



T.C

UFUK ÜNİVERSİTESİ DR.RIDVAN EGE HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**TIRNAKTA RENK VE / VEYA ŞEKİL BOZUKLUĞU ŞİKAYETİ İLE  
BAŞVURAN HASTALARDA MALDI TOF YÖNTEMİ İLE MANTARLARIN  
SAPTANMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DR.DİLSUN YILDIRIM

**TEZ DANIŞMANI**

Doç.Dr.FATMA GÜLRU ERDOĞAN

**ANKARA-2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince Dermatoloji bilgilerimin temellerini inşa edip bizi kanatları altında toplayan,vizitlerde hayat dersi vererek yol gösteren ve her zaman idolüm olan Prof.Dr.Aysel Gürler'e;

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım,her zaman hasta takip etmenin önemini vurgulayan,dermatoloji camiasına yeni buluşlarıyla katkıda bulunan ve tezimin her aşamasında yanımda olup yol gösteren tez danışmanım Doç.Dr.F.Gülru Erdoğan'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım,beni her konuda destekleyip hiçbir zaman yalnız bırakmayan ve yalnız bırakmayacağını bildiğim Doç.Dr.Didem Dinçer Rota'ya;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşirelerim ve personellerimize,

İstatistiksel aşamada sabırla yardımlarını esirgemeyen Zeynep Yavuz'a;

Tabi ki beni bugünlere getiren,Mustafa Kemal Atatürk'ün ışığında yürümeyi öğreten, en büyük destekçilerim olan ve bu desteklerini hiçbir gün olsun esirgemeyen,mutluluk kaynağım canım annem, babam ve ablama sonsuz teşekkür ederim...

Dr.Dilsun YILDIRIM

## ÖZET

Onikomikoz sık görülen dermatolojik hastalıklarından biridir. Çoğunlukla dermatofitler, daha nadiren mayalar ve dermatofit dışı küfler tarafından meydana geldiği düşünülen onikomikozlar, tüm tırnak hastalıklarının yaklaşık %50' sini oluşturmaktadır.

Uzun yıllar boyunca tırnakta kalınlaşma, renk değişikliği ve benzeri sorunları yaratan asıl mantarın dermatofitler olduğu düşünülmüştür. Öte yandan yıllar içinde antifungal tedavilerden umulan faydayı görmeyen olgu sayısının artış göstermesi bu konuda yapılan çalışmaları hızlandırmıştır.

Tanı için kullanılan direkt mikroskopik inceleme ve kültür gibi tetkiklerin duyarlılıklarının düşük olması ve küf mantarı tanısında kısıtlı olmaları nedeniyle son yıllarda PCR, MALDI-TOF gibi duyarlılığı yüksek yeni tanı yöntemleri geliştirilmiştir.

Bu çalışmada polikliniğimize başvuran 108 hastanın % 26,9' ında tırnakta renk ya da şekil bozukluğu (n=29), % 40,7' sinde ek olarak tırnak batması (n=44), %32,4'ünde ise ilave olarak kerpeten tırnak (n=35) gelişimi saptanmıştır.

Tüm hasta gruplarında, çoğunlukla küf mantarları üremesi tespit edilmiş olup, maya ve dermatofit üremesi dikkat çekecek kadar düşük saptanmıştır.

Küf mantarlarının kaynağına yönelik yapılmış olan anket çalışması sonuçlarında pedikür ve diğer travmaların ileride tırnak batması ve/veya kerpeten tırnak gelişimi ile ilişkili olabileceği, sigara kullanan grupta ise diğerlerinden farklı bir küf mantarı üremesi olduğu tespit edilmiştir.

Tırnakta renk ya da şekil bozukluğu yakınması ile başvuran hastaların şikayet sürelerinin, tırnak batması ve kerpeten tırnak gelişimi olan gruplardan anlamlı şekilde kısa olması bize, yeterli tedavi edilmeyen şekil ve renk değişikliği olan hastalarda zaman içinde tırnak batması ya da kerpeten tırnak gelişimi riskinin olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, bu bulgular bize çeşitli tırnak Şikayetleri ile başvuran hastalara direkt olarak sistemik ve/veya topikal klasik antifungal tedavi başlanmasının sorgulanması gerekliliğini;

her tőr travmanın tırnak yapısında ya da yatağında olası değişiklikleri tetikleyerek tırnak batmasına zemin hazırlayabildiğini göstermiştir.



## SUMMARY

Onychomycosis is one of the common dermatologic diseases. Constituting almost 50% of all nail diseases, onychomycoses are thought to be mainly due to dermatophytes ;rarely to yeasts and non-dermatophytic molds.

For years ;the main pathogen responsible from color change in nail, was believed to be dermatophytes.On the other hand; increase in number of cases resistant to antifungal treatments ,sped up studies conducted on this subject.

Low sensitivity and limitations in diagnosing non-dermatophyte molds of analyses as direct microscopic evaluation and culture led.In recent years ,to the development of new ,high sensitivity diagnostic methods like PCR and MALDI TOF.

In this study; in 108 patients admitting to outpatient unit,26,9 % had (n=29) color or shape change ; in 40,7 % had additionally ingrown nail (n=44) ; and in 32,4 % pincer nail deformity (n=35 ) was present.

In all patient groups ; mostly non-dermatophyte molds were detected whereas yeast and dermatophyte growth was strikingly low.

In the results of the survey study conducted to detect the origin of the non-dermatophyte molds, pedicure and other traumas were identified to be related with future ingrown nail and/or pincer nail development, whereas in the smoker group a different mold growth was detected.

Duration of complaint of patients presenting with color or shape distortion in nail was significantly lower than ingrown nail and pincer nail groups which led us to think that in color or shape distortion patients ,unless treated effectively ,may lead to the risk of ingrown nail or pincer nail in time.

As a result ; these results made us think the necessity of questioning the attitude of directly starting systemic and / or topical classical antifungal treatment to patients admitting with various nail complaints,

That all types of trauma may lead to ingrown nail by triggering possible changes in nail structure or nail bed.

## İÇİNDEKİLER

|   |     |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR.....   | i   |
| ÖZET .....  | ii  |
| SUMMARY.....  | iv  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                         | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                  | ix  |
| RESİMLER.....   | x   |
| TABLOLAR DİZİNİ .....                                 | xi  |
| 1-GİRİŞ VE AMAÇ .....                                 | 1   |
| 2-GENEL BİLGİLER.....                                 | 4   |
| 2.1. Tarihçe.....                                     | 4   |
| 2.2.Tanım.....  | 4   |
| 2.2.1.Mantarın Yapısı.....                            | 5   |
| 2.3. EPİDEMİYOLOJİ .....                              | 6   |
| 2.4.İMMUNO-PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ .....           | 7   |
| 2.5.ETYOPATOGENEZ.....                                | 10  |
| 2.5.1.Dermatofitler ve Genel Özellikleri .....        | 10  |
| 2.5.2.Mayalar(Candidalar) .....                       | 21  |
| 2.5.3.Küf Mantarları .....                            | 23  |
| 2.6.TIRNAK MANTARINI PRESİPİTE EDEN FAKTÖRLER.....    | 40  |
| 2.7.KLİNİK ÖZELLİKLER.....                            | 42  |
| 2.7.1.Distal- Lateral Subungal Onikomikoz (DLSO)..... | 42  |
| 2.7.2.Proksimal Subungal Onikomikoz (PSO) .....       | 44  |
| 2.7.3.Yüzeyel Beyaz Onikomikoz (YBO) .....            | 44  |
| 2.7.4.Total Distrofik Onikomikoz (TDO) .....          | 45  |
| 2.7.5.Kandidal Onikomikozis (KO).....                 | 46  |

|  |     |
|--|-----|
| 2.8.TIRNAK MANTARINA EŞLİK EDEN TABLOLAR.....  | 47  |
| 2.8.1.TIRNAK BATMASI.....  | 47  |
| 2.9.TANI TÖNTEMLERİ.....   | 52  |
| 2.9.1.Direkt Mikroskopi (= Potasyum Hidroksit (KOH) ile Yapılan Nativ Preparat)..... | 52  |
| 2.9.2 Kültür .....   | 53  |
| 2.9.3.Histopatoloji .....  | 54  |
| 2.9.4.Diğer Tanı Yöntemleri:.....  | 55  |
| 2.10.TEDAĞİ.....   | 62  |
| 3-GEREÇ VE YÖNTEM .....  | 63  |
| 4-BULGULAR.....  | 68  |
| 5-TARTIŞMA.....  | 99  |
| 6-KAYNAKLAR .....  | 115 |
| 7-EKLER .....  | 126 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AİDS:Acquired Immune Deficiency Syndrome

MALDI TOF:Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight

PSO: Proksimal Subungual Onikomikoz

DLSO: Distal Lateral Subungual Onikomikoz

YBO: Yüzeyel Beyaz Onikomikoz

TDO: Total Distrofik Onikomikoz

KO:Kandidal onikomikoz

A.niger: Aspergillus niger

A.fumigatus: Aspergillus fumigatus

A.flavus: Aspergillus flavus

A.terreus:Aspergillus terreus

P.variotii: Paecilomyces variotii

S.brevicaulis:Scopulariopsis brevicaulis

T.unguum :Tinea unguium

T.pedis:Tinea pedis

T.rubrum: Trichophyton rubrum

T. violaceum: Trichophyton violaceum

T. tonsurans: Trichophyton tonsurans

T.verrucosum: Trichophyton verrucosum

DDKM: Dermatofit Dışı Küf Mantarları

T. mentagrophytes: Trichopyton mentagrophytes

C.albicans :Candida albicans

C.parapsilosis: Candida parapsilosis

C.guillermondi : Candida guillermondi



Aspergillus spp.:Aspergillus species

SDA: Sabouraud dekstroz-agar

SDB: Sabouraud Dextrose Broth

PCR(PZR):Polimeraz Zincir Reaksiyonu

KOH: Potasyum hidroksit

PDA:Potato dextrose agar

PAS : Periyodik asit schift

LFPM:Laktofenol Pamuk Mavisi

vs:vesaire



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. SDA'da <i>T. Mentagrophytes</i> kolonileri[81] .....  | 14 |
| Şekil 2. SDA'da <i>T. rubrum</i> kolonileri[81].....   | 15 |
| Şekil 3. SDA'da <i>T. violaceum</i> kolonileri[81] .....   | 16 |
| Şekil 4. SDA'da <i>T. tonsurans</i> kolonileri[81] .....   | 17 |
| Şekil 5. SDA'da <i>Epidermophyton floccosum</i> kolonileri[81] .....   | 19 |
| Şekil 6. Bir küf mantarının yapısı [89].....   | 24 |
| Şekil 7. <i>A. fumigatus</i> 'un SDA'daki koloni görüntüsü [105].....  | 26 |
| Şekil 8. <i>A. fumigatus</i> 'un mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış) .....   | 27 |
| Şekil 9. <i>A. flavus</i> 'un SDA'daki koloni görüntüsü [105] .....  | 27 |
| Şekil 10. <i>A. flavus</i> 'un mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış)[105] .....  | 28 |
| Şekil 11. <i>A. niger</i> 'in SDA'daki koloni görüntüsü [105].....   | 28 |
| Şekil 12 <i>A. niger</i> 'in mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış) [105].....  | 29 |
| Şekil 13 <i>A. terreus</i> 'un SDA'daki koloni görüntüsü [105] .....   | 29 |
| Şekil 14. <i>A. terreus</i> 'un mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış)[105] .....   | 30 |
| Şekil 15. <i>Fusarium oxysporum</i> 'un SDA'daki koloni görüntüsü [105] .....  | 31 |
| Şekil 16 <i>F. oxysporum</i> , <i>F. solani</i> ve <i>F. equiseti</i> 'nin mikroskopik görüntüleri<br>(LFPM ile boyanmış)[105] ..... | 31 |
| Şekil 17. <i>Rhizopus oryzae</i> 'nin SDA'daki koloni görüntüsü [105] .....  | 32 |
| Şekil 18. <i>Rhizopus oryzae</i> 'nin mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış)<br>[105] .....                                       | 32 |
| Şekil 19. <i>Scedosporium apiospermum</i> 'un SDA'daki koloni görüntüsü [105] .....  | 33 |
| Şekil 20. MALDI TOF Yöntemi .....  | 58 |
| Şekil 21. MALDI TOF kütle spektrumu .....  | 59 |

## RESİMLER

|   |     |
|---|-----|
| Resim 1.DLSO'u olan olgumuz .....                             | 43  |
| Resim 2.PSO'u bulunan olgu[143] .....                         | 44  |
| Resim 3.YBO'u bulunan olgumuz .....                           | 45  |
| Resim 4.TDO'u bulunan olgumuz .....                           | 46  |
| Resim 5.Paronişyalı KO'lu bir olgu .....                      | 47  |
| Resim 6.Evre I tırnak batması (226).....                      | 49  |
| Resim 7.Evre II tırnak batması (226).....                     | 49  |
| Resim 8.Evre III tırnak batması (226).....                    | 50  |
| Resim 9.Juvenil tip tırnak batması olan olgumuz .....         | 50  |
| Resim 10.Travmatik tip tırnak batması olgumuz .....           | 51  |
| Resim 11.Distrofik tip tırnak batması olan olgumuz .....      | 51  |
| Resim 12.Mikroplate Resim 13.MALDI TOF Cihazı .....           | 66  |
| Resim 14.Olgumuzun Alternaria üreyen sağ 1. Ayak tırnağı..... | 107 |
| Resim 15.Olgumuzun T.rubrum üreyen sol 1.ayak tırnağı .....   | 108 |

## TABLolar DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| Tablo 1.Tırnağı Tutan Dermatofitlerin Genel Morfolojik Özelliklerinin Özeti [71]                          | 20 |
| Tablo 2. <i>Candida</i> türlerinin önemli özellikleri, koloni morfolojisi ve mikroskopik morfolojisi [88] | 22 |
| Tablo 3.Onikomikoz Şiddet Skoru Tablosu   | 47 |
| Tablo 4.Tanı Yöntemlerinin Avantaj ve Dezavantajlarının Karşılaştırılması[187]                            | 61 |
| Tablo 5.Onikomikoz tedavisi tablosu[188]  | 62 |
| Tablo 6.Besi yerlerinin inkübasyon ısıları ve süreleri  | 64 |
| Tablo 7.Tırnak Düzeyinde Etkenlerin Dağılımı  | 69 |
| Tablo 8   | 70 |
| Tablo 9   | 72 |
| Tablo 10  | 73 |
| Tablo 11  | 73 |
| Tablo 12  | 74 |
| Tablo 13  | 75 |
| Tablo 14  | 76 |
| Tablo 15  | 76 |
| Tablo 16  | 77 |
| Tablo 17  | 78 |
| Tablo 18  | 79 |
| Tablo 19  | 80 |
| Tablo 20  | 80 |
| Tablo 21  | 82 |
| Tablo 22  | 82 |
| Tablo 23  | 83 |
| Tablo 24  | 84 |
| Tablo 25  | 84 |
| Tablo 26  | 87 |
| Tablo 27  | 89 |

|  |     |
|--|-----|
| Tablo 28 .....   | 90  |
| Tablo 29.Şikayet gruplarına göre risk faktörleri tablosu .....   | 91  |
| Tablo 30 .....   | 92  |
| Tablo 31 .....   | 92  |
| Tablo 32 .....   | 93  |
| Tablo 33 .....   | 93  |
| Tablo 34 .....   | 94  |
| Tablo 35 .....   | 94  |
| Tablo 36.Mantar türü ve risk faktörlerinin karşılaştırılması .....   | 95  |
| Tablo 37 .....   | 96  |
| Tablo 38.A.niger-diğerleri,A.flavus-diğerleri,Alternaria-diğerleri gruplarının risk faktörlerinin karşılaştırılması..... | 97  |
| Tablo 39 .....   | 98  |
| Tablo 40.Non dermatofit küf mantarlarının ülkelere göre yıllar içindeki prevalansı.....                                  | 112 |

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde yaklaşık 150.000-200.000 civarında mantar türü olduğu tahmin edilmektedir. [1-7] . Doğada toz, toprak, hava, su, bitki, gübre, çürüyen atıklar gibi birçok ortamda yaygın olarak bulunmakta ve değişik hava hareketleri ile geniş alanlara yayılabilmektedirler. [8-10] . Mantarlar enerji döngüsü için önemli canlılardır ve karbon döngüsünü devam ettirerek, tarımdan gıdaya, alkol üretiminden antibiyotiklerin üretilmesine kadar birçok alanda insanoğluna yarar sağlamaktadırlar. [11, 12]

İnsan yaşamı üzerinde çok önemli bir yere sahip olan bu mikroorganizmalar insan patojeni olarak pek çok hastalıkta etken olmaktadır. [13, 14] İnsan vücudu normal koşullarda mantar infeksiyonlarına karşı dirençli olup bilinen birçok mantar türünden ancak çok az bir kısmı (yaklaşık 150-200 kadarı) insan ve hayvanlarda primer infeksiyon oluşturabilmektedir. [1, 7]

İmmün sistemi sağlam konaklarda hastalık oluşturmayıp saprofit olarak bulunan bazı mantarlar, immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkmaktadır.( Uzun süreli nötropeni, Diabetes mellitus, 'Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)' vs) [6, 12]

Primer patojen mantar kavramının bugün artık kapsamının genişlediği ve önceden saprofit olarak düşünülen non-*albicans* kandidaların, diğer maya türlerinin ve küf mantarlarının artık patojen grup içerisinde değerlendirilmeye başlandığı dikkati çekmektedir. [4] Birçok merkezde son zamanlarda küf mantarlarının neden olduğu infeksiyonların sayısında yaygın bir artış olduğu bildirilmiştir. [15] Ülkemizin coğrafik özellikleri, yoğun tarımsal faaliyetlerin yapılması (sebze ve meyve yetiştiriciliği, seracılık), nemin ve sıcaklığın yüksek olması, organik materyal zenginliği gibi faktörler küf mantarı çeşitliliğini ve yoğunluğunu arttırmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda bitki patojeni olarak bilinen bazı küf mantarlarının insanlarda infeksiyon oluşturduğu bildirilmiştir. [16-18]

Onikomikoz sık görülen dermatolojik hastalıklarından biridir. Çoğunlukla dermatofitler,diğer etkenler olarak mayalar(Candida spp) ve nondermatofitik küfler tarafından meydana gelen onikomikozlar, tırnak hastalıklarının yaklaşık %50' sini oluşturur. [19] .“Tinea unguium” terimi ise dematofitlerin neden olduğu onikomikoz için kullanılmaktadır. [20] Onikomikoz, tırnaklarda kalınlaşma(subungal hiperkeratoz), diskolorasyon ve onikoliz ile karakterizedir.[19]

Onikomikoz, yetişkinlerde en sık görülen tırnak hastalığıdır. Ayak tırnakları el tırnaklarından çok daha fazla etkilenmektedir. Erişkinlerde çocuklardan 30 kat fazla görülmekte olup sıklığı yaşla beraber artış göstermektedir. Onikomikoz, tüm ırklarda özellikle erkekleri kadınlardan daha fazla (iki kat) etkilemektedir. [21]

Onikomikoz, genellikle yaşlılık, eşlik eden tinea pedis enfeksiyonu, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, periferik nöropati, periferik dolaşım bozukluğu, ayak deformiteleri, diyabet, sigara, dar ayakkabı ve tekrarlayan travma gibi faktörlerin biri veya birkaçının varlığında daha kolay gelişmektedir. [22]

Onikomikoz genellikle asemptomatiktir. [23] Ancak tırnakta oluşan kozmetik bozukluklar sosyal ve mesleki hayatta birtakım problemlere yol açabilmektedir. Ayrıca normal yapısı bozulmuş tırnaklar bazen ağrıya, tırnak batmasına ve sekonder bakteriyel enfeksiyona yol açarak el ve ayakların fonksiyonlarını kısıtlayabilmektedir. [24] Spontan iyileşme eğiliminin olmaması, kronik seyir ve tedaviye direnç nedeniyle onikomikozlar önemli bir hastalık grubudur. [25]

Onikomikoza halen birçok klinisyen hekim tarafından önem verilmemekte ve onikomikoz etkeninin hala tek ve çoğunlukla dermatofit olduğu kabul edilerek sistemik ve topikal antifungal ajanlarla tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Yıllar içinde sistemik/topikal terbinafin ,sistemik

itrakonazol,topikal sikloproks tedavilerinden umulan faydayı görmeyen olgu sayısının artış gösterdiği dikkati çekmektedir.

Kullanılan zahmetli ve maliyetli tedavilere rağmen şikayetlerinde gerilemenin sağlanamaması tırnakta renk,şekil değişikliği ve tırnak batması şikayeti ile başvuran hastalarda etken olarak mayalar ile küf mantarlarının da yer alabileceğini akla getirmektedir.Bu noktada bu enfeksiyöz ajanlarının cins ve tür tayininin yapılması,tedavide yeni yaklaşımları ve daha yüksek tedavi yüzdelerini beraberinde getirebilecektir.

Onikomikoz etkenlerinin net olarak ortaya konulması gereklidir.Gerek dermatofitlerin gerekse non dermatofitlerin tanısında direkt mikroskopik inceleme ve kültür çoğu zaman yetersiz kalıp yanlış negatif sonuç vermektedir.Son dönemlerde tanı konulmasında yeni ve güvenilir yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle bu çalışmada polikliniğimize tırnakta şekil, renk değişikliği ve distrofik tipte tırnak batması şikayeti ile başvuran bir grup hastada MALDI TOF (matrix assisted laser desorption ionization time of flight) yöntemi ile etken dermatofit,maya ve nondermatofit mantarların izolasyonunu ve bu mantarlar için olası risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.Öte yandan gelişen tanı yöntemleri ile son yıllarda olası yeni etken patojenlerin izole edildiğini göstermek, değişik mantar türlerinin klasik antifungallere dirençli olduğuna dikkat çekmek, kültür ve direkt mikroskopinin değişik mantarlarının tanısını koymada yetersiz kaldığına dikkat çekmek ve ezbere sistemik tedavi yaklaşımını tekrar gözden geçirmeyi de amaçladık.



## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Mantar infeksiyonlarına ait bilinen en eski bilgi Hindu kutsal yazıtında (Samhita, M.Ö. 2000-1000) bulunmaktadır. Mantarlarla ilgili gerçek anlamda ilk sistematik çalışmalar ise mikroskobun keşfi ile gerçekleşmiştir. Mikolojinin kurucusu olarak kabul edilen İtalyan botanikçi Micheli 1729'da mantarlar ile ilgili değerli araştırmalarını yayınlamıştır. Mantarların insanlarda hastalığa yol açtığına dair ilk bilgiler ise 1839'da bildirilmiştir. [26]

Dermatofit enfeksiyonları eski çağlardan beri bilinmektedir.1800 lu yılların ortalarında David Gruby ; Remak,Lebert ve Robin ile birlikte bu alanda katkıda bulunmuştur.1890'lı yıllarda ,dermatofit etken mikroorganizmaları tanımlanmış ve isimlendirilmiştir.Klasik Les Teignes'te yayınlanan Sabouraud'ın çalışması,dermatofitlerin genuslara göre sınıflandırıldığı günümüzdeki sınıflamanın temelini oluşturmuştur.[27, 28]

*Aspergillus* terimini ilk olarak 1729 yılında Micheli kullanmıştır. Virchow 1856'da, ayrıntılı mikroskobik gözlemleri ile *Aspergillus*'un insanlar için patojen olabileceğini bildirmiştir. Cramer, 1859'da bir kulak infeksiyonundan *Aspergillus niger*(*A.niger*)'ı tanımlamıştır. Deve, 1938'de mantar topunu (pulmoner aspergilloma) tarif etmiştir. Günümüzde 18 grup ve 200'ün üstünde tür bildirilmektedir. [29]

*Candida* türü mayaların yol açtığı tırnak plağı ve kıvrımının infeksiyonunu ise ilk tanımlayan Dübendorfer' dir. 1904' de yapılan bu tanımlamadan sonra Ravaut ve arkadaşlarının çalışmaları ile bu konuda pek çok yeni bilgi eklenmiştir. [30]

### 2.2.Tanım

Bitkiler, hayvanlar, protistalardan ayrı dördüncü bir evren olarak mantarlar karşımıza çıkar. Mantarlarla ilgilenen bilim dalına ise mikoloji adı verilmiştir.[13]

Mikoloji kelimesi Yunanca mykes (mantar) ve logos (bilim) kelimelerinin birleşmesi sonucunda oluşmuştur. Tüm mantar enfeksiyonları mikoz olarak adlandırılmaktadır. [1, 6, 26]

Onikomikoz, tırnağın dermatofitler, mayalar ve nondermatofit küflerle oluşan mikotik enfeksiyonların genel adıdır. Tinea unguium(T.unguim) ise tırnağın dermatofitlerle oluşan enfeksiyonudur. [31] Tıbbi Araştırma Konseyi Tıbbi Mikoloji Komitesinin 1967' de Paris' de yaptıkları toplantı sonrasında, tırnağın tüm mantar enfeksiyonlarının onikomikoz olarak tanımlanması kararlaştırılmıştır. [32-34]

Onikomikoz,tırnak hastalıklarının yaklaşık %50' sini oluşturur. Klinikte onikoliz, subungal hiperkeratoz, renk değişikliği, kolayca ufalanan kalın tırnaklar veya tırnak yüzeyinde beyaz yamalar şeklinde ortaya çıkabilir. [35]. 5 klinik tipi bulunmaktadır. [36, 37]

1-Proksimal Subungal Onikomikoz(PSO)

2-Distal Lateral Subungal Onikomikoz(DLSO)

3-Yüzeyel Beyaz Onikomikoz(YBO)

4-Total Distrofik Onikomikoz(TDO)

5-Kandidal Onikomikoz (KO)

### **2.2.1.Mantarın Yapısı**

Mantarlar genel olarak morfolojik yapılarına göre tanınmaktadır. Mantar hücrelerinin bitki, hayvan ve bakteri hücrelerine benzeyen ve onlardan ayrılan özellikleri vardır.Bu özellikler aşağıda kısaca özetlenmiştir.

- Ökaryot hücre yapısı gösterirler(hayvan/bitki hücrelerine benzer özellik ) Sitoplazmik zarları, insan hücresi sitoplazmik zarına çok benzer. Bu nedenle mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar, yapısal benzerlikten dolayı insan hücresi üzerine de toksik etki yapar.

- Spor yapısı; mantarları tanımada ,çevreye yayılmasında, ekolojik varlığını sürdürmesinde ve yeni sağlam konakların enfeksiyonunda etkilidir.
- Klorofilsiz canlılardır(yüksek bitkilerden farkı)
- Hücre duvarının olması (hayvan hücrelerinden farkı ), duvar yapısında kitin bulunması( yüksek bitki ve bakterilerden farkı)
- Mayoz ile gerçekleşen eşeyli ve/veya mitoz ile gerçekleşen eşeysiz üreme özelliğine sahip olup bu yönüyle tanınma ve sınıflandırılmaları mümkün olur. [13, 38-40]
- Küf mantarları filamentöz yapı oluştururken, mayaların çoğu filamentöz yapı oluşturmazlar. [1, 6, 41]

### 2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Doğada 200.000 den fazla mantar türü bulunmasına rağmen bunlardan sadece 150 kadarının insan ve hayvanlar için patojen olduğu bilinmektedir. Mantar enfeksiyonlarının insidansı hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte, daha önceden kontaminant olarak bilinen bazı türlerin immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle mantar enfeksiyonlarında son yıllarda hızlı bir artış olduğu gözlenmektedir. [13, 42]

Mikozlara dünyanın her yerinde rastlamak mümkündür. Ancak bunların yeryüzünde gösterdikleri coğrafik dağılım özellikle dermatofitler için bir özellik göstermektedir. Bu mikroorganizmaların epidemiyoloji ve ekolojilerinin bilinmesi, yayılmasında etkili olan faktörlerin belirlenmesi; dermatofitlerin doğal hikayesinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu tür çalışmalar sonucunda antropofilik etkenler, gelişmekte olan ülkelerde neredeyse eradike edilmiş durumdadır.[43]

Dünya nüfusunun yaklaşık %20 sinin hayatında en az bir kez mantar enfeksiyonuna maruz kaldığı bildirilmektedir. Amerika'da nozokomiyal

enfeksiyonların sebepleri arasında mantarların bakterilerden sonra ikinci sırada yer aldığı ve en çok sorun çıkaran enfeksiyonların yine dermatofitozlar olduğu belirtilmektedir. [13, 42, 44]

Onikomikozun epidemiyoloji ve etyolojisinde belirgin coğrafi farklılıklar bulunmaktadır. İngiltere, Almanya, Kanada, Amerika ve Hindistan gibi ülkelerde en sık etken dermatofitler (özellikle *Trichophyton rubrum*), Belçika, Suudi Arabistan ve İspanya' da *Candida* türleridir. Tropikal ülkelerde ise, özellikle *Scybalidium* türleri sık görülmektedir.[45]. Ülkemizde de, *Trichophyton rubrum*(*T.rubrum*) en sık etken olarak bildirilmektedir.[46, 47]

Onikomikoz en sık tırnak hastalığıdır. Tüm tırnak hastalıklarının yaklaşık olarak % 50' sini oluşturmaktadır.[48]. Mikrobik hastalıkların % 18- 40' ı mantar enfeksiyonu, dermatomikozların yaklaşık %30' u mikotik tırnak enfeksiyonudur.[49].Ülkemizden yapılan çalışmalarda onikomikoz oranı %15,8 ile % 26 arası saptanmıştır.[50, 51] Dermatofit Dışı Küf Mantarları(DDKM)'nin etken olduğu onikomikozların özellikle de *Aspergillus* türlerinin etken olduğu onikomikoz insidansı gün geçtikçe artmaktadır.[52, 53]

Psoriasisli hastaların da normal popülasyonla kıyaslandığında onikomikoz açısından yüksek prevalansa sahip olduğu görülmektedir.[54]

Her iki cins eşit olarak etkilenmekte ve enfeksiyon sıklığı yaş ile artmaktadır.[55]. Erişkinlerde çocuklardan 30 kat fazla görülmektedir.[56]. 18 yaş altında prevalansı % 0,16 olarak rapor edilmiştir.[55] 70 yaş ve üzerindeki hastalarda ise prevalans % 48' den büyük olarak bildirilmiştir.[57]

## **2.4.İMMUNO-PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ**

Mantarlar insanlara deriden, solunum yolu,gastrointestinal sistem yolu veya mukozadan girebilirler. Bu giriş yerleri mantarın cinsine göre farklılık gösterir.Artrosporlar ile kontamine olmuş eşyalar, canlının enfekte kılları veya kepekli döküntüleriyle temas ve toprak ile temas bulaşmada etkin rol oynar.[38, 58-60]

Dermatofitler, insan veya hayvan vücutlarında buldukları zaman (parazitik dönem) artrospor oluşturmalarına karşın, saprofitik yaşantıda (toprakta, kültürlerde) ise artrospor, klamido spor, makrokonidia, mikrokonidia ve askospor meydana getirmektedirler. Parazitik dönemde teşekkül eden artrosporlar bir konakçıdan diğer konakçıya bulaşta rol oynar.[61] Artrosporlar oldukça yüksek sıcaklık derecelerine, kuraklığa, ultraviyole ışınlarına, kimyasal maddelere ve yüksek osmotik basınca dayanıklı olup dış ortamda aylarca canlılıklarını koruyabilirler.[62]

Yüzeyel dermatomikozlar stratum korneumdaki keratinositlere bağlanıp penetre olarak konakta immun yanıtı başlatır.[58, 63]

Dermatofitozların immunopatogenezinde "konak yanıtı" oldukça önemli olup etkenin stratum korneumdan derinlere geçişini engeller.[64, 65] Bu yanıtı etkileyen faktörlerden biri, aynı cins ve tür dermatofitin farklı suşlarının farklı virulansıdır.[66] İnfeksiyonun seyri mantarın metabolik ürünlerine karşı organizmanın gösterdiği yanıtı, suşun virulansına, lezyonun anatomik lokalizasyonuna, lokal ve çevresel faktörlere bağlıdır.[67]

Konağın mantar enfeksiyonuna karşı koruyucu birtakım doğal koruyucu savunma mekanizmaları mevcuttur. Bunlar :

**-Sağlam deri:** *Candida* için bariyer oluşturur.

**-Konak florası:** *Candida* ile penetrasyon için yarış halindedir ve mayalar için toksik ürünler salgırlar.

**-Laktoferrin, lizozim, transferrin:** Laktoferrin ve lizozim tükürük ve bazı (vb) sekresyonlarda bulunur ve nonimmun mekanizmalarla etkilidir.[64, 65] Serumda bulunan transferrin ve laktoferrin gibi fungostatik etkili maddeler de mantarların büyümesi için gerekli demiri bağlamak suretiyle koruyucu etki yapmaktadır.

**-Yağ asitleri:** Postpubertal dönemde deriden salgılanır ve dermatofitlerin büyümesini engeller. [58, 59, 63, 65, 68, 69]

**-Epidermisinin kendini daha hızlı yenilemesi:** Dermatofit enfeksiyonlarının oluşmasını, kronikleşmesini ve sistemik enfeksiyon dönüşümünü engeller.[70]

**-Diğer faktörler:** Keratinaz inhibitör ve alfa-2-makroglobulin, bölgesel

karbondioksit tansiyonu, yüzey nemi ve terdir.

Konağın mantar enfeksiyonunu kolaylaştıran faktörler ise;

-Fungostatik madde olan hydroxyproline'in keratinize dokuda bulunmaması burada dermatofitlerin üremelerini kolaylaştırır.

-Fungal büyüme hızının epidermal döngü hızına eşit veya fazla oluşu sayılabilir. [58, 59, 63, 65, 66, 68, 69]

-Ayak tabanında yağ bezlerinin olmaması ayakta kronik infeksiyonların gelişimini kolaylaştırır.[70]

Dermatofitozların immunopatogenezinde; konak savunmasında ilk sırada hücresel yanıt gelmektedir.Dermatofit ve *Candida* enfeksiyonlarına karşı olan savunmada hücresel bağışıklık yanıtı çok önemli olup klinik iyileşme büyük oranda buna bağlı olarak gelişmektedir.[64]Trikofitin deri testi hücresel aşırı duyarlılığı dolayısıyla geçirilmiş veya geçirilmekte olan dermatofit enfeksiyonunu gösterir.İd reaksiyonu da dermatofitlere karşı deride görülen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.[71]

Mantar elemanının vücuda girmesi ile RES (retiküloendotelial sistem) uyarılır. Bağışık yanıtın şiddeti enfeksiyonun cinsine enfeksiyonu oluşturan mantarın cinsine göre değişir. Immunitiyi etkileyen faktörler arasında hücre duvarının yapısı (polisakkarit üniteler, mannanlar, glukanlar, kitin ve protein fibrilleri vs) önemli bir yer tutar. Hücre duvarının enfeksiyon oluşturma açısından önemi fagositozu engellemek ve florada barınmaktır. Hücre duvarındaki peptido-mannanlar antijenik stimülasyona neden olan ana yapıdır. Duvardaki glikoproteinleri temsil eden mannan ve mannanın çeşitli karbonhidrat bileşenleri T lenfosit uyarılarına karşı hücresel bağışıklık reaksiyonunu baskılamaktadır. Mannanlar aynı zamanda keratinosit proliferasyonunu da inhibe eder, etkenin deride kalış süresini uzatıp hastalığı kronikleştirir. Galakto-mannanlar ise mikotik etkenler arasında ortak antijenik yapıyı oluşturmaktadırlar ve çapraz reaksiyonlardan sorumlu tutulmaktadırlar. [64, 69]

Miçelyumlar fagositler tarafından kolayca fagosite edilemezler. Hifa

ve psödohiflere karşı nütrofiller doğal savunma görevini üstlenirler. Makrofajlar da bu savunmaya genel anlamda katılırlar. Kompleman (C3b,C5a) ve antikorlarla oluşan opsonizasyon sonucu fagositoz artar. Polimorf nüveli lökositler opsonize olan ve olmayan hifalara saldırarak dermatofit etkeninin büyümesini durdurabilir, hasar verebilir veya öldürebilir. Interlökin-2 (IL-2) ve gama-interferon (gama-IFN) ile aktive edilmiş hücrelerin ve hücreler arası işbirliğinin, etkenin yok edilmesinde büyük önemi vardır.[65, 69]

Humoral antikorların koruyucu olduğuna ilişkin deliller ise çok azdır. Bunun nedeninin, enfeksiyon sahasının vaskülarizasyondan uzak oluşu ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Humoral antikorların türe özgü olmadığı, diğer dermatofit ve saprofit mantarlarla çarpaz reaksiyon verdiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak dermatofitozların immunopatogenezinde; konak savunmasında ilk sırada hücresel yanıt gelmektedir. Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajlar da savunma sistemine katkıda bulunmaktadır. Humoral bağışıklık yanıtının ise çok daha az oranda etkili olduğu bilinmektedir.[64]

## **2.5.ETYOPATOGENEZ**

### **2.5.1.Dermatofitler ve Genel Özellikleri**

Çoğu toprakta saprofit olarak yaşayan dermatofitlerin bazı türleri çeşitli yollarla insan ve hayvanlara bulaşarak enfeksiyona neden olurlar. Bir kısım dermatofitler ise zorunlu parazit olup toprakta bulunmaz ve yalnızca insanları infekte ederler.

Dermatofitlerin keratine özel afiniteleri bulunup keratinazları ile keratini parçalarlar.[14, 38, 67, 72-74] Oluşturdukları enfeksiyona 'dermatofitoz' adı verilir. Dermatofitozların çoğu formu stratum korneumda yüzeysel kalıp[75] 'tinea' adı verilen tipik lezyonlar oluştururlar. Alt grupların adlandırılması 'tinea'

kelimesinin sonuna bölge isminin (örneğin saçlı deride 'kapitis') gelmesiyle gelişir.[67, 76]

Dermatofitler üreme şekillerine ve bulaşma şekillerine göre sınıflandırılabilirler.

**Üreme şekillerine göre** ; eşeyli ve eşeysiz olmak üzere 2 gruba ayrılırlar.

Dermatofitler eşeysiz üreme özelliklerine göre *Microsporum*, *Trichophyton* ve *Epidermophyton* olmak üzere üç cinse ayrılırlar.

**Bulaşma şekillerine göre**; geofilik (toprak seven), zoofilik (hayvan seven), ve antropofilik (insan seven) olarak üç gruba ayrılırlar.[66, 67].

- **Geofilik dermatofitler:** Bazı dermatofitler toprağa adapte olmuşlardır. Bunlar genellikle, saprofitik bir yaşantıya sahiptirler. Rezervuarları topraktır. *Microsporum gypseum*, *Microsporum nanum*

- **Zoofilik dermatofitler:** Bu gruba ait dermatofitler genellikle hayvanlarda hastalık oluşturur ve ara sıra insanlara da bulaşabilir. *Microsporum canis*, *Microsporum gallinae*, *Trichopyton equinum*, *Trichopyton mentagrophytes*(*T. mentagrophytes*), *Trichopyton verrucosum*

- **Antropofilik dermatofitler:** Bu tür dermatofitler genellikle insanlarda hastalık oluşturur ve kaynakları insandır. *Microsporum audouinii*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*(*varyantı interdigitale* ), *Trichopyton schoenleinii*, *Trichopyton tonsurans* , *Trichopyton violaceum* ve *Epidermophyton floccosum*[61, 67, 77, 78]



Microsporum cinsi saç ve deriyi enfekte ederken tırnağı nadir enfekte eder;Trichopyton cinsi saç,deri ve tırnağı enfekte ederken ;Epidermophyton cinsi ise deri ve tırnağı daha çok enfekte eder.[27]

Tırnağı enfekte eden dermatofitlerin morfoloji ve diğer özelliklerinden bahsederek;

Dermatofitler Saboraud –dekstroz-agar gibi rutin besi yerlerinde, çoğunlukla 30° C altında ve oda ısısında genellikle 1-4 haftada üreyip koloni oluştururlar. Sikloheksimit dermatofitlerin üremesini engellemez.[67]

Dermatofitler eşeysiz olarak iki tip konidyum üretir. Büyük, çok hücreli, düz ve pürtüklü, ince ve kalın duvarlı ‘makrokonidyum’ ve daha küçük, tek hücreli, düz duvarlı ‘mikrokonidyum’ şeklindedir. Hif yapıları yanında konidyumların var olup olmamasına, makrokonidyumların yüzey özelliklerine ve mikrokonidyumların şekline göre dermatofitler cinslere ayrılır.[58]

Dermatofit türlerinin tanısı, besiyeri üzerinde üremiş olan mantarların koloni özellikleri ve mikroskopik yapılarına göre yapılır. Koloninin alt ve üst yüzey rengi, büyüklüğü, yüzey yapısı (tozumsu, granüler, yünsü, pamuksu veya tüysüz), yüzey şekli (yükselteleri, katlantıları, kenar özellikleri) ve besiyerine yayılan renk mantarın tanısı için gereklidir.[71]

#### **2.5.1.1.Trichophyton cinsi**

Koloni görünümleri yönünden 2'ye ayrılırlar: Birinci grupta bulunan *Trichophyton*'lar balmumu görünümde koloni oluştururlar. İkinci grupta bulunan *Trichophyton*'lar ise pamuğumsu görünümünde olup tüylü koloni yaparlar. *Trichophyton*'larda pigment üretimi söz konusu olup bu özellik tür ayırımında önemlidir.

Bu cins içerisinde insan veya hayvan kaynaklı çok sayıda tür bulunmakta olup bunlar; *Trichophyton mentagrophytes*, *T. schonleinii*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. verrucosum*'dur.[79]

#### **2.5.1.1.1.T. mentagrophytes**

**Patojenite:** Tüm dünyada yaygın olup insan ve hayvanlarda hastalık oluşturur.Saçlı deri, saçsız deri ve tırnak enfeksiyonlarına yol açar.[79].

**Mikroskopik özellikleri:** Mikroskopik olarak mikrokonidiumları ve makrokonidiumları görülmektedir. Mikrokonidiumlar hayvan kaynaklı suşlarda üzüm salkımı şeklinde olup büyük kümeler oluştururken insan kaynaklı suşlarda daha az sayıda olup daha küçük kümeler oluştururlar, spiral çıkıntıları vardır.[80] Makrokonidiumlar ise lobut veya puro biçiminde, ince bir sap ile hife bağlanmış yapıda olup özellikle hayvan kaynaklı suşlarda daha sık görülmektedir. Ayrıca sarmal nodüler, geyik boynuzu şeklinde hiflerde bulunmaktadır. [79]

**Koloni özellikleri:** Hayvan kaynaklı ve insan kaynaklı türler koloni yönünden farklılık gösterir. Hayvan kaynaklı olanlar krem veya sarımsı renkte, pudramsı görünümünde yüzeyi halkalı olup koloninin tabanı kahverengi bej yada parlak sarı renktedir. İnsan kaynaklı suşlar ise sık tüylü ve krem renginde giderek pembemsi renge dönüşen koloni oluştururlar. Tüylü yüzeyin altında pudramsı örtü görülür. Üremeleri orta hızda olup genellikle 7-10 günde olgunlaşırlar. [79] Üre testi ise pozitifdir.[80]



Figure 2 *Trichophyton interdigitale*, anthropophilic strain: white, flat, radiating thallus on Sabouraud's dextrose agar. Isolate originated from skin scrapings of a patient with tinea pedis.

#### Şekil 1. SDA'da *T. Mentagrophytes* kolonileri[81]

##### 2.5.1.1.2.T.rubrum

**Patojenite:** Tüm dünyada yaygın olup insan kaynaklı bir mantardır. Özellikle saçsız deri ve tırnakta enfeksiyon oluştururlar. Saçlı deri ve sakal enfeksiyonu çok sık görülmez.[79]

**Mikroskopik özellikleri:** Bölmeli hif yapısına sahip olup, üzerinde mikrokonidiumlar ve makrokonidiumlar vardır. Mikrokonidiumlar hif boyunca gözyaşı damlası şeklinde dizilmiş olup makrokonidiumlar üzerinde de bulunabilirler. Mikrokonidiumların makrokonidiumlar üzerine gelişmesi bu türe özgüdür. Tüylü kolonilerde makrokonidiumlar çok az sayıda olup yüzeyi taneli, kısa tüylü kolonilerde çok sayıda olup, genellikle 2-8 hücrelidirler.[79] ve kalem şeklindedirler.[80] Hife tek tek yada kümeler halinde bağlanabilirler.[79]

**Koloni özellikleri:** Koloni yüzeyi beyaz renkte, tüylü veya pamuğumsu örgüde olup, koloni tabanına doğru koyu kırmızı veya mor renkli pigment oluşumu görülür. Pigment oluşumu bazen portakal sarısı renkte olabileceği gibi hiç pigment görülmeyebilir. Kolonileri ortalama 7-14 günde olgunlaşır.[79] Üre testi ise negatiftir.[80]



**Figure 1** *Trichophyton rubrum*: Typical white thallus on Sabouraud's dextrose agar. The isolate originated from woman with tinea unguium.

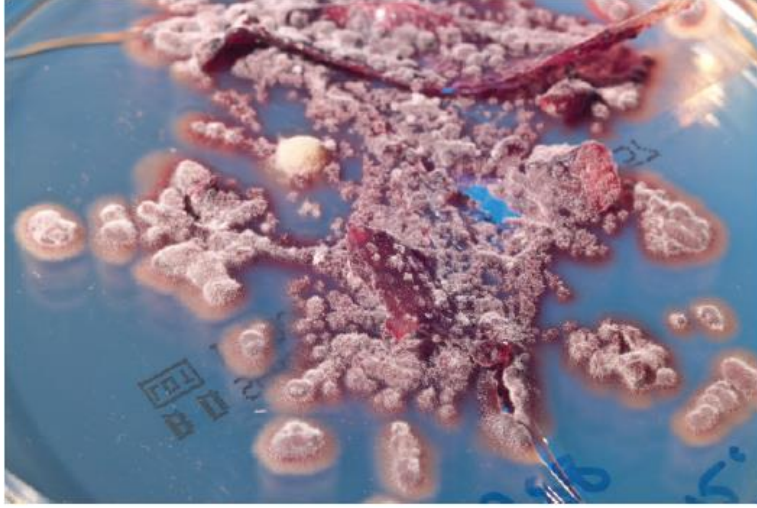
**Şekil 2.** SDA'da *T.rubrum* kolonileri[81]

#### 2.5.1.1.3.T. violaceum

**Patojenite:** İnsan kaynaklı olan bu *Trichophyton* türü genellikle saçlı deride bazen saçsız deri ve nadiren de tırnakta enfeksiyon yapar.[79]

**Mikroskopik özellikleri:** Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)'daki üremelerinden yapılan preparasyonlarda inceli kalınlı, dallı budaklı, birbirine karışmış tanecikler içeren hifler, damla şeklinde mikrokonidiumlar [80], ayrıca klamidosporeler görülür. Tiyaminli besiyerindeki üremelerinden yapılan preparasyonlarda armut biçiminde mikrokonidiumlar ve çok az sayıda *T. rubrum*'unkine benzer makrokonidiumlar nadiren görülür.[79]

**Koloni özellikleri:** Balmumuna benzer görünümde, kabarık, yüzeyi buruşuk, girintili çıkıntılı, koyu mor renkli koloni yaparlar. Koloninin tabanı eflatundan koyu mora kadar değişen renklerde görülür. Kolonileri ortalama 14-21 günde olgunlaşır.[79] Üre testi ise pozitifdir veya zayıf pozitifdir.[72]



**Figure 7** *Trichophyton violaceum*: The fungus was isolated from a 4-year-old boy with tinea capitis. The slow-growing anthropophilic dematophyte forms small, confluent, purple colonies on Sabouraud's dextrose agar. The boy had contact with children who were adopted from Ethiopia.

**Şekil 3. SDA'da *T. violaceum* kolonileri[81]**

#### **2.5.1.1.4.T. tonsurans**

**Patojenite:** İnsan kaynaklı bir mantardır. Genellikle saçlı deri, bazen saçsız deri ve nadiren de tırnakta enfeksiyon yaparlar.[79]

**Mikroskopik özellikleri:** Üzerinde çok sayıda göz yaşı damlası lobut veya balon biçiminde mikrokonidyumlar bulunan bölmeli hif yapısı görülür. Makrokonidyumlar sık görülmez; küçük kurşun kalem veya lobut şeklindedir.[80] Genellikle ara ve uç klamidosporlar sık görülür.[79]

**Koloni özellikleri:** Yüzeyi beyazımsı grimtrak, sarı, kahverengimsi ya da açık pembe renkli olabilir. Koloni tabanı kırmızımsı kahverengidir. Koloni görünümü başlangıçta yassı biraz pudramsı olup bir süre sonra engebeli kıvrımlı bir görünüme bürünür. Üreme hızları yavaş olup genellikle kolonileri 12 günde olgunlaşır.[79] Üre testi ise pozitifdir.[80]



Figure 6 *Trichophyton tonsurans*: Flat, granular, light yellowish stained strain originating from a 12-year-old boy with tinea capitis gladiatorum.

Şekil 4. SDA'da *T. tonsurans* kolonileri[81]

#### 2.5.1.1.5.T. verrucosum

**Patojenite:** Zoofilik bir mantar olup genellikle sığırlarda dermatofit oluşturur. İnsana bulaşım direkt sığırlardan veya kontamine malzemelerden olur.[79]

**Mikroskopik özellikleri:** SDA'daki kolonilerden yapılan preparasyonlarda zincir şeklinde dizilmiş klamidospore ve az sayıda geşik boynuzu şeklinde hifler görülür.[79] Tiyamin besiyerindeki kolonilerden yapılan preparasyonlarda ise çok sayıda, hif boyunca dizilmiş gözyaşı damlası biçiminde mikrokonidyumlar; klamidospore dizileri ve sıçan kuyruğuna benzer makrokonidyumlar saptanır.[72]

**Koloni özellikleri:** Kolonileri genellikle küçük kabarık düz görünümde çıplak yapılı veya kısa tüylü genellikle beyaz ya da sarı renklidir. Koloni tabanı şeffaftan sarı renge dönüşebilir. 14-21 günde olgunlaşırlar.[79] Hem oda sıcaklığında hem de en iyi 37° C'de ürer.[67] Üre testi ise negatiftir.[80]

### 2.5.1.2.Epidermophyton cinsi

*Epidermophyton* cinsi mantarlarda en önemli özellik mikrokonidiumların bulunmamasıdır. Makrokonidiumları ise tipik olup genellikle 3-5 hücreden oluşur. Bu cins içerisinde tek bir tür bulunmakta olup bu tür *Epidermophyton floccosum*'dur.[79]

#### 2.5.1.2.1.Epidermophyton floccosum

**Patojenite:** Yaygın olup antropofilik bir mantardır.[79] Saçsız deri ve tırnaklarda bulaşa neden olur; kıl bulaşı yapmaz.[72]

**Mikroskopik özellikleri:** Septalı hiflere sahiptir. Mikrokonidiumları yoktur. Makrokonidiumlar en iyi genç hücrelerde görülmekle birlikte lobut veya tenis raketi biçiminde, yuvarlak uçlu, ince duvarlı ve düzgün yüzeyli olup 2-6 bölmelidir. Bunlar hif boyunca tek tek sıralanmışlardır veya türe özgü olarak 'muz hevangi' biçiminde birkaçı bir arada bulunur. Yaşlı hücrelerde ara ve uç klamidosporlar saptanır: bunlar, makrokonidiumların değişimi ile sonuçlanır.[72]

**Koloni özellikleri:** Koloni yüzeyi kahverengi -sarıdan zeytin yeşili renge dönüşebilir ve kadifemsi yapıdadır. Başlangıçta küçük ve hafif kabarık bir koloni görünümünde iken, zamanla çevreye doğru yayılarak orta kısmı kabarık ve yüzeyi ışınsal oluklu bir hale dönüşür. Birkaç hafta içinde koloni yüzeyi beyazımsı bir miçel ile kaplanır. Koloninin tabanı portakal renginden kahverengiye değişen tonlarda görülür ve çevresinde ince sarı bir sınır vardır.Üremeleri orta hızda olup yaklaşık 10 günde olgunlaşırlar.[79] Üre testi ise pozitifdir.[80]

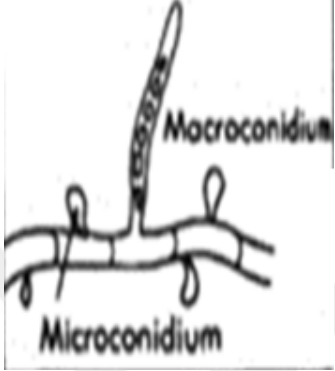




**Figure 8** *Epidermophyton floccosum*: On Sabouraud's dextrose agar, a granular, light yellow stained (olive green), velvet like thallus of the anthropophilic dermatophyte was seen. The isolate originated from skin scrapings of a 53-year-old patient with tinea pedis plantaris.

**Şekil 5. SDA'da *Epidermophyton floccosum* kolonileri[81]**



Tablo 1. Tırnağı Tutan Dermatofitlerin Genel Morfolojik Özelliklerinin Özeti  
[71]

| Cins   | Koloni   | Mikrokonidi   | Makrokonidi  |
|--|--|---|--|
| <p><b>Trichophyton</b></p>      | <p>Pamuğumsu örgüde koloniler oluşturur</p>      | <p>Mikrokonidyum genellikle bulunur. Yapısı tür için karakteristiktir. Yuvarlak armut veya lobut şeklindedir.</p> | <p>Genellikle hücre ince duvarlı olmakla beraber kalın duvarlı da olabilir. Hücre sayısı 1- 12 arasında değişir.</p>       |
| <p><b>Epidermophyton</b></p>  | <p>Kıvrımlı koloniler yapar.</p>                 | <p>Mikrokonidyum oluşturmaz.</p>  | <p>Makrokonidyumlar düz duvarlı lobut şeklindedir. İkili, üçlü kümeler yapabilir.</p>                                      |
| <p><b>Microsporum</b></p>     | <p>Gevşek, yün görünümünde, koloniler yapar.</p> | <p>Hifin kenarları boyunca teker teker dizilmiştir</p>  | <p>Makrokonidyumlar ayırt edici karakterdedir. Mekik formunda olup kalın, tüberküllü geniş hücre duvarlarına sahiptir.</p> |

### 2.5.2.Mayalar(Candidalar)

Maya hücreleri, yuvarlak, oval veya silindir biçiminde bir görünüme sahip olup tek hücrelidir ve gram pozitif olarak boyanırlar. Tomurcuklanma veya ortadan ikiye bölünme ile çoğalmaktadırlar. Olgunlaşan yapı ana hücreden koparak blastokonidium adı verilen ana hücrenin aynısı olan yavru hücreyi oluşturmaktadır. Bazen bölünen hücreler birbirinden ayrılmayarak zincir şeklinde yalancı hif (psödohif) ya da yalancı miçelyum (psödomiçelyum) olarak adlandırılan yapıları oluşturur. [1, 6, 82]

Mayalar arasındaki kandida türleri normalde insan deri ve mukoza florasında bulunan organizmalardır. Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında yüzeysel ve/veya derin, akut ve/veya kronik infeksiyonlara neden olurlar. Kandidaya bağlı tırnak infeksiyonları ellerde daha sık görülür. Nem tırnak kandidozunda önemli bir predispozan faktördür. [83]

Mayalar arasında en sık onikomikoz etkenleri *Candida albicans* (*C.albicans*) ve *Candida parapsilosis* (*C.parapsilosis*)'tir.[84, 85] *Candida guilliermondi* (*C.guilliermondi*) de tırnakları tutabilir[34, 86] *Trichosporon beigelii*, *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*), *Malassezia spp* ve *Candida famata* ise daha nadir izole edilen maya türleridir.[54, 87]

**Tablo 2.** *Candida* türlerinin önemli özellikleri, koloni morfolojisi ve mikroskopik morfolojisi [88]

| Türler                  | Koloni morfolojisi   | Mikroskopik morfolojisi   | Karakteristiği   | Pseudo-hif /gerçek hif | Klamidospor | Germ tüp |
|-------------------------|--|---|--|------------------------|-------------|----------|
| <i>C.albicans</i>       | Krem renginde veya tereyağı kıvamında S tipi düzgün koloni                           | Hiflerin etrafında küme yapmış blastokonidyumlar ve yalancı hiflerin üzerinde geniş duvarlı, kesif rekle veren klamidospor oluşturur. | Germ tüp ve klamidospor oluşturabilmesi                        | +                      | +           | +        |
| <i>C.glabrata</i>       | Krem renginde veya tereyağı kıvamında S tipi düzgün koloni                           | Küçük oval (2-3 x 4-5 µm) tek tomurcuklu, kapsülsüz mayalardır.   | Mikroskopik morfoloji  | -                      | -           | -        |
| <i>C.guilliermondii</i> | S biçiminde, yassı, düzgün, krem renginde koloni yaparlar.                           | Küçük maya hücreleri, az sayıda küçük yalancı hif, etrafında küçük küme yapmış blastokonidyumlar oluşturur.                           | Mikroskopik ve makroskopik morfoloji                           | +                      | -           | -        |
| <i>C.krusei</i>         | Krem renginde, yassı, kuru, donuk çevresinde miçelin çıktığı koloniler oluştururlar. | Yalancı hif ve etrafında uzun 'ağaca benzer' dizilim gösteren blastokonidyumlar oluştururlar.   | Mikroskopik ve makroskopik morfoloji, üreaz pozitifliği        | +                      | -           | -        |
| <i>C.parapsilosis</i>   | Krem renginde, bazen çevresinde dantele şeklinde koloni oluştururlar.                | yalancı hiflerin etrafında, tek tek bazen kümeler yapan blastokonidyumlar oluştururlar.   | Mikroskopik (dev hücrelerin görünümü) ve makroskopik morfoloji | +                      | -           | -        |
| <i>C.tropicalis</i>     | Krem renginde, yumuşak krem koloni yaparlar.   | Yalancı hiflerin etrafında, tek tek bazen kümeler yapan çiçek şeklinde blastokonidyumlar oluştururlar.                                | Mikroskopik ve makroskopik morfoloji                           | +                      | -*          | -        |

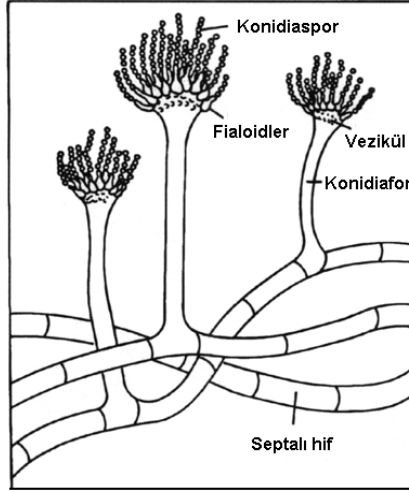
+: olumlu, -: olumsuz, \* : *C.tropicalis* nadir olarak klamidospora benzer yapılar oluşturabilir.

### 2.5.3.Küf Mantarları

Küf şeklindeki mantarların hücre duvarları birbirine paralel tübüler şeklindeki esas yapı birimi hif olarak adlandırılan çok hücreli filamentöz kolonilerdir. Hiflerin bir araya gelerek oluşturdukları topluluğa miçel adı verilir. Miçelin besiyerindeki görünümüne koloni denir. Bazı küflerde hifler enine septum adı verilen bölmelerle bölünmüştür. Septumlara sahip olan küfler septumlu (bölmeli), olmayanlar ise septumsuz (bölmesiz) hifli olarak adlandırılır. Septada tek veya çok sayıda “por” adı verilen delikler bulunur. Porlar sitoplazma akışını sağlar. Septasız hiflere, sitoplazmik sürekliliğin bulunması nedeniyle sönositik hif denir.[6, 11, 41]

Hifler fonksiyonlarına göre üçe ayrılır: Besiyerinin içinde veya üzerinde gelişen ve besinin emilimini sağlayan hiflere *vegetatif hif*, çoğunlukla üreme elemanlarını (eşeyli spor, eşeysiz konidya) taşıyan çoğalmada rol oynayan yapılara (reproduktif) *çoğalma hifi* ve besiyeri yüzeyinde gelişerek koloninin görünen kısmını oluşturan hiflere ise *aerial* (havasal) *hif* denir. Bu üç tip hif tek bir kolonide bulunmaktadır. Miçel dokusunun artmasıyla “kadifemsi”, “tüyümsü” küf kolonileri gelişmektedir. Raket, nodüler, taraksı, spiral, favus şamdani ve köksü (rizoid) yapıdaki hifler mantar türlerine göre değişiklik göstermektedir ve mikroskobik incelemede tanıya yardımcı olmaktadır. [6, 11, 41]

Küf mantarının parlak renkli ve tüyümsü yumuşak yapıda görülmelerinin nedeni aerial hifleri ve sporlardır. [6, 11]



Şekil 6. Bir küf mantarının yapısı [89]

Küf mantarları spor oluşturarak değişik hava hareketleriyle geniş alanlara yayılabilmektedir. [90] Havada bulunan bu mantar sporlarının sayısı mevsime, iklim koşullarına, coğrafik yerleşim bölgesine ve günün belli saatlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Sporların büyüklükleri, renkleri, şekilleri ve sayıları mantar türlerinin tanımlanması ve ayırımında kullanılmaktadır. [91]

Doğada serbest yaşayan mantarların havadaki sporları insanlar ve hayvanlar tarafından solunum yoluyla veya inokülasyon ile kolaylıkla alınarak infeksiyonlara yol açabilmektedirler. [11, 90, 92-94]

Sporları doğada yaygın olarak bulunan *Hyalohyphomycetes* türleri (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*), *Zygomycetes* türleri (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*), *Fusarium* türleri ve diğer (*Pseudallescheria*, *Alternaria*, *Cladosporium*) küfler en sık hastalık etkeni olan türlerdir.[92]

İnsan ve hayvanlarda mikoza yol açan mantarlar; vücuda girdiğinde konağın yüksek ısısından etkilenmeyen, doku içindeki azalmış oksidasyon-redüksiyon potansiyeli ve savunma mekanizmalarına rağmen hayatta kalan, buldukları yerlerdeki maddeleri parçalayacak enzimleri taşıyan mikroorganizmalardır. Mantarların patojenitesi ile ilgili temel mekanizması;dokudaki ısıya,diğer şartlara uyum ve konağın savunmasına karşı direnç gösterebilmesidir.[26]

Fırsatçı mantarların dokuya yerleşebilmeleri için vücut direncinin ve normal savunma mekanizmasının önemli derecede hasar görmüş olması gerekmektedir.[26]

Küf mantarları da dermatofitler gibi keratinde yaşayabilir fakat keratinazları bulunmamaktadır.[95] Ayrıca küf mantarları sadece hastaları değil, sağlıklı insanların tırnaklarını da etkilemektedir.[96]

Nondermatofitik onikomikozlara neden olan en önemli etkenler, *Scopulariopsis brevicalius*, *Fusarium spp*, *Acremonium spp*, *Alternaria spp*, *Aspergillus spp*, *Scybalidium spp*. ve *Onychocola canadensis'* dir.[22] *S.brevicalius* özellikle ayak başparmak tırnağını daha çok tutar.[34, 97]

### **2.5.3.1.En Sık Tırnak Enfeksiyona Neden Olan Küf Mantarları**

#### **2.5.3.1.1.Aspergillus spp.**

Çeşitli besiyerlerinde geniş bir ısı aralığında kolayca ve birkaç gün içinde üreyebilirler. Patojen olabilen türler 37°C'de üreyebilme özellikleri ile patojen olmayan türlerden ayrılır. Tür ayrımı, konidiafor uzunluğu, vezikül biçimi, tek veya çift sıralı fialoid (sterigma) oluşumu, fialoidlerin vezikülde kapladığı alana göre yapılmaktadır.[98]

*Aspergillus* cinsi mantarların, "Y" şeklinde dallanmalar gösteren, 3-4 µm enindeki bölmeli hifleri tipiktir. Dik ve bölmeli konidiaforların son kısmının yuvarlaklaşması sonucunda oluşan vezikül; kısmen fialoidler ile kaplanmıştır. Tek veya çift sıralı fialoidler üzerinde yuvarlak konidium zincirleri bulunur. Hücre duvarlarının kimyasal bileşimi; %40-60 glukan, %10-20 oranında kitin içerir ve diğer küflere benzer.

Toprakta, suda ve çürüyen bitkilerde, eşyada çok fazla sayıda bulunan *Aspergillus*'lar için hastane ortamları rezervuardır.[99, 100]

*A. fumigatus*'un hem iç ortam hem de dış ortam havasında spor

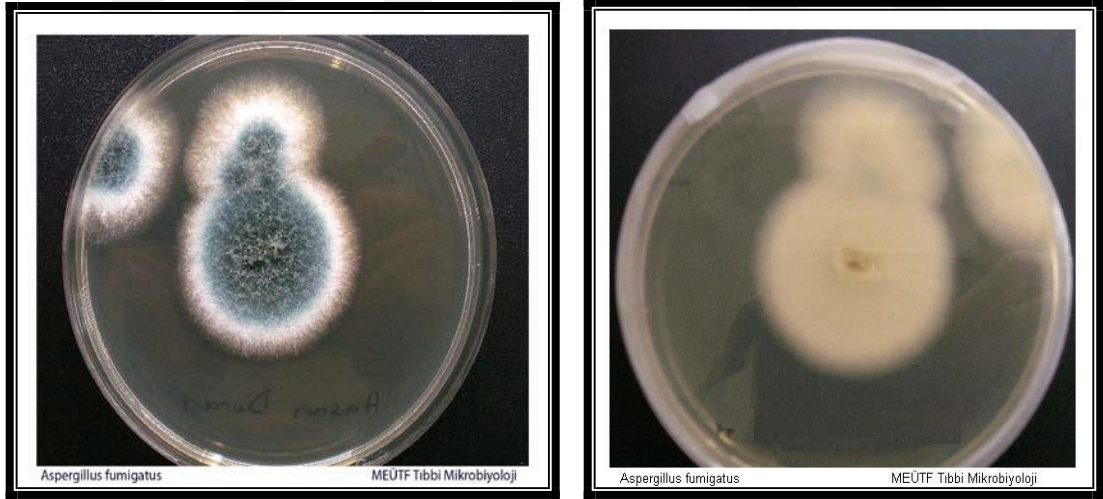
konsantrasyonu diğer türlerden oldukça yüksektir.[100]

*Aspergillus*'lar *Candida albicans*'tan sonra insanda fırsatçı mantar infeksiyonlarının ikinci en yaygın nedenidir.[101]

*Aspergillus*'ların klinik seyri ve şiddeti hastanın risk faktörleri ve immünolojik durumuna bağlıdır.[102, 103]

#### 2.5.3.1.1.1. *Aspergillus fumigatus*

*A. fumigatus* kolonileri; kadifemsi, pudramsı yapıda olup, ilk ürettiğinde beyaz renkli olan koloniler, eskidikçe koyu gri, yeşilimsi renge döner. Ters tarafı beyazdan ten rengine kadar değişebilir (Şekil 7). Kolonilerde bölmeli hifler, düzgün yüzeyli, renksiz, kısa konidiaforlar görülür. Fialoidler tek sıralı olup, vezikülün 2/3 üst yarısından başlamıştır ve konidiaforun eksenine paralel dizilim gösterirler. Konidiumlar genelde düzgündür (Şekil 8) [102, 104]



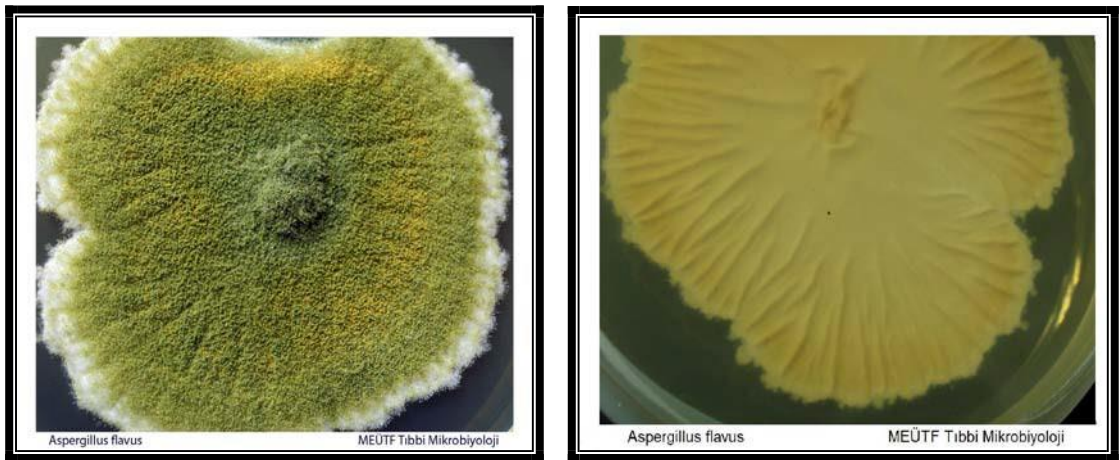
Şekil 7. *A. fumigatus*'un SDA'daki koloni görüntüsü [105]



Şekil 8. *A.fumigatus*'un mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış)  
[105]

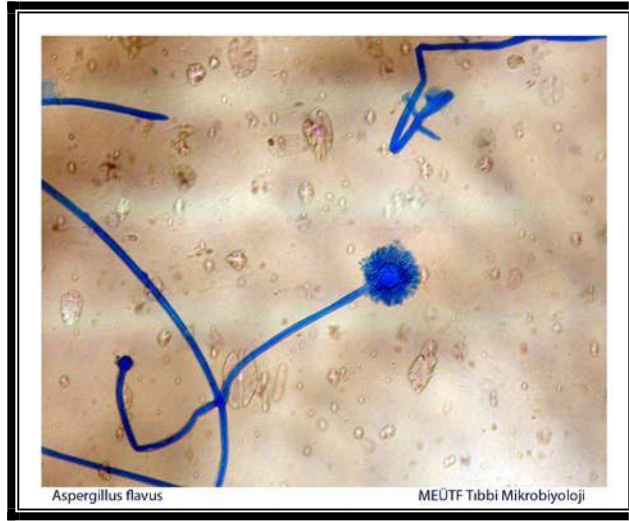
#### 2.5.3.1.1.2. *Aspergillus flavus*

Kolonileri kadifemsi olup sarıdan yeşile değişebilir. Koloninin ters tarafı sarıdan, kırmızı veya kahverengiye kadar değişebilir (Şekil 9). Konidiaforlarda değişik uzunlukta, pürtüklü, çukurlu, dikensi çıkıntılar vardır, fialoidleri tek veya çift sıralıdır, vezikülün her tarafını kaplar ve bütün yönlere doğru uzanır (Şekil 10) [102, 104]



Şekil 9. *A. flavus*'un SDA'daki koloni görüntüsü [105]

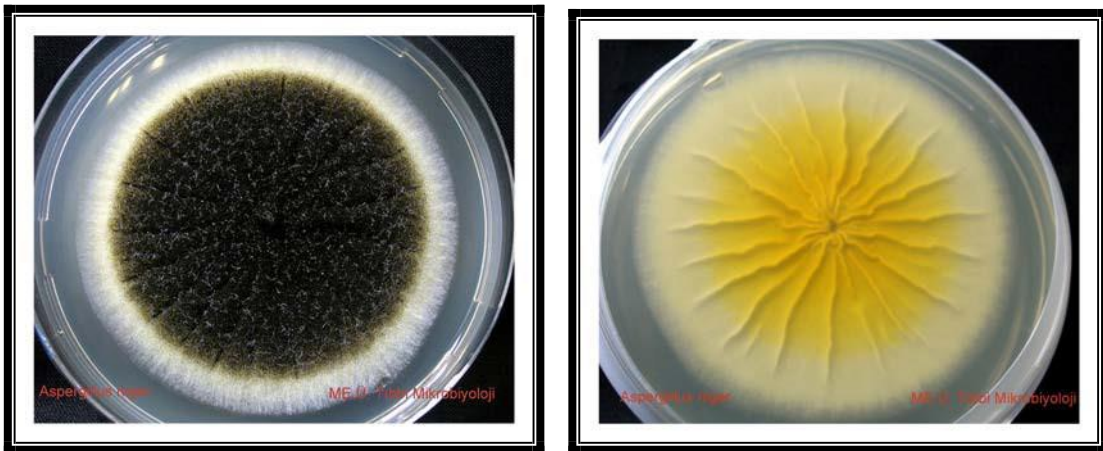




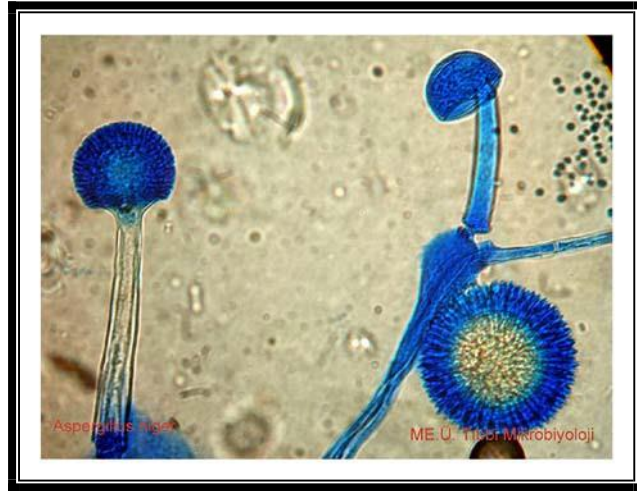
Şekil 10. *A. flavus*'un mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış)[105]

### 2.5.3.1.1.3. *Aspergillus niger*

Makroskopik görünüşleri çok tüylü, genç kolonileri başlangıçta beyaz veya yeşil renkte görülürken sonradan siyaha döner. Besiyerinin arka tarafından bakıldığında koloni sarı renkte görülür (Şekil 11). Konidiaforları uzun ve düzdür. Fialoidler çift sıralı, vezikülün tüm yüzeyini kaplar ve ışınsal bir dizilim gösterirler (Şekil 12)[102, 104]



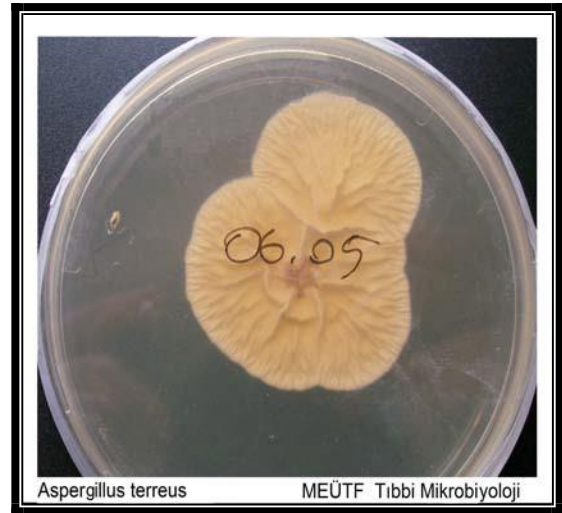
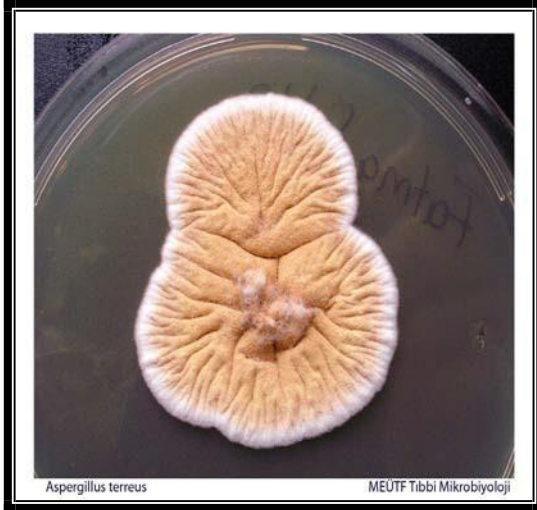
Şekil 11. *A. niger*'in SDA'daki koloni görüntüsü [105]



şekil 12 *A. niger*'in mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış) [105]

#### 2.5.3.1.1.4. *Aspergillus terreus*

Genellikle kadifemsi, tarçın kahverengisine benzer renkte koloniler oluşturmaktadır. Koloninin ters tarafı beyaz veya kahverengidir. (Şekil 13) Konidiaforları kısa ve düzdür. Fialoidler çift sıralı, agara batmış miçelyumda oluşan hyalin hücreler ard arda sıralanmıştır (Şekil 14) [102, 104]



şekil 13 *A. terreus*'un SDA'daki koloni görüntüsü [105]



Şekil 14. *A.terreus*'un mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış)[105]

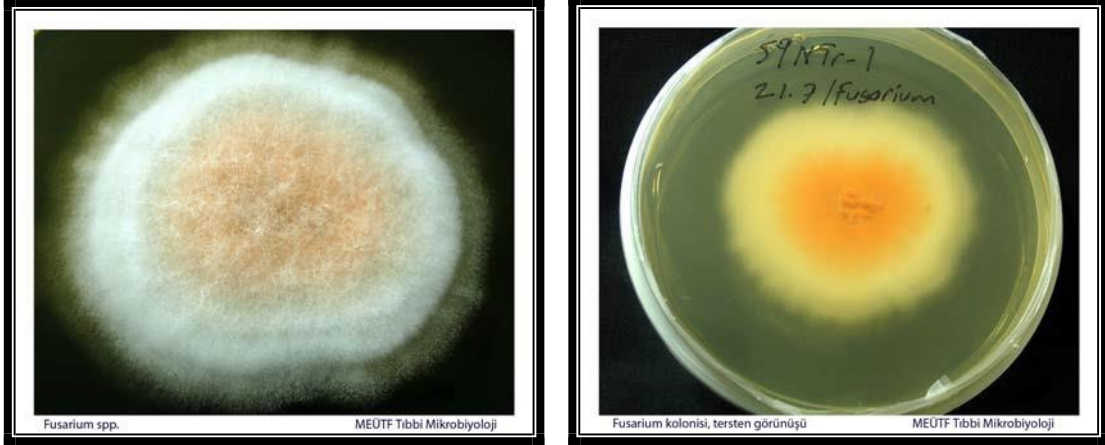
#### 2.5.3.1.2. *Fusarium* spp.

Hyalin hifomiçetes sınıfı içerisinde yer alan *Fusarium* türleri yaygın olup toprak saprofitleri ve iyi bilinen bir bitki patojenidir. [106, 107]

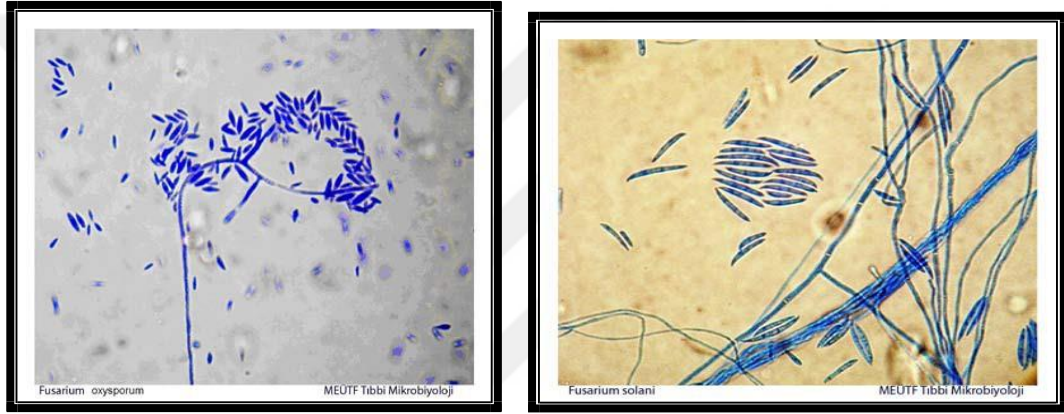
En fazla izole edilen türler *F. solani*, *F. oxysporum* ve *F. moniliforme*'dir. *Fusarium*'lar inhalasyon yoluyla veya deri bütünlüğü bozulmuş ise direkt temas ile de bulaş olabilmektedir.[99, 104, 106, 108-111]

*Fusarium* kolonileri 4-5 günde hızlı şekilde ürerken, ilk başta beyaz fakat merkezde pembe veya mor, çevre kısmında daha açık olan bir renge hızla değişir. Bazı türleri beyaz kalırken, bazıları ten rengi veya turuncuya dönüşür. Kolonilerin ters tarafı genellikle beyazdır.(Şekil 15). Hiflerinde septaları vardır, orak veya kano şeklinde makrokonidia (3-5 septalı) ve mikrokonidia (1-2 septalı) olmak üzere iki tip konidiaya sahiptir. Dallanmış veya dallanmamış konidiaforlara sahiptir (Şekil 16). Bazı türleri mikroskopik görüntüleri ile *Acremonium*'lara benzemektedir.[104]





Şekil 15. *Fusarium oxysporum*'un SDA'daki koloni görüntüsü [105]



Şekil 16 *F. oxysporum*, *F. solani* ve *F. equiseti*'nin mikroskobik görüntüleri (LFPM ile boyanmış)[105]

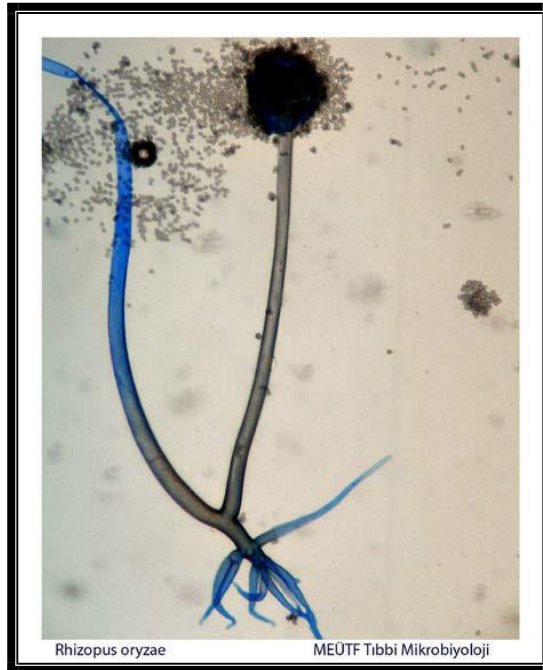
### 2.5.3.1.3. *Rhizopus* spp.

Toprakta, havada ve besinlerde yaygın olarak bulunan saprofit küf mantarlarıdır.[112].*Rhizopus oryzae* birçok ülkede rapor edilmiş en yaygın *Rhizopus* türüdür.[113]

*Rizopus* kolonisi sık örgülü, pamuğumsu görünümündedir. Tüm besiyeri yüzeyini kaplayan beyaz renkli koloni bir süre sonra gri veya sarı renge dönüşür. Koloni tabanı beyazdır (Şekil 17) Bölmesiz geniş hifleri bulunur. Sporangiyum yuvarlak ve koyu renkli olup çok sayıda spor içerirler (Şekil 18) [112]



Şekil 17. *Rhizopus oryzae*'nin SDA'daki koloni görüntüsü [105]



Şekil 18. *Rhizopus oryzae*'nin mikroskopik görüntüsü (LFCB ile boyanmış) [105]

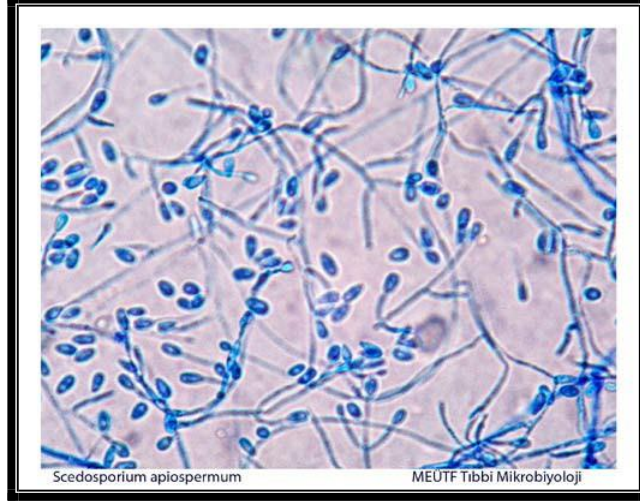
#### 2.5.3.1.4.Scodosporium spp.

Toprak, gübre, durgun su ve çürüyen bitkilerde bulunur.İnsanlarda en sık eller ve ayaklarda kolonize olur.[4, 104, 111, 114, 115].En yaygın türü *Scodosporium apiospermum*'dur.[108, 115, 116]

Yaklaşık yedi günde kolonileri ürer. Seksüel dönemi olan *Pseudallescheria boydii* sikloheksimid tarafından inhibe olurken *S. apiospermum* inhibe olmaz. Yüze yayılan önce beyaz sonradan gri veya kahverengiye dönen pamuksu aeral miçelyumlara sahiptir. Kolonilerin ters tarafı önce beyazken sonradan gri veya siyaha döner (Şekil 19). Septalı hiflere sahip olup kısa ve uzun konidiaforlardan çıkan konidialar tekli veya küçük gruplar halinde olabilir. Konidialar tek hücreli, oval, uca doğru genişler ve yaşlandıkça koyu renk alır (Şekil 20)[104]



Şekil 19. *Scodosporium apiospermum*'un SDA'daki koloni görüntüsü [105]

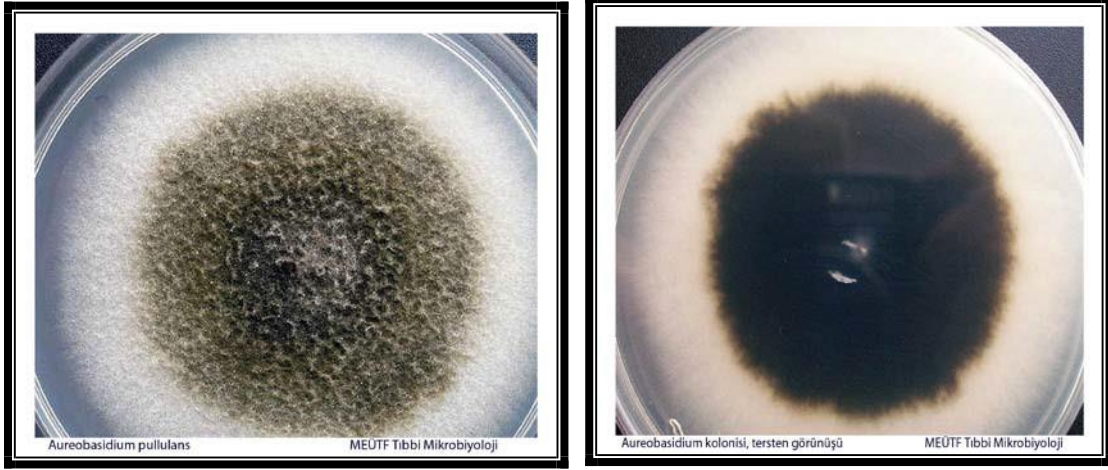


**Şekil 20.** *Scedosporium apiospermum*'un mikroskopik görüntüsü (LFBM ile boyanmış)[105]

#### **2.5.3.1.5. *Aureobasidium* spp.**

Kolonileri iki üç günde hızlı ürer. Fakat pigment üretimi ve karakteristik morfolojisi için daha uzun süre gereklidir. Kolonileri ilk başta beyaz, açık pembe veya ıslak krem renginde görülebilir. Artrokonidia geliştiği zaman kahverengi veya siyah alanlar gelişir ve parlak. Koloni kenarları beyazdan kahverengiye dönüşür. Koloninin ters tarafı olgunlaştığı zaman koyu bir renk alır (Şekil 21). Mikroskopik olarak genç koloniler tek hücrelidir ve maya hücresi gibi tomurcuklanır. İki tip hif gelişir; birincisi hyalin, narin ve ince duvarlı, belirli fertil noktalarda duvardan doğrudan blastokonidia üretirken ikincisi; kalın duvarlı, koyu, artrokonidia olan sık septalı segmentlerden oluşur (Şekil 22). Erken maya benzeri formları *Candida*'lara benzerdir.[104]





Şekil 21. *Aureobasidium pullulans*'ın SDA'daki koloni görüntüsü [105]

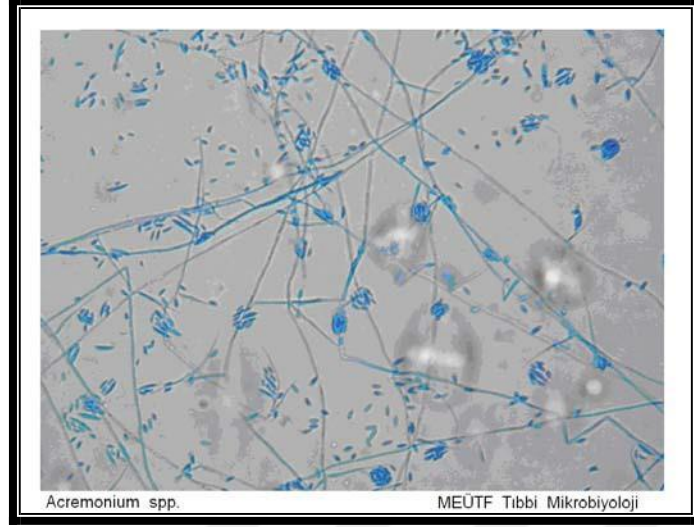


Şekil 22. *Aureobasidium pullulans*'ın mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış)[105]

#### 2.5.3.1.6. *Acremonium* spp.

Kolonileri beş-yedi günde ürerken, ilk başta yoğun ve tüysüz, sonra pudramsı, veya pamuksu olabilir. Beyaz, sarımsı, açık gri veya açık gül renginde görülebilir. Ters tarafı renksiz veya pembemsi olabilir. Mikroskopik morfolojisi; oldukça kırılgandır. Hifleri septalı, fialoidler dikleşmiş, dallanmamış ve incelmıştır (Şekil 23) .[104, 111]





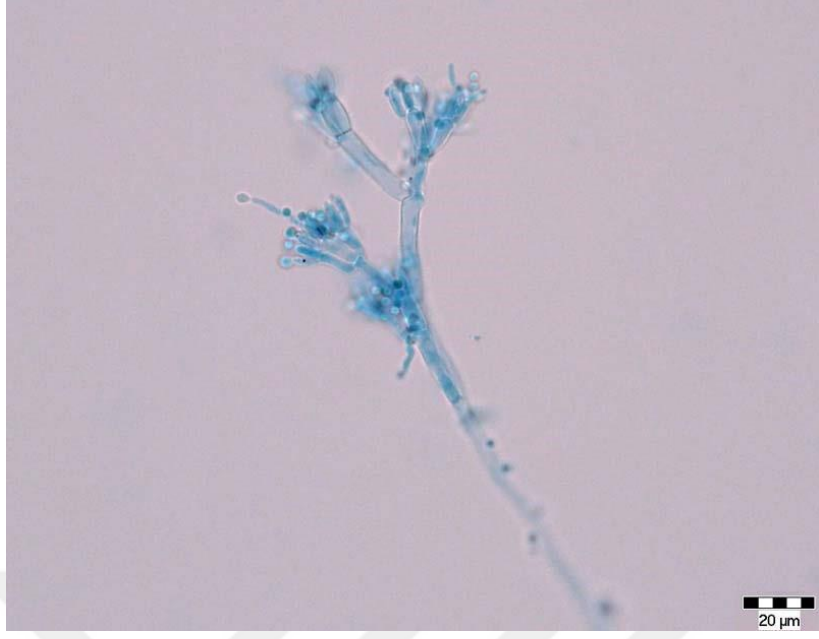
Şekil 23. *Acremonium* spp.'nin mikroskopik görüntüsü (LFPM ile boyanmış)[105]

#### 2.5.3.1.7. *Penicillium* spp.

İç ve dış ortam havasında yaygın olarak bulunan, bazı türleri toksin üretebilen, laboratuarda kontaminasyona en sık neden olan küf mantarıdır. Bu nedenle *Penicillium* türlerinin izole edildiği bütün kültürler, mümkünse tekrar edilmelidir. [117, 118]

Besiyerlerinde hızlı ürer, önce beyaz, sonra yeşil-mavi, tozumsu koloniler oluşturur. [117, 118] Koloniden yapılan taze preparatlarda; septalı, hyalen hifler, konidyoforlar, ve konidyafordan dallanan şişe biçiminde fiyalitler bulunur.[119](Şekil 24).

İnsan ve hayvanda primer patojen olarak en iyi bilinen tür *P. marneffe*'dir. *Penicillium marneffe* ısıya bağlı dimorfik bir türdür. Sabouraud dekstroza-agar (SDA)'da 25<sup>0</sup> C'de küf formunda ürer. Bu türün, kırmızı pigmenti besiyeri içinde yayılır. Maya formu ise, 37<sup>0</sup> C'de, yani dokuda serbest veya makrofaj içinde bulunur. Uygun ısıda inkübe edilen, koyun kanlı agarda, glikoz veya maltoz içeren besiyerinde maya benzeri yuvarlak beyaz koloniler oluşturur.[117, 120]. Diğer *Penicillium* türleri dimorfik değildir.[121]



Şekil 24. *Penicillium piceum* lam kültürünün mikroskopik görüntüsü [119]

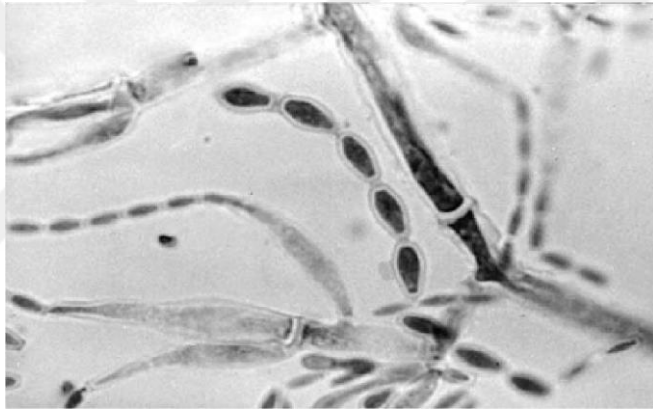


Şekil 25. *Penicillium* kolonisi (SDA) [119]

### 2.5.3.1.8. *Paecilomyces spp.*

Hyalen küflerden, konidya zinciri oluşturan ve *Penicillium* cinsi ile benzerlik gösteren diğer bir cins *Paecilomyces*'tir. Toprakta ve sebzeler üzerinde bulunan, hava kontaminantı, saprofit bir küf mantarıdır.[121, 122]

İnsan hastalıklarından en çok *Paecilomyces variotii* ve *P. lilacinus* türleri sorumludur. Fiyalit (yüzeylerindeki lobut şeklindeki oluşumlar) yapıları *Penicillium* türlerinden ayırımını sağlar. Konidyumları kısmen ovaldir (Şekil 26). *Paecilomyces* türleri sikloheksimitsiz SDA'da çabuk ürerler.[121, 122]



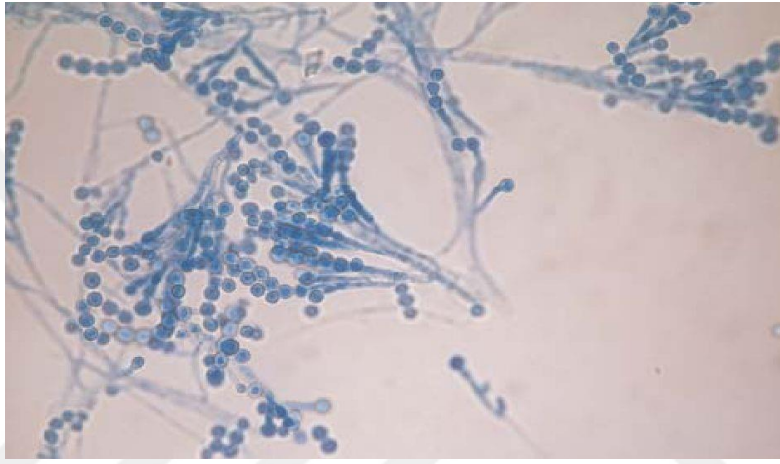
Şekil 26. *Paecilomyces variotii* lam kültürünün mikroskopik görüntüsü[119]



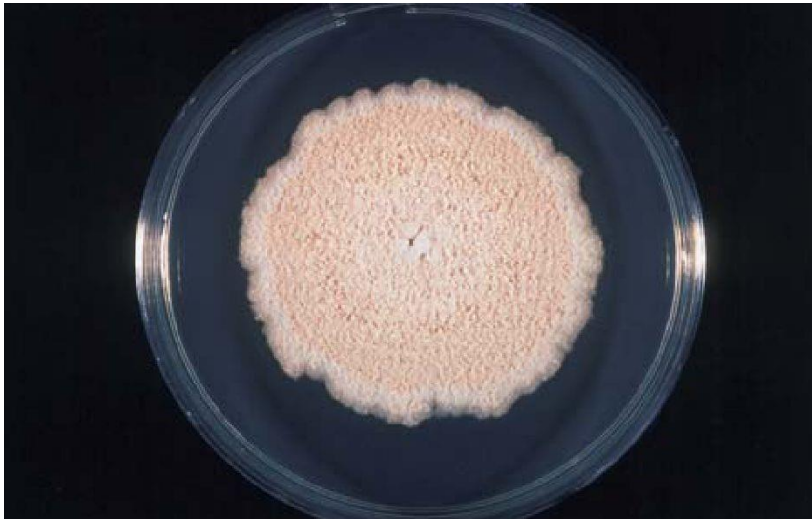
Şekil 27. *Paecilomyces variotii* kolonisi (SDA)[119]

### 2.5.3.1.9.Scopulariopsis spp.

Doğal olarak toprakta bulunan bu kf mantarı da hyalen hifler ve konidiyum zincirleri oluşturmaktadır. Konidiyumları daha büyük ve yuvarlaktır. *Scopulariopsis brevicaulis* ve *S. candida* olmak üzere iki tür en sık olarak havadan izole edilmektedir. *Scopulariopsis brevicaulis* konidiyumları dikenli, diğerinin ise düzdür. Besiyerlerinde abuk ürerler.[121-124]



şekil 28.Scopulariopsis brevicaulis lam kültürünün mikroskopik görüntüsü [119]



şekil 29.Scopulariopsis kolonisi (SDA) [119]

## 2.6.TIRNAK MANTARINI PRESİPİTE EDEN FAKTÖRLER

İnsan vücudunda mantar enfeksiyonlarına karşı çok yüksek bir doğal direnç vardır.Fakat bazı özel durumlarda mantar enfeksiyonunu alma kabiliyeti artar.Bu özel durumlar:[125]

**1-İmmun Yetmezlik:** İmmun sistemi baskılayan hastalıklar( AIDS gibi) [35, 36, 126, 127],kemoterapi, yoğun sitotoksik, steroid ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, radyasyon, ciddi yanıklar, narkotik bağımlılığı, tedavi amaçlı kullanılan yeni protezlerin ve parenteral beslenmenin geniş çapta uygulanması, invazif girişimler vb. vücut direncini azaltan koşullarda hastalık riski artar. [125]

**2-Genetik Yatkınlık:** Genetik hatalara bağlı olarak lökosit fonksiyonunda bozuklukları olan, değişik lenfomatöz hastalık şekilleri taşıyanlarda , ayrıca T lenfositlerinde bozukluğu olan hastalarda risk daha fazladır.[128]

**3- Hastalıklar:** Periferik nöropati, periferik dolaşım bozukluğu(kronik venöz yetmezlik ,periferik arter hastalığı), ayak deformiteleri, posttravmatik durumlar (bacak fraktürleri) veya innervasyon bozukluğu (örn.brakial pleksus yaralanması,omurilik travması) onikomikoz için risk faktörüdür.[35, 36, 126, 127]

Diyabetlilerde lokal veya sistemik enfeksiyonlar normal popülasyona göre daha sık ve daha şiddetli seyreder. Bu durumun mevcut hipergliseminin ve insülin eksikliğinin neden olduğu hücresel immünite bozukluğu ve fagosit fonksiyon bozukluklarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Böylece polimorfonükleer lökosit fonksiyonları deprese olmakta; kemotaksi, aderans, fagositoz ve hücre içi öldürme etkilenmektedir.[129, 130] Sonuç olarak hiperglisemi ve insülin eksikliği, hücresel immünite bozukluğu ile kandida ve diğer mantar türlerinin; polimorfonükleer lökosit fonksiyon bozukluğu ile bakterilerin kolonizasyonu ve üremesine zemin hazırlamaktadır.[131]

Atopik egzemalılarda ve iktiyozislerde keratinizasyon fazla olduğu için

mantar enfeksiyonları için artmış risk altındadır.[81]

Psoriasisli hastaların da normal populasyonla kıyaslandığında onikomikoz açısından yüksek prevalansa sahiptir.[54] Psoriatik veya travmatize tırnaktaki gibi halihazırda değişikliğe uğramış tırnaklarda onikomikoz kolay ortaya çıkar.[78]

**4-Kişisel, Mesleki ve Çevresel Faktörler:** Kişisel,mesleki ve çevresel faktörler birbiri ile iç içe girmiştir.Çoğu zaman bir kişisel faktör aynı zamanda çevresel faktör içerisinde yer alabilir.

Hastalık çocukluk döneminden sonra görülür; genellikle genç erişkinlerde veya ergenlik çağında olanlarda siktir. 40-60 yaş arasındaki insanlar %15-20 oranında onikomikoza yakalanırlar.[76, 132] Erkekler daha sık infekte olurlar; bu durumun nedeni erkeklerin yatılı okul, kışla, spor salonları gibi toplu yaşanan yerlerde bulunmaları ve yaz aylarında kadınlara göre daha kapalı ayakkabı giymeleridir.[66] Dermatofitlere bağlı tırnak enfeksiyonları erkeklerde daha sık görülmesine rağmen kadınlarda da sıklığı giderek artmaktadır, bunun sebebi giyilen dar uçlu ayakkabılar ve pedikür öyküsü olabilir.[71, 133]

Yaşlı kimselerde de seniliteye bağlı olarak tırnaklar çoğu kez etkilenmiştir. Yaşlı hastalarda küflerin neden olduğu onikomikozların, dermatofitik onikomikozlara nazaran 2 kez daha sık ortaya çıkması yaşla ilgili tırnak değişiklikleri ve tırnağın yavaş uzaması nedeniyle küflerin tırnağa girmesinin kolaylaşması ile ilgili olabilir.[34, 133]

Dar ayakkabı, tekrarlayan travma,maserasyon ve kapalı ortam gibi çevresel faktörler riski artırır.Kentlerde özellikle sporcu, işçi, mahkum, öğrenci ve ev kadınlarında daha sık görülmektedir.[35, 36, 126, 127] Toplu işyeri, ortak kullanılan takunya, terlik gibi giysiler ile lastikten yapılan giysiler ve naylon çoraplar hastalığa zemin hazırlar.[134] İnfeksiyon, infekte yerlere çıplak ayakla temas ile bulaşır; ortak kullanılan duşluk, banyo, hamam, sauna, yüzme havuzu, otel odası, hatta ev odası tabanlarından infekte epitel döküntülerine basma sonucu bulaşma olur.[66]

Deterjan, kozmetikler, pedikür, manikür, yanlış ilaç kullanımı, ailede

başka onikomikozlu kişilerin varlığı, obezite, kötü ekonomik koşullar, gebelik durumu gibi faktörler onikomikozların görülme sıklığındaki artışın nedenleridir. [34]

Ilıman iklimlerde dermatofitler, tropikal iklimlerde ve subtropikal bölgelerde ise maya infeksiyonları ve diğer nondermatofit mantarlar önemli rol oynamaktadır.[135] Özellikle ılıman iklimlerde, nemli ve sıcak bölgelerde Trichophyton rubrum (T.rubrum), Trichophyton mentagrophytes (T.mentagrophytes) ve Epidermophyton floccosum (E.floccosum) en sık rastlanan etkenlerdir. [33, 34, 136]

Doğum kontrol hapları, şiddetli infeksiyon hastalıkları, kronik alkolizm, uyuşturucu kullanımı gibi immunsupresyona yol açan durumlarda Candida riski artar.[137]

**5-Eşlik Eden Tinea Pedis ve diğer Tinea Enfeksiyonları:** Ayak tırnağı onikomikozu ,genellikle tinea pedisten sonra görülür;el tırnak tutulumu ,tinea manum,tinea corporis veya tinea capitis ile ilişkilidir.Birinci ve beşinci ayak parmağı tırnaklarının enfeksiyonu ,muhtemelen bu tırnakların ayakkabılar ile hasarına sekonderdir.[78]

Özet olarak bir mikozun; konağın direncine ve alınan mantar sayısına bağlı olarak geliştiği söylenebilir.[99]

## **2.7.KLİNİK ÖZELLİKLER**

Patojen ajanın tırnağı penetre etme şekline göre klinik sınıflandırma yapılır.

Beş majör klinik tip vardır.[36, 37]

### **2.7.1.Distal- Lateral Subungal Onikomikoz (DLSO)**

En sık karşılaşılan klinik formdur .[138] Olay serbest veya lateral kenarda stratum korneum istilası ile başlar ve infeksiyon daha sonra tırnak yatağına ilerler. Hastalığın erken dönemlerinde tırnak plağı normal görünümde



iken zaman içerisinde tırnak yatağı ve hiponişyum giderek kalınlaşır ve subungual keratoza yol açan akut ve subakut bir dermatit görülür. Bu korneal kalınlaşma tırnak plağı serbest ucunun kalkmasına ve normal tırnak ile tırnak yatağı birleşme yerinin ayrılmasına yol açar, klinikte bu durum onikoliz şeklinde ortaya çıkar.[138, 139]

Bu durum sekonder infeksiyon için zemin hazırlar. İnfeksiyon ilerledikçe onikolizis artar, kir ve bakteriyel bulaşmaya sekonder olarak tırnak rengi daha da bozulur. Tırnak plağı dorsal saydamlığını kaybeder, sert özelliği de kaybolarak kolayca ufalanan, hamurumsu veya peynirimsi bir karakter alır.[138] Daha çok ayak tırnakları tutulur ve etken sıklıkla T.rubrum'dur.[20].

Hastalık sıklıkla ayak tabanındaki dermatofit infeksiyonu ile başlar. Yapılan bir çalışmada T.rubruma bağlı distal subungual onikomikozlu hastaların hepsinin tabanlarında da hastalık olduğu saptanmış ve bu durumun kalıtsal özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Elde edilen verilere dayanılarak T.rubrum infeksiyonuna otozomal dominant bir yatkınlık tanımlanmıştır.[140]



**Resim 1.DLSO'u olan olgumuz**



### 2.7.2.Proksimal Subungal Onikomikoz (PSO)

Genel popülasyonda nadirdir. En az gözlenen tiptir. Organizma, proksimal tırnak kıvrımının ventral yüzünden girer.[34]

Genellikle lunulada beyaz bir leke şeklinde başlar.[34].Bu klinik tipin ilk belirtisi genellikle tırnak plağının proksimal bölümünde oluşan beyazımsı kahverengi bir alandır. Bu alan zamanla genişler ve tüm tırnağı etkileyebilir.[33, 34, 141] Paronişi olmaksızın, en sık T.rubrum'un etken olduğu onikomikoz tipidir.[36, 142]



Resim 2.PSO'u bulunan olgu[143]

### 2.7.3.Yüzeyel Beyaz Onikomikoz (YBO)

Tüm onikomikozların yaklaşık olarak %10' unu oluşturur. Enfeksiyon tırnak plağının yüzeyel tabakasından başlar, progresif olarak derin tabakaları invaze eder ve renk değişikliği sarı-kahverengi değil beyazdır.

Başlangıçta tırnak plağının dış yüzünde beyaz adalar görülür. Bunlar zamanla birleşerek lökonişiye neden olur. Genellikle ayak tırnaklarını etkiler.[20]

Çoğunlukla dermatofitlerle meydana gelir, en sık *T.mentagrophytes* sorumludur ve direkt olarak tırnak plağını infekte eder .DLSO' dan farklı olarak onikoliz ve *Tinea pedis* (*T.pedis*) genellikle görülmez. Non dermatofit mantarlardan en sık ; *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.*, ve *Acremonium spp.* süperfisial tırnak plağını invaze eder.HIV pozitif kişilerin yaklaşık %30' unda YBO görülebilir. En sık etken *T.rubrum*' dur. Çocuklardaki YBO' da da *T.rubrum* en sık görülen etkidir. [144, 145]



Resim 3.YBO' u bulunan olgumuz

#### **2.7.4.Total Distrofik Onikomikoz (TDO)**

Tüm onikomikoz tipleri, tırnak plağının neredeyse tamamen harap olduğu total tırnak distrofisine ilerleyebilir.[142] TDO, en son evre onikomikozdur ve tırnak matriksi artık etkilenmiştir.[145]. En sık ayak başparmağında görülen total distrofik onikomikoz, antifungal tedaviye dirençlidir.[36, 146] En sık Kandidalar ve dermatofitlerden ise *T.rubrum* izole edilir.[84]



Resim 4.TDO'u bulunan olgumuz

### 2.7.5.Kandidal Onikomikozis (KO)

Nadir görülür ve özellikle mesleki nedenlerden dolayı elleri sürekli suya temas edenlerde (çamaşırcı, bulaşıkçı ve aşçılarda) görülür.[28, 147, 148]

İnfeksiyon genellikle lateral tırnak kıvrımından başlar. Çevre doku eritemli, ödemli, hassas olabilir. Tırnaklar mat ve ufalanmayan türdendir. Çoğunlukla tırnak plağında longitudinal beyaz çizgiler görülür. Tırnak ya sarı-kahverengi veya sekonder infeksiyon varlığına göre değişik renkler alabilir.[149] KO' un en karakteristik bulgusu, tırnak yatağının tutulmadığını gösteren, subungal hiperkeratozun olmayışıdır.[147]

Daha çok el tırnaklarında ve özellikle orta parmakta görülür.[28] Diyabetli olgularda tırnak ve çevresinin kandida infeksiyonu daha sık görülmektedir.[139] En sık *C.albicans* ve bazen *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*, *C.tropicalis* ve *Candida stellatoidea* gibi kandida türleri izole edilebilir [34, 149]



Resim 5.Paronişyalı KO'lu bir olgu

### ONİKOMİKOZ ŞİDDET SKORU

| Tutulan tırnak yüzdesi (%) | PUAN | Tırnağın distal kenardan uzaklığı | PUAN | Dermatofitom varlığı veya subungual hiperkeratoz >2 mm | PUAN |
|----------------------------|------|-----------------------------------|------|--|------|
| 0                          | 0    | 1/4 den küçük                     | 1    | HAYIR  | 0    |
| 1-10                       | 1    | 1/4-1/2                           | 2    | EVET   | 10   |
| 11-25                      | 2    | 1/2-3/4                           | 3    |  |      |
| 26-50                      | 3    | >3/4                              | 4    |  |      |
| 51-75                      | 4    | Matriks tutulumu                  | 5    |  |      |
| 76-100                     | 5    |                                   |      |  |      |

Tablo 3.Onikomikoz Şiddet Skoru Tablosu

Skor hesaplandıktan sonra '0' skor sağlıklı tırnak,1-5 skor ılımlı onikomikoz, 6-15 skor orta dereceli onikomikoz,16-35 skor ise şiddetli onikomikozu belirtir.[150]

## 2.8.TIRNAK MANTARINA EŞLİK EDEN TABLOLAR

### 2.8.1.TIRNAK BATMASI

Tırnak Batması (onikokriptosis, unguis inkarnatus); tırnak kenarındaki cildin eritem, ödem ve ağrı ile karakterize inflamasyondur.

Tırnak batması genellikle genç erişkinlerde ve ayak başparmağında görülen, dermatoloji polikliniklerinde sık rastlanılan önemli bir sağlık problemidir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Tırnak batmasına en sık 10-30 yaşları arasında rastlanır. [151-154] Tırnak batmasına neden olan ve kolaylaştıran faktörlerin bir araya gelmesiyle tırnak lateral kenarı, lateral kıvrıma doğru itilir.[155]

Onikomikozis ve onikomikozis tedavisi tırnak batması gelişimini kolaylaştıran risk faktörlerindedir. Onikomikozisin hastalarda sadece tedavi ilişkili değil, tırnak anatomik yapısını bozarak da tırnak batmasına eğilim yarattığı düşünülmektedir.[156-158]

Tırnak batması için bazı risk faktörleri şunlardır;

- Hiperhidrozis
- Dar ve sivri uçlu ayakkabılar giyilmesi
- Kilo alımı
- Gebelik
- Egzersiz
- Heredite
- Kronik pedikür öyküsü, yanlış tırnak kesimi
- Geçirilmiş tırnak çekimi veya operasyonlarıdır.[159]

### 2.8.1.1 Evreleme

Heifitz ve Mogensen tırnak batmasını üç evreye ayırmıştır.[160, 161]

**Evre I:** Basınçla ağrı vardır. Tırnak kıvrımında hafif eritem ve ödem gelişir.



Resim 6.Evre I tırnak batması (226)

**Evre II:** Ağrı, artmış ödem, seropürülan akıntı görülebilir.



Resim 7.Evre II tırnak batması (226)

**Evre III:** Kronik enflamasyon, granülasyon ve tırnak kenarında belirgin hipertrofi izlenir.



Resim 8.Evre III tırnak batması (226)

### 2.8.1.2 Etiyolojiye Yönelik Sınıflandırma

American Society for Dermatologic Surgery 2014'de Tırnak batmasının etyolojisine göre 3 tip vardır;[159]

#### 1-JUVENİL TİP:

Erken yaş başlangıçlı, hiperhidrozis veya hipertrofik lateral tırnak kıvrımı ya da hamilelik/obesite ile uyarılmış hiperhidrozu olanlarda görülür.



Resim 9. Juvenil tip tırnak batması olan olgumuz

#### 2-TRAVMATİK TİP:

Travma, yanlış kesim uygulanan hastalarda görülür. Tırnak kalınlığı normal, kövü normaldir.



**Resim 10.Travmatik tip tırnak batması olgumuz**

### **3-DİSTROFIK TİP:**

Kronik, ya da ailesel kalın tırnaklar, içe dönük körvü olup, tırnakta şekil bozukluğunun eşlik ettiği tiptir.Kerpeten tip tırnaklar bu gruba girmektedir. Özellikle kalınlaşmayla beraber giden bu tipte mantarın rolü olduğu düşünülmektedir.



**Resim 11.Distrofik tip tırnak batması olan olgumuz**



## 2.9.TANI TÖNTEMLERİ

### 2.9.1.Direkt Mikroskobi (= Potasyum Hidroksit (KOH) ile Yapılan Nativ Preparat)

Direkt mikroskobik incelemenin duyarlılığı düşük olmakla beraber, hızlı ve ucuz olması en büyük avantajdır.Yarım saatten kısa bir sürede sonuçlanması mümkündür ve bazı bulgular tanıyı sağlayabilmektedir.[162]

Örnek bir lama konur ve üzerine %15- 25' lik KOH eriyiğinden bir damla damlatılıp lamel ile kapatılır.Bu yöntemlerde KOH keratini erittiği için sellüloz yapısındaki mantarın hif ve sporları açığa çıkmaktadır.[34, 163] Dermotofitlerde düzgün hifa gözlenirken,küf mantarlarında düzensiz hifa gözlenmektedir.[145]

Sensitivitesi %48'tir ,kültürle bu oran %74 lere çıkmaktadır.[164] Yalancı negatiflik %5- 15 oranında görülebilir.[35, 142]

Tablo 4.Mantar İnfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri [165]

| Tanı Metodu                                | Avantaj ve Dezavantajları   |
|--|---|
| <b>Potasyum hidroksit (KOH) mikroskopi</b> | Hifaların görünmesinde yardımcıdır, dermatofit infeksiyonu tanısını doğrular.<br>Hızlı ve ucuz<br>Duyarlılığı düşüktür.(%48)  |
| <b>Mantar kültürü</b>                      | Uzun süreli oral tedavi planlanan onikomikozun tanısında ve mantarın tanımlanması istenen durumlarda kullanılır.<br>Yavaş ve biraz pahalıdır.<br>Genellikle 7–14 günde sonuçlanır.              |
| <b>Tırnak biyopsisi</b>                    | Distrofik tırnak değişikliği olan ancak KOH testi negatif hastalarda, önceki tedaviye yanıt vermeyen infeksiyonlarda, tanı sorunu olan hastalarda uygulanır.<br>Günümüzde kullanımı azalmıştır. |
| <b>Güncel yaklaşımlar</b>                  | PCR,MALDI TOF, İmmünohistokimyasal testler, Flow sitometri,DNA dizilim analizi  |

### 2.9.2 Kültür

Doğrudan mikroskopik inceleme ile her zaman etkeni görmek mümkün olmamaktadır.Bu yüzden etken mantarın cins ve türü ancak kültür ile saptanabilir.[166]

Genellikle *Sabouraud*'un glikozlu agarı (SGA) besiyeri en çok tercih edilendir. SDA içindeki karbonhidrat nedeniyle besiyerinin pH'sı 6.8-7 civarındadır Ancak bu koşullarda bakteri üremeleri de olacağından, çeşitli antimikrobiklerin besiyerlerine eklenmesi gerekir. Otoklava da girebilmesi nedeniyle en fazla kullanılan antimikrobik ajanlar kloramfenikol (< 16 µg/mL) ve

gentamisindir (5-100 µg/mL). SDA (%2)'ya kloramfenikolden başka sikloheksimid (0.5 µg/mL) de eklenebilir. Sikloheksimid saprofitik küf mantarlarını inhibe eden protein sentez inhibitörü olan bir maddedir. [167] Sikloheksimidin eklenmesi, son zamanlarda onikomikoz etkenleri arasında sık sık sözü edilmeye başlayan küf veya maya mantarlarının da üremesini engelleyebilecektir.[34] Bu nedenle tırnak örnekleri ayrıca sikloheksimid içermeyen besiyerlerine de ekilmelidir; dermatofit dışı bazı onikomikoz etkenleri, örneğin *Scytalidium* sikloheksimide duyarlıdır.[168]Ayrıca *C. neoformans*, bazı *Candida* türleri, birçok *Zygomycetes* türü, *A. fumigatus*, *Trichosporon beigeli*, *Pseudallescheria boydii*,*Fusarium* gibi hastalık oluşturan mantarları da sikloheksimidin inhibe ettiği unutulmamalıdır.[80]

Materyal besiyerine ekildikten sonra 28- 30 derecede veya oda ısısında inkübe edilir. Sık karşılaştığımız maya mantarları ve *Aspergillus* türleri genellikle 48-96 saat içinde ürerken, dermatofitlerin üremesi 1- 3 haftayı almaktadır.[169] Kültürler 4-8 hafta tutulup haftada bir veya iki kez kontrol edilir. *Trichophyton verrucosum*, başka dermatofitlerden farklı olarak, 37° C'de daha iyi ürer.[168]

### **2.9.3.Histopatoloji**

Klinik açıdan histopatolojik inceleme infekte bir tırnakta mantarın bulunup bulunmadığı sorusunu yanıtlamada yardımcı olmaktadır.[34]

Histopatolojik inceleme için materyal tırnak biyopsisi, tırnağın sökülmesi veya distal kenardan kesmek suretiyle alınan tırnak plağı parçalarında yapılmaktadır.[170]

Mikroskopik incelemede periyodik asit schiff (PAS) boyası onikomikozun ortaya çıkarılmasında tamamlayıcı bir yöntem olarak diğer yöntemlerle tespit edilemeyen ve onikomikozdan kuvvetle şüphe edilen olgularda tercih edilen en iyi yöntemlerden biridir. Bu yöntemle kırmızı ile morumsu kırmızının değişik tonlarında boyanan mantar elemanları, ışık yeşili ile soluk renkte boyanan tırnak lamelleri arasında kolayca belirgin bir şekilde görülürler.[34]

#### **2.9.4.Diğer Tanı Yöntemleri:**

Mantar infeksiyonu etkenlerinin tanımlanmasında, doğrudan mikroskopik inceleme ve kültür günümüzde halen altın standart yöntemler olarak değerini korumaktadır. Ancak gerek zaman alıcı olması, gerekse her zaman olumlu sonuç vermemeleri, bazı mantarlar açısından zor uygulanabilir ve yorumlanabilir olması nedeniyle, bu yöntemlerin yanı sıra; daha hızlı, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek yeni tanı yöntemleri geliştirilmektedir. Son yıllarda DNA çoğaltma yöntemlerinin gelişimi bu güçlüklerin çözümlenmesinde önemli bir adım olarak dikkatleri çekmektedir. Temel hedef, etkenin en kısa sürede saptanıp tanımlanmasıdır.[171, 172]

Moleküler tanı yöntemleri giderek popüler olmakla birlikte, her klinik mikoloji laboratuvarında rutin bir yöntem olarak uygulanması gerek ekonomik nedenlerden, gerekse tam bir standardizasyonunun sağlanamaması nedeni ile olası değildir.[7, 98]

##### **2.9.4.1.İmmünohistokimyasal test**

Bu teknik %10' luk Tween- 40 solusyonundaki tırnaktan 10-15 mikrometrelik kalınlıkta alınan örneklerden immünfloresan, immünperoksidaz veya avidin- biotin kompleks yöntemlerini kullanarak immün olarak işaretlenmiş fungal etkenlerle, spesifik antikoları karşılaştırarak, etkeni ortaya çıkarır.[173, 174] Bu yöntem, özellikle miks infeksiyonların varlığını saptamada yararlıdır, bazen birden fazla türün varlığı belirlenebilir.[147, 175]

##### **2.9.4.2.Flow sitometri**

Fungal proteinleri boyayan floresan izotiyosiyanat ile Deoksiribonükleik asiti (DNA) boyayan propidium iyodit boyaları kullanılan ve sonuçta her bir fungal etken için spesifik olan hücre içi proteinleri, DNA miktarı ile hücre büyüklüğünü saptayan bir tekniktir. [173, 174]

##### **2.9.4.3.PCR**

Mantarların saptanması ve tanımlanmasında nükleik asit amplifikasyon

ve hibridizasyon problemlerinin kullanıldığı sinyal amplifikasyon yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Nükleik asit amplifikasyon teknolojilerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) veya benzeri yöntemler kullanılmaktadır.[7, 98]

Bazı klinik örneklerde mantar yükünün çok az olması nedeniyle, kültürün henüz yetersiz olduğu evrede PZR temelli tanı yöntemlerinin çok daha etkin olacağı söylenmektedir.[7]

Geleneksel mikrobiyolojik testlerle kıyaslandığında PZR büyük avantajlara sahiptir. Bütün mantarlarda ortak 18S ve 28S rRNA geninin korunmuş dizisi için spesifik Pan-fungal primerler klinik örneklerde patojen mantarların tespitinde kullanılmaktadır.[171, 172]

PZR yönteminin duyarlılığının %79–100, özgüllüğünün %81–93 olduğu bazı çalışmalarda bildirilmektedir. Doku örneklerinde PZR yöntemi kültürden daha duyarlıdır PZR'nun klinik duyarlılığı antifungal tedavi ile etkilenebilir. [176]

#### **2.9.4.4.DNA Dizi Analizi**

DNA dizi analizleri ya da sekanslama, DNA birincil yapılarının tayininde ve nükleotid baz diziliminin belirlenmesinde kullanılan yöntemlerdir. Analiz, bir nükleik asit dizisinin diğerine hibridizasyonuna dayanır. Bu hibridizasyon sırasında radyoaktif ya da radyoaktif olmayan maddelerle işaretleme yapılır.

DNA dizi analiz yöntemleri artık günümüzde otomatize sistemlerle yapılmaktadır. Otomatik DNA dizi analizleri zaman kazancı yanında, standart çalışma koşulları ve elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde de yarar sağlamaktadır.[177]

#### **2.9.4.5.MALDI TOF MS (Mass Spectrometry) YÖNTEMİ**

Proteom kelimesi, "**protein genom**" kelimelerinden türetilmiş olup, belli bir zamanda, belli bir hücrede, belli bir dokuda, belli bir organizmada bulunan, gereken tüm biyokimyasal tepkimeleri yürüten proteinlerin tamamını ifade eder.

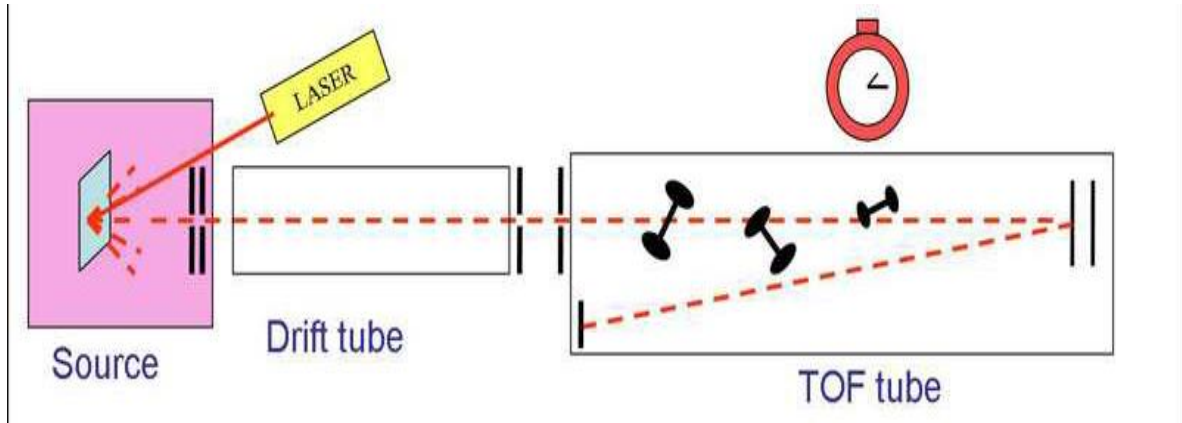
**Proteomiks**, yani proteom analizi ise belli bir organizmada bulunan proteinlerin toplamını incelemek için kullanılan yöntemlerin tümüdür.[178]

Protein analizinin bu çapta yapılabilmesi, iki boyutlu jel elektroforezinin geliştirilmesi ile başlamıştır. Kompleks protein karışımlarının incelenmesine olanak veren iki boyutlu elektroforez iki yöntemin kombinasyonundan oluşmaktadır. Proteinler birinci boyutta izoelektriksel noktalarına (pI), ikinci boyutta ise rölatif moleküler ağırlıklarına (Mr) göre ayrılmaktadır. Proteinler jel içerisinde bu özelliklerine göre ayrıldıktan sonra çeşitli yöntemler ile boyanarak görünür kılınabilmektedir. Bu sayede jeller üzerinde her örneğe has bir proteom şekli elde edilmektedir. Sonrasında yapılacak olan proteinlerin identifikasyonu için başlıca kütle spektrometrisi ve mikrosekanslama yöntemleri kullanılmaktadır.[179]

1980'li yıllarda önemli bir gelişme olan "Soft ionization MS technology" nin devreye girmesi ile biyomoleküller (protein,oligonükleotid), bileşenlerine ayrılmaksızın yani likit kromatografi yada elektroforez gibi kimyasal bir önışleme tabi tutulmadan direk incelenebilir hale gelmiştir.[180]

Kütle spektrometreleri, yüklü partiküllerin manyetik ya da elektriksel bir alandan geçerken diğer yüklü partiküllerden kütle/yük (=m/z) oranlarına göre ayrılmaları prensibine göre çalışırlar. Moleküller normalde yüklü partiküller değildir.[181]

MALDI TOF kütle spektrometresinde analiti iyonize etmek için organik, aromatik ve zayıf asidik bir matriks kullanılır. 4-hydroxy- $\alpha$ -cyanocinnamic acid ("alphacyano" veya 4HCCA), 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB), 3,5-dimethoxy-4-hydroxycinnamic acid (sinapinic acid) MALDI TOF MS sisteminde kullanılabilirler.[182] Test edilecek mikroorganizma direk transfer metoduyla çelik bir plak üzerine ince bir film olarak sürülür. Üzerine matriks solüsyonu eklenir ve oda ısısında kurutulur.[183] Numune sisteme girdikten sonra üzerine lazer atışları gönderilerek lazer enerjisinin matriks tarafından absorbe edilmesi sağlanır. Lazer enerjisi matriks moleküllerinin aktivasyonunu sağlayarak mikroorganizma-matriks kompleksinde mikro patlamalar meydana getirir. Ardından bu moleküller iyonlaşır ve plaktan ayrılarak serbest hale geçerler.[182] Matriks moleküllerinin fotoeksitasyonu ya da fotoiyonizasyonu, matriksten analite proton transferini, dolayısı ile analitin iyonizasyonunu kolaylaştırır.[184]

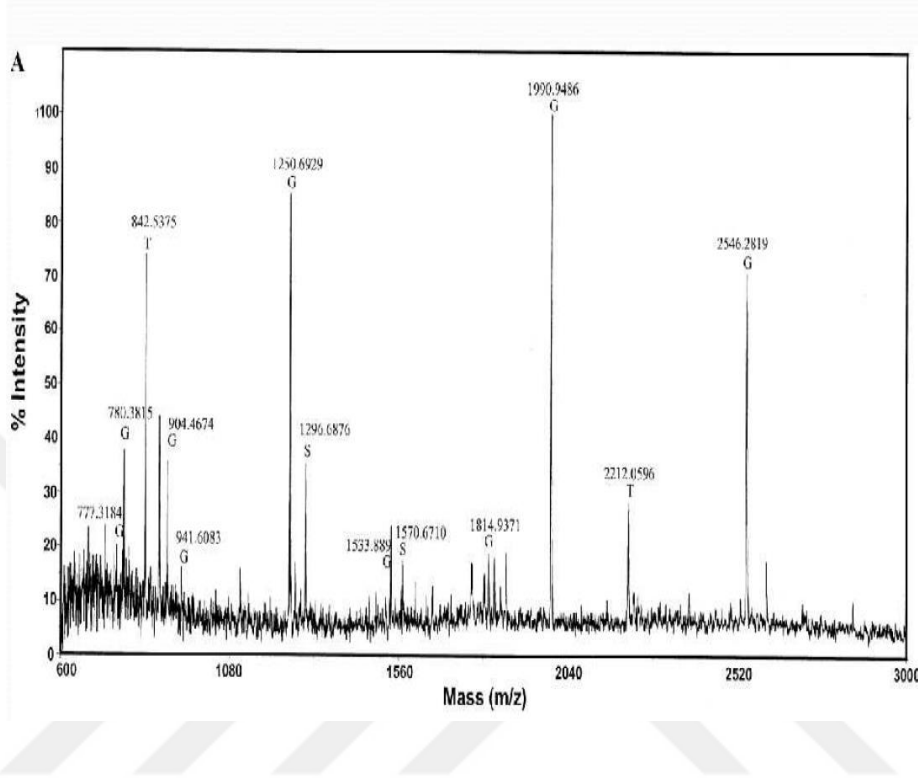


Şekil 20.MALDI TOF Yöntemi

İyonizasyon işlemi sonucunda moleküller uyarılarak katı veya likit halden yüklü iyonize gaz molekülleri haline dönüştürülürler. Uçuş zamanlı kütle analizörlerinde, üretilen iyonların dedektöre ulaşmak için sabit bir mesafeyi katetmeleri prensibi kullanılmaktadır. Bu amaçla iyonlara yaklaşık 1 metre uzunluğundaki bir tüp içerisinde hareket etmeleri için hızlandırıcı voltaj (20 kV) uygulanmaktadır.[181] Levhadan ayrılan iyonize analit molekülleri, uygulanan voltaj ile hızlandırılarak uçuş tüpü içerisinde dedektöre ulaşana kadar sürüklenirler ve kütle/ yük oranlarına (yük genellikle 1' dir) göre ayrılırlar.[183] Spektrofotometredeki vakum, iyonlarla hava moleküllerinin çarpışmasını engeller.[182]

Tüm moleküllere aynı kinetik enerji verildiğinden, analit moleküllerinin uçuş tüpünü katetme süresi, moleküllerin kütlesi ile orantılıdır. [184] Dolayısıyla değişik kütledeki iyonlar değişik hızlarda yol alır ve detektöre değişen zamanlarda ulaşırlar.[181] Bu nedenle iyonların hızı sadece *kütle/yük* ( $m/z$ ) oranıyla gösterilen kütle ve molekülün yüküne bağlı hale gelir. MALDI TOF MS uygulamalarında hemen her zaman moleküller benzer şekilde yüklendikleri için uçuş süresi temelde kütleyle bağlıdır. İyonlar kütlelerine göre dedektöre çarparlar, dolayısıyla küçük kütleyle sahip iyonlar dedektöre önce ulaşır.[182]

Dedektöre ulaşan veriler işlenerek; önceden iyi karakterize edilmiş mikroorganizmaların toplamının profilleriyle kıyaslanır, tepe noktaları 2000-20 000 arasında değişen final kütle spektrumlarıyla sonuçlanır.[183]



Şekil 21.MALDI TOF kütle spektrumu

Bir MALDI TOF MS spektrumunda  $x$  eksenini proteinlerin  $m/z$  oranını,  $y$  eksenini de bu proteinlerin yoğunluğunu gösterir. Sonuçta mikroorganizmaya ait proteinlerin, çarpma zamanına göre kütle spektrumu oluşturulur ve kaydedilir. MALDI TOF MS ile tanımlama yapan sistemlerde, yeni kaydedilen spektrum, mevcut veri tabanındaki spektrumlarla karşılaştırılır ve sonucun güvenilirliği yüzde değeri ile belirlenir.[182]

MALDI-TOF-MS yönteminin uygulandığı dört ticari sistem bulunmaktadır. Bunlar; MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Germany), AXIMA/SARAMIS database (AnagnosTec, Potsdam, Germany and Shimadzu), ANDROMAS (Andromas) ve VITEK MS (bioMérieux,Fransa) sistemleridir.[185, 186]

MALDI-TOF-MS yöntemi bakterilerin ve birçok mantarın tanımlanmasında hızlı ve doğru tanımlama yapabilen bir sistemdir.[185]



Oldukça kısa sürede sonuç veren bir sistem olup; tek bir suş çalışıldığında yaklaşık 11 dakikada sonuçlanırken, 96 suş toplu çalışıldığında her bir izolat için yaklaşık 2,5 dakikada sonuç alınmaktadır. Yayınlarda ortalama 4-6 dakika olarak bildirilmiştir.[104]

Sık kullanılan biyokimyasal testler ile ayrımlarının yapılamadığı yakın ilişkili *Candida* türlerinin (*C.albicans/C.dublinskiensis, C.parapsilosis/orthopsilosis/metapsilosis, v.s*) tanımlanmasında zorluk çekilmeden başarı sağlanmaktadır. Son dönemlerde bu teknik ile direk olarak bakteri ve maya,küf mantarı tanımlaması araştırılmakta ve oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. [183, 185]



Tablo 4.Tanı Yöntemlerinin Avantaj ve Dezavantajlarının Karşılaştırılması[187]

| <b>Kullanılan Tanı Yöntemi</b>                               | <b>Avantajları</b>   | <b>Dezavantajları</b>  |
|--|--|--|
| <b>Konvansiyonel Yöntemler(kültür,biyokim yasal testler)</b> | Ucuz   | Zaman kaybettirmesi<br>Sonuç için en az 24-48 sa gerekmesi<br>Duyarlılığının düşük olması  |
| <b>İmmunolojik metodlar</b>                                  | Konvansiyonel yöntemlere göre hızlı<br>Kontaminasyon etkenlerini ve toksinlerini saptama   | Çok az sayıda mikroorganizmayı saptaması<br>Fazla sayıda antijen gerekmesi<br>Nükleik asitlere dayalı tanı yöntemlerine göre spesifik,sensitif ve hızlı olmaması |
| <b>FISH(Floresan in situ hybridization)</b>                  | Hızlı sonuç vermesi ve direkt tanı koyması<br>Moleküler metodlara göre kullanımının kolay olması   | Tanımlama için gerekli antijenlerin elde edilebilme zorluğu  |
| <b>PCR(Polimeraz Zincir Reaksiyonu )</b>                     | Örneklerin kültür yapılmasına ihtiyaç duymaması<br>Spesifik,sensitif,hızlı olup doğru tanı koyması<br>Kontaminasyon riskinin az olması<br>Eş zamanlı birçok patojeni saptayabilmesi<br>Duyarlılığının %79-100 olması<br>Özgüllüğünün %81-93 olması | Özel eğitilmiş personele ihtiyaç duyması<br>Pahalı olması  |
| <b>DNA dizi analizi</b>                                      | 16 S rDNA ve 18 S rDNA dizilimi gold standarttır.<br>Üremesi zor mikroorganizmaları bile saptaması   | Rutin klinik kullanıma uygun olmaması<br>Pahalı olması<br>Özel eğitilmiş personele ihtiyaç duyması   |
| <b>MALDI TOF-MS</b>  | Hızlı olması<br>Doğru tanı koyması<br>Özel eğitilmiş personele ihtiyaç duymaması<br>Moleküler ve İmmunolojik yöntemlere daha ucuz olması<br>Duyarlılığı %92  | MALDI TOF ekipmanlarının pahalı olması<br>Data güncellemesinin gerekliliği   |

Yeni moleküler yöntemlerin yakın bir gelecekte tanı sürecini kısaltıp, doğru tanı olasılığını artırması, en kısa zamanda etkene özgü tedavi olanağı sağlayıp, klinik başarı oranını yükseltilmesi hedeflenmektedir.[7]

## 2.10.TEDAVİ

Tedaviler sistemik tedaviler ve topikal tedaviler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

Sistemik tedavilere bağlı ilaç reaksiyonları ve yan etkilerin görülmesi, topikal tedavilerin ise etkinliğinin genelde çok düşük olması tedavide sorun oluşturmaktadır.

| Topikal Tedaviler                            | Sistemik Tedaviler |
|--|--------------------|
| Sikloproks olamin % 8                        | Terbinafin         |
| Amarolfin                                    | itrakonazol        |
| Bifonazol                                    | Flukonazol         |
| Üre  | Pasakonazol ***    |
| Efinakonazol %10 ***                         |                    |
| Tavaborol ***                                |                    |
| Terbinafin hidroklorid yüklü lipozom film*** |                    |
| Tazarotren***                                |                    |
| ME1111***                                    |                    |
| Sitrik asit ***                              |                    |

Lazer Tedavileri \*\*\* ve Fotodinamik Tedavi

Tablo 5.Onikomikoz tedavisi tablosu[188]

Sitrik asit gibi birçok organik asit antifungal ajan olarak kullanılmaktadır. Sitrik asit,fungal üremeyi ve mikotoksin üretimini azaltır.Yüksek yüzdeler ile kullanıldığında tırnakta kırılmaya yol açabilir.Ayrıca hiperkeratozu azaltır ve hidrofildir.[189]

### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Mart 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Tırnak Hastalıkları Polikliniğine başvuran,18-86 yaş arasında tırnakta kalınlaşma,renk değişikliği ve tırnak batması şikayeti bulunan toplam 108 (88 kadın,20 erkek) hasta alındı.Hamile olan veya 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.Çalışma için Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul raporu alındı.

Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Arşivinden hastaların dosyaları temin edildi.89 hasta takiplerine düzenli geldiği için risk faktörleri anketi dolduruldu fakat 19 hasta takiplerine gelmediği için sadece risk faktörü anketi doldurulamadı,bu 19 hastanın diğer bilgileri mevcuttu.Ayrıca 108 hastanın da MALDI TOF sonuçları elimizde bulunmaktaydı.MALDI TOF yöntemi yapılmadan önce hastaların enfekte tırnaklarının fotoğrafları değişik açılardan çekildi.Hastaların fotoğraflarına bakılarak hastaların tırnaklarının Onikomikoz Şiddet Skoru hesaplandı.(minimum=0,maksimum=35)

Hastaların tamamında tırnak kalınlaşması ve/veya renk değişikliği bulunmaktaydı.Bu hastalarda onikomikoz şüphesi olan tırnaklardan etkeni saptamak üzere MALDI TOF tanı yöntemi kullanıldı. Örnek olarak özellikle ayak başparmaklarının tırnakları tercih edildi. Başparmak tırnaklarında sorun yoksa en çok etkilenen tırnak tercih edildi.

Örnek veya örnekler Ankara Düzen Mikrobiyoloji Laboratuvarında incelendi. Son 10 gün içinde antifungal ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar, enfekte tırnaklara 2 gün su veya krem teması olmadan laboratuvara numune alımı için başvurdu.Numune alınmadan önce enfekte tırnak %70' lik etil alkol ile hafifçe muamele edildi. Numune, tırnak makası ya da törpü kullanılarak steril bir kap içine alındı. Etkilenmiş tırnaktan mümkün olduğunca eski, ölü doku kesilip uzaklaştırıldı ve tırnak altında biriken keratinize dokudan da numune alındı.

Kültür için örnek veya örnekler, sikloheksimid ve antibiyotik içermeyen Saboraud Dextrose Broth sıvı besiyerine ekildi ve 24 °C veya 36°C 'de etüvde inkübe edildi. Besiyerleri inkübasyon süresinin ilk haftasında her gün, 2.,3.,4. haftalarda ise haftada 3 kez kontrol edildi. Azami inkübasyon süresinin bitiminde üreme yoksa negatif olarak rapor edildi. Tırnak inoküle edilen besiyerlerinde üreme belirlenmesi halinde identifikasyon için ayrıldı.

| Numune Adı | Ön işlem         | Kullanılacak Besiyeri    | Kültür plakları kontrol aralığı                       | İnkübasyon ısıları | Azami inkübasyon |
|------------|------------------|--------------------------|---|--------------------|------------------|
| Tırnak     | Parçalara ayırma | SDB + SDA/<br>PDA + SSDA | İlk hafta her gün-<br>2,3,4 haftalar<br>haftada 3 kez | 22-24°C<br>36°C    | 28 gün           |

Tablo 6.Besi yerlerinin inkübasyon ısıları ve süreleri

Kültür plaklarında koloniler bitişik üreme şeklinde görünürse, steril öze ile koloniye hafifçe dokunularak materyala göre sikloheksimidli veya sikloheksimidsiz Saboraud Dextrose Agar(SDA) katı besiyeri plaklarına (en az iki plak) seyreltme ekimi yapıldı. Kontaminasyon yoğun olursa bu işlem birkaç kez tekrarlandı.

SDA kültür plaklarında tek koloni halinde üreme görülmesi durumunda, koloni identifikasyon için uygun özellikleri (üreme zamanı, sporlanma, konidya yapıları) mikroskobik ve makroskobik olarak incelendi, yeterli olgunluğa geldiği belirlendikten sonra identifikasyon işlemlerine geçildi.

Hızlı üreyen küfler (ör Aspergillus sp için MALDI-TOF MS ile identifikasyon çalışmasına almak için genellikle üremeden sonra 5-7 gün; diğer cinslerde ise genel olarak 10-12 günlük üreme yeterli olmaktadır. Bu işlem için kültürde üreyen etkenin mikroskopta incelenerek konidya, spor yapılarının yeterli olgunluğa ulaştığı kontrol edildi.

### **MALDI-TOF MS ile identifikasyon**

Kültürde üreyen hamur kıvamındaki maya kolonilerinin, saflıkları kontrol edildi.

Kültürde üreyen saf olmayan kültürler için saflaştırma işlemi uygulandı.Daha sonra koloni morfolojisi ve mikroskopik görünümü incelendi.

#### **Mayaların identifikasyonu:**

- Üreyen maya kolonilerinden öze ile bir koloni alınarak lama ince bir tabaka halinde sürüldü.
- Üzerine 0.5 µL Formaldehit matriks, kuruduktan sonra da üzerine 1 µL CHCA (alfa-cyno-4-hydroxycinnamic acid) matriks konuldu.
- Kuruduktan sonra da cihazda okuma yapıldı.

#### **Küflerin identifikasyonu:**

Kültürde üreyen küfler, saflıkları kontrol edildikten sonra, aşağıda tarif edilen ekstraksiyon(saflaştırma) işlemi uygulandı.

- 300 µL API(analytical profile index) Suspansiyon Medium konan 2 mL Eppendorf tüpe küfler karıştırıldı.
- 0.9 mL saf etanol eklendi ve vortekslenerek karıştırıldı.
- 2 dk 10 000 rpm de santrifüj edildi.
- Pipet ile supernatan (sıvı kısım) atıldı.
- 40 µL %70 formik asit eklendi ve vortekslenerek karıştırıldı. 40 µL asetonitril ilave edildi ve tekrar vortekslenerek karıştırıldı.
- 2 dk 10 000 rpm de santrifüj edildi.
- 1 µL supernatan slayda aktarıldı. Kuruması için beklendi ve 1µL CHCA matrix ilave edildi.
- Cihazda okuma yapıldı.



Resim 12.Mikroplate Resim 13.MALDI TOF Cihazı

### Cihaz verileri:

Cihazda yapılan okuma sonrası elde edilen veriler, biyogüvenilirlik değerleri kontrol edilerek değerlendirildi. Cihazda identifiye edilen ve % 60-99,9 biyogüvenilirlik değerinde olan suşların identifikasyon sonuçları güvenilir kabul edildi.

Yapılan MALDI TOF sonucu 108 hastaya onikomikoz tanısı konuldu. Onikomikoz tanısı konulan hastalar yaş ve cinsiyetlerine göre gruplandırıldı.

Hastaların tırnak bulguları klinik özelliklerine göre; Distal- Lateral Subungal Onikomikoz (DLSO), Total Distrofik Onikomikoz (TDO), Yüzeysel

Beyaz Onikomikoz (YBO) ve Proksimal Subungal Onikomikoz (PSO) olarak kaydedildi.

Hastalar tek ya da çok tırnak tutulumu, tırnak ve/veya tırnakların tutulum tipleri, el-ayak yerleşimine göre gruplandırıldı. Kerpeten tırnak varlığı, tırnak batması şikayetinin varlığı ve renk değişikliğinin varlığı açısından da tırnaklar gruplandırıldı.

Onikomikozun klinik tipleri, yaş, cinsiyet, şikayet süreleri, önceden tedavi alıp almaması, üreyen etken veya etkenler, predispozan faktörler, eşlik eden dermatolojik ve/veya sistemik hastalıklar, alışkanlıklar, onikomikoz şiddet skoru gibi değişkenlerin birbiri ile ilişkisi araştırıldı.

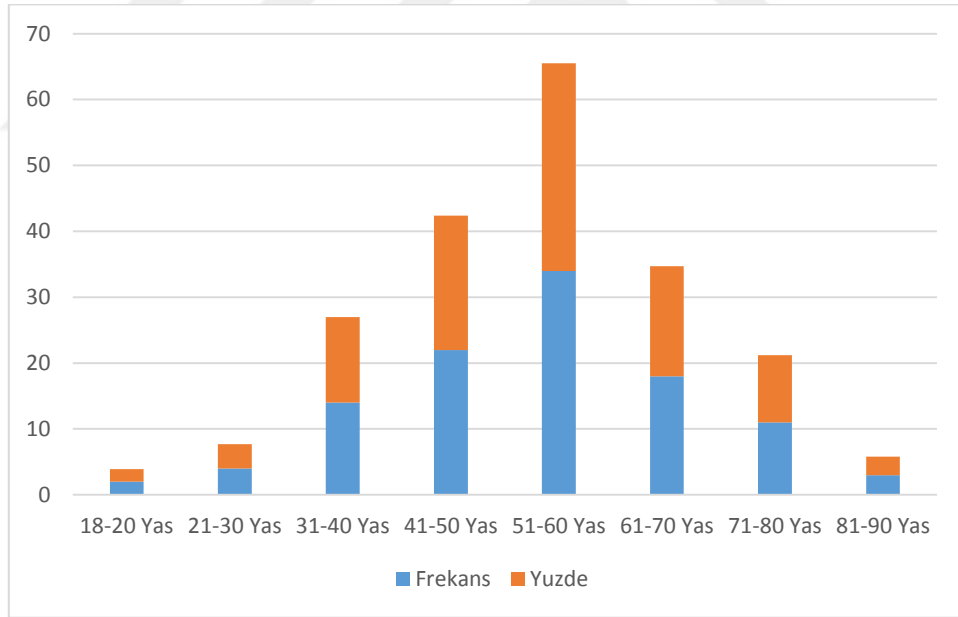
Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS 15.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekans (%), sürekli değişkenler için ise verilerin dağılımının normallik durumuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında; gözlemlere düşen gözlem sayısının beklenen değerleri göz önünde bulundurularak Ki kare veya Fisher'in Exact Testi kullanıldı. Bağımsız iki grupta sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik test varsayımlarının sağlanması durumuna göre İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Student's t Test) veya Mann Whitney U Test'lerinden uygun olanı kullanılırken, ikiden fazla bağımsız grupta sürekli değişkenleri karşılaştırmak için ise yine parametrik test varsayımlarının sağlanması durumuna göre Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ya da Kruskal – Wallis Test'lerinden uygun olanı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



#### 4-BULGULAR

Çalışmaya alınan çeşitli tırnak şikayetleri ile başvuran 108 olgunun 20'si erkek (%18,5), 88' si kadındı (%81,5). Olguların yaş aralığı 19- 86 ve yaş ortalaması  $53,7 \pm 14,2$  idi.

Olguların (n=108) yaş gruplarına göre dağılımı yapıldığında;2 olgu (%1,9) 11- 20 yaş grubunda, 4 olgu (% 3,7) 21- 30 yaş grubunda, 14 olgu (% 13) 31- 40 yaş grubunda, 22 olgu (% 20,4) 41- 50 yaş grubunda, 34 olgu (% 31,5) 51- 60 yaş grubunda,18 olgu (%16,7) 61- 70 yaş grubunda, 11 olgu (%10,2) 71- 80 yaş grubunda, 3 olgu ise (%2,8 ) 81-90 yaş grubundaydı. Çalışmamızda daha çok 31- 60 yaş grubu (%70) saptanmıştır. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı **Grafik 1' de** gösterilmiştir.



Grafik 1.Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Çalışmamızda üreyen mantar türlerinin dağılımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Tablo 7.Tırnak Düzeyinde Etkenlerin Dağılımı**

| <b>ETKENLER</b>          | <b>SIKLIK</b> | <b>%</b> |
|--------------------------|---------------|----------|
| Aspergillus niger        | 52            | 30,1     |
| Aspergillus flavus       | 35            | 20,2     |
| Alternaria alternaria    | 20            | 11,6     |
| Paecilomyces variotii    | 11            | 6,4      |
| Aspergillus terreus      | 9             | 5,2      |
| Fusarium                 | 8             | 4,6      |
| Aspergillus fumigatus    | 8             | 4,6      |
| Penicillium expansum     | 7             | 4        |
| Candida albicans         | 6             | 3,5      |
| Aspergillus brasiliensis | 3             | 1,7      |
| Candida guilliermondi    | 2             | 1,2      |
| Aspergillus nidulans     | 2             | 1,2      |
| Geotrichum               | 2             | 1,2      |
| Rhizopus                 | 1             | 0,6      |
| Penicillium chrysogenum  | 1             | 0,6      |
| Trichophyton rubrum      | 1             | 0,6      |
| Alternaria infectia      | 1             | 0,6      |
| Rhodotorula mucilaginosa | 1             | 0,6      |
| Cladophialophora         | 1             | 0,6      |
| Chaetomium               | 1             | 0,6      |
| TOPLAM(Tırnak Sayısı)    | 172           | 100      |

| Lokalizasyon  | Üreme olmayan hasta |
|---------------|---------------------|
| El tutulumu   | 2                   |
| Ayak tutulumu | 1                   |

Hastaların (n=108) önceden tedavi alıp almamalarına göre; % 37' si hiç tedavi almamışken (n=40),%36,1 'i sadece topikal tedavi (n=39),% 8,3'ü sadece sistemik tedavi (n=9),%18,5 'u ise hem topikal hem de sistemik tedavi (n=20) almıştır.

Hastaların (n=108) şikayetlerine göre; % 26,9' ında şekil bozukluğu(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) (n=29), % 40,7' sinde tırnak batması (n=44) ,%32,4'ünde kerpeten tırnak (n=35) bulguları saptanmıştır.Hastaların şikayetlerine göre yaşları karşılaştırıldığında ;renk/şekil bozukluğu grubunun yaş ortalaması 55,4±14,5 ,tırnak batması grubunun yaş ortalaması 52,5±14 iken kerpeten tırnak grubunun yaş ortalaması 53,6±14,4 olarak saptanmıştır.Şikayet gruplarının yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,707)

Hastaların (n=108) şikayet gruplarına göre şikayet süreleri (ay olarak) karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) şikayet süresi ortalaması 46,7±58 (median=24) ,tırnak batması grubunun şikayet süresi ortalaması 71±89,4 (median=30) iken kerpeten tırnak grubunun şikayet süresi ortalaması 88,9±71 (median=72) olarak saptanmıştır.Şikayet gruplarının şikayet süresine göre dağılımında kerpeten tırnak grubunun şikayet süresi, renk/şekil bozukluğu grubunun şikayet süresine göre istatistiksel olarak **anlamlı saptanmıştır. (p=0,007)(Tablo 8)**

| Şikayet Grupları     | Şikayet Süreleri (ay) | (p=0,007) |
|----------------------|-----------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu | 46,7±58(median=24)    |           |
| Kerpeten tırnak      | 88,9±71(median=72)    |           |

Tablo 8

Hastaların (n=92) şikayet gruplarına göre D vitamin düzeyi karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) D vitamin düzeyi ortalaması  $31,1 \pm 30,4$  (median=22,4), tırnak batması grubunun D vitamin düzeyi ortalaması  $22 \pm 9$  (median=20,45) iken kerpeten tırnak grubunun D vitamin düzeyi ortalaması  $26,8 \pm 17,4$  (median=23,8) olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarının D vitamin düzeyine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,534)

Hastaların (n=108) şikayet gruplarına göre cinsiyetleri karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) 22'si kadın (%75,9), 7'si erkek (%24,1); tırnak batması grubunun 37'si kadın (%84,1), 7'si erkek (%15,9) iken kerpeten tırnak grubunun 29'u kadın (%82,9), 6'sı erkek (%17,1) olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarının cinsiyete göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,654)

Hastaların (n=108) şikayet gruplarına göre önceden tedavi almaları bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) 12'si tedavi almamışken (%41,4), 17'si tedavi almış (%58,6); tırnak batması grubunun 15'i tedavi almamışken (%34,1), 29'u tedavi almış (%65,9) iken kerpeten tırnak grubunun 13'ü tedavi almamışken (%37,1), 22'si tedavi almış (%62,9) olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarının önceden tedavi almalarına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,819)

Hastaların (n=108) şikayet gruplarına göre onikomikoz klinik tipleri bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) 16'si DLSSO (%55,2), 4'ü YBO (%13,8), 9'u TDO (%31); tırnak batması grubunun 17'si DLSSO (%38,6), 0'ı YBO, 27'si TDO (%61,4) iken kerpeten tırnak grubunun 17'si DLSSO (%48,6), 0'ı YBO, 18'i TDO (%51,4) olarak saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde

PSO tipine rastlanmadı.Şikayet gruplarına göre onikomikoz klinik tipleri dağılımı, renk/şekil bozukluğu grubunda DLSO ve TDO sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak DLSO lehine **anlamli olarak yüksek (p=0,008)** iken tırnak batması grubunda ise DLSO ve TDO sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak TDO lehine **anlamli olarak yüksekti (p=0,008)**.YBO klinik tipi, renk/şekil bozukluğu grubunda diğ er şikayet gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak **anlamli olarak yüksekti (p=0,008)**(Tablo 9)

| Şikayet grupları     | Onikomikoz klinik tipleri | (p=0,008) |
|----------------------|---------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu | DLSO >TDO ,YBO en yüksek  |           |
| Tırnak batması       | TDO > DLSO                |           |

Tablo 9

Hastaların(n=108) şikayet grupları tutulan tırnaklarda (n=179) üreyen mantar türleri bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) %48,9'u A.niger (n=22),%15,6'si A.flavus (n=7),%2,2 'ü Candida türü (n=1),%33,3'ü diğ er mantar türleri(n=15),tırnak batması grubunun %23,9 'u A.niger (n=17),%16,9 'u A.flavus (n=12),%8,5 'i Candida türü (n=6),%50,7 'si diğ er mantar türleri (n=36) iken kerpeten tırnak grubunun %27 'si A.niger (n=17),%25,4'ü A.flavus (n=16),%1,6 'sı Candida türü (n=1) ,%46 'sı diğ er mantar türleri (n=29) olarak saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre üreyen mantar türleri dağılımı renk/şekil bozukluğu grubunda A.niger görülme oranı %48,9 iken bu oran tırnak batması ve kerpeten tırnak grubundaki oranlardan (sırasıyla %23,9-%27) istatikselsel olarak **anlamli derecede yüksekti.(p=0,043)** Candida türü %75 oranında (n=6) en çok tırnak batması grubunda istatikselsel olarak **anlamli derecede yüksekti.(p=0,043)** (Tablo 10)

| Üreyen Mantar Tipi | Renk/şekil bozukluğu grubu | Tırnak batması grubu | Kerpeten tırnak |           |
|--------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|-----------|
| A.niger            | %48,9                      | %23,9                | %27             | (p=0,043) |
| Candida            | %2,2                       | %75                  | %1,6            |           |

Tablo 10

Hastaların(n=108) şikayet gruplarına göre tutulan tırnaklarda (n=184) Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) skor ortancası 12 (ort.14,9 ± 11,2), tırnak batması grubunun skor ortancası 25(ort 22,6 ± 11,8), kerpeten tırnak grubunun skor ortancası 22 (ort 22,7 ±10,3) olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarında Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından tırnak batması ve kerpeten tırnak grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. (p=1,000) Tırnak batması grubunun ve kerpeten tırnak grubunun Onikomikoz Şiddet Skoru, renk/şekil bozukluğu grubuna göre ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.(p=0,001 ve p=0,002) (Tablo 11)

| Şikayet grupları     | Onikomikoz Şiddet Skoru (ortanca) |           |
|----------------------|-----------------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu | 12 (ort.14,9 ± 11,2)              | (p=0,001) |
| Tırnak batması       | 25 (ort 22,6 ± 11,8)              |           |
| Kerpeten tırnak      | 22 (ort 22,7 ±10,3)               | (p=0,002) |

Tablo 11

Hastaların (n=108) şikayet gruplarına göre 2'li gruplar halinde değerlendirildiğinde % 26,9' ında (n=29) renk/şekil bozukluğu(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması), % 73,1'inde tırnak

batması+kerpeten tırnak (n=79) bulguları saptanmıştır. Hastaların 2'li şikayet gruplarına göre yaşları karşılaştırıldığında ;renk/şekil bozukluğu grubunun yaş ortalaması  $55,4 \pm 14,5$  ,tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun yaş ortalaması  $53 \pm 14,1$  olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarının yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $p=0,443$ )

Hastaların (n=108) 2'li şikayet gruplarına göre şikayet süreleri (ay olarak) karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması)şikayet süresi ortalaması  $46,7 \pm 58$  (median=24) ,tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun şikayet süresi ortalaması  $79 \pm 81,8$  (median=48) olarak saptanmıştır.2'li şikayet gruplarının şikayet süresine göre dağılımında tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun şikayet süresi, renk/şekil bozukluğu grubunun şikayet süresine göre istatistiksel olarak **anlamlı saptanmıştır. ( $p=0,017$ )(Tablo 12)**

| Şikayet grupları                  | Şikayet Süreleri (ay)     | <b>(<math>p=0,017</math>)</b> |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Renk/şekil bozukluğu              | $46,7 \pm 58$ (median=24) |                               |
| Tırnak batması+Kerpeten<br>Tırnak | $79 \pm 81,8$ (median=48) |                               |

**Tablo 12**

Hastaların (n=108) 2'li şikayet gruplarına göre D vitamin düzeyi karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) D vitamin düzeyi ortalaması  $31,1 \pm 30,4$  (median=22,4) ,tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun D vitamin düzeyi ortalaması  $24,3 \pm 13,7$  (median=22,4) olarak saptanmıştır.2'li şikayet gruplarının D vitamin düzeyine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. ( $p=0,725$ )

Hastaların (n=108) 2'li şikayet gruplarına göre cinsiyetleri karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 22'si kadın (%75,9),7'si erkek

(%24,1);tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 66 'sı kadın(%83,5),13 'ü erkek (%16,5) olarak saptanmıştır.2'li şikayet gruplarının cinsiyete göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,362)

Hastaların (n=108) 2'li şikayet gruplarına göre önceden tedavi almaları bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması)12'si tedavi almamışken (%41,4),17'si tedavi almış(%58,6);tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 28 'i tedavi almamışken (%35,4),51 'u tedavi almış (%64,6) olarak saptanmıştır.2'li şikayet gruplarının önceden tedavilerine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,571)

Hastaların (n=108) 2'li şikayet gruplarına göre onikomikoz klinik tipleri bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 16'si DLSO (%55,2),4'ü YBO(%13,8), 9'u TDO (%31) iken tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 34'ü DLSO (%43), 0 'ı YBO,45 'i TDO (%57) olarak saptanmıştır.2'li şikayet gruplarına göre onikomikoz klinik tipleri dağılımı renk/şekil bozukluğu grubunda DLSO ve TDO sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak DLSO lehine **anlamlı olarak yüksek (p=0,001) iken** , tırnak batması+kerpeten tırnak grubunda DLSO ve TDO sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak TDO lehine **anlamlı olarak yüksekti (p=0,001)(Tablo 13)**

| Şikayet grupları               | Onikomikoz klinik tipleri |                  |
|--------------------------------|---------------------------|------------------|
| Renk/şekil bozukluğu           | <b>DLSO &gt;TDO</b>       | <b>(p=0,001)</b> |
| Tırnak batması+kerpeten tırnak | <b>TDO &gt; DLSO</b>      |                  |

Tablo 13

Hastaların (n=108) 2'li şikayet gruplarına göre tutulan tırnaklarda (n=176) üreyen mantar türleri bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) %50'si A.niger (n=21),%16,7'si A.flavus (n=7),%2,4 'ü Candida türü(n=1),%31'i diğer mantar türleri(n=13) iken tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun %25,4



'ü A.niger (n=34),%20,9 'u A.flavus (n=28),%5,2 'si Candida türü (n=7),%48,5 'i diğer mantar türleri (n=65) olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarına göre üreyen mantar türleri dağılımı renk/şekil bozukluğu grubunda A.niger görülme yüzdesi (%50) tırnak batması+kerpeten tırnak grubundaki A.niger görülme yüzdesi (%25) 'ne göre istatistiksel olarak **anlamli derecede yüksekli.(p=0,026)(Tablo 14)**

| Şikayet grupları               | A.niger oranı | (p=0,026) |
|--------------------------------|---------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu           | %50           |           |
| Tırnak batması+kerpeten tırnak | %25           |           |

**Tablo 14**

Hastaların (n=108) 2'li şikayet gruplarına göre tutulan tırnaklarda (n=184) Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması)skor ortancası 12(ort 15,2 ± 11,1), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun skor ortancası 25(ort 22,5 ± 11,2) olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarında Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun Onikomikoz Şiddet Skoru, renk/şekil bozukluğu grubuna göre istatistiksel olarak **anlamli derecede yüksekli.(p=0,000) (Tablo 15)**

| Şikayet grupları               | Onikomikoz Şiddet Skoru(ortanca) | (p=0,000) |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu           | 12(ort 15,2 ± 11,1)              |           |
| Tırnak batması+Kerpeten Tırnak | 25(ort 22,5 ± 11,2)              |           |

**Tablo 15**

Klinik takipte kalan toplam 89 hasta ;mantar enfeksiyonlarına yönelik risk faktörleri bakımından ayrıntılı bir ankete tabi tutulmuş ve bunun sonunda mantar ile olası kontaminasyon bölgeleri için belirli risk alanları /uygulamaları saptanmıştır.

Hastaların (n=89) şikayetlerine göre; % 21,3' ünde renk/şekil bozukluğu (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) (n=19), % 44,9' unda tırnak batması (n=40), %33,7' sinde kerpeten tırnak (n=30) bulguları saptanmıştır. Hastaların şikayetlerine göre yaşları karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun yaş ortalaması 54,2 ±15,2, tırnak batması grubunun yaş ortalaması 52 ±13,8 iken kerpeten tırnak grubunun yaş ortalaması 54,1 ±12,9 olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarının yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,757)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre şikayet süreleri (ay olarak) karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) şikayet süresi ortalaması 44,2 ±61,7 (median=24), tırnak batması grubunun şikayet süresi ortalaması 75,8 ±92,5 (median=36) iken kerpeten tırnak grubunun şikayet süresi ortalaması 87,3 ±66,1 (median=72) olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarının şikayet süresine göre dağılımında kerpeten tırnak grubunun şikayet süresi, renk/şekil bozukluğu grubunun şikayet süresine göre istatistiksel olarak **anlamlı yüksek saptanmıştır. (p=0,008)(Tablo 16)**

| Şikayet Grupları     | Şikayet Süreleri (ay)  | (p=0,008) |
|----------------------|------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu | 44,2 ±61,7 (median=24) |           |
| Kerpeten tırnak      | 87,3 ±66,1 (median=72) |           |

Tablo 16

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) D vitamini düzeyi ortalaması 34,6 ± 35,4 (median=23,1), tırnak batması grubunun D vitamini düzeyi ortalaması 21,7 ± 9,3 (median=20,1) iken kerpeten tırnak grubunun D vitamini düzeyi ortalaması 27,1 ± 18,8 (median=23) olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarının D vitamini düzeyine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,423)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre cinsiyetleri karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması

,tırnak kalınlaşması) 14'i kadın (%73,7),5'i erkek (%26,3);tırnak batması grubunun 34 'i kadın(%85),6 'sı erkek (%15) iken kerpeten tırnak grubunun 25 'i kadın (%83,3) ,5'i erkek (%16,7) olarak saptanmıştır.Şikayet gruplarının cinsiyete göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,557)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre önceden tedavi almaları bakımından karşılaştırıldığında;renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 8'i tedavi almamışken (%42,1),11'i tedavi almış(%57,9);tırnak batması grubunun 12 'i tedavi almamışken (%30),28' i tedavi almış (%70) iken kerpeten tırnak grubunun 10 'ü tedavi almamışken (%33,3) ,20'si tedavi almış (%66,7) olarak saptanmıştır.Şikayet gruplarının önceden tedavi almalarına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,655)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre onikomikoz klinik tipleri bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 15'i DLSSO (%78,9),1'i YBO(%5,3),3'ü TDO (%15,8); tırnak batması grubunun 15'i DLSSO (%37,5),0 'ı YBO,25'i TDO (%62,5) iken kerpeten tırnak grubunun 13 'ü DLSSO (%43,3) , 0 'ı YBO ,17'si TDO (%56,7) olarak saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre onikomikoz klinik tipleri dağılımı, TDO olanlarda tırnak batması ve kerpeten tırnak ;renk/şekil bozukluğu grubuna göre istatistiksel olarak **anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,004) (Tablo 17)**

| Şikayet grupları     | Onikomikoz klinik tipleri(TDO oranı) |                  |
|----------------------|--------------------------------------|------------------|
| Renk/şekil bozukluğu | %6,7                                 | <b>(p=0,004)</b> |
| Tırnak batması       | %55,6                                |                  |
| Kerpeten tırnak      | %37,8                                |                  |

Tablo 17

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre tutulan tırnaklarında (n=151)üreyen mantar türleri bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) %56,7'si A.niger (n=17),%13,3'ü A.flavus (n=4),%3,3 'ü Candida türü (n=1),%26,7'si diğer mantar türleri(n=8),tırnak batması grubunun %23,9 'u A.niger (n=16),%16,4 'u A.flavus (n=11),%9 'u Candida türü (n=6),%50,7 'si diğer mantar türleri (n=34) iken kerpeten tırnak grubunun %27,8 'i A.niger (n=15),%18,5'i A.flavus (n=10),%1,9 'u Candida türü (n=1) ,%51,9 'u diğer mantar türleri (n=28) olarak saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre üreyen mantar türleri dağılımı renk/şekil bozukluğu grubunda A.niger görülme oranı %56,7 iken bu oran tırnak batması ve kerpeten tırnak grubundaki oranlardan (sırasıyla %23,9-%27,8) istatistiksel olarak **anlamli derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,037)(Tablo 18)**

| Şikayet grupları     | A.niger oranı |                  |
|----------------------|---------------|------------------|
| Renk/şekil bozukluğu | %56,7         | <b>(p=0,037)</b> |
| Tırnak batması       | %23,9         |                  |
| Kerpeten tırnak      | %27,8         |                  |

Tablo 18

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre tutulan tırnaklarda(n=148) Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) skor ortancası 12(ort 14,9 ±10,8), tırnak batması grubunun skor ortancası 25 (ort.22,2 ± 12,1), kerpeten tırnak grubunun skor ortancası 25(ort. 23,6 ± 10) olarak saptanmıştır. Şikayet gruplarına göre Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından tırnak batması ve kerpeten tırnak grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. (p=1,000) Kerpeten tırnak grubunun Onikomikoz Şiddet Skoru, renk/şekil bozukluğu grubuna göre istatistiksel olarak **anlamli derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,002) (Tablo 19)**

| Şikayet grupları     | Onikomikoz Şiddet Skoru(ortanca) |                  |
|----------------------|----------------------------------|------------------|
| Renk/şekil bozukluğu | 12(ort 14,9 ±10,8),              | <b>(p=0,002)</b> |
| Kerpeten Tırnak      | 25(ort. 23,6 ± 10)               |                  |

Tablo 19

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre 2'li gruplar halinde değerlendirildiğinde % 21,3' ünde (n=19) renk/şekil bozukluğu (renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması), % 78,7' sinde tırnak batması+kerpeten tırnak (n=70) bulguları saptanmıştır. Hastaların 2'li şikayet gruplarına göre yaşları karşılaştırıldığında ;renk/şekil bozukluğu grubunun yaş ortalaması 54,2 ±15,2 ,tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun yaş ortalaması 52,9 ±13,3 olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarının yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,710)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre şikayet süreleri (ay olarak) karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) şikayet süresi ortalaması 44,2 ± 61,7 (median=24) ,tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun şikayet süresi ortalaması 80,7± 81,9 (median=48) olarak saptanmıştır.2'li şikayet gruplarının şikayet süresine göre dağılımında tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun şikayet süresi, renk/şekil bozukluğu grubunun şikayet süresine göre istatistiksel olarak **anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. (p=0,010)(Tablo 20)**

| Şikayet Grupları               | Şikayet Süreleri (ay)  |                  |
|--------------------------------|------------------------|------------------|
| Renk/şekil bozukluğu           | 44,2 ±61,7 (median=24) | <b>(p=0,010)</b> |
| Tırnak batması+Kerpeten tırnak | 80,7± 81,9 (median=48) |                  |

Tablo 20

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre D vitamin düzeyi karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) D vitamin düzeyi ortalaması  $34,6 \pm 35,4$  (median=23,1), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun D vitamin düzeyi ortalaması  $24,2 \pm 14,6$  (median=21,7) olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarının D vitamin düzeyine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,404)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre cinsiyetleri karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) 14'ü kadın (%73,7), 5'i erkek (%26,3); tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 59'u kadın (%84,3), 11'i erkek (%15,7) olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarının cinsiyete göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,319)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre önceden tedavi almaları bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) 8'i tedavi almamışken (%42,1), 11'i tedavi almış (%57,9); tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 22'si tedavi almamışken (%31,4), 48'i tedavi almış (%68,6) olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarının önceden tedavilerine göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,383)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre onikomikoz klinik tipleri bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) 15'i DLSO (%78,9), 1'i YBO (%5,3), 3'ü TDO (%15,8) iken tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 28'i DLSO (%40), 0'ı YBO, 42'si TDO (%60) olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarına göre onikomikoz klinik tipleri dağılımı TDO olanlarda, tırnak

batması+kerpeten tırnak görülme oranı %93,3 iken bu oran DLSO olanlardaki tırnak batması+kerpeten tırnak oranına göre(%65,1) **istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. (p=0,001) (Tablo 21)**

| Onikomikoz klinik tipleri | Tırnak batması+kerpeten tırnak görülme oranı | (p=0,001) |
|---------------------------|--|-----------|
| TDO                       | %93,3  |           |
| DLSO                      | %65,1  |           |

Tablo 21

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre tutulan tırnaklarında(n=151) üreyen mantar türleri bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(rengi değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) %58,6'sı A.niger (n=17),%13,8'i A.flavus (n=4),%10,3 'ü Alternaria türü(n=3),%3,4'ü Candida türleri (n=1),%3,4'ü A.fumigatus (n=1),%3,4'ü P.variotii (n=1),%6,9'u diğer mantar türleri(n=2) iken tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun %25,4 'ü A.niger (n=31),%17,2 'si A.flavus (n=21),%13,1 'i Alternaria türü (n=16),%5,7'si Candida türü (n=7),%5,7'si A.fumigatus (n=7),%6,6 'sı P.variotii (n=8),%26,2 'si diğer mantar türleri (n=32) olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarına göre üreyen mantar türleri dağılımı A.niger renk/şekil bozukluğu grubunda %58,6 oranında görülürken bu oran tırnak batması+kerpeten tırnak grubunda %25,4 olup istatistiksel olarak **anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,045)(Tablo 22)**

| Şikayet grupları               | A.niger oranı | (p=0,045) |
|--------------------------------|---------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu           | %58,6         |           |
| Tırnak batması+kerpeten tırnak | %25,4         |           |

Tablo 22

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre tutulan tırnaklarda (n=148) Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu

grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) skor ortancası 12(ort 15,3 ± 10,7), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun skor ortancası 25(ort 22,7±11,3) olarak saptanmıştır. 2'li şikayet gruplarında Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun Onikomikoz Şiddet Skoru, renk/şekil bozukluğu grubuna göre istatistiksel olarak **anlamli derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,001) (Tablo 23)**

| Şikayet grupları               | Onikomikoz Şiddet Skoru(ortanca) |                  |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Renk/şekil bozukluğu           | 12(ort 15,3 ± 10,7)              | <b>(p=0,001)</b> |
| Tırnak batması+Kerpeten Tırnak | 25(ort 22,7±11,3)                |                  |

Tablo 23

Hastaların (n=58) üreyen mantar türleri Onikomikoz Şiddet Skoru bakımından karşılaştırıldığında; A.niger'in skor ortancası 30(ort 24,6± 11,5), A.flavus skor ortancası 23,5 (ort 21±13,1), Candida türünün skor ortancası 35 (ort 27,2±15,5 ), P.variotii skor ortancası 25,5 (ort 23,7 ± 13,3), Alternaria skor ortancası 30(ort 28 ± 9,1), A.fumigatus skor ortancası 17(ort 15,2 ± 10,4)olarak saptanmıştır. Üreyen mantar türlerine göre Onikomikoz Şiddet Skoru istatistiksel olarak anlamli değildi. (p=0,403)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre ortak alan kullanım öyküsü(havuz,hamam,spor salonu)karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) %73,7'sinde ,tırnak batması grubunun %75'inde ve kerpeten tırnak grubunun %73,3 'ünde ortak alan kullanım öyküsü(havuz,hamam,spor salonu)saptanmıştır. Şikayet gruplarına göre ortak alan kullanım öyküsü(havuz,hamam,spor salonu) istatistiksel olarak anlamli değildi. (p=0,986)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre geçmişte pedikür risk faktörü bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk



değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) %26,3'ünde ,tırnak batması grubunun %60 'ında ve kerpeten tırnak grubunun %53,3 'ünde geçmişte pedikür öyküsü saptanmıştır.Geçmişte pedikür öyküsü olanlarda tırnak batması görülme oranı %53,3 olup bu oran diğer gruplara göre (renk/şekil bozukluğu %11,1,kerpeten tırnak %35,6 ) **istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,05)(Tablo 24)**

| Şikayet grupları                      | Geçmişte Pedikür öyküsü olanlar |          |
|---------------------------------------|---------------------------------|----------|
| Renk/şekil bozukluğu- Kerpeten tırnak | %11,1-%35,6                     | (p=0,05) |
| Tırnak batması                        | %53,3                           |          |

Tablo 24

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre geçmişte pedikür risk faktörü bakımından karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması)%26,3'ünde,tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun %57,1'inde geçmişte pedikür öyküsü saptanmıştır.2'li şikayet gruplarında tırnak batması+kerpeten tırnak grubunda geçmişte pedikür öyküsü renk/şekil bozukluğu grubuna göre **anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,017)** Ayrıca geçmişte pedikür öyküsü bulunanların %88,9 'ında tırnak batması ve/veya kerpeten tırnak görülmektedir.(p=0,017) (Tablo 25)

| Şikayet grupları                | Geçmişte Pedikür öyküsü |           |
|---------------------------------|-------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu            | %26,3                   | (p=0,017) |
| Tırnak batması+ Kerpeten tırnak | %57,1                   |           |

Tablo 25

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre toprakla temas öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın

yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 13'ünde (%68,4), tırnak batması grubunun 28'inde (%70 ), kerpeten tırnak grubunun 23 'ünde toprakla temas öyküsü (%76,7) saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre toprakla temas öyküsü istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p=0,770)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre toprakla temas öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değışikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 13'ünde (%68,4), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 51'inde (%72,9 ) toprakla temas öyküsü saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre toprakla temas öyküsü istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p=0,703)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre hayvanla temas öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değışikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 6'sında (%31,6), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 17'sinde (%24,3 ) hayvanla temas öyküsü saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre hayvanla temas öyküsü istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p=0,560)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre hayvanla temas öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun 6'sında (%31,6), tırnak batması grubunun 8'inde (%20), kerpeten tırnak grubunun 9 'unda(%30) hayvanla temas öyküsü saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre hayvanla temas öyküsü istatikselsel olarak anlamlı değildi. (p=0,520)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre hastane maruziyeti öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değışikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 1'inde (%5,3), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 14'ünde (%20) hastane maruziyeti öyküsü

saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre hastane maruziyeti öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,177)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre hastane maruziyeti öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 1'inde (%5,3), tırnak batması grubunun 5'inde (%12,5), kerpeten tırnak grubunun 9 'unda(%30) hastane maruziyeti öyküsü saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre hastane maruziyeti öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,075)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre banyo öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 11'inde (%57,9), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 52'sinde (%74,3 ) haftada 3 veya 3 den fazla banyo yapma öyküsü saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre banyo öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,164)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre banyo öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 11'inde (%57,9), tırnak batması grubunun 32'sinde (%80), kerpeten tırnak grubunun 20'sinde(%66,7) haftada 3 veya 3 den fazla banyo yapma öyküsü saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre banyo öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,181)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre abdest öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 9'unda (%47,4), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 29'unda (%41,4 ) abdest öyküsü saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre abdest öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,642)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre abdest öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın

yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 9'unda (%47,4), tırnak batması grubunun 15'inde (%37,5), kerpeten tırnak grubunun 14'ünde(%46,7) abdest öyküsü saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre abdest öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,669)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre elin suyla sık teması karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 17'sinde (%89,5), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 52'sinde (%74,3 ) elin suyla sık teması saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre elin suyla sık teması istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,221)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre elin suyla sık teması karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 17'sinde (%89,5), tırnak batması grubunun 30'unda (%75), kerpeten tırnak grubunun 22'sinde(%73,3) elin suyla sık teması saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre elin suyla sık teması istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,408)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre hiperhidrozis karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 2'sinde (%10,5), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 26'sında (%37,1) hiperhidrozis öyküsü saptanmıştır.Hiperhidrozisi bulunanların %92,9'unda tırnak batması+kerpeten tırnak bulunurken bu oran renk/şekil bozukluğu grubuna göre (%7,1) **istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,027)(Tablo 26)**

| Şikayet grupları                | Hiperhidrozisi olanlar |           |
|---------------------------------|------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu            | %7,1                   | (p=0,027) |
| Tırnak batması+ Kerpeten tırnak | %92,9                  |           |

Tablo 26

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre hiperhidrozis karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 2'sinde (%10,5), tırnak batması

grubunun 14'ünde (%35), kerpeten tırnak grubunun 12'sinde(%40) hiperhidrozis saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre hiperhidrozis istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,078)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre misafir terliği alışkanlığı karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 12'sinde (%63,2), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 47'sinde (%67,1 ) misafir terliği alışkanlığı saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre misafir terliği alışkanlığı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,745)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre misafir terliği alışkanlığı karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 12'sinde (%63,2), tırnak batması grubunun 28'inde (%70), kerpeten tırnak grubunun 19'unda(%63,3) misafir terliği alışkanlığı saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre misafir terliği alışkanlığı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,800)

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre ailede mantar öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 8'inde (%42,1), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 26'sında (%37,1 ) ailede mantar öyküsü saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre ailede mantar öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,693)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre ailede mantar öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 8'inde (%42,1), tırnak batması grubunun 21'inde (%52,5), kerpeten tırnak grubunun 5'inde(%16,7) ailede mantar öyküsü saptanmıştır.Ailesinde mantar öyküsü olanlarda tırnak batması görülme oranı %61,8 olup bu oran diğer gruplara göre (renk/şekil bozukluğu %23,5,kerpeten tırnak %14,7 ) **istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,009)(Tablo 27)**

| Şikayet grupları                     | Ailede mantar öyküsü olanlar |           |
|--------------------------------------|------------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu-Kerpeten tırnak | %23,5-%14,7                  | (p=0,009) |
| Tırnak batması                       | %61,8                        |           |

Tablo 27

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre evde mantar maruziyeti(ailede mantar öyküsü, misafir terliği alışkanlığı) karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 15'inde (%78,9), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 55'inde (%78,6) evde mantar maruziyeti(ailede mantar öyküsü, misafir terliği alışkanlığı)saptanmıştır.2 li şikayet gruplarına göre evde mantar maruziyeti(ailede mantar öyküsü, misafir terliği alışkanlığı)istatikselsel olarak anlamlı değildir. (p=1,000)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre evde mantar maruziyeti(ailede mantar öyküsü, misafir terliği alışkanlığı) karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 15'inde (%78,9), tırnak batması grubunun 35'inde (%87,5), kerpeten tırnak grubunun 20'sinde (%66,7) evde mantar maruziyeti(ailede mantar öyküsü, misafir terliği alışkanlığı) saptanmıştır.Şikayet gruplarına göre evde mantar maruziyeti(ailede mantar öyküsü, misafir terliği alışkanlığı) istatikselsel olarak anlamlı değildir. (p=0,109)

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre sigara öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 6'sında (%31,6), tırnak batması grubunun 12'sinde (%30), kerpeten tırnak grubunun 22 'sinde (%73,3 ) sigara öyküsü saptanmıştır.Sigara öyküsü olanların %55'inde kerpeten tırnak görülürken,bu oran renk/şekil bozukluğu ve tırnak batması grubuna göre (sırasıyla %15-%30) **istatikselsel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,001)(Tablo 28)**

| <b>Şikayet grupları</b>             | <b>Sigara öyküsü olanlar</b> |                  |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------|
| Renk/şekil bozukluğu-Tırnak batması | <b>%15-%30</b>               | <b>(p=0,001)</b> |
| Kerpeten tırnak                     | <b>%55</b>                   |                  |

**Tablo 28**

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre sigara öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması, tırnak kalınlaşması) 6'sında (%31,6), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 34'ünde (%48,6) sigara öyküsü saptanmıştır. 2 li şikayet gruplarına göre sigara öyküsü istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p=0,187)

| <b>Risk faktörleri</b>   | <b>3 lü şikayet grubu (renk/şekil bozukluğu,tırnak batması,kerpeten tırnak)</b> | <b>2 li şikayet grubu (renk/şekil bozukluğu ,tırnak batması+kerpeten tırnak )</b> |
|--|---|---|
| Ortak kullanım alanları(hamam,havuz ,spor salonu)                  | (p=0,986)   | (p>0,05)  |
| Toprakla temas öyküsü(çıplak ayakla toprağa basma,toprak değişimi) | (p=0,770)   | (p=0,703)   |
| Hayvanla temas öyküsü  | (p=0,520)   | (p=0,560)   |
| Hastane maruziyeti(hastane çalışanı,uzun süreli yatış)             | (p=0,075)   | (p=0,177)   |
| Banyo sıklığı (haftada 3 veya 3 den fazla ,haftada 3 den az )      | (p=0,181)   | (p=0,164)   |
| Abdest öyküsü  | (p=0,669)   | (p=0,642)   |
| Elin suyla sık teması  | (p=0,408)   | (p=0,221)   |
| <b>Hiperhidrozis</b>   | (p=0,078)   | <b>(p=0,027)</b>  |
| Misafir terliği alışkanlığı  | (p=0,800)   | (p=0,745)   |
| <b>Ailede mantar öyküsü</b>  | <b>(p=0,009)</b>  | (p=0,693)   |
| Evde maruziyet(Ailede mantar öyküsü,misafir terliği alışkanlığı)   | (p=0,109)   | (p=1,000)   |
| <b>Sigara</b>  | <b>(p=0,001)</b>  | (p=0,187)   |
| <b>Diyabet</b>   | <b>(p=0,028)</b>  | (p=0,063)   |
| Varis  | (p=0,817)   | (p=0,898)   |
| Hipotiroidi  | (p=0,642)   | (p=0,700)   |
| <b>Tırnak çekimi öyküsü</b>  | (p=0,117)   | <b>(p=0,063)</b>  |
| Kanser öyküsü  | (p=0,230)   | (p=0,093)   |
| Kemoterapi öyküsü  | (p=0,593)   | (p=1,000)   |
| Kortizon kullanım öyküsü   | (p=0,509)   | (p=0,580)   |
| <b>Genital akıntı öyküsü</b>                                       | <b>(p=0,055)</b>  | <b>(p=0,016)</b>  |
| <b>Travma grubu (pedikür,tırnak çekimi,tırnağa travma öyküsü)</b>  | <b>(p=0,004)</b>  | <b>(p=0,001)</b>  |
| <b>Geçmişte pedikür öyküsü</b>                                     | <b>(p=0,05)</b>   | <b>(p=0,017)</b>  |

Tablo 29.Şikayet gruplarına göre risk faktörleri tablosu

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre diyabet öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 1'inde (%5,3), tırnak batması grubunun 7'sinde (%17,5), kerpeten tırnak grubunun 11'inde (%36,7) diyabet



öyküsü saptanmıştır.Diyabet öyküsü olanlarda kerpeten tırnak görülme oranı %57,9 iken bu oran renk/şekil bozukluğu ve tırnak batması grubuna göre (sırasıyla %5,3-%36,8) **istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,028) (Tablo 30)**

| Şikayet grupları                    | Diyabet öyküsü olanlar |           |
|-------------------------------------|------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu-Tırnak batması | %5,3-%36,8             | (p=0,028) |
| Kerpeten tırnak                     | %57,9                  |           |

Tablo 30

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre geçmişte tırnak çekimi öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 1'inde (%5,3), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 18'inde (%25,7 ) geçmişte tırnak çekimi öyküsü saptanmıştır.Geçmişte tırnak çekimi öyküsü bulunanların %94,7'sinde sonradan tırnak batması ve/veya kerpeten tırnak bulunurken bu oran renk/şekil bozukluğu grubuna göre (%5,3) **istatistiksel olarak sınırda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,063)(Tablo 31)**

| Şikayet grupları                | Geçmişte tırnak çekimi öyküsü |           |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------|
| Renk/şekil bozukluğu            | %5,3                          | (p=0,063) |
| Tırnak batması+ Kerpeten tırnak | %94,7                         |           |

Tablo 31

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre genital akıntı öyküsü karşılaştırıldığında; renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 0'ında ,tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 18'inde (%30,5 ) genital akıntı öyküsü saptanmıştır.Genital akıntısı bulunanlarda tırnak batması+kerpeten tırnak görülme oranı %100 iken

bu oran genital akıntısı bulunmayanlarda %74,5 olup **istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,016)(Tablo 32)**

| Risk faktörü                | Tırnak batması+ Kerpeten tırnak |           |
|-----------------------------|---------------------------------|-----------|
| Genital akıntısı olanlar    | %100                            | (p=0,063) |
| Genital akıntısı olmayanlar | %74,5                           |           |

Tablo 32

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre genital akıntı öyküsü karşılaştırıldığında; genital akıntısı bulunanlarda tırnak batması görülme oranı %61,1 iken bu oran genital akıntısı olmayanlara göre ( %41,8) **istatistiksel olarak sınırdan anlamlı saptanmıştır.(p=0,055) (Tablo 33)**

| Risk faktörü                | Tırnak batması görülme oranı |           |
|-----------------------------|------------------------------|-----------|
| Genital akıntısı olanlar    | %61,1                        | (p=0,055) |
| Genital akıntısı olmayanlar | %41,8                        |           |

Tablo 33

Hastaların (n=89) 2'li şikayet gruplarına göre travma grubu risk faktörleri beraber araştırıldığında (pedikür+tırnak çekimi+tırnak düşmesi+tırnağa travma öyküsü); renk/şekil bozukluğu grubunun(renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 7'sinde (%36,8), tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun 54'ünde (%77,1 ) geçmişte travma öyküsü saptanmıştır.Geçmişte travma öyküsü bulunanların %88,5'inde sonradan tırnak batması ve/veya kerpeten tırnak bulunurken travma öyküsü bulunmayan grupta bu oran %57,1 olup fark **istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. (p=0,001)(Tablo 34)**

| <b>Risk faktörü</b>            | <b>Tırnak batması+ Kerpeten tırnak görülme oranı</b> |                  |
|--------------------------------|--|------------------|
| Geçmişte travma öyküsü olan    | <b>%88,5</b>   | <b>(p=0,001)</b> |
| Geçmişte travma öyküsü olmayan | <b>%57,1</b>   |                  |

Tablo 34

Hastaların (n=89) şikayet gruplarına göre travma grubu risk faktörleri beraber araştırıldığında (pedikür+tırnak çekimi+tırnak düşmesi+tırnağa travma öyküsü) renk/şekil bozukluğu grubunun (renk değişikliği, tırnağın yatağından ayrılması ,tırnak kalınlaşması) 7'sinde (%36,8), tırnak batması grubunun 31'inde (%77,5), kerpeten tırnak grubunun 23 'ünde (%76,7) geçmişte travma öyküsü saptanmıştır. Geçmişte travma öyküsü bulunanlarda tırnak batması ve kerpeten tırnak görülme oranı sırasıyla %50,8-%37,7 olup bu oran renk/şekil bozukluğu grubuna göre(%11,5) ayrı ayrı **istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,004)(Tablo 35)**

| <b>Şikayet grupları</b>        | <b>Geçmişte tırnak travma öyküsü olan</b> |                  |
|--------------------------------|---|------------------|
| Renk/şekil bozukluğu           | <b>%11,5</b>                              | <b>(p=0,004)</b> |
| Tırnak batması-kerpeten tırnak | <b>%50,8-%37,7</b>                        |                  |

Tablo 35

En çok üreyen 3 mantar türü ile risk faktörlerini özetlersek;

| <b>Risk faktörleri</b>   | <b>En çok üreyen 3 lü mantar grubu(A.niger-A.flavus-Alternaria)</b> |
|--|---|
| Travma grubu (pedikür,tırnak çekimi,tırnağa travma öyküsü)         | (p=0,123)   |
| <b>Pedikür öyküsü</b>  | <b>p=0,060 (sınırdan anlamlı)</b>                                   |
| Hayvanla temas öyküsü  | (p=0,230)   |
| Abdest öyküsü  | (p=0,185)   |
| Sigara   | (p=0,164)   |
| Diyabet  | (p=0,557)   |
| Varis  | (p=0,386)   |
| Hipertansiyon  | (p=0,723)   |
| Hipotiroidi  | (p=0,603)   |
| Misafir terliği alışkanlığı  | (p=0,694)   |
| Genital akıntı öyküsü  | (p=0,126)   |
| Ortak kullanım alanları(hamam,havuz ,spor salonu)                  | (p=0,620)   |
| Toprakla temas öyküsü(çıplak ayakla toprağa basma,toprak değişimi) | (p=0,852)   |
| Banyo sıklığı (haftada 3 veya 3 den fazla ,haftada 3 den az )      | (p=0,169)   |
| Evde maruziyet(Ailede mantar öyküsü,misafir terliği alışkanlığı)   | (p=0,630)   |
| İmmünespresif durum(kemoterapi,kanser öyküsü,kortizon)             | (p=0,760)   |

**Tablo 36.**Mantar türü ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

Hastaların (n=89) üreyen mantar türüne göre travma grubu risk faktörleri beraber araştırıldığında (pedikür+tırnak çekimi+tırnak düşmesi+tırnağa travma öyküsü); geçmişte travma öyküsü bulunanlarda A.niger görülme oranı %57,6 olup bu oran A.flavus ve Alternaria görülme oranından (sırasıyla %18,2-%24,2)

yüksek saptanmıştır. Ama istatiksels olarak veri sayısının azlığı nedeniyle anlamlı bulunamadı.(p=0,123)

Hastaların (n=89) üreyen mantar türüne göre geçmişte pedikür öyküsü karşılaştırıldığında; geçmişte pedikür öyküsü bulunanların(n=25) %60'ında A.niger görülürken bu oran A.flavus ve Alternaria türünde (sırasıyla %12-%28) saptanmıştır. Geçmişte pedikür öyküsü bulunanlarda A.niger'in görülme oranı diğer mantar gruplarının oranlarına göre **istatiksels olarak sınırda anlamlı düzeyde olduğu söylenebilir.(p=0,060)(Tablo 37)**

| Üreyen mantar tipleri | Geçmişte pedikür öyküsü olan |           |
|-----------------------|------------------------------|-----------|
| A.niger               | %60                          | (p=0,060) |
| A.flavus              | %12                          |           |
| Alternaria            | %28                          |           |

Tablo 37

A.niger-diğerleri,A.flavus-diğerleri,Alternaria-diğerleri gruplarının risk faktörlerini özetlersek;

| Risk faktörleri  | A.Niger-Diğer mantar türleri | A.Flavus-Diğer mantar türleri | Alternaria-Diğer mantar türleri  |
|--|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Ortak kullanım alanları(hamam,havuz ,spor salonu)                  | (p=0,502)                    | (p=1,000)                     | (p=0,465)                        |
| Toprakla temas öyküsü(çıplak ayakla toprağa basma,toprak değişimi) | (p=0,536)                    | (p=0,726)                     | (p=0,495)                        |
| Hastane maruziyeti(hastane çalışanı,uzun süreli yatış)             | (p=0,699)                    | (p=1,000)                     | (p=0,387)                        |
| Banyo sıklığı (haftada 3 veya 3 den fazla ,haftada 3 den az )      | (p=0,326)                    | (p=0,070)                     | (p=0,498)                        |
| Evde maruziyet(Ailede mantar öyküsü,misafir terliği alışkanlığı)   | (p=0,459)                    | (p=1,000)                     | (p=0,445)                        |
| İmmunsupresif durum(kanser öyküsü,kemoterapi,kortizon öyküsü)      | (p=1,000)                    | (p=0,657)                     | (p=0,682)                        |
| Pedikür öyküsü   | (p=0,103)                    | (p>0,05)                      | (p=0,354)                        |
| Travma grubu (pedikür,tırnak çekimi,tırnağa travma öyküsü)         | (p=0,102)                    | (p=0,070)                     | (p=1,000)                        |
| Hayvanla temas öyküsü  | (p=0,559)                    | (p=0,409)                     | (p=0,276)                        |
| Abdest öyküsü  | (p=0,063)                    | (p=0,170)                     | (p=0,341)                        |
| <b>Sigara</b>  | (p=0,238)                    | (p=0,619)                     | <b>P=0,059(sınırdan anlamlı)</b> |
| Hipertansiyon  | (p=0,536)                    | (p=0,498)                     | (p=0,744)                        |
| Diyabet  | (p=1,000)                    | (p=0,472)                     | (p=0,239)                        |
| Varis  | (p=0,375)                    | (p=0,747)                     | (p=0,212)                        |
| Hipotiroidi  | (p=0,651)                    | (p=0,612)                     | (p=1,000)                        |
| Misafir terliği alışkanlığı  | (p=0,326)                    | (p=1,000)                     | (p=0,322)                        |
| Elin suyla sık teması  | (p=1,000)                    | (p=1,000)                     | (p=1,000)                        |
| Genital akıntı öyküsü  | (p=0,187)                    | (p=0,173)                     | (p=1,000)                        |
| Hiperhidrozis  | (p=0,522)                    | (p=1,000)                     | (p=0,736)                        |

**Tablo 38.**A.niger-diğerleri,A.flavus-diğerleri,Alternaria-diğerleri gruplarının risk faktörlerinin karşılaştırılması

Hastaların (n=89) üreyen mantar türüne göre sigara öyküsü karşılaştırıldığında; Alternaria türü üreyenlerde sigara kullanımı %72,7 iken

diğer mantar türlerinde bu oran %41 olarak saptanmıştır. Alternaria türü üreyenlerde sigara kullanımı diğer mantar gruplarının oranlarına göre **istatistiksel olarak sınırdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu söylenebilir. (p=0,059)** (Tablo 39)

| Üreyen Mantar Türü   | Sigara öyküsü oranı |           |
|----------------------|---------------------|-----------|
| Alternaria türü      | %72,7               | (p=0,059) |
| Diğer mantar türleri | %41                 |           |

Tablo 39

## 5-TARTIŞMA

Onikomikoz sık rastlanan mantar hastalıklarından birisidir. Tüm tırnak hastalıklarının %50' ye yakını, yüzeysel mantar hastalıklarının ise %30' unu oluşturur.[147, 190].Ülkemizden yapılan çalışmalarda bu oran %15,8 ile % 26 arasındadır.[50, 51]DDKM'lerinin etken olduğu onikomikozların özellikle de Aspergillus türlerinin etken olduğu onikomikoz insidansı gün geçtikçe artmaktadır. [52, 53]

Yapılan çalışmaların çoğunun sonucunda onikomikozun cinsler arasındaki dağılımı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık görülürken[191, 192] bazılarında da kadınlarda sık rastlanmıştır.[193-195] Ülkemizdeki onikomikoz çalışmalarında erkek/kadın oranı kadınlar lehine artmış olarak bildirilmiştir.[50, 196] Bizim çalışmamızda kadınların sayısı erkeklerden fazla ( 88 kadın, 20 erkek) bulunmuş olup ayrıca renk/şekil bozukluğu grubunun (tırnakta renk değişikliği,tırnağın yatağından ayrılması,tırnak kalınlaşması) tırnak batması ve kerpeten tırnak grubuna göre cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edilmiştir.( p=0,654). Kadınlar erkeklere göre farklı yaşam tarzları sonucunda onikomikoza daha dayanıksız olabilmektedir.Fakat kadınlar,tırnakta renk/şekil değişikliği olunca da tedavi seçeneklerini daha çok araştırıp erken dönemde doktora başvurumaktadırlar.Ayrıca bu durum,erkeklere göre kadınlarla daha ilişkili olan kozmetik amaçlı tırnak bakımından ve hijyen alışkanlık farklılıklarından da kaynaklanabilir.[197] Ayrıca kadınların ucu açık ayakkabılar giymesi ile ayak başparmağının travmaya açık olmasından ve saprofitlerin bol olduğu toprakla direkt temas etmeleri de nedenlerden biri olabilir.[95]

Onikomikoz genellikle orta ve ileri yaş grubu hastalığıdır.[198] Adhikari ve ark. yaptıkları bir çalışmada onikomikozu en sık 21- 30 yaş grubunda ( %58,82) bulmuştur. [199] Yine Sujatha ve ark.' nın yaptıkları bir çalışmada genç erişkinlerde onikomikoz oranı daha yüksek bulunmuştur.[200] Godoy-Martinez ve ark.' nın yaptıkları bir çalışmada onikomikoz en sık 31- 60 yaş grubunda (%58,6) görülmüştür.[193] Erick ve ark.'nın yaptıkları çalışmada onikomikoz en sık 41-65 yaş grubunda (%46,9) görülmüştür.[145] Afshar ve ark'nın yaptığı



çalışmada onikomikoz ,en çok orta yaş grubunda 30-39 yaş(%24,3),n=152) saptanmıştır.Bu durumun yaş ilerledikçe insanların sosyal aktiviteler edinip mantarlarla maruziyetinin artmasından olabileceğini belirtmiştir.[201] Yaşlıların artrite sekonder yürüyüş bozuklukları nedeniyle ayak başparmağına olan minör travmalar artmaktadır. Ayrıca yaşlı insanların zamanla ayak ve tırnak bakımı yapmaları zorlaşmaktadır. Bu yüzden geriartrik popülasyonda onikomikoz prevalansının yaklaşık %60'larda olduğu belirtilmektedir. [133]

Yapılan birkaç çalışmada yaşla birlikte onikomikoz oranının arttığı tespit edilmiştir.[202, 203] Bu durumun tekrarlayan tırnak mikrotravmalarına ve venöz yetmezliğe bağlı olabileceği düşünülmüştür.[197]Bizim çalışmamızda da onikomikoz en sık 31- 60 yaş grubunda ( %70) bulunmasıyla bu çalışmalara benzerdi.

Bizim çalışmamızda hastaların 105'inde (%97,2) ayak onikomikozu, 9' unda (% 8,3) el onikomikozu mevcuttu. Bazı çalışmalarda ise el tutulumu, ayak tutulumundan fazla bulunmuştur.[192, 194, 204]

Adhikari ve ark. yaptıkları bir çalışmada ayak parmak tutulumlarının %55' ini ayak başparmak tutulumu olarak saptamıştır ve başparmak tırnağının büyük olmasından dolayı travma riskinin fazla olmasını neden olarak göstermiştir.[199] Benzer şekilde 1997'de Kanada' da [202] ve 2015'de Meksika'da [145] yapılmış iki farklı çalışmada ayak parmak tutulumları içinde ayak başparmak tutulumu daha sık olarak bulunmuştur. Aydemir ve ark.' nın yaptıkları bir çalışmada en çok etkilenen tırnak %84 oranında ayak başparmak tırnağı olarak bildirilmiştir.[205] Afshar ve ark.'nın 2014'de İran'da yaptıkları çalışmada el parmakları %57 (n=356) ile ilk sırada,%40,3 (n=252) ile ayak başparmağı ikinci sırada yer almaktaydı ve en sık etken %61,9 (n=328) ile Candida türü,DDKM'larından ise en çok %14,2 (n=75) Aspergillus türleri saptanmıştır.[201]

Bizim çalışmamızda 108 hastanın ayak parmak tutulumu olan 27' sinde(%25) sadece tek ayak başparmak tutulumu, 73'ünde (%67,5) her iki ayak başparmak tutulumu ;4 hasta (%0.98) da sadece el parmak tutulumu,5 hasta(%4,62) da el ve ayak parmak tutulumu saptanmıştır.Diğer çalışmalara

benzer şekilde ayak başparmak tırnak tutulumu %93,5 oranı ile ayak onikomikozunun hemen hemen tamamını oluşturmuştur. Ayak başparmak tırnaklarının yavaş uzaması büyük olasılıkla etyolojik ajanın invazyonunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca ilerleyen yaşlarda azalmış parmak kan akımı, ayakların uzun süre kapalı kalması, başparmağın toprağa en sık maruz kalan bölge olması, artık maddelerin tırnak foldlarında birikmesi, artmış travma riski nedeniyle ayak başparmaklarında onikomikoza yatkınlık olabileceği belirtilmiştir.[95, 197]

Onikomikoz klinik tiplerinden en sık görülen DLSO' dur.[206] Yapılmış olan pek çok çalışmada da klinik tipler içinde en sık DLSO tipi bulunmuştur.[24, 135, 145, 192-194] Jesudanam ve ark.'nın 2002' de yaptıkları bir çalışmada farklı olarak klinik tiplerden en sık Kandidal Onikomikoza (%58,82) rastlanmıştır.[207] Bizim çalışmamızda ise en sık saptanan klinik tip TDO (%50), DLSO tipi ise %46,3 ile 2.sırada, YBO tipi ise %3,7 ile 3.sırada yer almıştır. Hastalarımızın hiçbirinde PSO tipine rastlanmamıştır. Bize yalnızca renk/şekil bozukluğu şikayeti ile başvuran hastalarda en sık %55,2 ile DLSO tipi (n=16) saptanmıştır. (p=0,008) Öte yandan tırnak batması şikayeti ile başvuran hastalarda en sık %61,4 ile TDO tipi (n=27) saptanmıştır. (p=0,008). Hastalık şikayet süreleri karşılaştırıldığında tırnak batması/kerpeten tırnak şikayeti olan grubun şikayet süresinin daha uzun olduğu (ortalaması  $79 \pm 81,8$  (median=48), p=0,017) bilindiğinden bu durum, distal tutulum tipinin zaman içinde total distrofik tipe yol açtığı şeklinde yorumlanabilir.

Ayrıca çalışmamızda tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun şikayet süresinin daha uzun olduğu (ortalaması  $79 \pm 81,8$  (median=48), p=0,017) bilindiğinden tırnak batması+kerpeten tırnak grubunun Onikomikoz Şiddet Skoru (skor ortancası 25 (ort  $22,5 \pm 11,2$ ), renk/şekil bozukluğu grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. (p=0,000) Bu durum şikayet süresi ile Onikomikoz Şiddet Skorunun doğru orantılı olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Onikomikoz tipleri erken dönemde genelde tırnağın distalinden başlayıp tırnak plağının neredeyse tamamen harap olduğu total tırnak distrofisine (Total

distrofik onikomikoza) ilerleyebilir.[142] Romano ve ark. 4046 olguyla yaptıkları bir çalışmada TDO klinik tipini %5 oranında [24] Bokhari ve ark. 1999' da 100 olguyla yaptıkları bir çalışmada ise % 12 oranında saptamıştır.[208] Değişik çalışmalarda TDO farklı sıklıkta bildirilmiştir. Sarma ve ark.' nın 2008' de yaptıkları çalışmada %20,2 [209], Garg ve ark.' nın 2004' de yaptıkları çalışmada %17,8 [210] oranı ile klinik tipler içinde ikinci sıklıktadır. Ülkemizde Ertam ve ark.' nın 2008' de 110 olguyla yaptıkları bir çalışmada TDO %28,4 oranı ile ikinci sıklıkta saptanmıştır.[211]

Bizim çalışmamızda ise TDO, %50 oran ile birinci sıklıkta olup, diğer çalışmalara göre en sık görülen klinik tip olarak saptanmıştır. Bu sonuç olguların önemli bir kısmının hastalığın son dönemlerinde kliniğimize başvurmasıyla, daha önce eksik bırakılmış tedavilerle veya Candida ve DDKM'lerinin tedavilere dirençli olmaları ile ilgili olabilir. [133] Ayrıca ilerlemiş onikomikoz olguları, tırnak matriksini etkileyerek matrikste kalıcı skara neden olabilmektedir. Bundan dolayı etken organizma tedavi edilse bile tırnak hala distrofik görünümde olabilir.[188]

DLSO ve TDO' dan en sık *T.rubrum* sorumlu olduğu düşünülmektedir. [84, 206] Yapılan birçok çalışmada onikomikoza sebep olan dermatofitler içinde en sık *T.rubrum* izole edilirken diğer dermatofitler çok daha az olarak saptanmıştır.[24, 191, 193, 194, 208, 209] Agarwalla ve ark.' nın yaptıkları bir çalışmada DLSO en yaygın klinik tip, DLSO' da en yaygın etken olarak *T.mentagrophytes* bulunmuştur.[192], yine Khosvari ve ark.' nın 2007' de yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.[24] Camilo ve ark.'nın 317 DDKM saptanan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada;%75,7 (n=240) oranında en sık DLSO, ikinci sıklıkta %5 (n=16) TDO saptanmıştır. DLSO'da en yaygın DDKM etkeni olarak *Neoscytalidium dimidiatum*(n=141), 2. sıklıkta *Fusarium* (n=73) ve az oranda *Aspergillus* türleri(n=8) saptanmıştır. Aynı çalışmada 317 DDKM saptanan hastalarda etken olarak en sık %56 (n=178) ile *Neoscytalidium dimidiatum*, ikinci sıklıkta %31 (n=100) ile *Fusarium* ve 3. sıklıkta %6(n=18) ile *Acremonium* saptanmıştır.[95]

Bizim çalışmamızda ise en yaygın klinik tip TDO (%50) saptanmış olup TDO olan hastalarda da en sık *A.niger* (%27,9,n=12) saptanmıştır.Ancak birçok çalışmanın aksine tutulan 179 tırnak üzerinden en sık etken non dermatofit küf mantarı olan *A.niger*(%31,3,n=56) olarak bulunmuştur. *Aspergillus flavus* ise %20,2 ile (n=35) 2.sıklıkta,*Alternaria* türü %12,2 ile (n=21) 3.sıklıkta bulunmakta olup *Candida* türü ise %4,7 olarak (n=8) saptanmıştır.*T.rubrum* bir hastanın sadece sol ayak başparmağında saptanıp aynı hastanın sağ ayak başparmağında *Alternaria* etken olarak saptanmıştır.İran ve Pakistan'da yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızdaki gibi en çok *Aspergillus* türleri üremiştir.Bu durum belirli küf mantarlarının belli coğrafik bölgelerde daha sık görülmesi ile açıklanabilir.[212, 213]

Bazı çalışmalarda en sık izole edilen patojen mayalar olup, mayalar arasında da en sık *C.albicans* izole edilmiştir.[87, 193, 194, 204] Mügge ve ark.'nın 2006' da yaptıkları bir çalışmada mayalar ikinci sıklıkta izole edilen patojenler olup, *C.parapsilosis* en sık tespit edilen etken olarak bulunmuştur.[195]

Bazı yayınlarda *Candida* türlerinin sağlıklı bireylerde keratini parçalayan proteinazları üretmediği belirtilmektedir.Bu yüzden onikolizi bulunan immunsuprese hastaları daha çok enfekte edip bazen paronişyaya yol açabilir.[133] Bizim çalışmamızda *Candida* türleri üreyen tırnaklarda(n=8) onikoliz ve paronişya saptanmamıştır.

Adhikari ve ark.'nın yaptıkları çalışmada etken olarak en sık dermatofitler (%64,29), ikinci olarak DDKM ( %35,71) saptanmış olup bu çalışmada etken olarak hiç maya saptanmamıştır. DDKM arasında *A.niger* %21,43, *Penicilium marneffe* %14,28 oranında izole edilmiştir.[199] Lawry' nin çalışmasında dermatofitler %62, DDKM % 38 oranında izole edilmiştir.[214] Veer ve ark.'nın 2007' de yaptıkları bir çalışmada en sık dermatofitler, ikinci olarak DDKM ve üçüncü olarak da mayalar izole edilmiştir ve DDKM arasında ise *Aspergillus* spp yaygın olarak bulunmuştur.[215] Gupta ve ark. 2007' de yaptıkları çalışmada mayaları ve dermatofitleri % 40,8 oranı ile ilk, DDKM leri ise %18,6 oranı ile ikinci sıklıkta bulmuştur.[194] Yapılan birçok çalışmada ise DDKM' ler patojenler

arasında sonuncu olarak saptanmıştır.[195, 208, 209] Bombace ve ark. 2016 da yaptığı çalışmada ise etken olarak en sık dermatofitler (%42,9), ikinci olarak dermatofit +maya birlikteliği ( %21,7) ,üçüncü olarak DDKM (%18,5),dördüncü olarak DDKM + maya birlikteliği (%10) olarak saptanmıştır. DDKM arasında ise en sık *A.fumigatus* (n=52, %30,1), ikinci olarak *Alternaria* (n=35, %20,2) saptanmıştır.[197] Ranawaka ve ark'nın 2012'de Sri Lanka'da yaptıkları çalışmada ise etken olarak en sık %45,8 ile DDKM,ikinci sırada %34,1 ile *Candida* türleri ve üçüncü sırada %20 ile dermatofitler saptanmıştır. DDKM arasında ise en sık *A.niger*(%22), ikinci olarak *A.flavus* (%6) ve *Fusarium* (%6) saptanmıştır.[135]

Bizim çalışmamızda ise en sık DDKM (n=163, %93,6), ikinci sıklıkta mayalar (n=8, %4,7), üçüncü sıklıkta dermatofit türü (n=1, %0,6) izole edilmiştir. DDKM arasında ise en sık *A.niger* (n=52, %30,1), ikinci olarak *A.flavus* (n=35, %20,2),üçüncü olarak *Alternaria* türü (n=21, %12,2) ,dördüncü olarak *P.variotti* (n=11,%6,4) saptanmıştır.Dermatofitler içinde ise bir hastada *Trichopyton rubrum* (n=1, %0,6) saptanmıştır. Mayalar arasında *C.albicans* (n=6, %3,5) en sık etken olarak bulunmuştur.Farwa ve ark'nın 2011'de Pakistan'da yaptıkları çalışmada da en sık DDKM (n=32,%68),ikinci sıklıkta mayalar (n=8,%17) ve üçüncü sıklıkta dermatofitler (n=7,%15) saptanmıştır. DDKM arasında ise en sık *Alternaria alternata* (n=15,%46,8),ikinci olarak *Fusarium* (n=8,%25,2),üçüncü olarak *Cladosporium* (n=5,%16) saptanmıştır.[213]

Çalışmamızda yüksek oranda DDKM saptanmasının nedeni ya hastaların uzun yıllar dermatofitlere etkili antifungal tedaviler alması ile küf mantarının patojen olarak ortaya çıkmasına zemin hazırlamış olması ve DDKM'lerinin antifungallere karşı dirençli olması[96] ya da diğer klinisyenlerin onikomikoz etkeni arasında yer alan DDKM'ları açısından farkındalıklarının artmamasından, DDKM'ları için uygun tanı yöntemlerinin kullanılmamasından kaynaklı olabileceği ya da coğrafi olarak belirli bölgelerde etken patojenlerin değişmesi şeklinde yorumlanabilir.Ayrıca Türkiye'nin coğrafik özellikleri, ikliminin sıcak olması,gelişmemiş ülkelerden fazla göç alması nedeniyle küf mantarları özellikle *Aspergillus* türleri için endemik bir bölge haline gelebilmektedir.[135]

Çeşitli çalışmalarda el ve ayak onikomikozlarına neden olan etkenlerin farklı sıklıkta olduğuna değinilmiştir. Godoy-Martinez ve ark.'nın 2009' da yaptıkları çalışmada ayak onikomikozlarında ilk sırada dermatofitler, ikinci sırada mayalar, üçüncü sırada DDKM, el onikomikozunda ise en sık mayalar, ikinci sıklıkta dermatofitler bulunmuştur.[193] Rigopoulos ve ark.'nın 1998' de yaptıkları bir çalışmada ayak onikomikozunda etken olarak en sık dermatofitler (%71), ikinci sıklıkta DDKM (%16), üçüncü sıklıkta mayalar (%13) bulunmuştur, Elde ise mayalar (%76), ikinci sıklıkta dermatofitler (%23), üçüncü sıklıkta DDKM (%1) saptanmıştır.[208] Camilo ve ark.'nın 317 DDKM saptanan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada; hastaların 3 'ünde sadece el tırnağı tutulumu saptanmış ve etkenleri Penicillium, Fusarium ve Neoscytalidium dimidiatum'dur.[95]

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalardan farklı olarak ayakta etken olarak en sık DDKM (n=163, %93,6), ikinci sıklıkta mayalar (n=8, %4,7), üçüncü sıklıkta dermatofit türü (n=1, %0,6) saptanmıştır. El tırnağı tutulanlarda (n=15 tırnak) etkenler arasından en sık DDKM (n=13, %86,6) saptanmıştır. El tırnağı tutulanlarda en sık A.niger (n=9, %60), ikinci sıklıkta Rhizopus (n=2, %13,33) ve Penicillium (n=2, %13,33) saptanmıştır, iki tırnakta ise el tırnağında üreme olmamıştır. El tırnağı tutulanlarda hiç dermatofit ve candida türüne rastlanmamıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak birinci sıklıkta etken DDKM olması, mayaların ve dermatofitlerin el tırnağında etken olmaması özellikle dikkat çekiciydi.

Romano ve ark. yaptıkları çalışmada kadınların %72' sinde en sık mayaları saptamıştır.[24] Alvares ve ark.'nın Kolombiya' da [87] ve Souza ve ark.'nın ise Brezilya' da [216] yaptıkları iki farklı çalışmada da kadınlarda mayalar, erkeklerde ise dermatofitler daha yaygın bulunmuştur. Rigopoulos ve ark. yaptıkları çalışmada kadınlarda en sık kandida (%64), ikinci olarak dermatofitler, erkeklerde ise en sık dermatofitler (%62,73), ikinci olarak da kandida etken olarak bulunmuştur.[208] Bizim çalışmamızda ise onikomikoz

etkeni olarak kadınlarda en sık DDKM , ikinci sıklıkta mayalar; erkeklerde de en sık DDKM, ikinci olarak da mayalar bulunmuştur.

Avrupa'da DDKM'larına bağılı onikomikoz sıklığı,kullanılan tanı metodları veya coğrafik dağılıma bağılı olarak %2-17 arasında değişmektedir. DDKM'larına bağılı onikomikoz daha çok 40-60 yaşı arasında,tırnakları etkileyen dermatolojik hastalıkları bulunanlarda ve immunsuprese hastalarda görölmektedir. Son dönemde yayınlanan literatürlerde asimetrik yürüyüş şekli olan ,başka travmaya maruz kalan ya da diyabetli ve psöriasisli sağlıklı insanlarda da görölebileceği şeklindedir.[96, 217] Yapılan bazı çalışmalarda DDKM'larının daha çok iskemiye,travmaya veya başka hastalıklara sekonder hasarlı tırnaklarda (diyabet,psoriasis) görölebileceği belirtilirken sağlıklı tırnakları primer olarak enfekte etmesine dair belirli görüş ortaya konulamamıştır.[197] Bazı yayınlarda ise DDKM'ları ve Candida'ların sağlıklı tırnakları enfekte edebilmesine rağmen hasarlı tırnaklarda daha sık görüldüğü şeklindedir.[135, 217]

Bizim çalışmamızda ise DDKM'ına bağılı onikomikoz daha çok 31-60 yaş arasında görölmüştür.İmmunsupresyon durumu(kortizon kullanımı,KT öyküsü ) ile DDKM'ları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.(p=0,760).Aynı şekilde immün durumu etkileyen diyabet ile DDKM'ları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.(p=0,557).

Küf mantarlarının genel olarak immunsuprese bireylerde ve altta yatan tırnak bozukluğu zemininde ürediği bildirilmişken bizim çalışmamızda DDKM'larının daha çok sağlıklı kişilerin sağlıklı tırnaklarında da üreyebildiğini göstermiş bulunmaktayız.

Direkt mikroskopik inceleme ile her zaman DDKM tanısı konulamamaktadır.Bu yüzden yanlış negatif sonuçlanan çok sayıda DDKM olguları bulunmaktadır ya da bazı DDKM'larının (Scytilidium türleri) septalı hifaları dermatofitlerin hifalarından ayırtedilemez.[53]Bombace ve ark. 2016 da yaptığı çalışmada yanlış negatiflik oranlarını azaltmak için direkt mikroskopik inceleme pozitif veya negatif çıksın; 3 kez üst üste kültür yapmıştır.Hastaların %57,2'sinde hem direkt mikroskopik inceleme pozitif hem de kültürlerde DDKM

üremesi saptanırken %42,8'sinde direkt mikroskopik inceleme negatif saptanmasına rağmen kültürlerde DDKM saptanmıştır.[197] Bizim çalışmamızda ise kültürde üreme olduktan sonra hem makroskopik inceleme hem de direkt mikroskopik inceleme yapıldıktan sonra, sonuçları doğrulamak için güvenilirliği %92 olan MALDI TOF yöntemi kullanılmıştır.Şüpheli olgularda ise kültürler tekrar edilmiştir.

Dermatofitlere bağlı onikomikozun klinik görünümü ile DDKM'larına bağlı onikomikoz klinik görünümü arasında fark bulunmamaktadır.[135]Bu yüzden bazı klinisyenler sadece klinik görünüme bakarak antifungal tedavi başlamayı tercih ederler.Fakat bu medikal davranış,teröpatik hata,direnç ve relapslara yol açabilmektedir.[197] Bizim çalışmamızda da sol ayak başparmak tırnağında T.rubrum ,sağ ayak başparmağında Alternaria üreyen hastanın tırnak klinik görünümleri benzerdi.Bir ayak başparmağında dermatofit ürerken diğerinde küf mantarı üremesi ilgi çekicidir.



**Resim 14.Olgumuzun Alternaria üreyen sağ 1. Ayak tırnağı**





**Resim 15.Olgumuzun T.rubrum üreyen sol 1.ayak tırnağı**

DDKM'lerinin etken olduğu onikomikoz için başlıca risk faktörleri yaşlılık,venöz yetmezlik,immunsuprese durumun varlığı ,diyabet,sigara kullanımı,ailede mantar öyküsünün varlığı,havuz ve ortak duşların kullanımı,spor salonlarının kullanımı,hayvanlarla temas öyküsü,toprakla temas öyküsü,dar ve kapalı ayakkabı kullanımı,tinea pedis varlığı,hiperhidrozis,elin suyla sık teması,tekrarlayan travmalar,steril olmayan aletlerle manikür ve pedikür yapılması,yapay tırnak kullanımıdır.Diyabet,vasküler hastalık veya ileri yaş durumu,periferik kan dolaşımını bozarak ayak başpamak tırnağının uzama hızını yaklaşık %60 oranında azaltır. Böylece mantarların kolonizasyonuna zemin hazırlar.[52, 95, 133, 135] Camilo ve ark. 317 hasta üzerinde yaptığı çalışmada DDKM'lerinin etken olduğu onikomikoz için risk faktörü en sık %54,6 (n=173) ile toprakla temas öyküsü/çıplak ayakla duş öyküsü ,2.sıklıkta %33,8 (n=107) ile tinea pedis varlığı ve 3.sıklıkta %22,7 (n=72) ile hayvanla temas öyküsü ve az sıklıkta (%4,7 ,n=15) pedikür/manikür öyküsü saptamıştır.[95]

Bizim çalışmamızda ise 89 hastada risk faktörleri araştırıldığında geçmişte pedikür öyküsü bulunanların (n=25) %60'ında A.niger görülürken bu oran A.flavus ve Alternaria türünde (sırasıyla %12-%28) saptanmıştır. Geçmişte pedikür öyküsü küf mantarı özellikle A.niger bulaşması için risk faktörü olabilir şeklinde yorumlanabilir.(p=0,060)

Aynı şekilde bizim çalışmamızda toprakla temas öyküsü,hayvanla temas öyküsü,ortak kullanım alanları(spor salonu,hamam,havuz),İmmunsupresif durum(kemoterapi ve kanser öyküsü,kortizon kullanımı),hiperhidrozis,evde maruziyet grubu (ailede mantar öyküsü,misafir terliği alışkanlığı),elin suyla sık teması ile DDKM'ları ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.(sırasıyla  $p=0,852,p=0,230,p=0,620,p=0,760, p=0,522, p=0,630, p=1,000$ )

Camilo ve ark.'nın DDKM'larının etken olduğu 317 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, DDKM ile ilişkili sistemik hastalıklardan en çok kronik venöz yetmezlik ( $n=40$ ) saptanmıştır.Ayrıca hipotiroidi,diyabet ve psoriasis gibi sistemik hastalıkların da DDKM'larının etken olduğu onikomikozla ilişkili olduğu belirtilmektedir.[95] Bizim çalışmamızda varis,hipotiroidi ve diyabet ile DDKM'ları ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.(sırasıyla  $p=0,386,p=0,603,p=0,557$ )

Bunyaratajev ve ark.'nın 2015'te yaptıkları çalışmada 237 hastanın 180'inde dermatofit ve geri kalanında ( $n=57$ )DDKM saptanmıştır.Dermatofit ve DDKM grubunu risk faktörleri açısından (diyabet,sigara,immunsuprese durum,hiperhidrozis,manikür veya pedikür,hayvanla temas öyküsü,çıplak ayakla yürüme,travma öyküsü)karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.Bu risk faktörlerinin onikomikoz ile ilgili olduğunu fakat dermatofit ve DDKM ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını belirtmiştir.[53]

Lökonişi ve sarı diskolorasyon, bazı çalışmalarda *S.brevicaulis*,*Fusarium* ve *Aspergillus*'un etken olduğu onikomikozlarda %58,7 ile yüksek oranda bulunmaktadır. Ayrıca bu mantarlar ,çoğunlukla paronişya ile seyreden PSO klinik tipi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. [95, 135] Tosti ve ark.'nın yaptıkları çalışmada DDKM'larının etken olduğu onikomikozlarda %76 oranında paronişyanın da eşlik ettiği saptanmıştır.[218] Bizim çalışmamızda ise DDKM arasında ise en sık *Aspergillus* türleri( $n=109,%63$ ) ve az sıklıkta *Fusarium* ( $n=8,%4,6$ ) saptanmasına rağmen klinik olarak paronişya ve PSO klinik tutulum

hiç görülmemiştir fakat sarı ve siyah diskolorasyon izlenmemiştir. Klinik tutulum olarak TDO, %50 oran ile birinci sırada saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda ,dermatofitomon özellikle ayak başparmağında dermatofitler tarafından oluşturulduğu belirtilmiştir. Bunyaratajev ve ark'nın 2015'te yaptıkları çalışmada 237 hastanın sadece ikisinde DDKM'lerinin neden olduğu dermatofitom saptanmıştır.Dermatofitomların biri ayak başparmak tırnağında etken Fusarium; diğeri ise el tırnağında etken Scytalidium dimidiatum olarak saptanmıştır.[53]

Bizim çalışmamızda ise 108 hastanın tutulan tırnaklarında (n=184) sağ (n=11)ve sol ayak başparmaklarında(n=11) olmak üzere toplam 22 adet saptanmıştır.El tırnaklarında hiç dermatofitoma rastlanılmamıştır.Sol ayak başparmağındaki etkenler A.flavus (n=4),A.niger(n=4), A.brasiliensis(n=1), Alternaria (n=2) iken sağ ayak başparmağındaki etkenler A.flavus (n=2), A.niger(n=4), P.variotti (n=1), Alternaria (n=2), Penicillium expansum (n=1) olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ; Alternaria türü üreyenlerde sigara kullanımı %72,7 ile diğerk mantar türleri grubuna ( %41) göre istatistiksel olarak sınırdan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.(p=0,059)Astım ile küf mantarları arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir.Hatta küf mantarlarına duyarlılığın şiddeti ile astım şiddetinin paralel olduğuna inanılmaktadır.[219] Öte yandan sigaraların küf mantarları taşıdığına dair yayınlar bulunmaktadır.[220] Sigara ;direkt kendisi küf mantarları ile kontamine olduğundan ya da havada bulunan küf mantarlarının oral mukozayı istila etmesi için uygun ortam yaratarak bu duruma neden oluyor olabilir.Başka bir olguda ise phaeohyphomycosis adlı mantar türünün oral mukozada lezyon yaptığı belirtilmiştir ve moleküler yöntemle lezyonu yapan bu gruptaki Alternaria türü olduğu saptanmıştır.[221] Sonuç olarak sigara içenlerde Alternaria suşunun görülmesi tütün içinde kolonize olan küf mantarları ile ilişkilendirilebilir.Öte yandan sigara oral mukozanın florasını bozarak da daha çok havada bulunduğu bilinen Alternaria sporlarının oral mukozada yerleşimini ve otoinokülasyon ile yayılımını açıklayabilir.

Bizim çalışmamızda ; genital akıntısı bulunanlarda tırnak batması görülme oranı %61,1 ile genital akıntısı olmayanlara göre ( %41,8) istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptanmıştır.(p=0,055).Genital akıntısı bulunanlarda en sık A.flavus saptanmıştır.Vajinal yakınmalardan sorumlu esas etmenin Candida albicans olmasına rağmen son yıllarda Candidanın yer aldığı Ascomycota mantar grubunun vajen florasının %58'ini oluşturduğu belirtilmiştir.[222] Ascomycota mantar grubunda onikomikoz etkenlerinden olan Aspergillus ve Penicillium türleri de yer alması ile bu küf mantarlarının da vajinal kolonizasyon gösterdiği bildirilmiştir.Bizim çalışmamızda da vajinal akıntısı olan hastalarda en sık total distrofik tutulumu yol açan küf mantarlarının bulunması bu hastalarda otoinokulasyon olasılığını düşündürmekte ve bu hastalarda vajinal mantar tiplendirmesi gerekliliğini akla getirmektedir.

Tekarlayan tırnak batması için geçirilmiş tırnak operasyonlarının bir risk faktörü olduğu [159] ayrıca tırnağın uygunsuz kesimi,tekrarlayıcı veya özensiz travmaların da tırnak batması için risk faktörü olabileceği önceki çalışmalarda bildirilmiştir.[223] Tekarlayan pedikür öyküsü de bir tür kronik travma sayılabilmektedir.Bizim çalışmamızda da tırnak batması+kerpeten tırnak grubunda geçmişte pedikür öyküsü renk/şekil bozukluğu grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.(p=0,017) Ayrıca geçmişte pedikür öyküsü bulunanların %88,9 'ında sonrasında tırnak batması ve/veya kerpeten tırnak saptanmıştır.(p=0,017)

Hiperhidrozisin tırnak batması için risk faktörü olduğu bilinmektedir.[159] Bizim çalışmamızda da yapısal olarak ayakta hiperhidrozisi olan hastaların %92,9'unda yıllar içinde tırnak batması ve /veya kerpeten tırnak olduğu saptanmıştır.(p=0,027)

Kerpeten tırnak mekanik bir hastalık olup tırnağın kalınlaşması kontrol edildiğinde eski haline dönebilmektedir.[224] Distal tutulum ile başlayan onikomikozlar zaman içinde total distrofik tipe dönüşerek tırnağın yapısını ve mekaniğini bozarak kerpeten tırnağa sebep olabilmektedir.Bugüne kadar kerpeten tırnaklarda küf mantarı bakılmamıştır.Kerpeten tırnaklarda

kalınlaşmaya neden olan küf mantarını tedavi edersek tırnaklar incelerek eski haline dönecektir.Sonuç olarak bizim çalışmamızda da kerpeten tırnakların %27,8'inde (n=15) A.niger,%18,5'ında (n=10) A.flavus saptanmıştır.

Dünyadaki DDKM'lerinin etken olduğu onikomikozun yıllara göre dünyadaki dağılımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. [95]

| Prevalence (%) | Year of publication | Cases (n) | Country       | Most common causative agent |
|----------------|---------------------|-----------|---------------|-----------------------------|
| 68             | 2011                | 32        | Pakistan      | Alternaria alternata        |
| <b>59</b>      | <b>2006</b>         | <b>19</b> | <b>Egypt</b>  | <b>Aspergillus niger</b>    |
| 51             | 2004                | 33        | Thailand      | Neoscytalidium dimidiatum   |
| <b>27</b>      | <b>2007</b>         | <b>49</b> | <b>India</b>  | <b>Aspergillus spp.</b>     |
| 26             | 2012                | 37        | Costa Rica    | Fusarium spp.               |
| 21             | 2005                | 928       | Colombia      | Fusarium spp.               |
| 21             | 2000                | 44        | United States | Fusarium spp.               |
| <b>19</b>      | <b>2009</b>         | <b>41</b> | <b>Iran</b>   | <b>Aspergillus spp.</b>     |
| 15             | 2000                | 196       | Spain         | Scopulariopsis brevicaulis  |
| 14             | 2000                | 59        | Italy         | Fusarium spp.               |
| 14             | 2004                | 21        | Colombia      | Fusarium spp.               |
| 13             | 2005                | 532       | Italy         | S. brevicaulis              |
| 12             | 2003                | 310       | Colombia      | Fusarium spp.               |
| <b>11</b>      | <b>2010</b>         | <b>47</b> | <b>Iran</b>   | <b>Aspergillus spp.</b>     |
| 9              | 2000                | 51        | Italy         | S. brevicaulis              |
| 9              | 2006                | 48        | Greece        | S. brevicaulis              |
| <b>9</b>       | <b>2005</b>         | <b>33</b> | <b>Turkey</b> | <b>A. niger</b>             |
| 7              | 2009                | 13        | Brazil        | Fusarium spp.               |
| 6              | 2000                | 71        | Canada        | Acremonium spp.             |
| 5              | 2002                | 40        | Venezuela     | Fusarium spp.               |
| 4              | 2011                | 114       | Argentina     | Fusarium spp.               |
| 2              | 2012                | 59        | Korea         | S. brevicaulis              |
| 1.5            | 2007                | 78        | Mexico        | S. brevicaulis              |
| <b>34.4</b>    | <b>2015</b>         | <b>11</b> | <b>Mexico</b> | <b>Aspergillus spp</b>      |

Tablo 40.Non dermatofit küf mantarlarının ülkelere göre yıllar içindeki prevalansı

Tablodan da görüldüğü küf mantarlarının genelde endemik olduğu bölgeler bulunmaktadır.DDKM'ları Hindistan(%22),Malezya (%35,5),Tayland (%51,6) ve Pakistan (%68) gibi ülkelerde yüksek prevalansta görülmektedir.Örneğin *Neoscytalidium dimidiatum*,Asya'nın güneyi,Güney Amerika,Hindistan ve Afrika'da endemiktir.Avrupa'da az gelişmiş ülkelerden göç alınması nedeniyle *N.dimidiatum* oranı artmıştır. *A.niger*,*A.flavus* ve *Fusarium* gibi küf mantarları doğada genelde toprakta saprofit ve bitki patojeni şeklinde bulunmaktadır.Güney Amerika'da küf mantarı rezervuarı olan çok çeşitli meyve ağaçlarının bulunması ve ortalama sıcaklığın da mantarın üreyip yayılması için uygun olması *N.dimidiatum* için ideal koşullardandır.[95, 96, 135, 145]

Polikliniğimize başvurmadan önce topikal ya da sistemik tedavi kullanmış ancak fayda görmemiş 68 hastanın (%63) varlığı bize;ezbere verilen klasik antifungal tedavilerin küf mantarları üzerine etkinliklerinin olmayabileceğini düşündürmüştür.Hastalarda tedaviye dirençli bir dermatofitin bulunmaması ,üreyen mantar türünün tamamen farklı olması bize,özellikle sistemik tedavi başlanırken uygun tetkiklerin yapılması gereğini hatırlatmıştır.

Onikomikoz toplumda oldukça sık görülen bir fungal infeksiyondur. Klinik olarak şüpheli durumlarda direkt mantar incelemesinin duyarlılığı düşük olduğu için kültür ve MALDI TOF gibi ileri tanı yöntemleri yapılarak mikolojik tanının doğrulanması gerekmektedir. Bazı küf mantarları standart kültürlerde üremediği için sadece kültür yapmak yeterli olmayacaktır.[135] Mümkünse ileri tanı yöntemleri ile etken doğrulanmalıdır. Doğru tanı ve uygun antifungal tedavi onikomikoz hastalarının prognozunu belirleyecektir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi onikomikoza yol açan dermatofit ve DDKM'ların klinik bulguları benzer olduğu için, klinik görünüme bakarak etkenin tahmin edilmesi güvenilir görünmemektedir. Son 15 yılda yapılan çalışmalarda DDKM'larının da artık onikomikoz etkeni olarak sayılarının artması bu çalışmada da vurgulanmış ve DDKM'ları olası risk faktörleri araştırılmıştır.Bu durumun ya hastaların uzun süre antifungal kullanıp DDKM'larının patojen olarak ortaya çıkmasına zemin hazırlaması,DDKM'ların antifungallere dirençli olması,DDKM'ları için uygun tanı

yöntemlerinin kullanılmaması ya da Türkiye'nin coğrafik özellikleri,iklimi ve çok göç almasından kaynaklı olabileceği belirtilmiştir.Özellikle diğer klinisyenlerin DDKM'ları açısından farkındalıklarının artması gerektiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, bu bulgular bize çeşitli tırnak şikayetleri ile başvuran hastalara direkt olarak sistemik ve/veya topikal klasik antifungal tedavi başlanmasının sorgulanması gerekliliğini;

her tür travmanın tırnak yapısında ya da yatağında olası değişiklikleri tetikleyerek tırnak batmasına zemin hazırlayabildiğini göstermiştir.



## 6-KAYNAKLAR

1. Dixon DM, F.R., *Manual of Clinical Microbiology*, ed. B.E. Murray PR, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. 1995, Washington DC: ASM pres. 699-708.
2. Hajdu, S., et al., *Invasive mycoses following trauma*. *Injury*, 2009. 40(5): p. 548-54.
3. B, E., *Fungal infeksiyonların tanı ve izlemindeki yenilikler*. *ANKEM Derg*, 2006: p. 20(Ek 2):28- 32.
4. Kantarcıoğlu AS, Y.A., *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Derin Mikoz Laboratuvarında 01 Nisan 1999- 27 Mart 2001 arasında ayrılan maya ve küflerin tür dağılımları ve duyarlılık paterni*. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2002. 33(1): p. 7-19.
5. Kannan, P., C. Janaki, and G.S. Selvi, *Prevalence of dermatophytes and other fungal agents isolated from clinical samples*. *Indian J Med Microbiol*, 2006. 24(3): p. 212-5.
6. R., İ., *Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması*. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı*. . Vol. 1. baskı. 1999. 1015-1021.
7. Yegenoglu Y, Ş.D., Erturan Z, Kiraz M, Uzun M, Ang Ö, *İmmun sistem yetmezlikli hastalarda mantar infeksiyonları (Dört Olgu Nedeniyle)*. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, , 2003. 32: p. 239-243.
8. M, Ö., *Küf mantarlarının sebep olduğu invaziv enfeksiyonlar*. *Çocuk Enf Derg*, 2009. 3(1): p. 105-107.
9. Maertens, J., M. Vreboş, and M. Boogaerts, *Assessing risk factors for systemic fungal infections*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2001. 10(1): p. 56-62.
10. Özyaral O, K.Y., Başkaya R, Lüleci E, Dumrul G., *Şeker ve şeker katkılı besin maddelerinde kserofilik-kserotoleran küfler*. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 2007. 37(1): p. 43-50.
11. <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx>, 12.06.2010.
12. Cramer RA, P.J., *Recent advances in understanding human opportunistic fungal pathogenesis mechanisms*. *Clinical Mycology*, 2. Ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2009: p. 15-31.
13. Y, A., *Tıp mikolojisinin dünü bugünü. 1.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Kongre Kitabı*. 1999, İzmir.
14. H, B., *Besiyeri, Ayıraçlar Ve Deneyler, Klinik Mikrobiyolojik Tanı*, ed. F.K. Barış Yayınları. 1995, İstanbul.
15. Marr KA, C.R., Crippa F, Wald A, Corey L, *Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients*. *Clin Infect Dis*, 2002. 34.(7): p. 909-917.
16. Kalkancı, A., et al., *Fulminating fungal sinusitis caused by *Valsa sordida*, a plant pathogen, in a patient immunocompromised by acute myeloid leukemia*. *Med Mycol*, 2006. 44(6): p. 531-9.
17. Boyacı HF, *Patlıcanlarda *Fusarium solgunluğuna dayanıklılık kaynakları ve dayanıklılığın kalıtımı**. Doktora Tezi,2007, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Adana.
18. Coşkun T., *Ev ortam havasındaki küf ve mayaların ve ev karakteristiklerinin çocuklarda allerjik astımla ilişkisi*. Yüksek lisans tezi,2009, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü: Mersin.
19. Mayser, P., *[Every fifth patient needs antimycotic therapy. Fungal epidemic of the nail bed]*. *MMW Fortschr Med*, 2003. 145(38): p. 30-2.



20. Hay RJ, M.M.M.I.B.T., Breathnach S, Cox N, Griffiths C, *Rook's Textbook of dermatology*, ed. S. Ed. Vol. 3. 2004, Italy.
21. Baran R, H.R., Haneke E, Tosti A, Piraccini BM, *Epidemiology Onychomycosis*. United Kingdom: British Library, 1999: p. 6- 9.
22. Baran R, H.R., Haneke E, Tosti A, Piraccini BM, . *In Onychomycosis*, ed. H.R. Baran R, Haneke E, Tosti A, Piraccini BM. Epidemiology. Eds. 1999. 6-10.
23. Cheng, S. and L. Chong, *A prospective epidemiological study on tinea pedis and onychomycosis in Hong Kong*. Chin Med J (Engl), 2002. 115(6): p. 860-5.
24. Romano, C., C. Gianni, and E.M. Difonzo, *Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985-2000*. Mycoses, 2005. 48(1): p. 42-4.
25. F, K., *Derinin mantar hastalıkları*. Dermatoloji, ed. K.A. Tüzün Y, Aydemir EH, Baransu O. 1994, İstanbul. 81.
26. A, Y., *Tıp mikolojisinin dünü ve bugünü*, ed. U.M.H.v.K.M. Kongresi. 1999, İzmir. 3-15.
27. Jean L Bolognia, J.L.J., Ronald P Rapini, *Dermatoloji 2012*, İstanbul.
28. Tüzün Y, G.M.A., Serdaroğlu S.Oğuz O, Aksungur V, *Dermatoloji*. Vol. 1. 2008, İstanbul.
29. Kurup, V.P. and A. Kumar, *Immunodiagnosis of aspergillosis*. Clin Microbiol Rev, 1991. 4(4): p. 439-56.
30. Gerigoriu D, D.J., Borelli D, *Medical mycology*. 1987, Roche scientific service, Basle, Switzerland.
31. Bennet JC, P.F., *Cecil Text Book Of Medicine*, ed. W.B.S. Company. 1996, Philadelphia. 2214.
32. Arnold HL, O.R., James WD, *Diseases due to fungi and yeasts. In Diseases of the Skin*, ed. W.S. Company. 1990, Philadelphia 336- 340.
33. Hay RJ. Roberts SOB, M.D., *Mycology. In Textbook of Dermatology*. Fifth edition ed, ed. B.J. Champion RH, Ebling FJG. 1992, London: Blacwell Scientific Publications 1158-1159. 1158- 1159
34. Tüzün Y, K.A., *Tırnağın Mantar Enfeksiyonları. Tırnak Hastalıklarında*. Birinci baskı ed, ed. K.A. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Onsun N. 1993, İstanbul.
35. Elewski, B.E., *Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management*. Clin Microbiol Rev, 1998. 11(3): p. 415-29.
36. Faergemann, J. and R. Baran, *Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis*. Br J Dermatol, 2003. 149 Suppl 65: p. 1-4.
37. Campbell, A.W., E.C. Anyanwu, and M. Morad, *Evaluation of the drug treatment and persistence of onychomycosis*. ScientificWorldJournal, 2004. 4: p. 760-77.
38. Erbakan N, T.Y., *Derinin Mantar Hastalıkları*, ed. K. A. 1985, İstanbul: Anka-Ofset AŞ, Nobel Tıp Kitabevi.
39. Weitzman 1, S.R., *The Dermatophytes*. Clinical Mikrobiology Review, 1995. 8(2): p. 240-59.
40. Ener B, A.H., Akçağlar H, Helvacı S, Töre O, *Yüzeve! ve Derin Mikozlarda Küf Mantarları*. Enfeksiyon Dergisi, 1999. 13(1): p. 99-103.
41. G, H., *Enfeksiyon etkenlerinin genel özellikleri*. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, ed. S.G. Topçu AW, Doğanay M. 2008, İstanbul: Nobel Kitabevi. 3-30.
42. Y, A., *Deri, saç ve tırnak mantar hastalıkları*. Enfeksiyon Hastalıkları Gündemi. Vol. 14. 33-36.
43. M, İ., *Yüzeyel Mikozlar*, ed. U.T.H.K.K. Kitabı. 1998, Van. 231-34.
44. E, A., *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 1993, İzmir: Saray Kitabevleri.
45. Gupta, A.K., J.E. Ryder, and R.C. Summerbell, *Onychomycosis: classification and diagnosis*. J Drugs Dermatol, 2004. 3(1): p. 51-6.

46. Değerli K, K.S., Sezgin C ve ark, *Manisa ve çevresinde onikomikoz etkenleri*. İnfeksiyon Dergisi, 2001. 15: p. 345- 348.
47. Gündüz K, Ö.B., Sürücüoğlu S ve ark, *Etiologic agents of onychomycosis and its vicinity*. T Klin dermatol 1998. 8: p. 7-10.
48. Scher, R.K., *Onychomycosis: therapeutic update*. J Am Acad Dermatol, 1999. 40(6 Pt 2): p. S21-6.
49. E., H., "Onikomikozda ileri tedavi ve yeni yaklaşımlar"
- Dermatolojide Gelişmeler.*, ed. O.O.S. S. 1998, İstanbul.
50. Kiraz M, Y.Y., Erturan Z, Anđ Ö, *The epidemiology of onychomycosis in Istanbul, Turkey*. Mycoses, 1999. 42: p. 323- 329.
51. Ş, Ö., *Düzce yöresi kırsalındaki dermatofitlerin sıklığı*, ed. A.İ.Ü.D.T.F.M.A. Dalı. 2003, Düzce.
52. Nouripour-Sisakht, S., et al., *Aspergillus species as emerging causative agents of onychomycosis*. J Mycol Med, 2015. 25(2): p. 101-7.
53. Bunyaratavej, S., et al., *Distinct characteristics of Scytalidium dimidiatum and non-dermatophyte onychomycosis as compared with dermatophyte onychomycosis*. J Dermatol, 2015. 42(3): p. 258-62.
54. Gupta, A.K., et al., *A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study*. Br J Dermatol, 1997. 136(5): p. 786-9.
55. Gupta, A.K., et al., *Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies*. J Am Acad Dermatol, 1997. 36(3 Pt 1): p. 395-402.
56. Baran R, H.R., Haneke E, Tosti A, Piraccini BM, *Epidemiology Onychomycosis*. United Kingdom: British Library, 1999: p. 6-9.
57. P, P., *New drugs for the nail fungus prevalent in elderly*. JAMA 1996. 35 p. 2- 5.
58. N, E., *Derinin Mantar Hastalıkları*, ed. T.K. Yayınevi. 1989, Ankara. 1-85.
59. H, B., *Temel Mikrobiyoloji Ve Bağışıklık Bilimi*. 7.baskı ed, ed. B. Yayınları. 1994, İzmir.
60. A, Y., *Bakteri Parazit Ve Funguslara Karşı İmmun Yanıt*. Temel Ve Klinik Mikrobiyoloji, ed. U. Ş. 1999, Ankara: Güneş Kitabevi.
61. M, A., *Mantar Hastalıklarında Epidemiyoloji*. 2. baskı ed, ed. T. Mikrobiyoloji. 2000, Ankara: Medison Yayınevi.
62. AY, T., *Dermatomikozlarda Klinik Özellikler Sempozyumu*. Dermatofitozlar ve Başta Dermatomikozlar, ed. T.M.C.Y. No:36. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi. 79.
63. Ernest Jawetz MD. Warren Levinson MD.(Tercüme), D.I., Kılıç B, Memişoğlu R, Erken E, Özcan K, Özgünen T, Yarkin F, *Tıbbi Mikrobiyoloji Ve İmmunoloji*. 1997, İstanbul: Barış Kitabevi.
64. Fetil E, G.A., *Dermatomikozlarda İmmunopatogenez*. 1.Ulusal Mantar Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. Kongre Kitabı. 1999, İzmir.
65. Dahl, M.V., *Dermatophytosis and the immune response*. J Am Acad Dermatol, 1994. 31(3 Pt 2): p. S34-41.
66. Tümbay E, İ.R., *Derinin Mantar İnfeksiyonları*. İnfeksiyon Hastalıkları, ed. S.G. Wilke A, Doğanay M. 1996, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri.
67. A, S., *Dermatofitler*. 5 th ed ed. In: Mikoloji. 1999, Ankara: Filiz Kitabevi.
68. Unat EK, Y.A., Altaş K, Samastı M., *Dermatofitler ve parazitlikleri*. *Unat'ın Tıp Parazitolojisi*. 4.baskı ed. 1991, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.
69. H, Y., *Mikotik Enfeksiyonlarda Bağışıklık*. 1.Ulusal Mantar Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı. 1999, İzmir.
70. RF, B., *Dermatofitosis*. In: Basic Medical Microbiology. Brown and Co. 1995, New York.
71. S, H., *Dermatofitler*. 3.baskı ed. In: Mantar İnfeksiyonlarına Genel Bakış. Vol. 3. 1992, Ankara.

72. E, T., *Pratik Tıp Mikolojisi*. 1.baskı ed. 1983, İzmir: Bilgehan Basımevi, Bornova.
73. Karaarslan A, K.F., *Mantar Enfeksiyonlarında Serolojik Tanı*. Vol. 10. 1996: Enfeksiyon Dergisi.
74. Richardson MD, W.W., *Fungal Infections Diagnosis and Management*, ed. B. Science. 1998, Maiden, USA.
75. B, K., *Mantar İnfeksiyonları*. Cilt 20 ed.: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.
76. C, B., *Mantar İnfeksiyonları*. 2. baskı,Cilt 1 ed. In: Dermatoloji Atlası. 2004,Haziran, İstanbul: Argos Yayınevi.
77. Wagner EG, K.T., *Tıpta Önemli Olan Mantarlar*. 2.baskı ed. In: Mikrobiyoloji. 1992, İzmir: Saray Tıp Kitapevleri.
78. Klaus Wolff, R.A.J., *Fitzpatrick'in Renkli Klinik Dermatoloji Atlası ve Özeti*. 2012, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
79. Ö, P., *Genel ve Özel Tıbbi Mikoloji*. 2006: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, No:101.
80. Murray PR, B.E., Jorgensen JH, *Klinik Mikrobiyoloji*. 9.Baskı ed. 2009, Ankara.
81. Nenoff, P., et al., *Mycology - an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis*. J Dtsch Dermatol Ges, 2014. 12(3): p. 188-209; quiz 210, 188-211; quiz 212.
82. Warren NG, H.K., *Candida, Cryptococcus and other yeast of medical importance*. 6. ed ed. Manual of Clinical Microbiology, ed. B.E. Murray PR, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. 1995, Washington Dc: ASM pres.
83. E, T., *Candida türleri* 1.baskı ed. In: Ustaçelebi Ş, ed. T.v.K. Mikrobiyoloji. 1999: Güneş Kitabevi.
84. Falco OB, P.G., Wolff HH, Burgdorf WHC, *Dermatology*. 2 nd ed, ed. Springer. 2000.
85. Richardson MD, W.D., *Fungal infection- diagnosis and management*. 3 rd ed, ed. B. publishing. 2004.
86. Martin AG, K.G., *Superficial fungal infection: dermatophytosis, tinea nigra piedra*. 3.Baskı. ed. Dermatolog in general medicine ed. E.A. Fitzpatrick TB, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. 1993, New York, Mcgraw- Hill.
87. Alvarez, M.I., L.A. Gonzalez, and L.A. Castro, *Onychomycosis in Cali, Colombia*. Mycopathologia, 2004. 158(2): p. 181-6.
88. Gökçe, R.G., *Kandidemi Olgularından İzole Edilen Candida Türlerinin Virülans Faktörlerinin Araştırılması* In *Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı* 2006, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul.
89. [www.atsu.edu/faculty/chamberlain/Website/Lects/Fungi.htm](http://www.atsu.edu/faculty/chamberlain/Website/Lects/Fungi.htm), Erişim tarihi: 07.08.2010.
90. Çetinkaya Z, F.F., Ünlü M, Hasenekoglu I, Tetik L, Demirel R, *Afyon atmosferinde alerjen fungus sporları*. Akciger Arşivi, 2005. 6: p. 140-144.
91. N, Y., *Mantar infeksiyonlarına genel bakış* 1. baskı ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı, ed. U. Ş. 1999, Ankara: Güneş Kitabevi. 1023-1024.
92. Rainer J, P.U., Pöder R, *Biodiversity and concentration of airborne fungi in a hospital environment*. Mycopathologia, 2000. 149: p. 87–97.
93. Özyaral O, K.Y., Erkan F, Hayran O, *Nedeni Bilinmeyen Semptomların Ardındaki Hasta Bina Sendromu Olguları*. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2006. 5(5): p. 552-563.
94. Ren, P., et al., *The relation between fungal propagules in indoor air and home characteristics*. Allergy, 2001. 56(5): p. 419-24.

95. Camilo A.Morales Cardona, M.C., *Non-dermatophyte mould onychomycosis: a clinical and epidemiological study at a dermatology referral centre in Bogota, Colombia*. Mycoses, 2013. 57: p. 284-293.
96. Brasch, J. and I. Shimanovich, *Persistent fingernail onychomycosis caused by Fusarium proliferatum in a healthy woman*. Mycoses, 2012. 55(1): p. 86-9.
97. Reinel, D. and C. Clarke, *Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly*. Clin Exp Dermatol, 1992. 17 Suppl 1: p. 44-9.
98. Y, B., *Aspergillozun tanı ve sağaltımı*. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Antalya, 2007: p. 265-69.
99. A., Y., *Medical Mycology: Yesterday and Today*. Cerrahpasa Journal of Medicine, 1999. 30(2): p. 191-8.
100. Warris, A., A. Voss, and P.E. Verweij, *Hospital sources of Aspergillus: New routes of transmission?* Rev Iberoam Micol, 2001. 18(4): p. 156-62.
101. Park, S.B., et al., *A case of primary cutaneous aspergillosis in a renal transplant recipient*. Transplant Proc, 2004. 36(7): p. 2156-7.
102. R., İ., *Aspergilloz*. 1. baskı ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı, ed. U. Ş. 1999, Ankara.
103. [www.doctorfungus.org/mycoses/human/aspergillus/aspergillosis.htm](http://www.doctorfungus.org/mycoses/human/aspergillus/aspergillosis.htm), Erişim tarihi: 19.06.2010.
104. DH, L., *Medically important fungi*. 4. Ed ed. 2002, Washington DC: ASM press.
105. Direkel, Ş., *Klinik Örneklerde Küf Mantarlarının Klasik Ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması Ve Antifungal Duyarliliklerinin Belirlenmesi*, In *Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*. 2010, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü: Mersin.
106. Nir-Paz R, S.J., Shapiro M, Keller N, Goldschmied-Reouven A, Yarden O, Block C, Polacheck I, *Clinical and Epidemiological Aspects of Infections Caused by Fusarium Species: a Collaborative Study from Israel*. J Clin Microbiol, 2004. 42(8): p. 3456-3461.
107. Leslie JF, S.B., Bullock S, *The Fusarium Laboratory Manual*. 1. Edition ed. 2006: Iowa: Blackwell Publishing.
108. Anaissie EJ, G.M., Nucci M., *Invasive fungal infections in cancer patient*. 2. Ed ed, ed. M.M. Anaissie EJ, Pfaller MA. 2009: Clinical Mycology.
109. N, Y., *Aspergillus ve diğer mantarlar*, ed. K. dergisi. Vol. 20. 2007.
110. Ö, U., *Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal İnfeksiyonlara Yaklaşım*. Vol. 3. 2003: Yoğun Bakım Dergisi.
111. B, E., *Nadir görülen fırsatçı mikozlar*. 1. baskı ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı., ed. U. Ş. 1999, Ankara: Güneş Kitabevi.
112. R., İ., *Zigomikoz*. 1. baskı ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Kitabı, ed. U. Ş. 1999, Ankara: Güneş Kitabevi.
113. Ribes JA, V.-S.C., Baker DJ, *Zygomycetes in human disease*. Clin Microbiol Rev, 2000. 13(2): p. 236-301.
114. Richardson MD, S.G., *Rhizopus, Rhizomucor, Absidia and Other Agents of systemic and Subcutaneous Zygomycoses*. 6. ed ed, ed. B.E. Murray PR, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH. 1995, Washington Dc: ASM pres: Manual of Clinical Microbiology.
115. Karaarslan, A., et al., *Skin infection caused by Scedosporium apiospermum*. Mycoses, 2003. 46(11-12): p. 524-6.
116. Kantarcıoğlu AS, Y.A., *Cerrahpaşa tıp fakültesi mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyoloji anabilim dalı'nda tanımlanmış olan pseudallescheriasis olguları ve avrupa tıp mikolojisi*

- konfederasyonu (ecmm) pseudallescheriasis çalışma grubu. Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2005. 36(2): p. 90-96.
117. MD., R., *Aspergillus and Penicillium species*. Topley&Wilson Microbiology and Microbial Infections, ed. B.A. Collier L, Susman M. Vol. 4. 1998, New York: Arnold: Medical Mycology.
118. Kwon-Chung KJ, B.J., *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea-Febiger, 1992: p. 201-247, 733-767.
119. Kalkancı, A. and *Konidyum zinciri oluşturan Hyalen Küfler ve İnfeksiyonları Pencillium, Paecilomyces ve Scopulariopsis türleri* Simpozyum: Hyalen küfler ve hyalohifomikozlar (Aspergillus dışı) ed. T.M.A. Dalı. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.
120. Filiotou, A., et al., *First case of Penicillium marneffeii fungemia in Greece and strain susceptibility to five licensed systemic antifungal agents and posaconazole*. Am J Med Sci, 2006. 332(1): p. 43-5.
121. Dismukes WE, P.P., Sobel JD, *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press, 2003.
122. Walsh TJ, G.A., Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E, *Infection due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens*. Clin Microbiol Infect 2004. 10 (Suppl 1): p. 48-66.
123. Anaissie EJ, M.G.M., Pfaller MA, *Clinical Mycology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: p. 273-296, 309-324. .
124. Mohammedi, I., et al., *Fatal Microascus trigonosporus (anamorph Scopulariopsis) pneumonia in a bone marrow transplant recipient*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. 23(3): p. 215-7.
125. Serdar, S., *İnvazif Mantar İnfeksiyonlarının Tanımlanmasında Moleküler Yöntemlerin Önemi; Uygulanması ve Geleneksel Yöntemler ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi*. , in *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*. 2006, İstanbul Üniversitesi: İstanbul. p. 106.
126. Gupta AK, Ryder JE, S.R., *the diagnosis of nondermatophyte mold onychomycosis*. Int J dermatol 2003. 42: p. 272-73.
127. Robbins, J.M., *Treatment of onychomycosis in the diabetic patient population*. J Diabetes Complications, 2003. 17(2): p. 98-104.
128. Unat EK, Y.A., Altaş K, ve ark. , *İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıklar*. 5. baskı ed. 1995, İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları.
129. İşçimen A, A.N., *Diabetes mellituslu hastalarda görülen deri belirtileri*. Dermatose, 2004. 3(1): p. 18-25.
130. Somolinos AL, S.J., *Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes*. J Am Acad Dermatol 1992. 26: p. 408-10.
131. van Baal, J.G., *Surgical treatment of the infected diabetic foot*. Clin Infect Dis, 2004. 39 Suppl 2: p. S123-8.
132. E, T., *Dermatofitler*. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, ed. S.G. Willke- Topçu A, Doğanay M. 2002, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
133. Scher, R.K., et al., *The epidemiology, etiology, and pathophysiology of onychomycosis*. Semin Cutan Med Surg, 2013. 32(2 Suppl 1): p. S2-4.
134. N, K., *Non İnvazif Fungal İnfeksiyonlarda Tedavi*. 2009, Mersin Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı.
135. Ranawaka, R.R., N. de Silva, and R.W. Rangunathan, *Non-dermatophyte mold onychomycosis in Sri Lanka*. Dermatol Online J, 2012. 18(1): p. 7.
136. R, A., *Ecology and epidemiology of dermatophyte infections*. J Am Acad Dermatol 1994. 31: p. 21-25.

137. EH, A., *Derinin bakteriyel hastalıkları*. In: Dermatoloji, ed. B. Tüzün Y. 1999, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
138. Martin AG, K.G., *Superficial fungal infection: dermatophytosis, tinea nigra piedra*. *Dermatolog in general medicine* 3.Baskı. ed, ed. E.A. Fitzpatrick TB, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. 1993, New York, Mcgraw- Hill.
139. committee., G.O., *Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: onychomycosis*. *J Am Acad Dermatol* 1996. 34: p. 116- 211.
140. Zaias, N., et al., *Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol*, 1996. 34(2 Pt 1): p. 302-4.
141. N, Z., *Clinical manifestations of onychomycosis*. *Clin Exp Dermatol* 1992. 17(Suppl.1): p. 6-7.
142. Roberts, D.T., et al., *Guidelines for treatment of onychomycosis*. *Br J Dermatol*, 2003. 148(3): p. 402-10.
143. Lee, K.J., et al., *Proximal Subungual Onychomycosis in a Patient with Classic Kaposi Sarcoma Caused by Trichophyton rubrum*. *Ann Dermatol*, 2011. 23 Suppl 1: p. S11-5.
144. Piraccini, B.M. and A. Tosti, *White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients*. *Arch Dermatol*, 2004. 140(6): p. 696-701.
145. Martinez-Herrera, E.O., et al., *Onychomycosis due to opportunistic molds*. *An Bras Dermatol*, 2015. 90(3): p. 334-7.
146. Baran, R., et al., *A new classification of onychomycosis*. *Br J Dermatol*, 1998. 139(4): p. 567-71.
147. Sehgal, V.N. and S. Jain, *Onychomycosis: clinical perspective*. *Int J Dermatol*, 2000. 39(4): p. 241-9.
148. Faergemann, J., *The role of yeasts in onychomycosis*. *Mycoses*, 1996. 39(5-6): p. 223-4.
149. Evans, E.G., *Causative pathogens in onychomycosis and the possibility of treatment resistance: a review*. *J Am Acad Dermatol*, 1998. 38(5 Pt 3): p. S32-36.
150. Carney, C., et al., *A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index*. *Arch Dermatol*, 2011. 147(11): p. 1277-82.
151. Issa, M.M. and W.A. Tanner, *Approach to ingrowing toenails: the wedge resection/segmental phenolization combination treatment*. *Br J Surg*, 1988. 75(2): p. 181-3.
152. Langford, D.T., C. Burke, and K. Robertson, *Risk factors in onychocryptosis*. *Br J Surg*, 1989. 76(1): p. 45-8.
153. Ikard, R.W., *Onychocryptosis*. *J Am Coll Surg*, 1998. 187(1): p. 96-102.
154. Bostanci, S., P. Ekmekci, and E. Gurgey, *Chemical matricectomy with phenol for the treatment of ingrowing toenail: a review of the literature and follow-up of 172 treated patients*. *Acta Derm Venereol*, 2001. 81(3): p. 181-3.
155. Haneke, E., *Surgical treatment of ingrowing toenails*. *Cutis*, 1986. 37(4): p. 251-6.
156. Weaver, T.D. and D.L. Jespersen, *Multiple onychocryptosis following treatment of onychomycosis with oral terbinafine*. *Cutis*, 2000. 66(3): p. 211-2.
157. Connelley, L.K., Jr., S.M. Dinehart, and R. McDonald, *Onychocryptosis associated with the treatment of onychomycosis*. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1999. 89(8): p. 424-6.
158. Bonifaz, A., V. Paredes, and L. Fierro, *Onychocryptosis as consequence of effective treatment of dermatophytic onychomycosis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007. 21(5): p. 699-700. .
159. Erdogan, F.G., et al., *Previous nail surgery is a risk factor for recurrence of ingrown nails*. *Dermatol Surg*, 2014. 40(10): p. 1152-4.
160. Heifetz, C.J., *Operative management of ingrown toenail*. *Mo Med*, 1945. 42: p. 213-6.

161. Mogensen, P., *Ingrowing toenail. Follow-up on 64 patients treated by labiomatrixectomy*. Acta Orthop Scand, 1971. 42(1): p. 94-101.
162. Beyza, E., *Fungal İnfeksiyonlarda Tanı*. Vol. 25(Ek 2). 2011: Ankem Dergi.
163. Pierard, G.E., et al., *Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis*. J Am Acad Dermatol, 1996. 34(2 Pt 1): p. 273-7.
164. Solis-Arias, M.P. and M.T. Garcia-Romero, *Onychomycosis in children. A review*. Int J Dermatol, 2017. 56(2): p. 123-130.
165. Ö., T., *Yüzeyel Mantar İnfeksiyonları*, ed. B. Bülteni. Vol. 2. 2011, Antalya: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.
166. E., T., *Dermatofitler*. 2.baskı ed. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 1986, Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.
167. Alteras, I. and E. Saryt, *Prevalence of pathogenic fungi in the toe-webs and toe-nails of diabetic patients*. Mycopathologia, 1979. 67(3): p. 157-9.
168. [www.mc.edu.tr/pdf/ODTU\\_SRM\\_brosur\\_mantar.pdf](http://www.mc.edu.tr/pdf/ODTU_SRM_brosur_mantar.pdf), (20.4.2011).
169. BE, E., *Clinical pearl: proksimal white subungual onychomycosis in AIDS*. J Am Acad Dermatol 1996. 29: p. 631-632.
170. Kovarik, J.M., et al., *Dose-proportional pharmacokinetics of terbinafine and its N-demethylated metabolite in healthy volunteers*. Br J Dermatol, 1992. 126 Suppl 39: p. 8-13.
171. Imhof, A., et al., *Rapid detection of pathogenic fungi from clinical specimens using LightCycler real-time fluorescence PCR*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003. 22(9): p. 558-60.
172. Embong, Z., et al., *Specific detection of fungal pathogens by 18S rRNA gene PCR in microbial keratitis*. BMC Ophthalmol, 2008. 8: p. 7.
173. al, P.G.e., *New laboratory techniques for the diagnosis of onychomycosis*. Clin Courier 1994. 1: p. 2-3.
174. Ryder, N.S., *Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition*. Br J Dermatol, 1992. 126 Suppl 39: p. 2-7.
175. Lemont, H., *Pathologic and diagnostic considerations in onychomycosis*. J Am Podiatr Med Assoc, 1997. 87(11): p. 498-506.
176. Ü, D., *İnvaziv Mantar infeksiyonlarının Tanısı*. Güncel Pediatri, 2006. 4(1): p. 150-152.
177. [www.gen-tr.gen.tr/dna.html](http://www.gen-tr.gen.tr/dna.html), 02.08.2010.
178. M, Y.Ç., *Genomik, Transkriptomik, Proteomik*. IV. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji Kursu 3-7 Eylül 2007, Malatya: Kurs Kitabı.
179. S., A., *Proteomiks ve Candida'larda Proteomiks Çalışmaları*, ed. Candida and T. Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu. Vol. 43. 2002, Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını.
180. Croxatto, A., G. Prod'hom, and G. Greub, *Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology*. FEMS Microbiol Rev, 2012. 36(2): p. 380-407.
181. G, B., *Kütle spektrometresi ve tıp alanında kullanımı*. T Klin Tıp Bilimleri 2003. 23: p. 491-498.
182. Clark, A.E., et al., *Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology*. Clin Microbiol Rev, 2013. 26(3): p. 547-603.
183. Posteraro, B., et al., *MALDI-TOF mass spectrometry in the clinical mycology laboratory: identification of fungi and beyond*. Expert Rev Proteomics, 2013. 10(2): p. 151-64.
184. JF, D., *Tanı ve Aşı Adaylarının Kütle Spektrometresi ve Proteomik ile Aydınlatılması*. Persing DH. Moleküler

- Mikrobiyoloji Tanı Prensipleri ve Uygulamalar, ed. U.Ş. Tekeli A. 2006, Ankara: Palme Yayıncılık.
185. Willinger B, K.D., Kurzai R, *Diagnostic of fungal infections*. 2nd edn ed. Esser K, Kurzai O. The Mycota. Human fungal Pathogens. Vol. 12. 2014, New York: Springer.
  186. Bader, O., *MALDI-TOF-MS-based species identification and typing approaches in medical mycology*. Proteomics, 2013. 13(5): p. 788-99.
  187. Singhal, N., et al., *MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis*. Front Microbiol, 2015. 6: p. 791.
  188. Lipner, S. and R.K. Scher, *Onychomycosis: current and future therapies*. Cutis, 2014. 93(2): p. 60-3.
  189. Ramadan Hassan, S.E.-K.a.M.S., *Effect of some organic acids on some fungal growth and their toxins production*. International Journal of Advances in Biology (IJAB), 2015. 2(1).
  190. Granni C, M.V., cerci A, Groce C, et al. , *Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis*. Dermatology, 2001: p. 283- 288
  191. Roberts, D.T., *Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey*. Br J Dermatol, 1992. 126 Suppl 39: p. 23-7.
  192. Agarwalla, A., S. Agrawal, and B. Khanal, *Onychomycosis in eastern Nepal*. Nepal Med Coll J, 2006. 8(4): p. 215-9.
  193. Godoy-Martinez, P., et al., *Onychomycosis in Sao Paulo, Brazil*. Mycopathologia, 2009. 168(3): p. 111-6.
  194. Gupta, M., et al., *Onychomycosis: Clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2007. 73(6): p. 389-92.
  195. Mugge, C., U.F. Haustein, and P. Nenoff, [*Causative agents of onychomycosis--a retrospective study*]. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. 4(3): p. 218-28.
  196. Y, Y., *Son bir yılda kliniğimizde onikomikoz etkeni olarak saptanan mayalar*. Türk Mikrobiol Cem Derg 1991. 2: p. 371.
  197. Bombace, F., et al., *Non-dermatophytic onychomycosis diagnostic criteria: an unresolved question*. Mycoses, 2016. 59(9): p. 558-65.
  198. Scher, R.K., *Onychomycosis: a significant medical disorder*. J Am Acad Dermatol, 1996. 35(3 Pt 2): p. S2-5.
  199. Adhikari, L., et al., *Clinico-etiological correlates of onychomycosis in Sikkim*. Indian J Pathol Microbiol, 2009. 52(2): p. 194-7.
  200. Vinod, S., et al., *A clinico - Mycological evaluation of onychomycosis*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2000. 66(5): p. 238-40.
  201. Afshar, P., et al., *Onychomycosis in north-East of iran*. Iran J Microbiol, 2014. 6(2): p. 98-103.
  202. Gupta, A.K., et al., *Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada--a multicenter survey of 2001 patients*. Int J Dermatol, 1997. 36(10): p. 783-7.
  203. Svejgaard, E.L. and J. Nilsson, *Onychomycosis in Denmark: prevalence of fungal nail infection in general practice*. Mycoses, 2004. 47(3-4): p. 131-5.
  204. Chadeganipour, M., S. Nilipour, and G. Ahmadi, *Study of onychomycosis in Isfahan, Iran*. Mycoses, 2010. 53(2): p. 153-7.
  205. Aydemir E, A.T., Erboz S, et al, *Ac hilles project Turkey: an epidemiological study to assess the prevalence of foot diseases in Turkey(Poster)*. Congress of EADV , Cenevre, 2000.
  206. Zaias, N., B. Glick, and G. Rebell, *Diagnosing and treating onychomycosis*. J Fam Pract, 1996. 42(5): p. 513-8.



207. Jesudanam, T.M., et al., *Onychomycosis: a significant medical problem*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2002. 68(6): p. 326-9.
208. Bokhari, M.A., et al., *Onychomycosis in Lahore, Pakistan*. Int J Dermatol, 1999. 38(8): p. 591-5.
209. Sarma, S., et al., *Epidemiologic and clinicomycologic profile of onychomycosis from north India*. Int J Dermatol, 2008. 47(6): p. 584-7.
210. Garg, A., et al., *Onychomycosis in central India: a clinicoetiologic correlation*. Int J Dermatol, 2004. 43(7): p. 498-502.
211. Ertam İ, A.D., Hergül BE, Yüksel SE, Alper S, *Onikomikozda Klinik Görünüm ve Etken ilişkisi*, in *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008. p. 113.
212. Shahindokht Bassiri-Jahromi , A.A.K., *Nondermatophytic moulds as a causative agent of onychomycosis in TEHRAN*. Indian J Dermatol, 2010. 55(2): p. 140-143.
213. Farwa, U., et al., *Non-dermatophyte moulds as pathogens of onychomycosis*. J Coll Physicians Surg Pak, 2011. 21(10): p. 597-600.
214. Lawry, M.A., et al., *Methods for diagnosing onychomycosis: a comparative study and review of the literature*. Arch Dermatol, 2000. 136(9): p. 1112-6.
215. Veer, P., N.S. Patwardhan, and A.S. Damle, *Study of onychomycosis: prevailing fungi and pattern of infection*. Indian J Med Microbiol, 2007. 25(1): p. 53-6.
216. Souza, L.K., et al., *Epidemiological and mycological data of onychomycosis in Goiania, Brazil*. Mycoses, 2010. 53(1): p. 68-71.
217. Kim, D.M., et al., *Fingernail Onychomycosis Due to Aspergillus niger*. Ann Dermatol, 2012. 24(4): p. 459-63.
218. Tosti, A., B.M. Piraccini, and S. Lorenzi, *Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases*. J Am Acad Dermatol, 2000. 42(2 Pt 1): p. 217-24.
219. Yanliang Ma, c.a., Guizhen Tian,\*Fei Tang,Bing Yu,Yanwen Chen,Yueli Cui,Quanying He, Zhancheng Gao, *The link between mold sensitivity and asthma severity in a cohort of northern Chinese patients*. J Thorac Dis, 2015. 7(4): p. 585-590.
220. Pauly, J.L. and G. Paszkiewicz, *Cigarette smoke, bacteria, mold, microbial toxins, and chronic lung inflammation*. J Oncol, 2011. 2011: p. 819129.
221. Cardoso, S.V., et al., *Oral phaeohyphomycosis*. J Clin Pathol, 2007. 60(2): p. 204-5.
222. Bradford, L.L. and J. Ravel, *The vaginal mycobiome: A contemporary perspective on fungi in women's health and diseases*. Virulence, 2017. 8(3): p. 342-351.
223. Erdogan, F.G., et al., *Association of hypermobility and ingrown nails*. Clin Rheumatol, 2012. 31(9): p. 1319-22.
224. Sano, H. and R. Ogawa, *A novel nonsurgical treatment for pincer nail that involves mechanical force control*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2015. 3(2): p. e311.
225. Aksu O.Onikomikozda klinik ve mikolojik araştırma, Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi,Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı,Uzmanlık tezi,2009,İstanbul
226. Üçkan Ş.Derinin Yüzeysel Mantar Enfeksiyonları,Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,Eczacılık Temel Bilimleri Bitirme Ödevi,2012,Kayseri
227. Uslu H.Yöremizde Yüzeysel Mantar Enfeksiyonlu Hastalardan İzole Edilen Dermatofitoz Etkenleri,Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,Doktora Tezi,2002,Erzurum
228. Barış A.Klinik Örneklerden İzole Edilen Albicans dışı Candida türlerinin tanımlanmasında Konvansiyonel yöntemler,MALDI-TOF-MS ve Dizi Analizi Yöntemlerinin

Araştırılması,İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,Yandal Uzmanlık Tezi,2014,İstanbul

229. Saral S.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Diyabet Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tırnak Batması Görülme Sıklığı,Klinik ve Laboratuar Özelliklerinin Değerlendirilmesi,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı,Uzmanlık Tezi,2012,Ankara
230. Bozhüyük Sümeyra H.Diyabetik Ülser ve Tırnak Enfeksiyonlarında Mantar Etkenlerinin Araştırılması,Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Yüksek Lisans Tezi,2015,Gaziantep



## 7-EKLER

### Etik Kurul

**UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA  
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ONAY FORMU**

|                          |  |  |
|--------------------------|--|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ        | PROJE BAŞVURU TARİH /SAYI▶   | 29032017-2   |
|                          | ARAŞTIRMANIN ADI   | Tırnak Batması, Tırnak Kalınlaşması ve Renk Değişikliği Olan Hastalarda MALDI-TOF Yöntemi İle Mantarların Saptanması |
|                          | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI   | Doç. Dr. F. Gülrü ERDOĞAN  |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | ARAŞTIRMANIN YERİ  | X  |
|                          | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ  | X  |
|                          | GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU  | X  |
|                          | OLGU RAPOR FORMU   |  |
|                          | ARAŞTIRMANIN BÜTÇESİ   |  |
| KARAR BİLGİLERİ          | ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ (varsa)   |  |
|                          | Değerlendirme amacıyla Fakültemiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. F. Gülrü ERDOĞAN sorumluluğunda Dr. Dilsun YILDIRIM'ın uzmanlık tezi olarak tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler 29/03/2017 tarihinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Değerlendirme Komisyonu'nda çalışma esasları doğrultusunda ve araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırma etiğine uygun tasarlanmış olmasından dolayı onay verilmesine karar verilmiştir. |  |

#### KOMİSYON BİLGİLERİ

##### ÜYELER

| Unvanı / Adı / Soyadı     | Uzmanlık Dalı               | Kurumu                          | E/K | İlişki*   | Katılım**   | İmza |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----|---|---|------|
| Prof.Dr. Dikmen ARIBAL    | Genel Cerrahi               | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | E   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H |      |
| Prof. Dr. Ferit PEHLİVAN  | Biyofizik                   | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | E   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |      |
| Prof.Dr. Halil DEĞERTEKİN | İç Hastalıkları             | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | E   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H |      |
| Prof. Dr. Recai PABUÇCU   | Kadın Hastalıkları ve Doğum | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | E   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H |      |
| Prof.Dr. Selda DEMİRTAŞ   | Biyokimya                   | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | K   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |      |
| Doç. Dr. Arzu PAMPAL      | Çocuk Cerrahisi             | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | K   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H |      |
| Doç.Dr. Berrin YÜKSEL     | Tıbbi Genetik               | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | K   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H |      |
| Yrd. Doç.Dr. Handan DOĞAN | Patoloji                    | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | K   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H |      |
| Yrd.Doç.Dr. Şahika GÜNER  | Tıbbi Farmakoloji           | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | K   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H |      |
| Ecz. Nilgün SÜER          | Eczacı                      | UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | K   | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input type="checkbox"/> H |      |

E/K: Cinsiyeti; \*Araştırmayla ilişki; \*\* Toplantıda bulunma