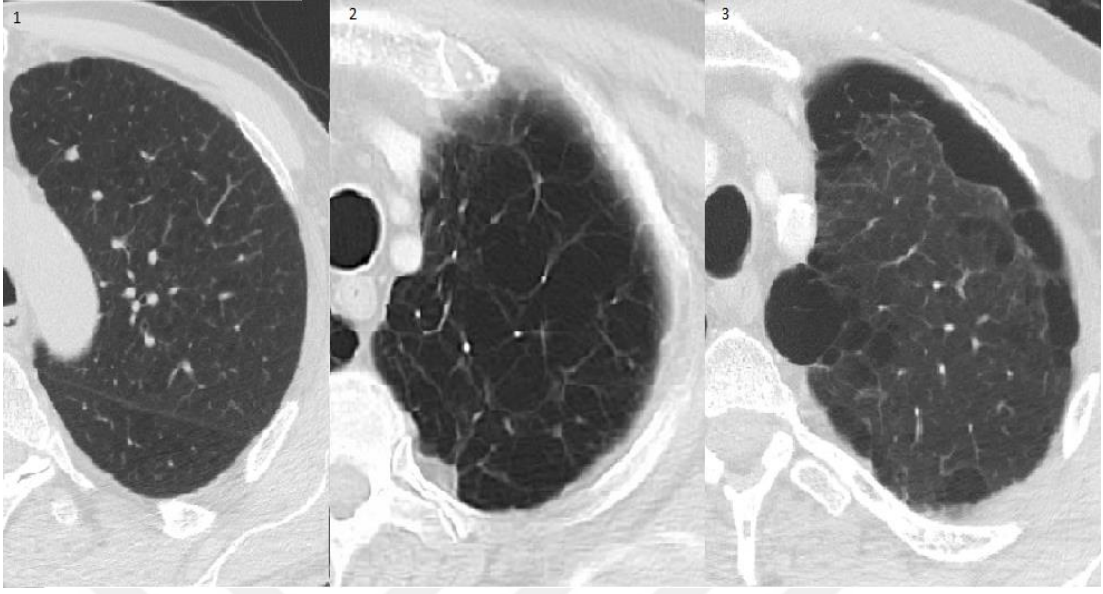


Panasiner Amfizem



Paraseptal Amfizem

Şekil 11: Amfizem Tipleri



Şekil 12: Amfizem Tipleri Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü 1-Sentriasiner Amfizem 2-Panasiner Amfizem 3-Paraseptal Amfizem

2.3.3. Bül ve Bleb Formasyonları

Bül ve blebler bazen amfizem benzeri değişiklik olarak bilinir. Blebler ilk olarak Miller tarafından 1947'de büllerden (veya bülöz amfizemden) farklı olarak tanımlanmıştır [62].

Bleb interstisyumdaki havanın neden olduğu, akciğer plevrasının lamina elastika interna ve eksternası arasında oluşan, tipik olarak <1 cm çapındaki visseral plevranın dışarı doğru keseleşmesi olarak tanımlanabilir. Bül ise >1 cm çapındaki, ince bir duvarla keskin bir şekilde sınırlanmış bir hava boşluğudur.

Reid 1967'de bülleri üç alt türe ayırdı:

Tip I: Dar, saplı bül

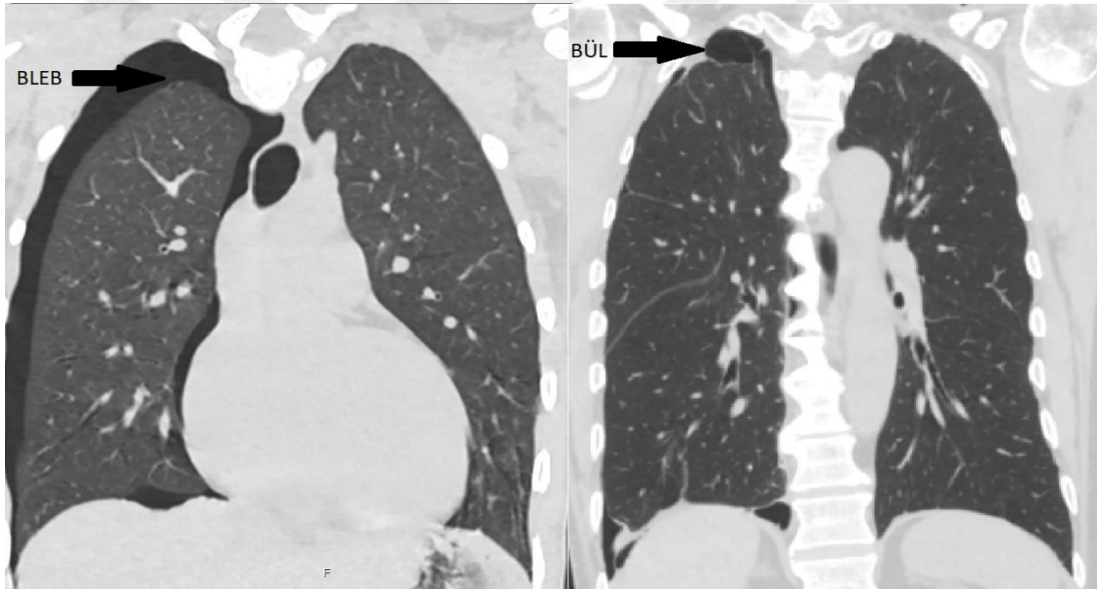
- Akciğer parankimi içermeyen az miktarda aşırı şişmiş akciğer dokusu, plevra yüzeyinden ince bir sapla çıkıntı yapar.
- Az sayıda bağ doku septası içerir.
- Minimal hava hapsi mevcuttur.
- Genelde apikal bölgelerde olur.

Tip II: Geniş, oturmasız bül

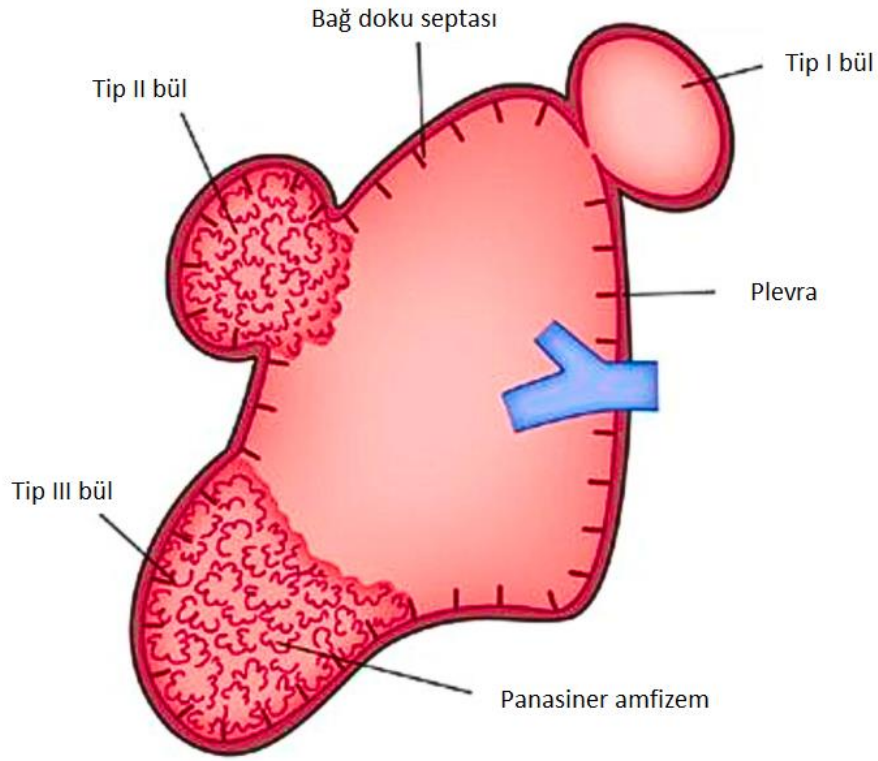
- Geniş bir tabanla plevra yüzeyine oturur.
- Daha fazla bağ dokusu septası içerir.
- Daha fazla hava hapsi ile karakterizedir.
- Subplevral bölgelerde yaygın olarak bulunur.

Tip III: Derin, kapsülsüz bül

- Plevra yüzeyinde minimal çıkıntı yapar.
- Bağ dokusu içermez.
- Pulmoner hilusa kadar uzanabilen daha derin akciğer bölgelerinde, bulunur.
- Panasiner amfizem ile ilişkilidir [63].



Şekil 13: Bül ve Blebin Bilgisayarlı Toraks Tomografisinde Görünümü



Şekil 14: Reid Sınıflandırmasına Göre Bül Tipleri

2.4. Matriks Metalloproteinaz Enzimleri ve Görevleri

Ekstraselüler matriks hücreler arasındaki boşluğu dolduran dinamik özel bir ortamdır [64]. Hücrelere yapısal destek sağlamakta ve aynı zamanda hücre çoğalması, farklılaşması, göçü ve yapışması gibi pek çok biyolojik aktivitede etkisi olan kompleks bir oluşumdur [65] [66].

Ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasında MMP enzimleri önemli bir grubu oluşturmaktadır. MMP enzimleri ESM'yi yıkıma uğratan Ca^{+2} ve Zn^{+2} bağımlı nötral endopeptidaz ailesi olarak bilinir. Matriks metalloproteinaz tipine göre endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, epitel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler, trombositler, fibroblastlar, kondrositler, keratinositler, trofoblastlar, osteoblastlar ve mezenşimal hücreler tarafından üretilirler [67] [68]. Matriks metalloproteinazların çoğunda katalitik domainde karakteristik çinko bağlama motifi HEXXHXXGXXH olan histidin rezüdü bulunur [69].

Ekstraselüler matriks ve hücreler arasındaki etkileşim organizmanın normal gelişimi ve fonksiyonu için fazlaca önem arz etmektedir [70]. Matriks metalloproteinaz enzimleri ESM'nin yeniden şekillenmesi, embriyogenez, anjiogenez, apoptoz, ovulasyon, meme bezi büyümesi, hamilelik ve yara iyileşmesi gibi olaylarda normal dokuda, ayrıca akut akciğer yaralanmaları esnasında alveolar epitelin tamirinde görev alırlar [71] [72]. Matriks metalloproteinaz enzimleri zararlı ve yabancı ajanların temizlenmesini kolaylaştırmak için de salgılanırlar. Fakat, aşırı bulundukları zaman inflamasyonu uyarırlar [73].

Matriks metalloproteinaz enzimleri kemotaktik moleküller, adezyon molekülleri, proteinaz inhibitörleri, hücre-yüzey reseptörleri, kan pıhtılaşma faktörleri, olgunlaşmamış büyüme faktörleri ve büyüme faktörlerine bağlı proteinler gibi çok çeşitli proteinler üzerine etkilidir [71][74].

Matriks metalloproteinaz enzimlerinin üretimi gen transkripsiyonunu etkileyen çeşitli faktörlerin etkisi ile fizyolojik ve patolojik koşullarda doku yeniden modellenmesi sırasında artar. Normalde dokuda MMP ve inhibitörülerinin arasında denge mevcuttur. Bu dengesinin bozulması ESM'in yeniden yapılanmasında aksamaya neden olur ve patofizyolojik olayların gelişmesine zemin hazırlar. MMP enzimleri; kanser, ateroskleroz, artrit, nefrit, gastrointestinal ülserler, deri ülseri, kornea ülseri, multipl skleroz, karaciğer fibrozu, akciğer fibrotik hastalıkları, amfizem, kan beyin bariyeri yıkımı gibi patolojik olaylarda rol oynamaktadır [75].

2.4.1. Matriks Metalloproteinazların Alt tipleri

Matriks metalloproteinaz enzimlerinin insan vücudunda sentez edilen 23 tipi bulunmaktadır. Bu enzim ailesi substrat özgüllüğüne göre 6 gruba ayrılmaktadır [76].

Tablo 2: Matriks Metalloproteinaz Enzimlerinin Substrat Özgülüğüne Göre Sınıflaması

Grup adı	Tanımlayıcı isim	Numara	Temel substrat
Kollojenazlar	İnterstisyel kollojenaz	MMP1	Kollajen tip 1,2,7,10 ve Jelatin,PG
	Nötrofil kollojenaz	MMP 8	Kollajen tip 1,2,3, PG
	Kollojenaz 3	MMP 13	Kollajen tip 1,2,3
	Kollojenaz 4	MMP 18	Kollajen tip 1
Jelatinazlar	Jelatinaz A	MMP 2	Jelatin, Kollajen tip 4,5,7,10,11, Elastin
	Jelatinaz B	MMP 9	Jelatin, Kollajen tip 4,5,9, Elastin, PG
Stromelisinler	Stromelisin 1	MMP 3	PG, Laminin, FN, Jelatin, Kollajen tip 3,4,9,10
	Stromelisin 2	MMP 10	PG, Laminin, FN, Jelatin, Kollajen tip 3,4,9,10
	Stromelisin 3	MMP 11	PG, Laminin, Elastin, Entaktin,Tenaksin, Vertikan Jelatin, Kollajen tip 3,4,9,10
Membran tipi MMP'ler(MT-MMP'ler)	MT 1-MMP	MMP 14	Kollajen tip 1,2,3, FN, Laminin, VN
	MT 2-MMP	MMP 15	Agrekan, FN, Laminin, Tenaksin
	MT 3-MMP	MMP 16	Kollajen tip 3, FN, Jelatin
	MT 4-MMP	MMP 17	Jelatin
	MT 5-MMP	MMP 24	PG
	MT 6-MMP	MMP 25	Kollajen tip 4, Fibrin, FN, Jelatin
Matrilisinler	Matrilisin 1	MMP 7	Serin proteaz inhibitörü, Kollajen tip 1,3,4,5, VN
	Matrilisin 2	MMP 26	Kollajen tip 4, FN, Jelatin, VN
Diğerleri	Metaloelastaz	MMP 12	Kollajen tip 1,4, Elastin, FN, Jelatin, Laminin, VN
	RASI-1	MMP 19	Kollajen tip 4, Entaktin, FN, Jelatin, Laminin
	Enamelasin	MMP 20	Agrekan, Amelogenin
	X-MMP	MMP 21	Tanımlanmamıştır
	CA-MMP	MMP 23	Tanımlanmamıştır
	CMMP	MMP 27	Tanımlanmamıştır
	Epilisin	MMP 28	Tanımlanmamıştır

Interstisyum ve stromada daha çok Tip 1 ve Tip 3 kollajen bulunurken, bazal laminada Tip 4 ve tip 5 kollajen bulunmaktadır. Bu kollajenler ise MMP enzimleri tarafından parçalanmaktadır. Bunlardan MMP-2 ve MMP-9 jelatinazlar grubunda yer alıp kollajen tip-4 ve kollajen tip-5 substratları arasında bulunmaktadır. MMP-6 ise membran tipi MMP'ler grubunda yer alıp (MTMMP-6) substratları arasında kollajen tip-4 yer almaktadır. MMP-7, matrilisinler grubunda yer alıp kollajen tip 1,3,4,5 yer almaktadır [77] [78].

2.4.2. Alfa-2 Makroglobulin

Alfa-2 makroglobulin yüksek moleküler ağırlıklı plazma proteini olarak tanımlanır. İnsanlarda yaklaşık 720 kDa civarında bir tetramerik yapıya sahiptir. Karaciğer başta olmak üzere makrofajlar, fibroblastlar ve bazı epitel hücreleri tarafından sentezlenebilir [79].

Geniş spektrumlu bir proteaz inhibitörüdür; serin, sistein, aspartik ve MMP enzimlerini inhibe etme kapasitesine sahiptir. Ayrıca büyüme faktörleri, sitokinler ve taşıyıcı proteinlerle de etkileşebilir; yani sadece proteaz inhibitörü değil, taşıyıcı ve düzenleyici rolü de olabilir. Fizyolojik bağlamda hemostaz, tamamlayıcı sistem ve akut faz cevabı gibi süreçlerde görev alır [80].

Alfa-2 makroglobulin, aktif formda olan MMP enzimleriyle doğrudan etkileşime girer ve bunları yakalar. Bir çalışmada MMP-2 ve MMP-9'un A2Mg ile kompleks oluşturduğu gösterilmiştir. Bu kompleks oluşumu MMP enzimlerinin ESM komponentleri ve diğer substratlarına erişimini engeller, böylece MMP enzim aktivitesini düşürür [81]. Bu etkileşim sayesinde A2Mg, ECM yıkımını yöneten MMP faaliyetini kontrol eden önemli bir düzenleyici haline gelir. Böylece dokuların yeniden modellenmesi, yara iyileşmesi, inflamasyon süreçleri gibi pek çok biyolojik olayda dolaylı rol alabilir. Ayrıca ilginç bir şekilde, aktive olmuş A2Mg'nin hücre sinyalizasyonu üzerinden MMP-9 ekspresyonunu arttırdığı da gösterilmiştir [82].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda prospektif ve tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmaya alım kriterleri:

Göğüs Cerrahisi kliniğinde pnömotoraks nedeniyle tedavi edilen 18-25 yaş, 26-45 yaş, 46-80 yaş aralığındaki hastalar ve bu yaş aralıklarındaki pnömotoraks öyküsü olmayan kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız temel olarak iki kol üzerinden gerçekleştirilmiş olup birinci kolda pnömotoraks tanısı alan hastaların MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9, A2Mg parametrelerinin serum seviyeleri kontrol grubundaki hastalarınkilerle istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İkinci kolda ise literatürde kesin bir ayrımı olmamakla birlikte primer spontan pnömotoraks yaş sınırı olarak otuzlu yaşlar üst sınır olarak kabul edilmiş olup pnömotoraks tanısı alan hastalar 18-25 yaş, 26-45 yaş, 46-80 yaş olacak şekilde belirlenmiş ve gri alan olarak tanımlanmış bir yaş aralığı eklenmiştir. Çalışmamızın bu kolunda üç yaş grubunun MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9, A2Mg parametrelerinin seviyeleri kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Çalışmadan dışlama kriterleri: Pnömotoraks tanısı alan hastalardan:

1. 18 yaş altı olanlar
2. 80 yaş üstü olanlar
3. Çalışma onamı vermeyen veya onamı geri çekenler
4. Travmatik veya iyatrojenik pnömotoraks tanılı hastalar
5. Sekonder pnömotoraks etkeni olarak TBC, metastaz vb. etiyolojiye sahip hastalar
6. Bilinen otoimmün hastalığı veya kronik inflamasyonun eşlik ettiği kollajen doku hastalıklarının eşlik ettiği hastalar

3.3. Toplanan Veriler ve Veri Toplama Yöntemi

Çalışmamız, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Kan numunesi toplama işlemine 18.07.2024 tarihinden başlanıp, hedef yaş aralıklarında hedef örneklem boyutuna ulaşılan kadar ardışık tüm hastalar dahil edilmiştir.

Göğüs Cerrahisi Kliniğinde pnömotoraks nedeni ile tedavi ve takibi yapılan hastalardan alınan aydınlatılmış onam sonrası çalışma bilgi formuna; ad, soyad, T.C. kimlik numarası, yaş, cinsiyet, boy, kilo kaydedilmiştir. Rutin laboratuvar tetkikleri kapsamında alınan kan numuneleri biyokimya laboratuvarında -80°C'de saklanmıştır. Human A2Mg ELISA Kit, Human MMP-2 ELISA Kit, Human MMP-6 ELISA Kit, Human MMP-7 ELISA Kit ve Human MMP-9 ELISA Kit kullanılarak çalışılmıştır.

Tüm hastalar için beden kitle indeksi (kilo/boy²) hesaplanmıştır.

3.4. Eksik Verilerin Yönetimi

Çalışmamızın primer sonlanımına etkisi olmayacak verilerde eksiklik olan hastalar çalışma içinde tutulmuştur. Çalışmamızın primer sonlanımına etkisi olacak verilerde eksiklik olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada en düşük örneklem büyüklüğü G-Power 3.1.9.7 yazılımı kullanılarak %85 güç ve $\alpha=0,05$ düzeyinde %70 etki büyüklüğü ve %20 veri kaybı hesaplanarak en düşük 76 kişi olarak belirlenmiş, 63 hasta 30 kontrol grubu olarak yapılmıştır. Hesaplama vaka ve kontroller iki grup olarak ele alınmış, bu iki grup arasında çeşitli enzim ölçümlerinin sayısal ortalamalarının karşılaştırması şeklinde değerlendirmeler yapılmıştır. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ve Fisher's Exacts Test ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih:18.07.2024, karar no: 2024/188).

	T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı					
Sayı : E-40465587-050.01.04-1154 Konu : Etik Kurul		23.07.2024				
Sayın Prof. Dr. Hasan TÜRÜT Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Matrix metalloproteinazların spontan pnömotoraks etiyolojisi üzerine etkisi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 18.07.2024 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2024/188 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim. Doç. Dr. Tahsin Gökhan TELATAR Başkan						
Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. <table><tr><td>Belge Doğrulama Kodu : bcee6a37e4cc</td><td>Belge Takip Adresi: http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama</td></tr><tr><td>Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Merkez-RİZE Telefon No: (0 464) 223 61 26 Faks No: (0 464) 223 53 76 e-Posta: İnternet Adresi: www.erdogan.edu.tr Kep Adresi:</td><td>Bilgi için Burak HANKAYA Bilgisayar İşletmeni Telefon No:</td></tr></table> 			Belge Doğrulama Kodu : bcee6a37e4cc	Belge Takip Adresi: http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama	Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Merkez-RİZE Telefon No: (0 464) 223 61 26 Faks No: (0 464) 223 53 76 e-Posta: İnternet Adresi: www.erdogan.edu.tr Kep Adresi:	Bilgi için Burak HANKAYA Bilgisayar İşletmeni Telefon No:
Belge Doğrulama Kodu : bcee6a37e4cc	Belge Takip Adresi: http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama					
Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Merkez-RİZE Telefon No: (0 464) 223 61 26 Faks No: (0 464) 223 53 76 e-Posta: İnternet Adresi: www.erdogan.edu.tr Kep Adresi:	Bilgi için Burak HANKAYA Bilgisayar İşletmeni Telefon No:					



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Matrix metalloproteinazların spontan pnömotoraks etiyolojisi üzerine etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	1026

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hasan TÜRÜT (Tez Danışmanı)			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Ali MERAM (Tez Sahibi)			
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı Soyadı: Doç.Dr.Tahsin Gökhan TELATAR

İmzası

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : d8c5e07af5a6

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>





RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Matrix metalloproteinazların spontan pnömotoraks etiyolojisi üzerine etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	1026

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Hasan TÜRÜT (Tez Danışmanı)				
Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	17.07.2024	1.1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	17.07.2024	1.1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 2024/188	Tarih:18.07.2024				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “Oy birliği” ile karar verilmiştir.					

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç.Dr.Tahsin Gökhan TELATAR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç.Dr.Tahsin Gökhan TELATAR(Başkan)	Halk Sağlığı	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI (Üye)	Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Fatma BEYAZAL ÇELİKER (Üye)	Radyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Mehmet KIVRAK (Üye)	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Uğur KOSTAKOĞLU (Üye)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr. Şenol ŞENTÜRK (Üye)	Kadın Hastalıkları ve Doğum	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr.Yasin YILDIZ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr.Taha Emre KÖSE (Üye)	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	RTEÜ Diş Hek. Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Doç.Dr. Meltem PUŞUROĞLU (Üye)	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç.Dr. Atilla TOPÇU (Üye)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAÇ (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Nuray DEMİRCİ GÜNGÖRDÜ (Üye)	Tıp Tarihi ve Etik	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet KAIM(Üye)	Göz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : d8c5e07af5a6

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>



4. BULGULAR

Tablo 3: Pnömotoraks Tanısı Olan Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Gruplarından Elde Edilen Verilere Ait Sonuçlar

Değişken	Hasta (n)	Kontrol	Toplam	P değeri
Yaş, medyan (İKA)	33 (21-50)	34 (24-48)	33 (23-50)	0.250
Cinsiyet, n (%)				<0,001
Erkek	60 (95,2)	14 (46,7)	74 (79,6)	
Kadın	3 (4,8)	16 (53,3)	19 (20,4)	
BMI	23,3 (21,8-24,9)	24,4 (22,7-28,6)	23,8 (22-25,5)	0,029
A2Mg, medyan (İKA)	5.1 (4,35-5,47)	3,55 (2,90-4,43)	4,6 (3,8 – 5,35)	<0,001
MMP-2, medyan (İKA)	284 (230-316)	158 (117-242)	250 (162-300)	<0,001
MMP-6, medyan (İKA)	2115 (1981-2290)	1572 (1386-1811)	2039 (1634-2200)	<0,001
MMP-7, medyan (İKA)	156 (72-169)	93,5 (49,8-110)	127 (50-163)	<0,001
MMP-9, medyan (İKA)	112 (87,5-122)	70,5 (48,8-90,8)	102 (69,9-118)	<0,001

Tüm yaş gruplarındaki hasta ve kontrol grubu incelendiğinde; hasta grubunun medyan yaşının 33 (21-50) kontrol grubunun medyan yaşının 34 (24-48) olduğu tespit edildi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (P=0.250). Bu veri yaş parametresinin tek başına, tüm pnömotoraks hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında pnömotoraks gelişimi yönünden ilişkili ve anlamlı bir faktör olmadığı sonucunu ortaya koymaktadır.

Cinsiyet dağılımı açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun %95,2'sinin erkek %4,8'inin kadın, kontrol grubunun %46,7'sinin erkek %53,3'ünün kadın olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından

istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu, pnömotoraks hastalığının erkeklerde daha yaygın olduğunu, kadınlarda daha nadir olduğunu göstermektedir.

BMI açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun medyan BMI değeri 23,3 (21,8-24,9), kontrol grubunun medyan BMI değeri 24,4 (22,7-28,6) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında BMI açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,029$). Bu veri, pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha düşük bir BMI'ne sahip olduğunu göstermektedir.

A2Mg seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun A2Mg medyan değeri 5,1 (4,35-5,47), kontrol grubunun A2Mg medyan değeri 3,55 (2,90-4,43) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında A2Mg seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek A2Mg seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda MMP-2 medyan değeri 284 (230-316) kontrol grubunda 158 (117-242) olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda MMP-6 medyan değeri 2115 (1981-2290) kontrol grubunda MMP-6 medyan değeri 1572 (1368-1811) olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda MMP-7 medyan değeri 156 (72-169) kontrol grubunda 93,5 (49,8-110) olarak tespit edilmiştir. Yine hasta grubunda MMP-9 medyan değeri 112 (87,5-122) kontrol grubunda 70,5 (48,8-90,8) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9 enzim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 4: Pnömotoraks Tanısı Olan 18-25 Yaş Arası Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubundan Elde Edilen Verilere Ait Sonuçlar

Değişken	Hasta (n)	Kontrol	Toplam	P değeri
Yaş, medyan (İKA)	20 (19-22)	24 (23-24)	21 (19-23,8)	<0,001
Cinsiyet, n (%)				<0,001
Erkek	23 (95,8)	4 (40)	27 (79,4)	
Kadın	1 (4,2)	6 (60)	7 (21,6)	
BMI	21,8 (21,4-22,7)	21,9 (21,4-22,7)	21,8 (21,3-22,9)	0,850
A2Mg, medyan (İKA)	4,97 (4,50-5,45)	2,55 (1,85-3,30)	4,57 (3,30-5,5)	<0,001
MMP-2, medyan (İKA)	278(233-301)	123 (80,2-149)	239 (141-292)	<0,001
MMP-6, medyan (İKA)	2133(2033-2287)	1381(1011-1585)	2060 (1495-2174)	<0,001
MMP-7, medyan (İKA)	139(33,7-161)	99(87,1-115)	110 (47,7-152)	0,416
MMP-9, medyan (İKA)	110(93-119)	48,8(30,4-62,8)	99,7 (62,8-118)	<0,001

18-25 yaş aralığındaki hasta ve kontrol grubu incelendiğinde; hasta grubunun medyan yaşının 20 (19-22) kontrol grubunun medyan yaşının 24 (23-24) olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, 18-25 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha genç yaşta olduğunu göstermektedir.

18-25 yaş aralığında bulunan gruplarda cinsiyet dağılımı açısından yapılan değerlendirmede; hasta grubunun %95,8'inin erkek %4,2'sinin kadın, kontrol grubunun %40'ının erkek %60'ının kadın olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, 18-25 yaş aralığında pnömotoraks hastalığının erkeklerde daha yaygın olduğunu, kadınlarda daha nadir olduğunu göstermektedir.

18-25 yaş aralığında bulunan gruplarda BMI açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun medyan BMI değeri 21,8 (21,4-22,7) kontrol

grubunun medyan BMI değeri 21,9 (21,4-22,7) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında BMI açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0,850$). Bu veri, 18-25 yaş aralığında pnömotoraks hastaları ile kontrol grubunun benzer BMI'ne sahip olduğunu göstermektedir.

18-25 yaş aralığında bulunan gruplarda A2Mg seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun A2Mg medyan değeri 4,97 (4,50-5,45) kontrol grubunun A2Mg medyan değeri 2,55 (1,85-3,50) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında A2Mg seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, 18-25 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek A2Mg seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

18-25 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-2 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-2 medyan değeri 278 (233-301) kontrol grubunun MMP-2 medyan değeri 123 (80,2-149) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-2 seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, 18-25 yaş aralığında pnömotoraks hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-2 seviyelerine sahip olduğu göstermektedir. 18-25 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-6 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda MMP-6 medyan değeri 2133 (2033-2287) kontrol grubunda ise medyan değeri 1381 (1011-1585) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-6 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, 18-25 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-6 seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. 18-25 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-9 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda MMP-9 medyan değeri 110 (93-119) kontrol grubunda MMP-9 medyan değeri 48,8 (30,4-62,8) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-9 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, 18-25 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-9 enzim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. 18-25 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-7 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda MMP-7 medyan değeri 139 (33,7-161) kontrol grubunun MMP-7 medyan değeri 99 (87,1-115) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-7 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

(P=0,416). Bu veri, 18-25 yaş aralığında pnömotoraks hastaları ile kontrol grubunun benzer MMP-7 enzim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 5: Pnömotoraks Tanısı Olan 26-45 Yaş Arası Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubundan Elde Edilen Verilere Ait Sonuçlar

Değişken	Hasta (n)	Kontrol	Toplam	P değeri
Yaş, medyan (İKA)	35(32-39,5)	34(28-35,8)	35(31-37)	0,149
Cinsiyet, n (%)				0,003
Erkek	18 (94,7)	4 (40)	22 (75,9)	
Kadın	1 (5,3)	6 (60)	7 (24,1)	
BMI, (kilo/boy)	24,3 (22,6-25,6)	24,4(23,2-28,4)	24,3 (22,6-25,6)	0,346
A2Mg, medyan (İKA)	4,60 (4,20-5,47)	4,70(4,46-4,94)	4,60(4,35-5,30)	0,520
MMP-2, medyan (İKA)	279 (227-308)	247 (193-254)	256 (205-291)	0,035
MMP-6, medyan (İKA)	2075 (1890-2174)	1713 (1514-1824)	1943 (1648-2105)	0,005
MMP-7, medyan (İKA)	160 (118-171)	110 (92,7-139)	143 (98,5-166)	0,025
MMP-9, medyan (İKA)	109 (82,1-119)	88,7 (74,6-98,7)	106 (78,2-117)	0,074

26-45 yaş aralığındaki hasta ve kontrol grubu incelendiğinde; hasta grubunun medyan yaşının 35 (32-39,5) kontrol grubunun medyan yaşının 35 (31-37) olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (P=0,149). Bu veri, 26-45 yaş aralığında yaşın pnömotoraks varlığı ile ilişkili bir faktör olmadığını göstermektedir.

26-45 yaş aralığında bulunan gruplarda cinsiyet dağılımı açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun %94,7'sinin erkek %5,3'sinin kadın, kontrol grubunun %40'ının erkek %60'ının kadın olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (P=0,003). Bu veri,

26-45 yaş aralığında pnömotoraks hastalığının erkeklerde daha yaygın olduğunu, kadınlarda daha nadir olduğunu göstermektedir.

26-45 yaş aralığında bulunan gruplarda BMI açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun BMI medyan değeri 24,3 (22,6-25,6) kontrol grubunun BMI medyan değeri 24,4 (23,2-28,4) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında BMI açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0,346$). Bu veri, 26-45 yaş aralığında pnömotoraks hastaları ile kontrol grubunun benzer BMI'ne sahip olduğunu göstermektedir.

26-45 yaş aralığında bulunan gruplarda A2Mg düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun A2Mg medyan değeri 4,60 (4,20-5,47) kontrol grubunun A2Mg medyan değeri 4,70 (4,46-4,94) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında A2Mg seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($P=0,520$). Bu veri, 25-46 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre benzer A2Mg seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

26-45 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-2 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-2 medyan değeri 279 (227-308) kontrol grubunun MMP-2 medyan değeri 247 (193-254) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-2 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,346$). Bu veri, 26-45 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-2 seviyelerine sahip olduğu göstermektedir. 26-45 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-6 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-6 medyan değeri 2075 (1890-2174) kontrol grubunun MMP-6 medyan değeri 1713 (1514-1824) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-6 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,025$). Bu veri, 26-45 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-6 enzim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. 26-45 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-7 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-7 medyan değeri 160 (118-171) kontrol grubunun MMP-7 medyan değeri 110 (92,7-139) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-7 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0,105$). Bu veri, 26-45 yaş aralığında pnömotoraks hastaları ile kontrol grubunun benzer MMP-7 seviyelerine sahip olduğunu

göstermektedir. 26-45 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-9 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-9 medyan değeri 109 (82,1-119) kontrol grubunun MMP-9 medyan değeri 88,7(74,6-98,7) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-9 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (P=0,074). Bu veri, 26-45 yaş aralığında pnömotoraks hastaları ile kontrol grubunun benzer MMP-9 enzim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 6: Pnömotoraks Tanısı Olan 46-80 Yaş Arası Hastalar ile Sağlıklı Kontrol Grubundan Elde Edilen Verilere Ait Sonuçlar

Değişken	Hasta (n)	Kontrol	Toplam	P değeri
Yaş, medyan (İKA)	63,5 (50,8-76)	55 (49,5-67,5)	61 (50,3-70,8)	0,185
Cinsiyet, n (%)				0,031
Erkek	19 (95)	6 (60)	74 (79,6)	
Kadın	1 (5)	4 (40)	19 (20,4)	
BMI	24,8 (23,8-25,7)	26,8 (25,3-31,4)	25,1 (23,8-26,6)	0,018
A2Mg, medyan (İKA)	5,28 (4,66-5,60)	3,55 (2,97-4,05)	4,57 (3,44-5,35)	<0,001
MMP-2, medyan (İKA)	313 (230-324)	181 (140-230)	243 (169-318)	0,018
MMP-6, medyan (İKA)	2208 (2008-2347)	1673 (1364-1889)	2055 (1680-2254)	0,002
MMP-7, medyan (İKA)	161 (114-175)	47,1 (34-80,6)	113 (37,5-168)	0,003
MMP-9, medyan (İKA)	117 (97,4-125)	75,1 (50,1-96,9)	109 (72,8-122)	0,009

46-80 yaş aralığındaki hasta ve kontrol grubu incelendiğinde; hasta grubunun medyan yaşı 63,5 (50,8-76) kontrol grubunun medyan yaşı 61 (50,3-70,8) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark

bulunmamıştır ($P=0,185$). Bu veri, 46-80 yaş aralığında yaşı pnömotoraks varlığı ile ilişkili bir faktör olmadığını göstermektedir.

46-80 yaş aralığında bulunan gruplarda cinsiyet dağılımı açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun %95'inin erkek %5'inin kadın, kontrol grubunun %60'ının erkek %40'ının kadın olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,031$). Bu veri, 46-80 yaş aralığında pnömotoraks hastalığının erkeklerde daha yaygın olduğunu, kadınlarda daha nadir olduğunu göstermektedir.

46-80 yaş aralığında bulunan gruplarda BMI açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun BMI medyan değeri 24,3 (23,8-25,7) kontrol grubunun BMI medyan değeri 26,8 (25,3-31,4) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında BMI açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,018$). Bu veri, 46-80 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha düşük BMI'ne sahip olduğunu göstermektedir.

46-80 yaş aralığında bulunan gruplarda A2Mg düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun A2Mg medyan değeri 5,28 (4,66-5,60) kontrol grubunun A2Mg medyan değeri 3,55 (2,97-4,05) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında A2Mg seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P<0,001$). Bu veri, 46-80 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek A2Mg seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

46-80 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-2 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-2 medyan değeri 313 (230-324) kontrol grubunun MMP-2 medyan değeri 181 (140-230) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-2 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,018$). Bu veri, 46-80 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-2 seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. 46-80 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-6 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-6 medyan değeri 2208 (2008-2347) kontrol grubunun MMP-6 medyan değeri 1673 (1364-1889) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-6 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,002$). Bu veri, 46-80 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-6 enzim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. 46-80

yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-7 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-7 medyan değeri 161 (114-175) kontrol grubunun MMP-7 medyan değeri ise 47,1 (34-80,6) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-7 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,003$). Bu veri, 46-80 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-7 enzim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. 46-80 yaş aralığında bulunan gruplarda MMP-9 enzim seviyeleri açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun MMP-9 medyan değeri 117 (97,4-125) kontrol grubunun MMP-9 medyan değeri 75,1 (50,1-96,9) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında MMP-9 enzim seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($P=0,009$). Bu veri, 46-80 yaş aralığında pnömotoraks hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek MMP-9 enzim seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 7: 18-25 Yaş Aralığında Enzim Yüksekliği ile Hasta Olma İlişkisi

Değişken	Odds ratio	%95 Güven Aralığı		P değeri	R ² Mcf
		Alt sınır	Üst sınır		
A2Mg	5,16456	1,79	14,916	0,002	0,464
MMP-2	1,03079	1,01	1,052	0,004	0,536
MMP-6	1,0024	1,00066	1,004	0,007	0,250
MMP-7	1,00	0,990	1,02	0,616	0,00612
MMP-9	1,0756	1,02	1,130	0,004	0,511

18-25 yaş aralığında olan bireylerde A2Mg düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur ($P=0,002$). Buna göre A2Mg'deki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 5,16 kat artırmaktadır ($OR=5.16$, %95 GA=1.79-14.92).

18-25 yaş aralığında olan bireylerde MMP-2 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur ($P=0,004$). Buna göre MMP-2 enzim düzeyindeki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 1,03 kat artırmaktadır ($OR=1.03$, %95 GA=1.01-1,052).

18-25 yaş aralığında olan bireylerde MMP-6 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur (P=0,007). Buna göre MMP-6'daki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 1,002 kat artırmaktadır (OR=1.002, %95 GA<0.001-1.004).

18-25 yaş aralığında olan bireylerde MMP-7 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (P=0,616). MMP-7 enzim seviyesindeki her 1 birim artış hastalık olma olasılığını 1,00 kat artırmaktadır ancak bu artış anlamlı değildir (OR=1.00, %95 GA=0.990-1.02). Modelin gösterdiği açıklayıcılık çok düşüktür (R²mcf=0,00612).

18-25 yaş aralığında olan bireylerde MMP-9 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur (P=0,004). Buna göre MMP-9 enzim seviyesindeki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 1,08 kat artırmaktadır (OR=1.07, %95 GA=1.02-1.13).

Tablo 8: 26-45 Yaş Aralığında Enzim Yüksekliği ile Hasta Olma İlişkisi

Değişken	Odds ratio	%95 Güven Aralığı		P değeri	R ² Mcf
		Alt sınır	Üst sınır		
A2Mg	1,194	0,5358	2,66	0,664	0,00501
MMP-2	1,007	0,9965	1,02	0,188	0,0493
MMP-6	1,00342	1,00	1,01	0,034	0,167
MMP-7	1,013	0,9962	1,03	0,128	0,0662
MMP-9	1,012	0,9882	1,04	0,321	0,0270

26-45 yaş aralığında olan bireylerde A2Mg düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (P=0,664). A2Mg seviyesindeki her 1 birim artış hastalık olma olasılığını 1,194 kat artırmaktadır ancak bu artış anlamlı değildir (OR=1.194, %95 GA=0.5358-2.66). Modelin gösterdiği açıklayıcılık çok düşüktür (R²mcf=0,00501).

26-45 yaş aralığında olan bireylerde MMP-2 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (P=0,188). MMP-2 enzim

seviyesindeki her 1 birim artış hastalık olma olasılığını 1,007 kat artırmaktadır ancak bu artış anlamlı değildir (OR=1.007, %95 GA=0.9965-1.02). Modelin gösterdiği açıklayıcılık çok düşüktür ($R^2_{mcf}=0,0493$).

26-45 yaş aralığında olan bireylerde MMP-6 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur ($P=0,034$). Buna göre MMP-6'daki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 1,00342 kat artırmaktadır (OR=1.00342, %95 GA=1.00-1.01).

16-45 yaş aralığında olan bireylerde MMP-7 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($P=0,128$). MMP-7 enzim seviyesindeki her 1 birim artış hastalık olma olasılığını 1,013 kat artırmaktadır ancak bu artış anlamlı değildir (OR=1.013, %95 GA=0.9962-1.03). Modelin gösterdiği açıklayıcılık çok düşüktür ($R^2_{mcf}=0,0662$).

26-45 yaş aralığında olan bireylerde MMP-9 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($P=0,321$). MMP-9 enzim seviyesindeki her 1 birim artış hastalık olma olasılığını 1,012 kat artırmaktadır ancak bu artış anlamlı değildir (OR=1.012, %95 GA=0.9882-1.04). Modelin gösterdiği açıklayıcılık çok düşüktür ($R^2_{mcf}=0,0270$).

Tablo 9: 46-80 Yaş Aralığında Enzim Yüksekliği ile Hasta Olma İlişkisi

Değişken	Odds ratio	%95 Güven Aralığı		P değeri	R^2_{Mcf}
		Alt sınır	Üst sınır		
A2Mg	3,3412	1,32	8,429	0,011	0,260
MMP-2	1,009	0,9997	1,02	0,057	0,108
MMP-6	1,0028	1,00	1,005	0,016	0,225
MMP-7	1,028	1,0086	1,048	0,005	0,329
MMP-9	1,028	1,0029	1,05	0,029	0,148

46-80 yaş aralığında olan bireylerde A2Mg düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur ($P=0,011$). Buna göre A2Mg'deki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 3,34 kat artırmaktadır (OR=3.3412, %95 GA=1.32-8.429).

46-80 yaş aralığında olan bireylerde MMP-2 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($P=0,057$). MMP-2 enzim seviyesindeki her 1 birim artış hastalık olma olasılığını 1,009 kat artırmaktadır ancak bu artış anlamlı değildir ($OR=1.009$, %95 GA=0.9997-1.02). Modelin gösterdiği açıklayıcılık çok düşüktür ($R^2_{mcf}=0,108$).

46-80 yaş aralığında olan bireylerde MMP-6 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur ($P=0,016$). Buna göre MMP-6'daki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 1,0028 kat artırmaktadır ($OR=1.0028$, %95 GA=1.00-1.005).

46-80 yaş aralığında olan bireylerde MMP-7 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur ($P=0,005$). Buna göre MMP-7'deki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 1,028 kat artırmaktadır ($OR=1.028$, %95 GA=1.0086-1.048).

46-80 yaş aralığında olan bireylerde MMP-9 enzim düzeyi hasta olma olasılığı açısından istatistiksel anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur ($P=0,029$). Buna göre MMP-9'daki her 1 birim artış, bireyin hasta grubunda olma olasılığını yaklaşık 1,028 kat artırmaktadır ($OR=1.028$, %95 GA=1.0029-1.05).

5. TARTIŞMA

Pnömotoraks; visseral ve parietal plevralar arasındaki plevral aralıkta anormal hava varlığı olarak bilinmektedir. Bu durumun sonucunda akciğerin kısmen veya tamamen çökmesi meydana gelir [4]. Acil müdahale edilmesi gereken, yaşamı tehdit eden bir hastalıktır [83]. Primer spontan pnömotoraksın patogenezi henüz kesin olarak bilinmemektedir [84]. Primer spontan pnömotoraksta altta yatan belirgin bir akciğer hastalığı olmamakla beraber akciğerlerde subplevral bül ve bleb adı verilen hava dolu keselerin bulunduğu tespit edilmiştir [8][9]. Sekonder pnömotoraks ise KOAH, amfizem, pulmoner tüberküloz, sarkoidoz, bağ doku hastalıkları, akciğer maligniteleri, kistik fibrozis hastalıklarında görülmektedir [15]. Primer spontan pnömotoraksın patogenezi, bül ve bleb gibi amfizematöz akciğer lezyonlarının anlaşılmasıyla daha iyi anlaşılabilir [85].

MMP enzimleri kemotaktik moleküller, adezyon molekülleri, proteinaz inhibitörleri, hücre-yüzey reseptörleri, kan pıhtılaşma faktörleri, olgunlaşmamış büyüme faktörleri ve büyüme faktörlerine bağlı proteinler gibi çok çeşitli proteinler üzerine etkili olup amfizem, akciğer maligniteleri ve fibrotik hastalıkları da dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. [71][74][75].

Çalışmamızda pnömotoraks nedeniyle tedavi ettiğimiz hastaları 18-25, 26-45 ve 46-80 yaş aralığında kategorize edip hastaların sağlıklı bireylere kıyasla kanlarında MMP enzim seviyelerinin yüksek olabileceği özellikle altta herhangi bir akciğer hastalığı olmadığı düşünülen primer spontan pnömotoraks hastalarında altta yatan bir patoloji olabileceği hipotezinden yola çıkılarak serum MMP-2, MMP-6, MMP-7, MMP-9, A2Mg seviyelerinin kontrol grubu serum seviyeleri ile karşılaştırdık.

Çalışmamızda, spontan pnömotoraks tanısıyla tedavi edilen 18-80 yaş aralığında 63 hasta ile yapılmış olup cinsiyet dağılımı incelendiğinde kadın-erkek cinsiyet oranı 1:20,0 olarak bulundu (Tablo 3). Jost Schnell ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları epidemiyolojik çalışmada, 10-90 yaş aralığında spontan pnömotoraks tanısıyla tedavi edilen 52.738 hastada kadın-erkek cinsiyet oranı 1:3,2 olarak tespit edilmiştir [86]. Antonio Bobbio ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ise kadın-erkek cinsiyet oranı 1:3,3 olarak tespit edilmiştir [87]. Cardillo ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kadın-erkek cinsiyet oranı 1:6 olarak tespit edilmiştir [6].

Daha önce yapılan birçok çalışmanın doğrultusunda bilinmektedir ki özellikle genç ve orta yaş gruplarındaki spontan pnömotoraks hastalarının BMI değerleri düşüktür. Çalışmamızda, 18-25 yaş ve 26-45 yaş aralığındaki hastaların BMI değerleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ve orta BMI değerine sahip oldukları izlendi (Tablo 4,5). 46-80 yaş aralığında ise hasta grubunun BMI değerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve orta BMI değerine sahip olduğu görüldü (Tablo 6).

Erkek cinsiyet oranının bu denli yüksek bulunmasının, bilinenin aksine BMI değerinin genç ve orta yaş grubundan ziyade yaşlı hastalarda daha düşük bulunmasının öncelikle çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından kaynaklı

olabileceğini düşünmekteyiz. Bu doğrultuda sonraki çalışmalarımızda daha fazla spontan pnömotoraks hastası ile cinsiyet oranı ve BMI değeri tayini yapmamız gerektiğini bilinenden farklı sonuçlar elde edilmesi durumunda nedenlerinin araştırılması gerektiğini düşündük.

Yaş gruplarında analiz ettiğimiz ilk biyokimyasal parametre MMP-2 serum değeri idi. Genç yaş grubunda MMP-2 enzim seviyesi yüksekliğinin hasta olma ile doğrudan ilişkili olduğu izlendi (Tablo 7). Orta ve ileri yaş gruplarında ise MMP-2 enzim seviyesinin hasta olma ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü (Tablo 8,9).

Değerlendirdiğimiz biyokimyasal parametrelerden biri de MMP-9 serum değeri idi. Genç ve ileri yaş gruplarında MMP-9 enzim seviyesi yüksekliğinin hasta olma ile ilişkili olduğu izlenirken orta yaş grubunda MMP-9 enzim seviyesinin hasta olma ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı görüldü (Tablo 7,8,9).

Ying-Fong Huang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, primer spontan pnömotoraks hastalarının hasta olan akciğer dokularında bulunan tip-2 pnömositlerdeki MMP-2 ve MMP-9 enzim ekspresyonu ile komşu sağlam akciğer dokularında bulunan tip-2 pnömositlerdeki MMP-2 ve MMP-9 enzim ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Hasta dokularda MMP-2 ve MMP-9 enzim ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve artmış tekrarlama riski olduğu görülmüştür [88].

Chih-Yung Chiu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, primer spontan pnömotoraks nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların ve kontrol grubunun serum MMP-2 ile MMP-9 enzim seviyeleri ölçülüp karşılaştırılmıştır. Hastaların serum enzim seviyelerinin yüksek olduğu ve aşırı MMP-2 ve MMP-9 enzim ekspresyonunun primer spontan pnömotoraks ile pozitif ilişkili olduğu, yara iyileşmesine kapasitesi ve tekrar riskini etkilediği görülmüştür [89].

Değerlendirdiğimiz diğer biyokimyasal parametre MMP-6 serum seviyeleri idi. Tüm yaş gruplarında hastaların MMP-6 enzim seviyesinin yüksek olduğu ve pnömotoraks gelişimi ile ilişkili olduğu görüldü. (Tablo 7,8,9). Litaratürde spontan pnömotoraks hastalarının MMP-6 enzim seviyeleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızda analiz edilen bir diğer parametre olan MMP-7 enzimi ile elde edilen sonuçlara bakıldığında; sadece yaşlı hasta grubunda MMP-7 enzim

seviyesinin hasta olmayla ilişkili olduğu görülürken genç ve orta yaş grubunda ilişkisi olmadığı görüldü (Tablo 7,8,9). Literatüre bakıldığında Hall ve arkadaşlarının, Parlak ve arkadaşlarının yaptıkları 2 farklı çalışmada yüksek MMP-7 enzim seviyelerinin konjenital akciğer hastalıklarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [90][91]. Bunun dışında daha önce spontan pnömotoraks etiyolojisinde MMP-7 enzimini inceleyen bir çalışmanın olmadığını tespit ettik. Hem MMP-6 hem de MMP-7 enzim düzeylerinin analizi sonucu elde edilen çalışma verileri, spontan pnömotoraksın etiyolojisinde bu iki enzimin olası etkin olabileceğini, daha geniş ve homojenize edilmiş hasta gruplarında yapılacak analizlerde bu olası rollerinin desteklenmesi gerektiğini işaret etmektedir.

A2Mg, MMP enzimlerinin serumdaki özgül olmayan inhibitörü olarak bilinir. Çalışmamızda yüksek A2Mg serum seviyesinin hem genç ve hem de yaşlı hasta grubunda hasta olma ile ilişkili olduğu bulundu (Tablo 7,9). Chih-Yung Chiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer spontan pnömotoraks hastalarında TIMP1 (matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1) değerlendirilmiştir. MMP-2/TIMP1, MMP-9/TIMP1 oranlarının yüksekliğinin primer spontan pnömotoraks nüksü ve histopatolojik değişiklikleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Yüksek A2Mg seviyelerinin, MMP enzim seviyelerinin yüksekliğini düzenlemek/regülasyonunu sağlamaya yönelik olarak kompensatuar mekanizma ile yükselebileceğini, MMP enzim yüksekliğine göre rölatif olarak düşük kalabileceği ile açıklanabilir. Bu durumda neden-sonuç ilişkilerini daha net bir şekilde ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündük.

6. SONUÇ

Günümüze kadar spontan pnömotoraksın etiyolojisi ile ilgili çok sayıda hipotez veya teori ortaya atılmış olmasına rağmen kesin sebebi konusunda fikir birliği oluşmuş değildir. Göğüs Cerrahisi disiplininin klinik pratiğinde kendine sık yer edinmiş olan bu antite ile ilgili bu çalışmada amacımız, akciğer dokusunda sonuç olarak bir hasarlanma söz konusu olduğu için, hasar mekanizmasında yer alan ve daha önce bölgemizde araştırılmamış olan ve pnömotoraksın etiyolojisinde bazı çalışmalarda analiz edilmiş olan A2Mg ve MMP enzimlerinin olası rolü ortaya koyulmaya çalışıldı. Elde ettiğimiz sonuçlar, MMP enzimlerinin pnömotoraksın

etiyojisindeki rolünü teyit etmiştir. Bunun yanında daha önce pnömotoraks etiyojisinde çalışılmamış olan MMP-6 ve MMP-7'nin de etiyojik ajan olarak görülebileceğini ancak bu kanaatimizin daha geniş seriler ile güçlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışma ile aile öyküsü olan, primer spontan pnömotoraks adayı genç erişkinler ile paraseptal amfizemi bulunan sekonder spontan pnömotoraks için risk grubu içinde bulunan daha ileri yaş grubundaki hastalarda, pnömotoraks gelişiminin önceden öngörülebileceğini ve bu konuda somut verilerle artmış riskin hasta ile paylaşarak daha agresif önleyici tedbirler almaya fırsat sunabileceğini, daha da ötesinde yine özellikle risk gruplarında tarama testleri şeklinde prenatal ve postnatal kullanılabilmesi konusunda cesaret verici sonuçlar ortaya koyulmuştur. Diğer taraftan, ülkemizde spontan pnömotoraksın etiyojine yönelik olarak yapılan sınırlı sayıda çalışma göz önüne alındığında hem bölgesel hem de ülke çapında literatüre değerli veriler sunacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Schramel FM, Postmus PE, Vanderschueren RG. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 1997 Jun;10(6):1372-9. doi: 10.1183/09031936.97.10061372. PMID: 9192946.
2. Ingolfsson I, Gyllstedt E, Lillo-Gil R, Pilwer A, Jönsson P, Gudbjartsson T. Reoperations are common following VATS for spontaneous pneumothorax: study of risk factor. *Interact Cardiovasc Thorax Surg*. 2006 Oct;5(5):602-7. doi:10.1510/icvts.2006.129676. Epub 2006 Jul 26. PMID:17670658.
3. Chien CK, Chen PR, Huang HC, Lin YS, FangHY *Respiration* 2014;88(5):418-25. doi: 10.1159/000366065. Epub 2014 Oct 7. PMID:25400296.
4. Arshad H, Young M, Adurty R, Singh AC. Acute Pneumothorax. *Crit Care Nurs Q*. 2016 Apr-Jun;39(2):176-89. doi: 10.1097/CNQ.000000000000110. PMID: 26919678.
5. Baysungur V. Pnömotoraks. In: Ökten İ, Kavukçu H.Ş, editors. *Göğüs Cerrahisi*. 2nd ed. İstanbul: Promat Basım Yayın San. ve Tic. A. Ş; 2013.p.1493-518.
6. Cardillo G, Facciolo F, Giunti R, Gasparri R, Lopercolo M, Orsetti R, Martelli M. Videothoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: a 6-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2000 Feb;69(2):357-61; discussion 361-2. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01299-0. PMID: 10735663.
7. Hallifax R. Aetiology of Primary Spontaneous Pneumothorax. *J Clin Med*. 2022 Jan 19;11(3):490. doi: 10.3390/jcm11030490. PMID: 35159942; PMCID: PMC8836443.
8. De Smedt A, Vanderlinden E, Demanet C, De Waele M, Goossens A, Noppen M. Characterisation of pleural inflammation occurring after primary spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):896-900. doi: 10.1183/09031936.04.00079304. PMID: 15219004.
9. Goven D, Boutten A, Leçon-Malas V, Marchal-Sommé J, Soler P, Boczkowski J, Bonay M. Induction of heme oxygenase-1, biliverdin reductase and H-ferritin in lung macrophage in smokers with primary spontaneous pneumothorax: role of HIF-1alpha. *PLoS One*. 2010 May 28;5(5):e10886. doi: 10.1371/journal.pone.0010886. PMID: 20526373; PMCID: PMC2878337.

10. McCourtie AS, Farivar AS, Woolley SM, Merry HE, Wolf PS, Mackinnon-Patterson B, Keech JC, Fitzsullivan E, Mulligan MS. Alveolar macrophage secretory products effect type 2 pneumocytes undergoing hypoxia-reoxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2008 Dec;86(6):1774-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.071. PMID: 19021974; PMCID: PMC2659526.
11. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev.* 2000 Sep 1;14(17):2123-33. doi: 10.1101/gad.815400. PMID: 10970876.
12. Lim S, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Chung KF. Balance of matrix metalloprotease-9 and tissue inhibitor of metalloprotease-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1355-60. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9910097. PMID: 11029344.
13. Imperatori A, Fontana F, Dominioni L, Piacentino F, Macchi E, Castiglioni M, Desio M, Cattoni M, Nardecchia E, Rotolo N. Video-assisted thoracoscopic resection of lung nodules localized with a hydrogel plug. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 Jul 1;29(1):137-143. doi: 10.1093/icvts/ivz030. PMID: 30793736.
14. Saha BK, Chong WH, Hu K, Saha S, Bonnier A, Chenna P. Pressure-dependent persistent air leak in a patient with secondary spontaneous pneumothorax. *Am J Med Sci.* 2022 Dec;364(6):782-788. doi: 10.1016/j.amjms.2022.06.013. Epub 2022 Jul 2. PMID: 35787363.
15. “Çelik A. Pnömotoraks; Tedavi Yaklaşımları ve Sonuçları. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2010.”
16. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. *Respiration.* 2008;76(2):121–7.
17. Zarogoulidis P, Kioumis I, Pitsiou G, Porpodis K, Lampaki S, Papaiwannou A, Katsikogiannis N, Zaric B, Branislav P, Secen N, Dryllis G, Machairiotis N, Rapti A, Zarogoulidis K. Pneumothorax: from definition to diagnosis and treatment. *J Thorac Dis.* 2014 Oct;6(Suppl 4):S372-6. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.09.24. PMID: 25337391; PMCID: PMC4203989.
18. Tanaka F, Itoh M, Esaki H, Isobe J, Ueno Y, Inoue R. Secondary spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg.* 1993 Feb;55(2):372-6. doi: 10.1016/0003-4975(93)91001-4. PMID: 8431044.

19. Murray JF. History and physical examination. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia; WB Saunders Company. 2000. p.585-605.
20. Light RW, Broaddus CV. Pneumothorax, Chylothorax, Hemothorax, and Fibrothorax. In: Murray JF; Editor. Textbook of Respiratory Medicine 3rd ed. Philadelphia; WB Saunders Company. 2000. p.2043-2066.
21. Dahnert W, Editor. Radiology Review Manual. 3rd ed. Baltimore; Williams & Wilkins. 1996. p.299- 396.
22. Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging. New York; Churchill Livingstone. 1998. p.379-397
23. İrfan Yalcinkaya. KOAH'lı hastada sekonder spontan pnömotoraksa yaklaşım. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. 2010;1(2):136-8. (Turkish) 36.
24. Turkyılmaz A, Erdem AF, Aydın Y, Çinici Ö, Eroğlu A. Sekonder spontan pnömotoraksta tedavi: 100 olguluk tecrübe. EAJM 2007; 39(2): 97-102. (Turkish) 37.
25. Willard AF, Kerry P. Pneumothorax. In: Shields T, Editore. General Thoracic Surgery. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins. 2000. p.675-86.
26. Ball CG, Kirkpatrick AW, Laupland KB, Fox DL, Litvinchuk S, Dyer DM, Anderson IB, Hameed SM, Kortbeek JB, Mulloy R. Factors related to the failure of radiographic recognition of occult posttraumatic pneumothoraces. Am J Surg. 2005 May;189(5):541-6; discussion 546. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.018. PMID: 15862493.
27. Ultrasound in Trauma – the FAST Exam Focused Assessment with Sonography in Trauma. Accessed at: www.sonuguide.com/FAST.html Accessed date: 13.02.2013
28. Kelly AM, Weldon D, Tsang AY, Graham CA. Comparison between two methods for estimating pneumothorax size from chest X-rays. Respir Med. 2006 Aug;100(8):1356-9. doi: 10.1016/j.rmed.2005.11.022. Epub 2006 Jan 6. PMID: 16406560.

29. Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
30. O'Rourke JP, Yee ES. Civilian spontaneous pneumothorax: treatment options and long-term results. Chest. 1989;96:1302-6.
31. Henry A, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax. 2003;58 Suppl 2:39-52
32. Lechner A.J. Plevral boşluğun patofizyolojisi ve Hastalıkları. In: Altın S (Ed). Solunum. İstanbul Tıp Kitabevi, 2014:229
33. Kirchen LT, Swartzel RL. Spontaneous pneumothorax and its treatment. JAMA. 1954;155:24-9.
34. Medical journal S. PNEUMOTHORAX- DIAGNOSIS AND TREATMENT. doi:10.5937/SANAMED1503221M
35. Fry WA, Paape K: Pneumothorax. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ronald BP, editors. General Thoracic Surgery vol 1, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, p: 675-86.
36. M. Henry, T. Arnold, J. Harvey. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax Thorax. 2003; 58(suppl 2): 1139-52.
37. Öztürk CA: Travmatik Pnömotoraks ve Travmatik Hemotoraks. Yücel O (ed): Toraks Travmaları ve Tedavisi. 1. Basım. Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık JCAM 2013, 101-13
38. Shields TW, Thomas W Shields (Editor), Cicero JL, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
39. O'Rourke JP, Yee ES. Civilian spontaneous pneumothorax. Treatment options and long-term results. Chest. 1989 Dec;96(6):1302-6. doi: 10.1378/chest.96.6.1302. PMID: 2582835.
40. Steven E. Weinberger, Jeffrey M. Drazen Harrison's 15th ed. Harris RJ et al: The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. Chest 108:828 1995
41. Akgül A.G, Pnömotoraks. İn: Yücel O, Genç O, editors. Plevra Hastalıkları ve Tedavisi (Jcam). Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık; 2011. p.54-62

42. Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Kioumis I, Pitsiou G, Papaiwannou A, Karavergou A, Tsakiridis K, Katsikogiannis N, Sarika E, Kapanidis K, Sakkas L, Korantzis I, Lampaki S, Zarogoulidis K, Zarogoulidis P. Pleura space anatomy. *J Thorac Dis.* 2015 Feb;7(Suppl 1):S27-32. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.48. PMID: 25774304; PMCID: PMC4332049.
43. Kalaycıoğlu O. Plevra hastalıkları. In: Numanoğlu N (Ed). *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. Ankara: Antıp A.Ş. Yayınları, 1997: 632-650
44. Light RW. *Pleural diseases*: Lippincott Williams & Wilkins; 5th edition. Baltimore; 2007.
45. AL, Mescher. *Junqueira's basic histology: text and atlas*. Edisi ke, 2013, 14.
46. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). *Diagnosis of Diseases of the Chest*. Philadelphia; W.B. Saunders Company, 1999:151-171.
47. Light RW, Lee YCG. *Textbook of pleural diseases*. 3rd Edition. 2016
48. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138:184-234.
49. Gazioğlu K. *Akciğer Hastalıkları*. İstanbul Üniv. Basımevi, İstanbul, 1991: 247-264.
50. Barış İ. *Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım*. 3rd ed. Ankara: Atlas Kitapçılık; 1995. p. 335-50.
51. Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. In: Chrétien J, Bignon J, Hirsch, A editors. *The Pleura in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1985. p. 169.
52. Light RW. Physiology of the pleural space. In: Light RW editors. *Pleural Diseases*. 3rd ed. Maryland: Williams & Wilkins; 1995. p. 7-17.
53. Akkaynak S. *Solunum Hastalıkları Temel Bilgiler Ve Tanı İlkeleri*. 4th ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 1988. p. 325-40.
54. Zheng D, Soh BS, Yin L, Hu G, Chen Q, Choi H, Han J, Chow VT, Chen J. Differentiation of Club Cells to Alveolar Epithelial Cells In Vitro. *Sci Rep.* 2017 Jan 27;7:41661. doi: 10.1038/srep41661. PMID: 28128362; PMCID: PMC5269679.
55. Tyler WS (1983) Akciğerlerin karşılaştırmalı subgross anatomisi. *Am Rev Respir Dis* 128:S32–S36 Tyler NK, Hyde DM

56. Barré SF, Haberthür D, Cremona TP, Stampanoni M, Schittny JC. The total number of acini remains constant throughout postnatal rat lung development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016 Dec 1;311(6):L1082-L1089. doi: 10.1152/ajplung.00325.2016. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27760763.
57. Storey WF, Staub NC (1962) *J Appl Fیزیopatoloji* 17:391–397
58. Waugh, A., Grant, A.W. and Ross, J.S. (2001) *Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness*. 9th Edition, Churchill Livingstone, an Imprint of Elsevier Science Limited, Amsterdam, 59-71.
59. *Histología Y Biología Celular* 3ra Ed Abraham L Kierszenbaum · Laura L Tres
60. Atasoy, P., KOAH'da patoloji. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*, 2010. 1(2): p. 119-123.
61. COPDGen 2025 Diagnosis Working Group and CanCOLD Investigators; Bhatt SP, Abadi E, Anzueto A, Bodduluri S, Casaburi R, Castaldi PJ, Cho MH, Comellas AP, Conrad DJ, Curtis JL, Dass C, DeMeo DL, Dransfield MT, San José Estépar R, Flanagan EL, Foreman MG, Fortis S, Gupta A, Han MK, Hanania NA, Hersh CP, Hokanson JE, Humphries SM, Kirby M, Kunisaki KM, Li PZ, Lynch DA, MacIntyre NR, Make BJ, Mannino DM, Martinez FJ, McEvoy CE, Miller BE, Moll M, Nakhmani A, Newell JD Jr, Pratte KA, Regan EA, Reinhardt JM, Rennard SI, Rossiter HB, Strand MJ, Suri R, Wan ES, Wendt CH, Westney GE, Wilson CG, Wise RA, Young KA, Tan WC, Silverman EK, Crapo JD. A Multidimensional Diagnostic Approach for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2025 Jun 24;333(24):2164-2175. doi: 10.1001/jama.2025.7358. PMID: 40382791; PMCID: PMC12086702
62. Miller, WS *Plevra (Akciğer)*; Charles C. Thomas: Springfield, IL, ABD, 1947.
63. Reid, L. *Bullae (Amfizemin Patolojisi)*; Lloyd-Luke Tibbi Kitapları: Londra, İngiltere, 1967.
64. Libby P, Lee RT. Matrix matters. *Circulation*. 2000 Oct 17;102(16):1874-6. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1874. PMID: 11034930.
65. Baker EA, Leaper DJ. The plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in colorectal cancer: relationship to tumour pathology. *Eur J Cancer*. 2003 May;39(7):981-8. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00065-0. PMID: 12706368.

66. Blankenberg, S.; Rupprecht, H.J., Poirier, O., Bickel, C., 2003, Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease, *Circulation*, 107; 1579-1585 p.
67. Z. S. Galis and J. J. Khatri, "Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: The good, the bad, and the ugly," *Circulation Research*, vol. 90, no. 3. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 251–262, Feb. 22, 2002, doi: 10.1161/res.90.3.251.
68. Sahutoglu E, Tuncay E, Aras G, Yentürk E, Kanmaz D, Ongen HG, Ongen Z. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with persistent chest symptoms after acute pulmonary embolism. *Anatol J Cardiol*. 2021 Jan;25(1):24-29. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.69057. PMID: 33382052; PMCID: PMC7803811.
69. Sagi, I. ve Gaffney, J., *Matrix Metalloproteinase Biology*. 2015: John Wiley & Sons.
70. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*. 2003 Jul-Aug;57(5-6):195-202. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00065-9. PMID: 12888254.
71. Brown PD. Matrix metalloproteinase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52(1-3):125-36. doi: 10.1023/a:1006119319695. PMID: 10066077.
72. Polette M, Birembaut P. Membrane-type metalloproteinases in tumor invasion. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998 Nov;30(11):1195-202. doi: 10.1016/s1357-2725(98)00083-1. PMID: 9839445.
73. Kleiner DE, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;43 Suppl:S42-51. doi: 10.1007/s002800051097. PMID: 10357558.
74. Naim A, Pan Q, Baig MS. Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Liver Diseases. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Dec;7(4):367-372. doi: 10.1016/j.jceh.2017.09.004. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29234202; PMCID: PMC5715451.
75. Amar S, Smith L, Fields GB. Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017 Nov;1864(11 Pt A):1940-1951. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.015. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456643; PMCID: PMC5605394.

76. Kapoor C, Vaidya S, Wadhwan V; Hitesh; Kaur G, Pathak A. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs). *J Cancer Res Ther.* 2016 Jan-Mar;12(1):28-35. doi: 10.4103/0973-1482.157337. PMID: 27072206.
77. Woessner JF Jr, Taplin CJ. Purification and properties of a small latent matrix metalloproteinase of the rat uterus. *J Biol Chem.* 1988 Nov 15;263(32):16918-25. PMID: 3182822.
78. Kırkıl, G., Deveci, F., Turgut, T., Muz, H.M., 2005, Akciğer Kanserinin Epidemiyolojik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi, *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi*, 19(3), 165-169 s.
79. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2020-04-01
80. Lagrange J, Lecompte T, Knopp T, Lacolley P, Regnault V. Alpha-2-macroglobulin in hemostasis and thrombosis: An underestimated old double-edged sword. *J Thromb Haemost.* 2022 Apr;20(4):806-815. doi: 10.1111/jth.15647. Epub 2022 Jan 30. PMID: 35037393.
81. Arbeláez LF, Bergmann U, Tuuttila A, Shanbhag VP, Stigbrand T. Interaction of matrix metalloproteinases-2 and -9 with pregnancy zone protein and alpha2-macroglobulin. *Arch Biochem Biophys.* 1997 Nov 1;347(1):62-8. doi: 10.1006/abbi.1997.0309. PMID: 9344465.
82. Cáceres LC, Bonacci GR, Sánchez MC, Chiabrando GA. Activated $\alpha(2)$ macroglobulin induces matrix metalloproteinase 9 expression by low-density lipoprotein receptor-related protein 1 through MAPK-ERK1/2 and NF- κ B activation in macrophage-derived cell lines. *J Cell Biochem.* 2010 Oct 15;111(3):607-17. doi: 10.1002/jcb.22737. PMID: 20568116.
83. Huan NC, Sidhu C, Thomas R. Pneumothorax: Classification and Etiology. *Clin Chest Med.* 2021 Dec;42(4):711-727. doi: 10.1016/j.ccm.2021.08.007. PMID: 34774177.
84. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. *Eur Respir Rev.* 2010 Sep;19(117):217-9. doi: 10.1183/09059180.00005310. PMID: 20956196; PMCID: PMC9487279.

85. Lyra Rde M. Etiology of primary spontaneous pneumothorax. *J Bras Pneumol*. 2016 May-Jun;42(3):222-6. doi: 10.1590/S1806-37562015000000230. PMID: 27383937; PMCID: PMC5569604.
86. Schnell J, Koryllos A, Lopez-Pastorini A, Lefering R, Stoelben E. Spontaneous Pneumothorax. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Nov 3;114(44):739-744. doi: 10.3238/arztebl.2017.0739. PMID: 29169430; PMCID: PMC5719231.
87. Bobbio A, Dechartres A, Bouam S, Damotte D, Rabbat A, Régnard JF, Roche N, Alifano M. Epidemiology of spontaneous pneumothorax: gender-related differences. *Thorax*. 2015 Jul;70(7):653-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206577. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918121.
88. Huang YF, Chiu WC, Chou SH, Su YH, Chen YW, Chai CY, Huang CJ, Huang MY, Yuan SF, Lee YC. Association of MMP-2 and MMP-9 expression with recurrences in primary spontaneous pneumothorax. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Jan;33(1):17-23. doi: 10.1016/j.kjms.2016.10.007. Epub 2016 Nov 12. PMID: 28088269; PMCID: PMC11916577.
89. Chiu CY, Chen JR, Yin SY, Wang CJ, Chen TP, Hsieh TY. Histopathologic Findings Associated With Matrix Metalloproteinases Proceeding to Recurrence of Primary Spontaneous Pneumothorax in Adolescents. *Front Pediatr*. 2021 Dec 1;9:788336. doi: 10.3389/fped.2021.788336. PMID: 34926357; PMCID: PMC8671608.
90. Hall NJ, Stanton MP. Long-term outcomes of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2017 Oct;26(5):311-316. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.09.001. Epub 2017 Sep 9. PMID: 29110827.
91. Parlak A, Ak Aksoy S, Erçelik M, et al. Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 expression is upregulated in congenital lung malformations. *Turk J Pediatr* 2025; 67: 31-38. <https://doi.org/10.24953/turkjpediatr.2025.5484>

8.ETİK KURUL KARARI



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-1154
Konu : Etik Kurul

23.07.2024

Sayın Prof. Dr. Hasan TÜRÜT

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Matrix metalloproteinazların spontan pnömotoraks etiyolojisi üzerine etkisi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 18.07.2024 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2024/188 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Doç. Dr. Tahsin Gökhan TELATAR
Başkan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : bcee6a37e4cc

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>

Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Merkez-RİZE

Telefon No: (0 464) 223 61 26 Faks No: (0 464) 223 53 76

e-Posta: İnternet Adresi: www.erdogan.edu.tr

Kep Adresi:

Bilgi için

Burak HANKAYA

Bilgisayar İşletmeni

Telefon No:

