



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ONİKOMİKOZİS TEDAVİSİNDE Nd:YAG LAZER
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan DÜZAYAK

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI

Ekim-2017

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ONİKOMİKOZİS TEDAVİSİNDE Nd:YAG LAZER
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan DÜZAYAK

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI**

Ekim-2017

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ONİKOMİKOZİS TEDAVİSİNDE Nd:YAG LAZER ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

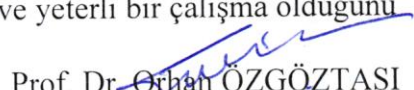
Dr. Serkan DÜZAYAK

12.10.2017


Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı v.

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.


Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Necmettin KIRTAK

2. Prof. Dr. Cenk AKÇALI

3. Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK






I. ÖNSÖZ

Tıp doktorluğum ve tüm yaşamım boyunca bana desteğini esirgemeyen, sabırla zorlukları aşmayı öğreten başta annem olmak üzere aileme, yakın zamanda hayatımı birleştirdiğim sevgili eşim Meltem'e, ihtisasım boyunca mesleki tecrübelerini, bilgi ve birikimini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Orhan Özgöztaşı'na sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serkan DÜZAYAK
GAZİANTEP-2017

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT.....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.4. Etiyoloji	4
2.5. Patogenez.....	5
2.6. Onikomikoz Klinik Belirtileri	6
2.6.1. Distal Lateral Subungual Onikomikoz (DLSO).....	6
2.6.2. Proksimal Subungual Onikomikoz (PSO)	7
2.6.3. Yüzeysel Beyaz Onikomikoz (YBO).....	7
2.6.4. Kandidal Onikomikoz (KO).....	7
2.6.5. Total Distrofik Onikomikoz (TDO)	8
2.7. Tanı	8
2.7.1. Direkt Mikroskopik İnceleme	8
2.7.2. Kültür	9
2.7.3. Histopatoloji (Histomikoloji)	10
2.8. Ayırıcı Tanı.....	11
2.9. Tedavi.....	11
2.9.1. Pediatrik Onikomikoz	12
2.9.2. Sistemik Tedavi	13
2.9.2.1 Alilamin ve Benzilaminler	13
2.9.2.2. Azol Antifungal Ajanlar	14
2.9.3. Topikal Tedavi	16

2.9.4. Cerrahi Tedavi.....	17
2.9.5. Işık Tedavisi.....	17
2.9.5.1. Fotodinamik Tedavi	17
2.9.5.2. Ultraviyole Işık Tedavisi	18
2.9.6. Lazer Tedavisi	18
2.9.6.1. Tanım.....	18
2.9.6.2. Tarihçe.....	18
2.9.6.3. Lazer-Doku Etkileşimi	19
2.9.6.4. Lazer Sistemleri	21
2.9.6.5. Lazer Çeşitleri.....	22
2.9.6.5.1. Uzun Dalga Boylu, Uzun Atım Süreli Lazerler	22
2.9.6.5.2. Kısa Atım Süreli Pigment Lazerler.....	22
2.9.6.5.3. Görünür Işık Veren Atımlı Vasküler Lazerler	22
2.9.6.5.4. Görünür Işık Veren Sürekli Dalgalı Lazerler	23
2.9.6.5.5. Ablasyon ve Kesi Lazerleri	23
2.9.6.6. Vasküler Lezyonlarda Kullanılan Lazerler.....	23
2.9.6.7. Pigmente Lezyonlarda Kullanılan Lazerler	25
2.9.6.8. Epilasyonda Kullanılan Lazerler.....	25
2.9.6.9. Deri Yenileme Lazerleri (Rejuvenasyon/Resurfacing)	26
2.9.6.10. Onikomikozda Kullanılan Lazerler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Hasta Seçimi	29
3.2. Standart KOH ile Direkt Mikroskopik İnceleme	30
3.3. 24 Saatlik KOH ile Direkt Mikroskopik İnceleme	30
3.4. Tedavi Protokolü.....	30
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR.....	53

III. ÖZET

ONİKOMİKOZİS TEDAVİSİNDE Nd:YAG LAZER ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan DÜZAYAK

Uzmanlık Tezi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI

Ekim-2017, 64 Sayfa

Amaç: Onikomikoz en sık tanı konulan tırnak hastalığı olup, tırnak plağı ve subungual alanın tutulduğu bir fungal enfeksiyondur. Subungual hiperkeratoz, trakionişi, onikoliz, diskolorasyon ve kırılabilirlik artışı gibi klinik belirtilerle seyreder. Onikomikozda uygulanan çok sayıda tedavi yöntemi bulunmaktadır. Onikomikoz tedavisinde kullanılan topikal antifungal ajanların tedavi başarıları düşüktür. Sistemik antifungal tedavi daha etkilidir ancak uzun süre verilmeleri gerektiğinde hasta uyumunun zorlaşması, hepatik ve renal toksisite riski, ilaç etkileşimleri gibi yan etkilere sahiptir. Bu durum daha etkili monoterapilere ya da mevcut tedavilere yardımcı bir yonteme ihtiyacı artırmaktadır. Non-farmakolojik tedavi olarak son yıllarda UV terapi, fotodinamik tedavi ve lazer cihazları ile tedavi onikomikozda kullanılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda onikomikozlu hastaları tedavi etmek için 1064-nm long-pulsed (uzun atımlı) Nd:YAG lazerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Standart KOH ve 24 saatlik KOH testlerinin en az birinin pozitif olduğu klinik ve mikolojik tanı 25 erkek, 25 kadın toplam 50 hasta tedaviye alındı. Olguların yaş ortalaması 38,98±13,50 idi. Duetto MT EVO uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer cihazı kullanıldı. Hastalar 4 hafta arayla toplam 3 seans tedavi edildi. 4 mm uygulama genişliği (spot size), 13 milisaniye atım süresi (pulse duration), 1 Hz tekrarlama hızı (repetition rate), 40 joule/cm² (fluence) standart dozunda Nd:YAG lazer tedavisi uygulandı. Soğutucu sprey, jel, analjezik ve topikal anestezi kullanılmadı. Tedavi bitiminden 1 ay sonra hastalara standart KOH ve 24 saatlik KOH testleri tekrar uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 1 ay sonraki KOH pozitiflikleri istatistiksel olarak karşılaştırılarak tedavi etkinliği değerlendirildi.

Bulgular: Tedaviden 1 ay sonra 4 hastada (%8) KOH testi negatif bulundu. 46 hastada (%92) ise KOH testi pozitif bulundu. Sonuç olarak tedavi sonrası KOH testi ile tedavi öncesi KOH testi pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p=0,736). Hastalarda tedaviye ait hiçbir yan etki gözlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmada tedavi etkinliğini %8 olarak bulduk. Nd:YAG lazer'in bu parametrelerle uygulandığında onikomikoz için etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılmayacağı görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Nd:YAG lazer, tedavi, onikomikozis

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF Nd:YAG LASER ACTIVITY IN ONYCHOMYCOSIS TREATMENT

Dr. Serkan DÜZAYAK
Master Thesis, Department of Dermatology
Thesis Supervisor: Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI
October 2017, 64 Pages

Objective: Onychomycosis is the most commonly diagnosed nail disease and is a fungal infection of the nail plate and subungual area. Clinical signs of onychomycosis are subungual hyperkeratosis, trachionism, onycholysis, discoloration and increased fragility. There are many treatment modalities which are applied for onychomycosis. Treatment successes of topical antifungal agents used in the treatment of onychomycosis are low. Systemic antifungal treatment is more effective but has adverse effects such as difficulty with patient compliance when long-term administration is needed, hepatic and renal toxicity risks and drug interactions. This situation increases the need for more effective monotherapies or a method of helping existing treatments. UV-therapy, photodynamic therapy and laser devices have been used for onychomycosis in recent years as a non-pharmacological treatment. We aimed to evaluate the effectiveness of 1064 nm long-pulsed Nd:YAG laser therapy to treat patients with onychomycosis in this study.

Material and Method: Clinical and mycological diagnosed a total of 50 patients (25 males, 25 females) who were positive for at least one of the standard KOH and 24-hour KOH tests were included in the study. A total of 50 patients, 25 were males (50%) and 25 were females (50%). The mean age of the cases was $38,98 \pm 13,50$. Duetto MT EVO branded which has long-pulsed and 1064 nm Nd:YAG laser device was used. Patients were treated for 3 sessions in total with 4 weeks interval. Standard dose Nd:YAG laser therapy was applied with 4 mm spot size, 13 milliseconds pulse duration, 1 Hz repetition rate, 40 joules/cm² fluence. Cooling spray, gel, analgesic and topical anesthetic were not used. One month after the end of treatment, the patients were reapplied with standard KOH and 24-hour KOH tests. The treatment efficacy was evaluated by comparing the KOH positivity before and after the treatment.

Results: The KOH test was negative in 4 patients (8%) after 1 month of treatment. In 46 patients (92%), the KOH test was positive. As a result, there was no statistically significant correlation between post-treatment KOH test and pre-treatment KOH test positivity ($p=0,736$). No side effects of treatment were observed in the patients.

Conclusion: In this study, the treatment efficacy was found to be 8%. We conclude that the Nd:YAG laser can not be used as an effective treatment option for onychomycosis when applied with these parameters.

Keywords: Nd:YAG Laser, Treatment, Onychomycosis.

V. KISALTMALAR

- T. rubrum:** Trichophyton rubrum
M. canis: Microsporium canis
E. floccosum: Epidermophyton floccosum
S. brevicularis: Scopulariopsis brevicularis
C. albicans: Candida albicans
A. niger: Aspergillus niger
DLSO: Distal Lateral Subungual Onikomikoz
PSO: Proksimal Subungual Onikomikoz
YBO: Yüzeysel Beyaz Onikomikoz
KO: Kandidal Onikomikoz
TDO: Total Distrofik Onikomikoz
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
RFLPs: Restriction Fragment Length Polymorphisms
CW: Calcoflour white
UV: Ultraviyole
CO₂: Carbondioxide
Nd:YAG: Neodymium-doped:yttrium-aluminum-garnet
PDL: Pulse boya lazer
KTP: Potasyum titanil fosfat
IPL: Yoğun pulse ışık kaynakları
KOH: Potasyum hidroksit
DMSO: Dimetil sülfoksit
PAS: Periodic asid schiff
DNA: Deoksiribonükleik asit
RNA: Ribonükleik asit
MIC: Minimum inhibitör konsantrasyon
KC: Karaciğer
CYP450: Sitokrom P-450
SSRI: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri

FDA: Food and Drug Administration

ALA: Aminolevulinik asit

LAZER: Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation

W: Watt

J: Joule

TGZ: Termal gevşeme zamanı

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

DM: Diabetes Mellitus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

HT: Hipertansiyon



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Lazer Terimleri	20
Tablo 2. Dokudaki Hedeflerin Boyutu, Termal Gevşeme Zamanları ve Lazer Atım Süreleri	21
Tablo 3. Hastaların Yaş Ortalaması.....	32
Tablo 4. Cinsiyet Gruplarında Yaşların Dağılımı	33
Tablo 5. Tedavi Öncesi KOH Testinin Hastalık Süresine Göre Dağılımı	34
Tablo 6. Tedavi Öncesi KOH Testinin (Direkt ve 24 Saatlik) Antifungal Kullanım Öyküsüne Göre Dağılımı.....	35
Tablo 7. Tedavi Öncesi Direkt KOH Testinin Antifungal Kullanım Öyküsüne Göre Dağılımı.....	36
Tablo 8. Tedavi Öncesi KOH Testinin Onikomikoz Klinik Tiplere Göre Dağılımı.....	37

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. KOH Muayenesinde Hiflerin Görünümü	9
Şekil 2. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	32
Şekil 3. Onikomikozun Hastalık Süresine Göre Dağılımı	33
Şekil 4. Lazer Tedavisinden Önce Antifungal Tedavi Kullanımının Dağılımı	34
Şekil 5. Onikomikozun Klinik Tiplere Göre Dağılımı.....	36
Şekil 6. Hastalarda Ek Sistemik Hastalık Varlığı	37
Şekil 7. Hastaların Aile Öykülerinde Tırnak Hastalığı Durumu	38
Şekil 8. Tedavi Öncesi Distal Lateral Subungual Onikomikoz.....	39
Şekil 9. Tedavi Sonrası Distal Lateral Subungual Onikomikoz	39
Şekil 10. Tedavi Öncesi Yüzeyel Beyaz Onikomikoz	40
Şekil 11. Tedavi Sonrası Yüzeyel Beyaz Onikomikoz	40
Şekil 12. Tedavi Öncesi Total Distrofik Onikomikoz	41
Şekil 13. Tedavi Sonrası Total Distrofik Onikomikoz.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Onikomikoz, tırnak plağı ve subungual alanın tutulduğu bir fungal enfeksiyondur. Hastalığa en sık dermatofitler neden olur. Diğer etkenler ise küf mantarları ve mayalardır (1,2). En sık görülen patojenler; *T. rubrum* (%71-87), *T. mentagrophytes* (%9-22) ve *Candida* (%10-20) türleridir (3).

Genel popülasyonda onikomikoz yaygınlığı %2-28 arası olup en sık tanı konulan tırnak hastalığıdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %15,8 ile %26 arasındadır (4). Onikomikozu kolaylaştıran faktörler; yaşlılık, eşlik eden tinea pedis enfeksiyonu, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, diyabet, periferik nöropati, sigara kullanımı, periferik dolaşım bozukluğu, ayak deformiteleri, tekrarlayan travmalar (dar ayakkabı vs.) gibi durumlardır (5).

Onikomikoz; subungual hiperkeratoz, trakionişi, onikoliz, diskolorasyon ve kırılabilirlik artışı gibi klinik belirtilerle seyrederek. Patojen ajanın tırnağı penetre etme şekline, klinik görünüm ve invazyon seyrine göre beş majör tipe ayrılmaktadır. Bunlar; Distal Lateral Subungual Onikomikoz (DLSO), Proksimal Subungual Onikomikoz (PSO), Yüzeyel Beyaz Onikomikoz (YBO), Kandidal Onikomikoz (KO) ve Total Distrofik Onikomikoz'dur (TDO) (6).

Klinik olarak onikomikoz şüphesi olan olgularda standart KOH ile nativ preparat inceleme, 24 saatlik KOH ile nativ preparat inceleme, PAS boyası ile histopatolojik değerlendirme ve kültür ile tanıya gidilmektedir (7). Bu geleneksel yöntemlerin dışında ihtiyaç duyulması durumunda Calcoflour White (CW) boyası ile immünfloresan inceleme, enzim analizleri, polimeraz zincir reaksiyonu gibi ileri testler de kullanılmaktadır (8-10).

Kronik bir durum olan onikomikozun günümüzdeki tedavileri sıklıkla yetersiz olup memnun edici değildir. Onikomikoz tedavisinde kullanılan topikal antifungal ajanların hiperkeratotik tırnak plağına penetrasyonu zor olduğu için bu ajanlar subterapötik ilaç konsantrasyonunda kalırlar ve bu nedenle tedavi başarıları düşüktür. Sistemik antifungal tedavi daha etkilidir ancak uzun süre verilmeleri gerektiğinde hasta uyumunun zorlaşması ve artmış hepatik ve renal toksisite riski, uzamış tat kaybı ve nadiren de olsa potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ilaç etkileşimleri gibi yan etkilere sahiptir. Hatta ilaca dirençli mantar türlerinin de ortaya çıkmasına sebep olabilir (11-13). Tırnak plağının cerrahi olarak çıkarılması topikal tedavilerin etkinliğini artırabilir ama invazivdir ve bu durum tedavi sonrası enfeksiyon olasılığını artırabilir, hastayı aylarca tırnaksız bırakabilir (14,15). Tedavi yöntemi ne olursa olsun mikolojik enfeksiyon ve ilgili semptomlar sıklıkla geri döner (15,16). Bu yüzden onikomikozu tedavi etmek oldukça zordur (17). Bu durum daha etkili monoterapilere ya da mevcut tedavilere yardımcı bir yönteme ihtiyacı artırmaktadır. Non-farmakolojik tedavi olarak son yıllarda ultraviole (UV) terapi, fotodinamik tedavi ve lazer cihazları ile tedavi onikomikozda kullanılmaktadır. Carbon dioxide lazer (CO₂), long-pulsed (uzun atımlı) ve short-pulsed (kısa atımlı) Neodymium:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer gibi lazerler daha az invazif olmaları, nispeten daha az sıklıkta tedavi gerektirmeleri ve daha az yan etkili olmaları gibi avantajlarından dolayı onikomikoz tedavisinde kullanılmaktadır (18,19).

Birçok araştırmacı, onikomikozda lazer tedavisinin güvenli ve etkili olduğuna inanmaktadır (20-22). Bazı araştırmacılar onikomikoz tedavisinde long-pulsed 1064 nm Nd:YAG lazerle olumlu sonuçlar elde ederken (23), diğerleri de başarılı sonuçlar elde edemediklerini bildirmişlerdir (24). Lazer cihazlarının onikomikoz tedavisiyle ilgili kesin parametre ve tedavi metodu henüz netleşmediğinden sonuçlar tutarsızdır (25,26). Bu çalışmada onikomikoz tedavisinde 1064-nm long-pulsed Nd:YAG lazerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Onikomikoz, tırnak plağı ve subungual alanın tutulduğu en sık dermatofitler olmak üzere non-dermatofit küf ve mayaların da rol oynadığı enfekte bir tırnak hastalığıdır (1,2). Paris'te 1967'de yapılan Tıbbi Araştırma Komitesi Tıbbi Mikoloji Komitesi'nde tırnağın tüm mantar enfeksiyonlarının onikomikoz olarak tanımlanması kararlaştırılmıştır (27).

2.2. Tarihçe

Romalılar döneminde dermatofitlerin saçlı deride yaptıkları enfeksiyonlar güve yemiş gibi bir görünüm oluşturduğu için bu hastalığa "elbise güvesi" anlamı taşıyan "Tinea" ismi verildi (28).

Dermatofitler hakkındaki sistematik çalışmalar Remak tarafından 1837'de favusun miçelyal türünün tarif edilmesi ile başlamıştır (29). Gruby (30) 1841'de favus nedeni olan mikroorganizmayı kültürde üreterek deneysel hastalığı normal deride oluşturmuştur. 1910 yılına kadar bu alanda herhangi bir ilerleme olmadı. Raymound Sabourad (31) 1910'da yaptığı çalışmalar sonucunda, kültürel ve mikroskopik özellikleri baz alarak dermatofitleri 4 cinse ayırmış ve taksonomideki karmaşıklığa ilk düzenlemeyi getirmiştir. 1934'de (32) Emmons taksonomiye tekrar düzenlemiş ve konidyal yapıları baz alarak dermatofitleri 3 anamorfik cins olarak sınıflamıştır. Bunlar; *Microsporium (M.)*, *Trichophyton (T.)* ve *Epidermophyton*'dur (*E.*)

2.3. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda onikomikoz yaygınlığı %2-28 arası olup en sık tanı konulan tırnak hastalığıdır (4). Tüm tırnak hastalıklarının yaklaşık olarak %50'sini oluşturmaktadır. Mikrobik hastalıkların %18-40'ı fungal enfeksiyon,

dermatofitlerin sebep olduğu tabloların ise yaklaşık %30'u mikotik tırnak enfeksiyonudur (33).

Kültür ve yaşam biçimiyle ilişkili farklılıklar olmakla beraber kadın ve erkek arasındaki prevalans benzerdir. Prevalansın (%4,7-21) ile en yüksek olduğu yaş grubu 55 yaş ve üzeri popülasyondur (34).

Onikomikozu kolaylaştıran faktörler genellikle yaşlılık, eşlik eden tinea pedis enfeksiyonu, immün yetmezlik, uzun süreli antibiyotik kullanımı, genetik yatkınlık, diyabet, periferik nöropati, sigara kullanımı, periferik dolaşım bozukluğu, ayak deformiteleri, tekrarlayan travmalar (dar ayakkabı vs.) ortak kullanılan banyolar, ellerin suyla aşırı teması gibi faktörlerin biri veya birkaçının bir araya geldiği durumlardır (5,35,36).

Normal popülasyona göre psöriasis onikomikoz açısından yüksek prevalansa sahip bir diğer faktördür (37).

Bir diğer önemli faktör ise genetikdir. *T. rubrum* enfeksiyonu otozomal dominant (OD) kalıtım gösterebilmektedir. Onikomikoz tanılı çocukların yaklaşık %50'sinin enfeksiyon kaynağı ebeveynleridir (38).

Onikomikoz epidemiyoloji ve etyolojisinde coğrafi farklılıklar oldukça belirgindir. Amerika, İngiltere, Almanya'da dermatofitler (özellikle *T. rubrum*) en sık etken iken Belçika, Suudi Arabistan ve İspanya'da ise *Candida* enfeksiyonları daha sık görülmektedir. *Scytalidium* türleri tropikal ülkelerde daha sıktır (39). Ülkemizde de en sık etken *T. rubrum*'dur (40,41).

2.4. Etiyoloji

Onikomikozu en sık neden olan etkenler; dermatofitler, nondermatofit mantarlar (küf mantarları) ve mayalardır (1,2).

Dermatofitlerden *T. rubrum*; mantarlara bağlı tüm tırnak enfeksiyonlarının %80'ini oluşturur. *T. interdigitale* ve *T. mentagrophytes* de onikomikozu sebep olan diğer dermatofitlerdir (1,2). En sık neden olan dermatofitler eşeysiz üreme şekillerine göre *Trichophyton*, *Epidermophyton* ve *Microsporium* olmak üzere üç gruptur (7).

Mayalardan *Candida albicans* ise onikomikozların %5'inden sorumlu olup el tırnaklarını ayak tırnaklarına göre daha fazla tutmaktadır (1,2). Genellikle paronişiye sekonder oluşur. Ayrıca el ve ayak tırnaklarının su ile sık temas etmesi, travma, kronik

mukokutanöz kandidiyazis, Raynaud Hastalığı ve Cushing sendromunda da kandidal enfeksiyon sıklığı artmaktadır (50).

Nondermatofit küflerden *Scopulariopsis brevicaulis* ve *Aspergillus niger* nadir görülmelerine rağmen onikomikoza sebep olabilir (1,2). Bu fungal enfeksiyonların sıklığı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık görülmektedir (5).

2.5. Patogenez

Dermatofitlerin insanlara geçişi başlıca 3 kaynakla olmakla birlikte, her birinin sonucunda farklı karakteristik ve klinik özellikler oluşur.

Antropofilik dermatofitler : İnsandan insana geçerler. İnflamasyonsuz ya da hafif inflamasyonla seyreden klinik tablolara neden olurlar. Kroniktir.

Zoofilik dermatofitler: Hayvandan insana geçerler. İnflamasyon yoğundur (püstül ve vezikül) görülür. Akuttur.

Jeofilik dermatofitler: Topraktan insana geçerler. Orta düzeyde inflamasyon yapar.

Dermatofitler tipik olarak cildin kornifiye, dış tabakalarına invazyon yapar. Böylece dermatofitler morbiditeden sorumlu olurlar. Enfeksiyonun ilk basamağı fungal enfeksiyöz elementlerin (artrokonidya) cilde adhezyonu ile başlar. Mantarın konakçıya olan adhezyon yeteneğinin gerçekleşmesi birçok mikrobiyal mekanizma ve konakçı faktöre bağlıdır (32). Dermatofitler, çoğu mantarlardan farklı olarak keratini yıkan keratinaz enzimi üretirler, böylece mantarın stratum korneuma invazyonu gerçekleşmiş olur.

Dermatofitlerin hücre duvarlarında bulunan mannanlar immüno-inhibitör etkilere sahiptir. *T. rubrum*'da bulunan mannan ayrıca epidermal proliferasyonu azaltabilir böylece invazyondan önce mantarın atılma ihtimalini azaltır. Bu mekanizma *T. rubrum*'un kronikleşmesine katkıda bulunur (42). Fakat proteaz inhibitörleri gibi konakçı faktörleri invazyon boyutunu sınırlayabilir. İnvazyon başarılı olursa hastalık meydana gelir.

Hastalığın klinik olarak şiddeti birkaç konakçı faktör tarafından etkilenir. Sebum dermatofitler üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir. Hastalık şiddeti vücudun o bölgesindeki sebace bezlerin sayılarına ve aktivitelerine bağlı olabilir. Cilt bariyerinin

bozulması ya da maserasyon dermatofitlerin cilde invazyonunu kolaylaştırır ve artmış enfeksiyon yatkınlığı kalıtıma veya immün sistem yeterliliğine bağlı olabilir. Dermatofitler invazyona başladığında ve ciltte çoğaldığında keratinize dokulardaki birkaç mekanizma ile enfeksiyon sınırlandırılmaya çalışılır. Bunlar; enfeksiyonun daha serin olan cildin yüzeysel tabakasında tutulması, dermatofit gelişimini inhibe eden serumda bulunan faktörler (β -globulinler, ferritin ve diğer metal şelatörleri vs.) ve konakçı immün sistemidir. Dermatofit enfeksiyonuna yatkınlığı belirleyen diğer faktörler Darier Hastalığı, Hailey–Hailey Hastalığı ve İktiyozis gibi kutanöz bariyerin bozulduğu dermatolojik hastalıklardır (32).

Mayalar grubunda yer alan *Candida* türleri normalde insan derisi ve mukozasında mevcuttur. Tetikleyen koşullar varlığında akut-kronik, yüzeysel-derin enfeksiyonlara neden olurlar. Tırnak enfeksiyonunun patogenezi ise farklıdır. Kandidal onikomikoz sıklıkla el tırnaklarında görülür ve proksimal ve lateral kıvrımların eritemli, ödemli ve ağrılı seyrettiği perioniksis kliniği ile beraberdir. Keratolitik enzimlere sahip olmadığından mayalar yüzeysel yerleşirler (7).

Dermatofit dışı küf mantarları da keratinolitik özelliğe sahip olmadıklarından enfeksiyon oluşturmaları için travma ya da önceden var olan bir hastalık ile tırnak keratininin kısmen bozulması gerekir. *Scopulariopsis brevicaulis* ve *Handersonula toruloidea* hariç küfler tırnağı sekonder istila ederler bu nedenle primer patojen olamazlar (7).

2.6. Onikomikoz Klinik Belirtileri

Patojen ajanın tırnağı penetre etme şekline, klinik görünüm ve invazyon seyrine göre 5 majör tipe ayrılmaktadır. Bunlar; Distal Lateral Subungual Onikomikoz (DLSO), Proksimal Subungual Onikomikoz (PSO), Yüzeysel Beyaz Onikomikoz (YBO), Kandidal Onikomikoz (KO) ve Total Distrofik Onikomikoz'dur (TDO) (6).

2.6.1. Distal Lateral Subungual Onikomikoz (DLSO)

Distal lateral subungual onikomikoz tırnak invazyonunun en yaygın paternidir. Fungal ajanlar tırnak yatağının distal bölümü olan hiponişyumu invaze eder. Hiperkeratotik debris birikimine bağlı olarak distal tırnak plağı sarı ya da beyaz renk alır. Hiperkeratotik debris tırnağın kalınlaşmasına ve tırnağın yatağından ayrılmasına

sebepler olur. Fungal ajanlar tırnak plağında çoğalarak tırnak plağının kırılmasında artışa ve ufalanmasına yol açarlar (43).

2.6.2. Proksimal Subungual Onikomikoz (PSO)

Mikroorganizmalar proksimal tırnak kıvrımının alt (ventral) kısmından girer, matrikse doğru ilerleyerek tırnak plağının tamamını invaze etmeye çalışır. Enfeksiyon tırnak plağını istila etmesine karşın tırnak plağı yüzeyi intakt kalır. Hiperkeratotik debris birikir ve bu durum tırnak plağının ayrılmasına sebep olur. Enfeksiyon proksimal tırnak plağında transvers beyaz çizgilenme ile başlar. Enfeksiyon ilerlerse tüm tırnak plağını kaplayabilir. *T. rubrum* en sık sebeptir. Bu klinik tip en sık AIDS'li hastalarda görülür (43).

2.6.3. Yüzeyel Beyaz Onikomikoz (YBO)

Sıklıkla *T. mentagrophytes* tarafından tırnak plağının yüzeyel invazyonu sonucu oluşur. Tırnak yüzeyi yumuşak, kuru ve tozlu olup yüzey kolayca kazınabilir. Tırnak plağı kalın değildir ve tırnak yatağından ayrılmaz. Yüzeyel beyaz onikomikozun bir derin varyantı vardır. Bu varyant üç durumla oluşabilir:

1. Küf enfeksiyonları (özellikle *Fusarium* ve *Aspergillus* türleri)
2. Kandidiyazis ve *T. rubrum* enfeksiyonlu çocuklarda
3. *T. rubrum* enfeksiyonlu bağışıklığı baskılanmış hastalarda

Derin varyant tırnak plağının yüzeyel ve orta tabaklarının tutulduğu tüm tırnak plağını da tutabilecek ilerleyici bir karakter sergiler (44).

2.6.4. Kandidal Onikomikoz (KO)

Lateral tırnak kıvrımından başlayan enfeksiyon sonucu çevre doku eritemli, ödemli, hassas olabilir (7,45). Özellikle mesleki açıdan elleri sürekli su ile temas eden kişilerde (bulaşıkçı, aşçı vs) görülür. Baskın elde başparmak, orta parmaklarda tutulum sıktır. Ayak tırnak enfeksiyonları daha nadir görülür (46). *Candida albicans*'ın neden olduğu tırnak plağı enfeksiyonu özel olarak kronik mukokutanöz kandidiyazisde görülebilir. Kronik mukokutanöz kandidiyazis genellikle tüm tırnakları içerir. Tırnak plağı kalınlaşır, sarı-kahverengi renk alır (43). En tipik bulgusu tırnak yatağı tutulmadığı için subungual hiperkeratozun olmayışıdır (47).

2.6.5. Total Distrofik Onikomikoz (TDO)

Tırnak plağının tamamen harap olduğu bir klinik tablodur. Diğer tüm onikomikoz tiplerinin ilerlediği son basamaktır. Dermatofitlerden *T. rubrum* ve *Candida* türleri en sık etkenlerdir. Tırnak tamamen kalın, kolay kırılıp ufalanan hale gelir. Zamanla yerini anormal görünümlü tırnak yatağına bırakır (58).

2.7. Tanı

Distrofik tırnakların klinik karakteristik özellikleri klinisyeni onikomikozis ihtimali yönünde şüphelendirmelidir. Bu aşamada onikomikozu en çok taklit eden kronik travma, psöriasis, liken planus gibi hastalıklar dışlanmalıdır (39). Distrofik tırnaklar dışında subungual hiperkeratoz, trakionişi, onikoliz, diskolorasyon ve kırılabilirlik artışı gibi bulgular varlığında da onikomikoz düşünülmelidir (3).

Onikomikoz tanısı koyarken sadece klinik belirtiler dikkate alındığında tanı doğruluğu %70 olmaktadır. Bu yüzden çeşitli laboratuvar testleri ile tanı kesinleştirilmelidir (48).

Teşhis için genellikle direkt mikroskopik muayene, kültür, tırnak biyopsisi ve daha az sıklıkta immunohistokimyasal yöntem, calcoflour white (CW) boyası ile immünfloresan inceleme, enzim analizleri, polimerase chain reaction (PCR), restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) kullanılır (8,10,49).

2.7.1. Direkt Mikroskopik İnceleme

KOH (Potasyum Hidroksit) hazırlama ilk tanı aracı olmasına rağmen sadece hastalığa neden olan mantarın elemanları görülür. Mantarın türü hakkında bilgi vermez. %15-20'lik KOH solüsyonuna DMSO (dimetil sülfoksit) eklenmesi ile işlem hızlanır. KOH ile birlikte klorozal- siyah E boyası veya Parker mavi/siyah mürekkep kullanılırsa fungal elemanların görülme olasılığı artmaktadır. KOH-DMSO testi çok faydalıdır. Fakat klinisyen tarafından numune doğru alınmalıdır. Tırnak altındaki hiperkeratotik debristen alınan materyal örnek için en uygun yerdir. YBO vakalarında 15 numaralı bistüri ile kirecimsi, beyaz, kolay ufalanan yerlerden kazanmalıdır. PSO'da ise proksimal tırnak kıvrımına yakın olan bölgeden örnek alınmalıdır (50).

Işık mikroskopunda x10 objektifle daha sonra da x40 objektifle preparatlar incelenir. Maya, spor, septalı hif ve psödohif (yalancı hif) varlığı araştırılır. Dermatofitler mikroskopta septalı hif, hiyalinli hif ve artrosporları ile görülürler. Kandidalar ise kümeler halinde tomurcuklanan yuvarlak ya da oval maya hücreleri, hif ve psödohifler (septasız hifler) şeklinde görülebilir. Nondermatofit küfler için ise fungal filamentler ya da iplik benzeri hifler tanısaldır (48). KOH muayenesinde hiflerin görünümü **Şekil 1**'de gösterilmiştir.



Şekil 1. KOH Muayenesinde Hiflerin Görünümü

Pratikte fazla kullanılmayan oldukça eski bir yöntem de tırnak kalınlığına kesilen parçanın KOH solüsyonu içinde 24 saat bekletildikten sonra incelenmesidir (7).

2.7.2. Kültür

Tırnak kültürü için materyal tırnak bölgesinin %70'lik alkol ile temizlendikten sonra mümkün olduğu kadar subungual debrisin bulunduğu tırnak proksimalinden alınmalıdır. Materyal daha önce tarif edildiği gibi kazınmalıdır. Bu işlem için tırnak makası da kullanılabilir. Pozitif sonuç alma ihtimalini artırmak için 3 veya 4 tüpe ekim yapılmalıdır. Laboratuara gönderilen materyal hızlı bir şekilde işlenmeli ve 25-27°C'de inkübe edilmelidir. Türlerin tanımlanması için ortalama 4-5 hafta gereklidir.

Kültür ortamına sikloheksimid ve antibiyotik eklenmesi muhtemel kontamine mantarların ve bakterilerin çoğalmalarını engeller. Eğer şüphelenen mantar bir küf mantarı ise inokülasyon ortamının sikloheksimidden yoksun olması gerekmektedir (kloramfenikol ile Sabouraud glikoz agar, patates dekstroz agar) (50). İzole edilen küfün onikomikoza neden olduğunu doğrulamak için kültürün seri bir şekilde tekrarlanması gerekir. Bir maya türü tespit edildiğinde, bu tür, API-20E sistemi (Analytab Products, Plainview, NY) tarafından belirlenmelidir. API-20E önceleri enterik bakterileri (Salmonella, Shigella, Proteus, Enterobacter vb.) tanımlamak için tasarlanmışken daha sonraları fermentatif olmayan bakteriler, gram pozitifler, anaeroblar ve mayaların identifikasyonu için kullanılmaya başlanmıştır (51).

Kültür ve KOH pozitifliği oranı %25-80 arasında değişmektedir. KOH ve kültür incelemesinde yanlış negatiflik oranı ise %30'a kadar çıkmaktadır (9,48,52,53). Yanlış negatifliğin nedenleri arasında materyalin hiç fungal hif bulundurmeyen enfekte tırnak kısmından elde edilmesi, yetersiz materyal alınması, klinisyenin tecrübesizliği, uzun süre bekletilmiş olan materyalin kristalize olması, daha önceki fungal tedavinin etkisinin devam etmesi, uygun olmayan kültür ortamı ve kültürün transportu esnasında çevresel faktörler sayılabilir (54).

Direkt mikroskopik inceleme ve kültür ile mantar tanısı konulamadığında histopatoloji (histomikoloji) gereklidir (55).

2.7.3. Histopatoloji (Histomikoloji)

Bu yöntem periyodik asit-Schiff (PAS) ile boyandıktan sonra tırnağın farklı bölümlerinin histolojik olarak incelenmesi demektir. Mantarlar kendi yapıları olan hifler, psödohifler veya noktalar (mayalar ve artrokonidya) şeklinde görülerek tanıya gidilir. Histomikoloji yüksek duyarlılık ve özgüllük derecesine sahiptir ve mantarları kendilerine kontamine olmuş organizmalardan ayırt edebilir. Histomikolojinin tek sınırlayıcı özelliği KOH çalışmalarında olduğu gibi etkenin türünü tayin edememesidir (55).

Son yıllarda yeni teknikler geliştirilmiştir. *Dermatofitler*'in, *Candida* türleri'nin ve diğer mantarların teşhisi için moleküler genetik araçlar kullanılmaktadır. RFLP analizi fungal ribozomal DNA'yı tanımlar. Bu teknik, tedaviye yanıt eksikliği olduğunda, reenfeksiyon ya da enfeksiyona başka bir fungal suçun neden olup

olmadığını tanımlamak için çok yararlıdır. Onikomikozun tanısı için kullanılan diğer teknikler flow sitometri, konfokal ve taramalı elektron mikroskobu ve polimeraz zincir reaksiyonudur. Bu tekniklerin az kullanılmasının sebepleri pahalı ve teknik zorluklara sahip olmalarıdır (49).

2.8. Ayırıcı Tanı

Onikomikoz ve psöriasis en sık görülen tırnak hastalıkları olduğundan en önemli ayırıcı tanıyı psöriatik tırnak oluşturur. Lökonishi, subungual hiperkeratoz, onikoliz ve onikodistrofi her iki hastalığın ortak bulgusu iken pitting ve yağ damlası psöriasis daha özgü bulgulardır (48).

Onikomikoz ayırıcı tanısında liken planus, kronik ekzema, ekfoliatif dermatit, lökonishi, sarı tırnak sendromu, tuberoz skleroz, alopesi areata, pakionishi konjenita, kronik paronishi düşünülmelidir (56).

2.9. Tedavi

Kronik bir durum olan onikomikozun günümüzdeki tedavileri sıklıkla yetersiz olup memnun edici değildir (11-13). Aşağıdaki kötü prognostik faktörlerin varlığı onikomikoz tedavisinin başarısız ve yetersiz olmasında etkili olabildiği gibi nükslerin de sık görülmesine yol açabilir (57).

Onikomikozis tedavisinde kötü prognostik faktörler:

1. Tırnağın %50'den fazla tutulması
2. Lateral tutulumun belirgin olması
3. Subungual hiperkeratoz (tırnak kalınlığının) 2 mm'den fazla olması
4. Tırnakta beyaz-sarı ya da turuncu-kahverengi çizgilerin varlığı
5. Total Distrofik Onikomikoz (matrix tutulumlu)
6. Dirençli organizmalar (*Scytalidium* türleri vs.)
7. İmmünsüpresyon varlığı
8. Yetersiz periferik dolaşım
9. Endokrinopatiler (Diyabetes mellitus, Cushing sendromu gibi)

Onikomikoz tedavisine başlamadan önce birkaç faktörün göz önüne alınması gerekir. Bunlar; hastalığa sebep olan etken, etkenin antifungal ilaçlara duyarlılığı,

hastanın komorbiditeleri, diğere tedaviler ile ilaç etkileşimi, verilecek tedavilerin yan etkileri, hastanın yaşı ve tedaviye uyumu, tedavi maliyeti gibi faktörlerdir. Onikomikoz şiddetinin değerlendirilmesi de önemlidir (57-59).

Sistemik onikomikoz tedavisinde oral antifungal ajanlar birkaç ay boyunca tedavi sağlanıncaya kadar, yan etki ya da direnç gelişinceye kadar kullanılır. Onikomikoz sistemik tedavisinde genişçe kullanıma sahip ana tedaviyi oluşturan alilamin ve azol bileşikleridir. Sistemik tedaviler devamlı (continuous) ya da aralıklı (pulse) bir şekilde verilebilir. Burada hastanın uyumunu dikkate almak gerekir (58,59).

Sistemik tedaviler etken ajana ve minimum inhibitör konsantrasyonuna (MIC) göre değişir. *Candida* türleri'nin tedavisinde azoller, triazoller daha etkilidir. *C. glabrata*, *C. dubliniensis* gibi yeni kandida türlerinin neden olduğu onikomikoziste flukonazol gibi azollere direnç rapor edilmiştir. Bu etkenlere karşı direnç görüldüğünde itrakonazol ve diğere yeni azollerin (vorikonazol vs.) tedavide kullanılması gerekir. Nondermatofit küfler rutinde kullanılan sistemik tedavilere genellikle iyi cevap vermezler. Fakat hastalıklı tırnağın çıkarılmasını takiben uygulanan topikal tedavilerle ya da yeni jenerasyon azollerin kullanımı ile terapötik sonuçlar daha olumludur (60).

Sistemik tedavi ile birlikte kullanılan topikal ajanlarla daha iyi klinik ve mikolojik sonuç elde edilir. Topikal ajanlar sistemik tedavileri tamamlayıcı bir etki gösterir. Ayrıca sistemik tedavilerin kontrendike olduğu durumlarda monoterapi olarak kullanılabilirler. Bu topikal ajanlar arasında sikloproksolamin %8, amorolfın %5, tiokonazol %28 ve bunların kombinasyonu vardır (60,61).

2.9.1. Pediatrik Onikomikoz

Onikomikoz çocuklarda yetişkinlere göre oldukça az sıklıkta görülür. İsrail'de yapılan bir çalışmaya göre ayak tırnak onikomikoz prevalansı %0,8'dir. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Candida* türleri baskın olan etyolojik ajanlardır. Pediatrik popülasyonda en iyi sistemik tedavi seçeneği terbinafin, itrakonazol ve flukonazoldür. Çünkü bunlar daha iyi tolere edilir, daha güvenli olup yan etkileri de daha az görülür. Bu tedaviler griseofulvine göre daha üstündür. Onikomikoza sebep olan ajan *Candida* türleri olduğunda elektif tedavisi itrakonazol ya da flukonazoldür. Bu ilaçlarla olan tedavilerde karaciğer fonksiyonları takibi yapılması gerekmektedir. Bifonazol-üre, sikloproksolamin, amorolfın tırnak cilaları topikal tedavide kullanılabilir (62,63).

İtrakonazol için aralıklı (pulse) tedavi önerilir. Ayda bir hafta boyunca 5 mg/kg/gün kullanım şeklindedir. El tırnakları için 2 siklus, ayak tırnakları için 3 siklus tedavi önerilir. Flukonazol için önerilen tedavi haftada bir kez olmak üzere 3-6 mg/kg'dır. El tırnak tutulumunda 12-16 hafta, ayak tırnak tutulumunda ise 18-26 hafta tedavi önerilir. Onikomikoz tedavisinde kısa süre boyunca devamlı (continuous) tedavisi için terbinafin verilebilir. Çocuklarda önerilen doz 20 kg altı günlük 62,5 mg, 20-40 kg arası 125 mg, 40 kg üstü ise 250 mg'dır. El tırnak tutulumunda 6 hafta, ayak tırnak tutulumunda ise 12 hafta boyunca verilir (64).

2.9.2. Sistemik Tedavi

2.9.2.1 Alilamin ve Benzilaminler

Bu bileşikler *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* ve *E. Floccosum* gibi dermatofitlere karşı geniş fungisidal etkilere sahiptirler. Alilaminler ayrıca *Candida* türleri, *Scopulariopsis* türleri ve *Aspergillus* türleri'ne karşı fungostatik etki gösterirler. Bunların etki mekanizması skualen epoksidaz enzimini inhibe etmektir. Bu enzim mantar hücre zarının ergosterol biyosentezinde rol oynar. Bu antifungaller selektif olup memeli kolesterol sentezine çok az etki eder (65). Bu grup içindeki iki ilaç terbinafin ve naftifindir. Butenafin ise benzilamin grubunun temsilcisidir. Etki mekanizması diğer alilaminler gibidir.

Terbinafin

Terbinafin 1979 yılında üretildi. Mantar hücre zarındaki ergosterol sentezini engelleyerek etki gösterir. Şu anda tek fungisidal antimikotik ajan olup aynı zamanda dermatofitlere karşı in vitro en potent ilaçtır. Güçlü lipofilik olup cilt, yağ dokusu ve tırnakta dağılımı oldukça iyidir. Tırnak yatağı ve matriks boyunca tırnağa nüfuz eder. Karaciğerde CYP450 (Sitokrom P-450) enzimi ile metabolize olup %70'i feçes ile atılır. Rifampin gibi CYP450 enzimini indükleyen ilaçlar terbinafinin metabolizmasını artırırken, simetidin gibi bu enzimde inhibisyon yapan ilaçlar ise terbinafin seviyesini artırır. Terbinafinler azollere göre daha az ilaç etkileşimi yaparlar. İlaç etkileşimi riski CYP450 2D6 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla fazladır. Bunlar antidepresanlar,

monoamin oksidaz tip B inhibitörleri, beta blokerler, SSRI (Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri)'dir. Oral terbinafinin gebelik kategorisi B'dir (61,65).

Hematolojik anormallik, ağır alkol tüketimi, geçirilmiş hepatit öyküsü olan hastalar gibi özellikli durumlarda KC fonksiyon testleri, tam kan sayımı tetkikleri yapılmalıdır. Önerilen tedavi dozu günlük 250 mg olup el tırnakları için en az 6 hafta, ayak tırnakları için ise en az 12 haftadır. Tedaviden 3-6 ay sonra hastalar tekrar değerlendirilmeli, hastalık tekrar ediyorsa destek tedavisi verilmelidir (61,65).

Terbinafin genellikle iyi tolere edilir. En yaygın yan etkileri diyare, karın ağrısı, dispepsi gibi gastrointestinal belirtilerdir. Ürtiker, pruritus, tat alma bozuklukları diğer yan etkileridir. KC fonksiyon testi anormallikleri görülebilir. KC toksisitesi oldukça nadirdir fakat özgeçmişinde KC hastalığı olanlarda görülebilir. KC fonksiyon testleri tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında değerlendirilmelidir. Diğer nadir görülen komplikasyonlar ise kutanöz ve sistemik lupus eritematozis alevlenmeleri ve ciddi eritema multiformedir (65).

2.9.2.2. Azol Antifungal Ajanlar

a) İtrakonazol

1980'li yılların sonlarına doğru keşfedilen bir triazoldür. Bu ilaç dermatofit, maya ve diğer mantarlara karşı etkisini gösterir. İtrakonazol mantar hücreindeki CYP450 14- α demetilaz enzimini inhibe eder. Bu enzimin inhibisyonu sonucunda lanosterolun ergosterole dönüşümü engellenir. Dolayısıyla mantar hücre duvarının sentezi engellenmiş olur (61). Yiyecekler ve asit pH ile absorpsiyonu daha iyidir.

Oldukça lipofilik olup KC'de CYP450 3A4 izoenzim sistemi ile metabolize olur. Metabolitleri safra ve idrar ile atılır. İtrakonazol ile iki tedavi şekli bulunmaktadır. Birincisi günlük 200 mg el tırnakları için 6 hafta, ayak tırnakları için 12 haftadır. İkinci uygulamada ise aralıklı (pulse) tedavisi olup her ayın ilk haftası boyunca günlük 400 mg (200 mg 2x1) el tırnakları için 2 siklus ayak tırnakları içinse 3 siklus verilir.

Oral sisaprid, midazolam, triazolam, pimozid, dofetilid, kinidin, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri CYP3A4 ile metabolize oldukları için itrakonazolun bu ilaçlarla kullanımı kontrendikedir. İtrakonazol ayrıca siklosporin ve takrolimus seviyelerini artırır. Bazı hipoglisemik ajanlarla birlikte kullanıldığında

hipoglisemiye daha da ciddi hale getirir. Reçete yazmadan önce potansiyel ilaç reaksiyonları yönünden klinisyen dikkatli olmalıdır (61,66).

b) Flukonazol

Flukonazol hidrofilik ve keratinofilik sentetik bir triazol türevidir. Etki mekanizması itrakonazole benzer yani ergosterol sentezini inhibe eder. Bu antifungalın mekanizması da CYP450 sistemine bağlı olup insan kolesterol biyosentezine hemen hemen hiç etkisi olmaz. Absorbsiyon pH ya da besinlere bağlı değildir. Emilen ilaç kan dolaşımında genellikle serbest formda dolaşır. Yarı ömrü 22-37 saat olduğundan günde bir kez alınır. Tamamen vücuttan atılması ise 1 hafta sürer. Atılımı en çok idrarla (%91) olduğundan flukonazol dozu kreatinin klirensine bağlıdır (61).

Flukonazol dermatofitlere ve çoğu kandida türlerine karşı etkilidir. Haftada bir kez 150 mg 6-9 ay boyunca verildiğinde %80-90 kür elde edilir. En sık yan etkisi baş ağrısı olup ayrıca KC fonksiyon testlerinde yükselme ve gastrointestinal yan etkiler de görülebilir. CYP450 enzim sistemi ile metabolize olduğundan ilaç etkileşimleri önemlidir. Oral hipoglisemik ajanlar, fenitoin, rifampin, terfenadin, teofilin ile birlikte kullanılmaması önerilir (61).

c) Vorikonazol

Vorikonazol bir diğer triazol olup flukonazol ile yapı olarak benzerdir. Food and Drug Administration (FDA) tarafından Mayıs 2002’de onaylandı. İntravenöz infüzyon, tablet (50 ve 200 mg) ve süspansiyon (40 mg/ml) formları vardır. En sık yan etkileri görme problemleri, ateş, döküntü, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, sepsis, solunum sıkıntılarıdır. Bu belirtilerin çoğu sistemik fungal enfeksiyonlu hastalarda görülmüştür. Altta yatan ciddi medikal problemleri olan hastalarda KC fonksiyon bozukluğu nadir de olsa görülmüştür. KC fonksiyonları ve serum kreatinin testleri tedavi öncesi, sırası ve sonrasında takip edilmelidir. Tedavinin kesilmesi ile KC fonksiyon bozukluğu genellikle düzelir (67).

Fusarium türleri, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum* etkenlerine karşı etkili olduğu rapor edilmiştir. Dirençli onikomikozun tedavisinde verilir. Fakat kontrollü klinik çalışmaları henüz yoktur (68).

d) Posakonazol

Posakonazol da diğerk tüm azol antifungal ilaçları gibi CYP450 14- α demetilaz enzimini inhibe eder. Özellikle aspergillus enfeksiyonlarında itrakonazolden daha güçlü enzim inhibisyonu yapar. Oral süspansiyon formu (40 mg/ml) mevcuttur. Flukonazolden daha aktif bir preparattır. Geniş etki spektrumuna sahip olup *Candida* türleri, küfler ve *Zygomycetes*'e karşı etkilidir (60). Posakonazol iyi tolere edilir. Diğerk azoller gibi başağrısı en sık yan etkidir. Ayrıca cilt döküntüsü, kseroderma, çınlama, mide bulantısı, flushing, karın ağrısı ve tat bozuklukları görülebilir. Diğerk azoller gibi KC fonksiyon testleri tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında yapılmalıdır.

e) Ravukonazol

Ravukonazol etki mekanizması ve molekül yapısı olarak flukonazol ve vorikonazol ile benzerdir. Potens olarak da itrakonazol ile benzerdir. Yarıömrü uzundur. *Candida* türleri, *C.neoformans*, *A. Fumigatus*, *Dermatofitler*'e karşı etkilidir. Bazı *Candida* türleri (*C.glabrata*, *C.krusei*, *C. tropicalis*) in vitro duyarlıdır (69).

f) Diğerk yeni azoller

İsavukonazol'un, terbinafin ile benzer aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Onikomikoz tedavisindeki yeri ve etkinliğinin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (68).

Pramikonazol uzun yarı ömür özelliği olup pozolojisi günde tek dozdur. Onikomikoz tedavisi için faz 2 klinik çalışmaları devam etmektedir (70).

Albakonazol, bir diğerk yeni azoldür. Geniş antifungal etki spektruma sahip olup biyoyararlanımı çok iyidir (67,68).

2.9.3. Topikal Tedavi

a) Amorolfın

Amorolfın 1981'de tanıtıldı. Morfoline derivesi antifungal ajandır. Geniş etki spektrumuna sahip olup dermatofitler, filamantöz mantarlar, dimorfik mantarlar, mayalara karşı etkilidir. Çoğu türlere fungisidal etki gösterir. Delta 14 redüksiyon ve delta 7-8 izomerizasyonunu bloke eder ve bunun sonucunda ergosterol tükenir ve fungal

sitoplazmik membranda ergosterol birikir. Mantar hücre duvarında kitin birikerek hücre duvarın kalınlaşır ve fungisidal etki ile sonuçlanır. Haftada bir kez olmak üzere el tırnakları için 6 ay, ayak tırnakları için 9-12 ay kullanım önerilir (71).

b) Sikloproks

Hidroksipiridin ailesinin bir üyesidir. Polivalan katyonlara bağlanan (Fe^{+3} veya Al^{+3}) metal bağımlı enzimlerin çalışmasını inhibe ederek etki gösterir. Ayrıca fungal besin alımını da inhibe eder. Bunların sonucunda nükleotidler, protein sentezi ve fungal hücre içi enerji üretimi azalır. Solüsyon günlük olmak üzere tüm tırnak plağına ve 5 mm çevresindeki cilde 12 ay boyunca sürülür. Periungual eritem yan etki olarak bildirilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda %29-36 kür oranına sahiptir (72).

c) Tiakonazol

Tiakonazol'un %28'lik solüsyonu günde 2 kez 3-12 ay boyunca uygulanması ile %20-22 oranında kür bildirilmiştir (73).

2.9.4. Cerrahi Tedavi

Mekanik tedavi olarak tırnak debridmanında tırnak plağının inceltilmesi sağlanır. Böylece hastanın ağrısı azaltılır ve oral/yerel tedavinin başarı olasılığı artar. Cerrahi olarak total ya da kısmi tırnak çekimi yapılabilmektedir. Debridman ve cerrahi girişimler antifungal tedavinin tamamlayıcısıdır (74). Kimyasal debridmanda lanolin içinde %35'lik potasyum iyodür, %20-40 üre veya antifungal içeren preparatlar çevre deride irritasyonu engellemek için gerekli önlemler alınarak tırnağa uygulanır ve parmağın distal ucu 1 hafta süreyle bandajlanır (74,75).

2.9.5. Işık Tedavisi

2.9.5.1. Fotodinamik Tedavi

Onikomikozis tedavisine alternatif yeni bir tedavi şeklidir. Bir ışığa duyarlaştırıcıya ve gözle görülür ışığın spesifik dalgaboylu bir aydınlatmasına ihtiyaç duyan fotodinamik tedavi, reaktif oksijen türlerinin ürünü aracılığıyla selektif olarak fungusu hedefleyen bir tedavi şeklidir. Hedef fungal elemanlar fotoduyarlaştırıcı ajanı daha iyi absorbe ettiklerinden bu mikroorganizmalar çevre sağlıklı dokudan daha çok

destrüksiyona uğramaktadır. Bu durum keratinositlere olan yan etkileri minimize eder. Zaten keratinositlerin destrüksiyonu için daha yüksek ışık dozlarına ihtiyaç vardır. Dört kimyasal fotosensitizer'in selektif olarak dermatofitleri hedeflediği bilinmektedir. Her bir sensitizör spesifik dermatofitlere karşı fungostatiktir. Bu sensitizörler:

1. Fenotiazin boyası
2. Porfirin
3. Fitalosiyenin
4. Protoporfirin IX (aminolevulinik asit [ALA] üzerinden)

Bu sensitizerler içinde en çok kullanılan 5-ALA olup *T. rubrum* ve *T. interdigitale*'ye karşı fungostatiktir (76).

2.9.5.2. Ultraviyole Işık Tedavisi

Germisidal 200-280 nm UVC (ultraviolet light) mikroorganizmaları inaktive eder. Bunu RNA ve DNA'nın her ikisinde de dimer formasyonuna yol açan çift bağ stabilitesi üzerine olan etkisiyle yapar (77). Fakat; UVC onikomikoz tedavisinde sık kullanılmaz. UVC'nin tırnaklardaki dermatofitleri temizlediğini gösteren veriler olsa da güvenlik profiline darlığı ve tırnak plağına penetrasyon azlığı nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Aynı şekilde UVA ve UVB'nin de tırnak plağına penetrasyonu sınırlıdır (78).

2.9.6. Lazer Tedavisi

2.9.6.1. Tanım

Lazer (LASER) terimi (Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation)'un akronimi olup radyasyonun uyarılmış yayılımı ile güçlendirilmiş ışık anlamı taşımaktadır (79).

2.9.6.2. Tarihçe

Dermatolojide lazerler 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Maiman tarafından 1960 yılında ilk kez yakut kristalleri kullanarak ruby lazer, daha sonra Helium-Neon (1961), Nd:YAG lazer, Argon lazer (1962), Karbondioksit (CO₂) lazer (1964) geliştirilmiştir (79).

2.9.6.3. Lazer-Doku Etkileşimi

Lazer ışığının özellikleri;

1. Monokromatiktir (tek bir dalga boyundadır)
2. Kromofor adı verilen hedef moleküller tarafından seçici emilime uğrar (hemoglobin, melanin, su ve dövme boyları)
3. Yüksek enerjili ve yoğundur.
4. Birbiriyle aynı fazda hareket eder (koherans), birbirine paralel yol alır (kolimasyon).

Lazer ışığı dokuda dört farklı şekilde yol izleyebilir. Dokudan yansiyabilir, dokudan geçebilir, doku içinde dağılabilir, doku tarafından emilebilir. Ancak doku lazer ışığını selektif olarak emebilirse istenen etki oluşur. Bu etkinin oluşabilmesi için de birtakım faktörler gereklidir. Bunlar: ışığın dalga boyu ve çapı, uygulama süresi, dokunun optik özellikleri ve enerji yoğunluğudur. Dokunun optik özelliklerini oluşturan ise lazer ışığını absorbe eden kromoforlardır. Dalga boyu kromoforlar tarafından selektivite gösterdiğinden tedavide dokunun emilim spektrumuna uygun dalga boyunda lazer seçilmelidir. Lazer ışığının dalga boyunu belirleyen faktörler ise lazer ortamındaki maddelerdir (argon gazı, rhadomin, yakut kristali gibi). Enerji yoğunluğu deride birim alana verilen enerji gücüne ($\text{irradiance} = W/\text{cm}^2$) ve belirli bir sürede deride birim alana verilen enerji akımına ($\text{fluence} = J/\text{cm}^2$) bağlıdır. Enerji yoğunluğunu etkileyen bir diğer faktör ise spot size (ışın çapı) yani hedef dokuya uygulanan ışığın genişliğidir (79).

Lazer sistemleri enerji akımına göre akımı devamlı olan (continuous wave= CW), atımlı olan (pulse lazer) veya çok kısa süreli (Q anahtarlı) olan lazerler olarak adlandırılmaktadır. Devamlı enerji akımlı lazerler çevre dokunun nonspesifik ısınmasına neden olarak yüksek skar gelişim riskine ve düşük zirve gücüne sahiptir. Enerji akımı pulse hale getirildiğinde yüksek zirve gücüne erişilebilir. Kutanöz kromoforlar nispeten kısa termal gevşeme zamanına (TGZ) sahip olduğundan devamlı akımlı lazerlerden ziyade pulse lazerlerin kullanımına uygundur. Q faktörü lazer ortamındaki enerji deposunun bir özelliğidir. Kısa, yoğun ve hızlı bir ışık patlaması üretmek için aniden değişime uğrar. Bu sayede Q anahtarlı lazerlerde çok yüksek zirve gücüne sahip çok kısa süreli atımlar elde edilir. Bu nedenle klinikte pigment lezyonların tedavisinde ve dövme silinmesinde kullanılmaktadırlar (79). Lazerler ile ilgili terimler **Tablo 1**'de yer almaktadır.

Tablo 1. Lazer Terimleri

Terim	Anlamı	Birimi
Kromofor	Işığı absorbe eden maddeler	
Güç (Power)	Birim zamanda verilen enerji	joule/saniye (Watt) (W)
Güç yoğunluğu (irradiations)	Birim yüzeye verilen güç	W/cm ²
Enerji	İş ve enerji temel birimi	joule (J)
Enerji akımı (fluens)	Birim yüzeye verilen enerji	J/cm ²
Termal gevşeme zamanı	Isınan kromoforun mevcut ısısının yarısını kaybetmesi için gereken süre	saniye (s)
Atım (Pulse)süresi	Lazer ışınına maruz kalınan süre	saniye (s)
Spot büyüklüğu	Lazer ışınının çapı	Mm

Lazer enerjisinin hedef doku tarafından absorbe edilmesiyle üç biyolojik etki ortaya çıkar (79).

1. Fotokimyasal etkiler: Hedef dokudaki pigmentlerde bulunan pirol halkasında kimyasal değişim oluşturmaktadır.

2. Fotomekanik etki (Fotoakustik etki): Çok hızlı ısınmalarda enerji şok dalgaları oluşturup hedef doku üzerinde hasara ve parçalanmaya neden olur.

3. Fototermal etki: Hücre yapılarının (DNA, RNA gibi) denatüre olmasıyla dokuda veya kromoforda fonksiyon kaybı oluşur.

En uygun şartların sağlanarak sadece hedef dokunun yıkımına “selektif fototermoliz” denir. Işınlama süresinin dokunun termal gevşeme zamanından (TGZ) daha kısa olduğu durumlarda selektif fototermoliz oluşabilir.

TGZ; dokuda oluşan ısının %50'sini çevre dokuya iletmeden kaybetmesi için gereken süredir. Atım süresi ile ilişkilidir. Yaklaşık hedef alanın milimetre karesine eşit süredir. TGZ; penetrasyon derinliği, kromofor boyutu ve çapına bağlıdır (79). Deride başlıca hedeflerin termal gevşeme zamanları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Dokudaki Hedeflerin Boyutu, Termal Gevşeme Zamanları ve Lazer Atım Süreleri (80)

Kromofor	Çap	TGZ	Lazer Atım Süresi
Dövme mürekkebi	0.1 μm	10 ns	10 ns
Melanozom	0.5 μm	250 ns	10-100 ms
Vasküler malformasyon (Yüzeyel)	30-100 μm	1-10 ms	0.4-20 ms
Terminal kıl folikülü	300 μm	100 ms	3-100 ms
Bacak venleri	1 mm	1 s	0.1 s

2.9.6.4. Lazer Sistemleri

Tüm lazer sistemlerinin 4 komponenti vardır (80).

a) Optik Kavite

Lazer ortamı içinde iki ucuna paralel aynalar yerleştirilmiş kapalı bir boşluktur. Amplifikasyon sürecini sınırlandırır.

b) Güç Kaynağı

Lazer ortamındaki atomların uyarılabilmesi ve yayınım yapabilmeleri için bazal seviyeden uyarılmış seviyeye çıkartacak olan enerjiyi sağlar.

c) Lazer Ortamı

Lazer tipini ve üretilen radyasyonun dalga boyunu belirler. Katı (yakut kristal: alüminyum oksit, Ruby, Nd:YAG), gaz (Helyum-neon, CO₂, Argon, Kripton, Xenon, Klorid Bakır buharı) ve sıvı (rodamin) ortamdır.

d) Dağıtıcı Sistem

Ortaya çıkan enerjiyi yarı geçirgen ayna ve nakil sistemi (fiberoptik kablolar veya aynalı dirsekler) aracılığıyla hedef dokuya götürür.

2.9.6.5. Lazer Çeşitleri

Işık, elektromanyetik spektrumun (EMS) küçük bir kesitidir. Bu spektrumda kısa dalga boyundan uzun dalga boyuna doğru sıralama şu şekildedir: gama ışınları, X ışınları, UV ışınları, görünür ışın, kızılötesi (infrared) radyasyonu şeklindedir. Spektrumda dalga boyu kısalıkça kuantum enerji değeri artarken dalga boyu uzadıkça kuantum enerji değeri azalır. Lazer dalga boyları, spektrumun daha çok UV ışını, görünür ışın ve kızılötesi (infrared) bölümlerinde yer almaktadır (81).

2.9.6.5.1. Uzun Dalga Boylu, Uzun Atım Süreli Lazerler (82)

a) **Alexandrite lazer:** 755 nm dalga boyu olup, daha çok bacak venlerinin tedavisinde ve kıl epilasyonunda kullanılır.

b) **Ruby lazer:** 694 nm dalga boyunda olup, daha çok vasküler lezyonların tedavisinde ve epilasyon amaçlı kullanılır.

c) **Nd:YAG lazer:** 1064 nm devamlı dalga modunda Port-wine lekeleri, hemanjiom, bacak venleri tedavisinde ve epilasyon amaçlı kullanılır.

d) **Diode lazer:** 810 nm dalga boyunda olup, epilasyon amaçlı kullanılır.

2.9.6.5.2. Kısa Atım Süreli Pigment Lazerler (80,81)

a) **Q anahtarlı ruby lazer:** 694 nm dalga boyunda olduğundan dermise penetre olur. Epidermal ve dermal pigmenter lezyonlarda etkilidir.

b) **Q anahtarlı KTP lazer:** 532 nm dalga boyunda olup dermisin birkaç mm derinliğine penetre olabilir. Epidermal pigmenter lezyonların tedavisinde kullanılır.

c) **Q anahtarlı Alexandrite lazer:** 755 nm dalga boyunda görünür ışık verir. Epidermal ve dermal pigmenter lezyonlar ve dövmeleerde etkilidir.

d) **Ksenon klorid excimer lazer:** 308 nm dalga boyu olup psöriasis ve vitiligo tedavilerinde kullanılır.

e) **PDL (Pulsed Dye Lazer):** 510 nm dalga boyu olup lentigo ve efelid gibi epidermal pigmente lezyonlarda kullanılır.

2.9.6.5.3. Görünür Işık Veren Atımlı Vasküler Lazerler (80)

a) **KTP ve Nd:YAG lazerler:** 532 ve 1064 nm dalga boylarında olup pigmente ve vasküler lezyonların tedavisinde kullanılır.

b) Flashlamp kaynaklı atımlı boya lazeri: Kısa atım süreli ve 577-585-590-595 ya da 600 nm dalga boyunda dermal vasküler hasara yol açar.

2.9.6.5.4. Görünür Işık Veren Sürekli Dalgalı Lazerler (80)

a) Kripton lazer: 521, 530, 568 nm dalga boylarında olup vasküler lezyonlarda kullanılır.

b) Argon lazer: 488-514 nm de görünür ışık oluşturur. 585 nm'de de vasküler lezyonlarda kullanılır.

c) Copper- Vapor lazer: Pigmente ve vasküler lezyonlarda etkili olup bakır elementi ve tuzlarının optik boşlukta ısınmasıyla oluşur.

2.9.6.5.5. Ablazyon ve Kesi Lazerleri (80)

a) Er-YAG lazer: 2940 nm dalga boyunda olup çok az termal hasar oluşturarak ince deri tabakasını kaldırır. Aktinik keratoz, küçük ve ince tümörler, akne skarları, fotoyaşlanmada kullanılır.

b) Sürekli dalgalı CO₂ lazer: 10600 nm dalga boyu olup orta infrared ışık oluşturur. Hedef kromofor sudur. Ablatif ve termal hasarı oluşturur. Fotoyaşlanma ve aktinik hasar tedavisinde kullanılır.

2.9.6.6. Vasküler Lezyonlarda Kullanılan Lazerler

Selektif fototermoliz doğrultusunda vasküler lazerlerin hedef kromoforu intravasküler hemoglobin ve oksihemoglobindir. Hemoglobin absorpsiyon piki 418, 542 ve 577 nm'dir. En sık kullanılan lazerler pulse boya lazer (585-595-600 nm), Nd:YAG lazer (1064 nm), KTP lazer (532 nm), yoğun pulse ışık kaynakları (IPL, 500-1200 nm), Alexandrite lazer (755 nm)'dir. Argon lazer (577 nm), bakır buharlı bromid lazer (578 nm) ve kripton lazer (563 nm) hemoglobin selektivitesi en yüksek lazerler olmasına karşın penetrasyon derinlikleri düşük ve melanin tarafından da absorbe edildikleri için bugün tercih edilmemektedirler (83-85).

Vasküler lazer tedavisi uygulanan lezyonlar (83-85)

1. Port-wine lekeleri
2. Hemanjiyom
3. Fasiyal telenjiyektazi

4. Rozase
5. Spider anjiyom
6. Cherry (kiraz) anjiyom
7. Venöz gölcük
8. Bacak telenjektazileri
9. Fasyal eritem
10. Civatte'nin poikiloderması

Port-wine lekeleri doğumda ortaya çıkan kapiller ektatik malformasyonlardır. Hastanın yaşı ve büyüme hızıyla orantılı olarak büyürler. En sık trigeminal sinirle (fasiyal bölge) uyumlu dermatomal yerleşim gösterirler. Ayrıca gövde ve ekstremitelerde de bulunabilir. Sturge-Weber, Klippel-Trenaunay sendromlarına eşlik edebilir. Tedavide en sık kullanılan lazer pulse boya lazerdir (83). Pulse boya lazer uygulamasıyla %20 hastada tam açılma, %70 hastada %50'nin üstünde açılma, %20-30 hastada da zayıf cevap ya da cevapsızlık izlenmiştir (85). Tedaviye ne kadar erken başlanırsa yanıt o kadar iyidir. Tedaviye yanıtın kötü olmasındaki faktörler; penetrasyonun yetersizliği, hemoglobinde oluşan ısının damar duvarına iletiminde yetersizlik, önceki tedavilere bağlı gelişen fibröz dokunun derin kapillerlere enerji geçişini engellemesi, damarlardaki yetersiz kan hacmi gibi durumlardır. Pulse boya lazer tedavisinde yanıt alınmaz ise; Nd:YAG lazer, IPL, KTP lazer, Nd:YAG + pulse boya lazer (aynı seans), fotodinamik tedavi + pulse boya lazer (aynı seans), imikimod + pulse boya lazer, rapamisin + pulse boya lazer kullanılabilir (83-86).

Hemanjiyomlar doğumdan sonra ortaya çıkan, endotel dokusunun benign proliferasyonlarıdır. Neonatal dönemin en sık görülen tümörleridir. Derin, süperfisyel ve miks olarak sınıflandırılırlar. Büyüme hızı vücut gelişiminden bağımsız olup proliferasyon fazı ve involüsyon fazı bulunmaktadır. Erken bebeklikte görülen hızlı büyüme dönemine proliferasyon fazı denir. Daha sonra görülen spontan gerileme dönemine involüsyon fazı denir (83,85). Ülserasyon en sık görülen komplikasyondur. Hemanjiyomların tedavisi hala tartışmalıdır. Çünkü hemen hemen hemanjiyomların yarısı hiçbir sekel kalmadan kendiliğinden geriler. Yüzeysel hemanjiyom involüsyon fazındaki grup, lazer tedavisinden en fazla fayda gören gruptur. Aslında bu grubun zaten büyük kısmı kendiliğinden gerilemektedir. Hemanjiyomda ülserasyon varlığında

lazer uygulaması ile hem ülserasyon hem de hemanjiyomun derin komponente ilerlemesi engellenmektedir. Bir diğer faydası ise iyileşme sonrası sikatris riski azalmaktadır. hemanjiyomda lazer tedavilerinde bugün için ideal bir sistem yoktur. Pulse boya lazer, Nd:YAG lazer, intralezyonel KTP lazerler kullanılan sistemlerdir (83,84).

2.9.6.7. Pigmente Lezyonlarda Kullanılan Lazerler

Pigmente lezyonlar epidermal, dermal ve miks pigmente lezyonlar olarak üçe ayrılabilir. Lazerlerin etkinliği pigmentin lokalizasyonu (epidermal, dermal, miks), pigmentin depolanma şekli (hücre içi, hücre dışı) ve pigmentin yapısına (melanin) bağlıdır (87). Selektif fototermoliz teorisine uygun olarak pigmente lezyonlarda kullanılan lazerler Q anahtarlı ruby lazer (694 nm, 25-40 ns), Q anahtarlı alexandrite lazer (755 nm, 50-100 ns) , Q anahtarlı Nd:YAG lazer (1064 nm, 5-10 ns), yoğun pulse ışık kaynakları (IPL, 515-1200 nm, 2-25 msn) ve pulse boya lazer (PDL ,595 nm , özel kompresyon uç ile)'dir (87,88). Nonselektif ablatif etkili CO₂ lazer, Er:YAG lazer ve fraksiyonel lazerler de pigmente lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır (89).

Benign pigmente lezyonlarda lazer tedavisi uygulamadan önce şüpheli lezyondan biyopsi alınmalı ve teşhis doğrulanmalıdır (87,90). Lazer uygulaması önerilen lezyonlar solar lentigo, efelid, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, ilaca bağlı pigmentasyon, café au lait lekesi, düz seboreik keratoz, melazma, konjenital nevus, düz jonksiyonel nevus, nevus spilus, Ota nevus, Ito nevus, Becker nevus, Peutz-Jeghers makülleri ve dermal melanozis'tir (87,91,92).

2.9.6.8. Epilasyonda Kullanılan Lazerler

İlk kez 1996 yılında IPL ile FDA onayı alarak başlayan lazer epilasyon, en sık kullanılan lazer uygulamasıdır. Selektif fototermoliz teorisiyle uyumlu olarak kıl folikülündeki melanini kromofor olarak hedefleyen ve kıl folikülündeki termal gevşeme zamanı (40-100 msn) ile epidermin termal gevşeme zamanı (3 msn) arasında atım süresine sahip lazerlerdir (79). Epilasyonda kullanılan lazerler ruby lazer (694 nm), Alexandrite lazer (755 nm), diode lazer (800 nm), Nd:YAG lazer (1064 nm) ve IPL (500-1200 nm)'dir. Ruby lazer melanin selektivitesi en yüksek lazerdir. Yüksek enerjilerde ve koyu renk kıllarda başarılıdır. Ancak deri tipi 2'nin üstünde olanlarda postinflamatuvar hiperpigmentasyon riskinden dolayı güvenli değildir bu nedenle artık

tercih edilmemektedir. Alexandrite lazer koyu renk kıllarda ruby lazer kadar etkili olup esmerlerde ruby lazere göre daha güvenlidir. Yüksek enerjiler gerektirdiği için ince kıllarda komplikasyon riski artar. Diode lazer de etkilidir fakat melanin selektivitesi Ruby ve Alexandrite lazere göre daha düşüktür. Bu özelliğine bağlı olarak komplikasyon riski düşüktür. Esmerlerde daha güvenle kullanılabilir. Nd:YAG lazer melanin selektivitesi çok düşük olan lazerdir. Uzun atımlı Nd:YAG lazerde oluşan yüksek ısı tüm kıl follikülü boyunca yayılır ve melanin dışı diğer folliküler elemanlar hasarlanır. Komplikasyon riski oldukça düşük olup ince ve açık renk kıllarda en güvenli lazer tedavisini oluşturur (93,94).

2.9.6.9. Deri Yenileme Lazerleri (Rejuvenasyon/Resurfacing)

Epidermal ablasyon, dermal hasarlanma ve belirgin termal etkili (ablatif) lazerler, epidermal ablasyon oluşturmadan dermal yenilenme ve minimal termal etki oluşturan (nonablatif) lazerler ve deride mikrotermal hasar zonları oluşturan (fraksiyonel) lazerler olarak 3 sınıfa ayrılır.

Ablatif lazerler (CO₂ 10600 nm ve Er:YAG 2940 nm) fotoyaşlanma belirtilerinin giderilmesinde ve deri kırışıklıkları için ilk kullanılan ve hala en etkili tedavi sistemidir. Pulse teknolojisinin gelişmesiyle sikatris ve termal hasar riski devamlı dalgalılara göre daha da azaltılmıştır. Ablatif lazerler orta derece ve şiddetli fotoyaşlanma, atrofik akne sikatrisleri, düzensiz pigmentasyon, aktinik keratoz, sebase hiperplazi, lentigo tedavisinde kullanılır. Uygulamalar ağırlı ve risklidir. Uygulamaya bağlı olarak oluşan yaranın bakımı uzun süreli ve zordur. Enfeksiyon, sikatris, uzamış eritem ve postinflamatuvar depigmentasyon gelişimi daha sıktır. Bu nedenle gerekli endikasyonlarda ve ideal hastalarda kullanılmalıdır (89).

Deri yenilemede kullanılan nonablatif lazerler derideki fotoyaşlanmaya bağlı düzensiz pigmentasyonu ortadan kaldıran sistemlerdir. Bu amaçla Nd:YAG lazer, pulse boya lazer, diode lazer, IPL sistemleri kullanılmaktadır. Bu tedavi sonrası yara bakımı daha kolay olup hastalar günlük sosyal aktivitelerine dönebilirler ve komplikasyon riski düşüktür. Fakat etkinlik için daha fazla uygulama gerekir. Yüzeysel akne sikatrisleri, hafif-orta fotoyaşlanma belirtilerinde etkili iken derin sikatris ve kırışıklıklarda etki minimaldir.

Fraksiyonel lazerler, epidermis ve/veya dermiste mikroskopik kolonlar şeklinde hasarlanma oluşturur. Nekrotik debris atılarak melazma ve düzensiz pigmentasyonda

açılma, fibrozis ile kırışıklıklarda düzelme sağlanır. Fraksiyonel Er:YAG, fraksiyonel CO₂ lazerler olarak üretilir. Fraksiyonel CO₂ lazer fraksiyonel Er:YAG lazere göre daha derine penetre olabilmesi ve mikrotermal zonlarda daha belirgin ablasyon ve termal etki oluşturduğundan daha başarılıdır. Fraksiyonel lazerlerin ablatif lazerlerden üstünlüğü lazer sonrası iyileşme süresinin daha kısa olması (5-7 gün), yara bakımının daha kolay olması ve komplikasyon riskinin daha düşük olmasıdır. Kullanılan lazere göre değişiklik göstermekle birlikte nonablatif lazerlere göre daha etkilidir (89,95).

2.9.6.10. Onikomikozda Kullanılan Lazerler

Onikomikoz tedavisi için sistemik ve topikal antifungallere alternatif olarak birçok lazer yöntemi araştırılmaktadır. Bununla beraber lazer tedavisi henüz ikna edici sonuçlar üretmemiştir. Ana problem cihaz parametrelerinin optimizasyonundaki başarısızlıktır (96).

FDA (The Food and Drug Administration), lazerleri ilk olarak 2010 yılında onikomikoz tedavisi için onayladı. Günümüzde, lazerlerin sadece beş tanesi onikomikoz tedavisi için FDA iznine sahiptir (97). Bunlar; uzun atımlı (long-pulsed) Nd:YAG lazer, kısa atımlı (short-pulsed) Nd:YAG lazer, çok kısa atımlı (Q-switched) Nd:YAG lazer, Diode lazer ve Fraksiyonel CO₂ lazerdir.

Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Lazer (Nd:YAG)

Nd:YAG lazer tipik olarak 1064-nm dalga boyu yaymaktadır ve devamlı (continuous), uzun atımlı (long-pulsed), kısa atımlı (short-pulsed) ve Q-switched modlarda çalıştırmak için değişiklik yapılabilir. Uzun dalga boyu nedeniyle Nd:YAG lazer daha derin dokulara nüfuz eder ve tırnak yatağında fungal gelişimi önlemeyi hedefler (98). Nd:YAG lazer ile tedavi edilen onikomikozlu hastalarda elde edilen başarı oranları farklıdır. Ancak çalışmalar az sayıda hasta gruplarında yapılmış olup, kullanılan lazer parametreleri, tedavi seans sayıları, seanslar arasındaki zaman ve takip süreleri de birbirinden oldukça farklıdır (98-104). Q-switched Nd:YAG lazerler fungal hücre duvarı termal gevşeme sürelerinden daha kısa sürede, yüksek enerji pulse değerlerine ulaşılması ile tedavi süresini kısaltmayı amaçlar. Ayrıca bu lazerler fototermolitik etkilerini mantar hücre duvarındaki melanin absorpsiyonu ile gösterirler (105). Q-switched lazerlerle ilgili kontrollü ve randomize hiçbir çalışma yoktur fakat klinik ve mikolojik cevabın yüksek olduğu vaka serileri vardır (105,106).

Diode Lazer

Diode lazerlerin mantar hücrelerine etkisiyle ilgili mevcut hipotezlere göre ortamda artan nitrik oksit, kan akımında artışa neden olmakta ve immün sistemin aktive olmasıyla mantarlar ölmektedir. İn vitro küçük birkaç çalışmayla farklı tırnak mantarı patojenlerinin tedavisiyle ilgili olumlu sonuçlar olmasına rağmen klinik çalışmalarda başarı elde edilememiştir (107).

Fraksiyonel CO₂ Lazer

CO₂ lazer, onikomikoz tedavisi için kullanılan en eski lazer tedavisi olup tırnak yatağını buharlaştırmayı başarabilir. Fraksiyonel CO₂ lazer ise tırnak plağında küçük porlar açarak topikal ilaçların dağılımını kolaylaştırır. Sonuç olarak ablatif lazerlerin tedavideki etkinliği artar (108,109).

Lazer Uygulama Sırasında Güvenliğin Sağlanması

Hasta ve odada yer alan personelin korunmasını içeren önlemlere genel güvenlik önlemleri denir. Lazer güvenlik konuları yanıcı karakteri, göz korunması, elektrik tehlikesi, infeksiyöz ajanlar ve lazer odasına girişlerde kontrolün sağlanmasını içermektedir. Hem personel hem de hasta için en önemli noktalardan biri göz korunmasıdır. Belirgin görme kayıpları retinal bölgenin lazer ışığına direkt maruz kalması ile oluşur. Hedef doku tipine göre koruyucu jel de uygulanabilir (110,111). Lazer işlemi sırasında oluşabilecek partiküllerin temizlenmesi için havalandırma mutlaka yapılmalıdır (112). Bu aerosol haldeki partiküllerde HPV, HIV p24 antijenleri ve diğer virüs ve hücre materyallerinin taşındığı rapor edilmiştir (113,114).

Lazer Yan Etki ve Komplikasyonları

Lazer tedavisi sırasında ve sonrasında birtakım komplikasyonlar gelişebilmektedir. Depigmentasyon, kalıcı eritem, skar, ülser, pruritus, kontakt dermatit, akne, milia, ağrı, bakteriyel-viral-fungal enfeksiyonlar, bül, purpura oluşumu, dövme çıkarılmasında rezidüel pigmentasyon, dövmenin daha koyu hale gelmesi görülebilmektedir (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı ve Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan çalışma için 22.02.2016 tarihinde 2016/54 karar numarası ile onay alındı. Hastalara çalışma anlatılarak yazılı onamları alındı. Şubat 2016- Şubat 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve onikomikoz şüphesi olan [subungual hiperkeratoz, trakionişi, onikoliz, diskolorasyon ve fragilite (kırılganlık artışı) gibi klinik belirtilerin varlığı] (3) hastaların tırnaklarından alınan örneklerle önce Potasyum Hidroksit (KOH) ile standart native preparat (direkt mikroskopik KOH) testi yapıldı. Test sonucu pozitif olanlar çalışmaya alındı. Test sonucu negatif olanlara ise 24 saatlik KOH ile hazırlanan native preparat testi uygulandı. Bu testin sonucunda da negatif bulunanlar çalışmaya alınmazken pozitif bulunanlar çalışmaya kabul edildi. Bu yöntemlerle mikolojik olarak onikomikoz tanısı konan 18 yaş üzeri 50 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri

1. Gebeler
2. Paronişia, tırnak batması gibi ek patolojileri olanlar
3. Psöriasis, liken planus vb. dermatozların iştirakli olduğu hastalar

Hastaların cinsiyeti, yaşı, onikomikoz hastalık süresi, onikomikoz klinik tipi, daha önce tedavi alıp almadığı, sistemik hastalıkları, ailede tırnak hastalığı öyküsü gibi parametreler hasta rapor formuna kaydedildi.

3.2. Standart KOH ile Direkt Mikroskopik İnceleme

Klinik olarak onikomikoz düşünülen hastaların tırnaklarından materyal almadan önce mikroorganizmalar ve yabancı cisimlerle oluşabilecek kontaminasyonu uzaklaştırmak için tırnak ve çevreleri %70'lik etil alkolle temizlendi. İnceleme materyalleri 15 numaralı steril, ucu küt bir bistüriyle distal lateral subungual onikomikozlu hastalarda tırnak yatağının mümkün olduğunca proksimalinden tırnak yatak debris az olan tırnak plağından, beyaz yüzeysel onikomikozlu hastalarda da tırnak plağı yüzeyinden kazınarak alındı. Örnekler lama konularak üzerine 1-2 damla %20'lik KOH solüsyonu damlatıldı lamel kapatılarak 60 dk süre ile içinde ıslatılmış kurutma kağıdı bulunan petri kutusunda nemli ortamda bekletildi. Hazırlanan preparatlar Nikon marka ışık mikroskopunda sırasıyla x10 ve x40 büyütmelemlerle incelendi. Muayene sonucu septalı hifalar, sporlar, yabancı hifalar ve mayaların görülmesi durumlarında direkt mikroskopi pozitif olarak kabul edildi.

3.3. 24 Saatlik KOH ile Direkt Mikroskopik İnceleme

Tırnağın %70'lik etil alkol ile temizlenmesinden sonra steril bir tırnak makası ile klinik olarak fungal enfeksiyon düşünülen bölgeden kesilen tırnak parçasının bir kısmı steril bir tüpe alındı ve materyalin üzerini örtecek kadar %20 KOH konularak 24 saat bekletildi. Bu süre sonunda erimiş tırnak parçasından native preperat hazırlanarak Nikon marka ışık mikroskopunda x10 ve x40 büyütmelemlerde mantar elemanlarının varlığı açısından incelendi.

3.4. Tedavi Protokolü

Standart KOH veya 24 saatlik KOH testlerinin pozitif olduğu onikomikozis tanısı alan 50 hasta tedaviye alındı. Hastalar 4 hafta arayla toplam 3 seans tedavi edildi. Duetto MT EVO marka cihazla uzun atımlı 1064 nm dalga boylu Nd:YAG lazeri üretici firmanın aplikasyon kartında belirlediği parametrelere göre standart dozda uygulandı. Parametreler 4 mm uygulama genişliği (spot size), 13 milisaniye atım süresi (pulse duration), 1 Hz tekrarlama hızı (repetition rate), 40 joule/cm² (fluence) idi. Uygulamada yaklaşık 5 cm uzaklıktan tırnağa dik açıyla her tırnağa ortalama 2 dk boyunca vertikal ve horizontal atışlar yapıldı. Bu süre boyunca başparmak tırnağı için 100-200 atış, diğer

onikomikotik tırnaklara ise 50-100 atış yapıldı. Soğutucu sprej, jel, analjezik ve topikal anestejik kullanılmadı.

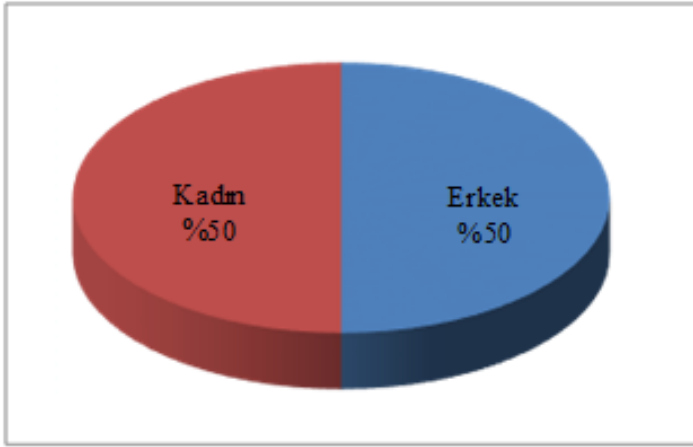
Üç seans tedavinin tamamlanmasından 1 ay sonra lazerle tedavi edilen tırnaklardan tekrar numune alınarak standart direkt KOH tetkiki yapıldı. Test sonucu pozitif bulunan hastalar tedaviye cevapsız olarak değerlendirildi. Direkt KOH testi negatif bulunan olgularda 24 saatlik KOH testi yapıldı. Test sonucu pozitif bulunan hastalar tedaviye cevapsız olarak değerlendirildi. Hem standart direkt KOH hem de 24 saatlik KOH tetkiki negatif olan olgular “kür” olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile belirlendi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile test edildi. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD polikliniğine Şubat 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında tırnak bozukluğu şikayeti ile müracaat eden ve mikroskopik olarak tanının kesinleştirildiği Nd:YAG lazer ile tedavi uygulanması planlanan 50 hasta dahil edildi. 50 hastanın 25'i erkek (%50), 25'i kadın (%50) hastaydı. Onikomikozun cinsiyete göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastaların cinsiyet gruplarına göre dağılımı **Şekil 2**'de gösterilmiştir. Olgular 19-67 yaş aralığında olup, yaş ortalaması $38,98\pm 13,50$ olarak bulundu (**Tablo 3**).



Şekil 2. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 3. Hastaların Yaş Ortalaması

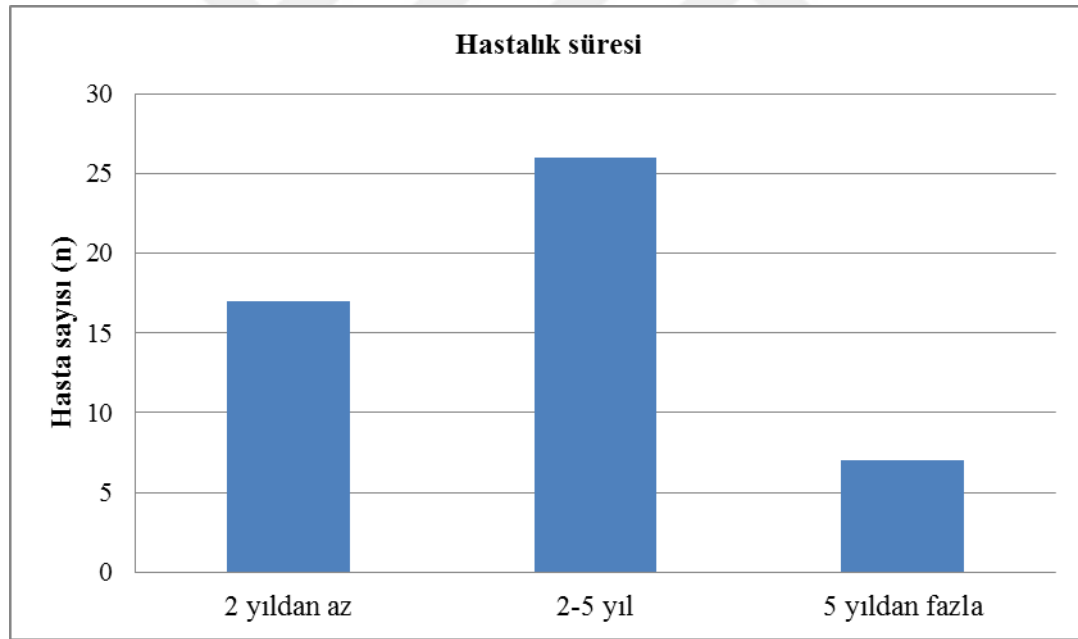
Hasta (n)	Sayısı	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart sapma
50		19,00	67,00	38,98	13,50

Cinsiyet gruplarında hastaların yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,534$). Cinsiyet gruplarında yaşların dağılımı **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Cinsiyet Gruplarında Yaşların Dağılımı

	Cinsiyet	N	Ortalama	Standart sapma	P
Yaş	Erkek	25	39,92	13,10	0,534
	Kadın	25	38,04	14,10	

Çalışmada 17 hastanın (%34,0) onikomikoz hastalık süresi 2 yıldan az, 26 hastanın (%52,0) 2-5 yıl, 7 hastanın (%14,0) ise 5 yıldan fazla idi. Onikomikozun hastalık süresine göre dağılımı **Şekil 3**'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Onikomikozun Hastalık Süresine Göre Dağılımı

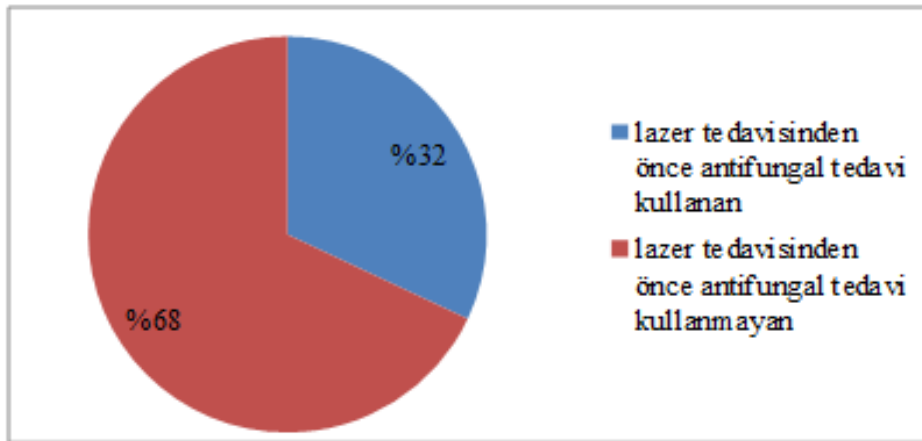
Tedavi öncesi direkt KOH testinin pozitif olduğu 10 hastanın (%30,3) hastalık süresi 2 yıldan az, direkt KOH testinin pozitif olduğu 19 hastanın (%57,6) hastalık süresi 2-5 yıl, direkt KOH testinin pozitif olduğu 4 hastanın (%12,1) hastalık süresi 5 yıldan fazla bulundu. Tedavi öncesinde direkt KOH testinin negatif bulunmasıyla yapılan 24 saatlik KOH testinin pozitif olduğu 7 hastanın (%41,2) hastalık süresi 2

yıldan az, diğer 7 hastanın (%41,2) hastalık süresi 2-5 yıl, 3 hastanın (%17,6) hastalık süresi ise 5 yıldan fazla bulundu. Tedavi öncesi KOH testi (direkt KOH, 24 saatlik KOH) pozitifliğine göre hastalık süresi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,544$) (**Tablo 5**).

Tablo 5. Tedavi Öncesi KOH Testinin Hastalık Süresine Göre Dağılımı

$P=0,544$			Tedavi öncesi KOH pozitifliği	
			Direkt KOH	24 saatlik KOH
Hastalık süresi	2 yıldan az	n	10(% 30,3)	7(%41,2)
	2-5 yıl	n	19(% 57,6)	7(%41,2)
	5 yıldan fazla	n	4(% 12,1)	3(% 17,6)
Toplam		n	33(% 100,0)	17(% 100,0)

Çalışmada 16 hasta (%32) Nd:YAG lazer tedavisinden önce antifungal tedavi almıştı diğer yandan 34 hasta (%68) lazer tedavisinden önce hiçbir antifungal tedavi almamıştı (**Şekil 4**).



Şekil 4. Lazer Tedavisinden Önce Antifungal Tedavi Kullanımının Dağılımı

Bu çalışmada lazer tedavisi öncesi direkt KOH pozitif 10 hasta (%30,3) daha önce antifungal tedavi almıştı, diğer yandan 23 hasta (%69,7) hiçbir antifungal tedavi kullanmamıştı. Tedavi öncesi direkt KOH testinin negatif olması nedeniyle yapılan 24 saatlik KOH testi sonucu pozitif bulunan 6 hasta (%35,3) daha önce antifungal tedavi almıştı, 11 hasta (%64,7) ise hiçbir antifungal tedavi kullanmamıştı. Lazer tedavisi öncesi yapılan KOH testi pozitifliğine göre antifungal kullanma öyküsü değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,720$) (**Tablo 6**).

Çalışmamızda daha önce antifungal kullananların %30,3'ünde direkt KOH pozitif, kullanmayanların ise %69,7'sinde direkt KOH pozitif bulundu. Direkt KOH'un pozitif bulunduğu grup içinde, daha önce antifungal tedavi almamış olanlarda pozitiflik daha önce antifungal tedavi alanlara göre yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (**Tablo 7**). Bu da daha önce antifungal kullanmayanlarda mantar tespitinin daha kolay ve basit olabildiği sonucuna ulaştırır.

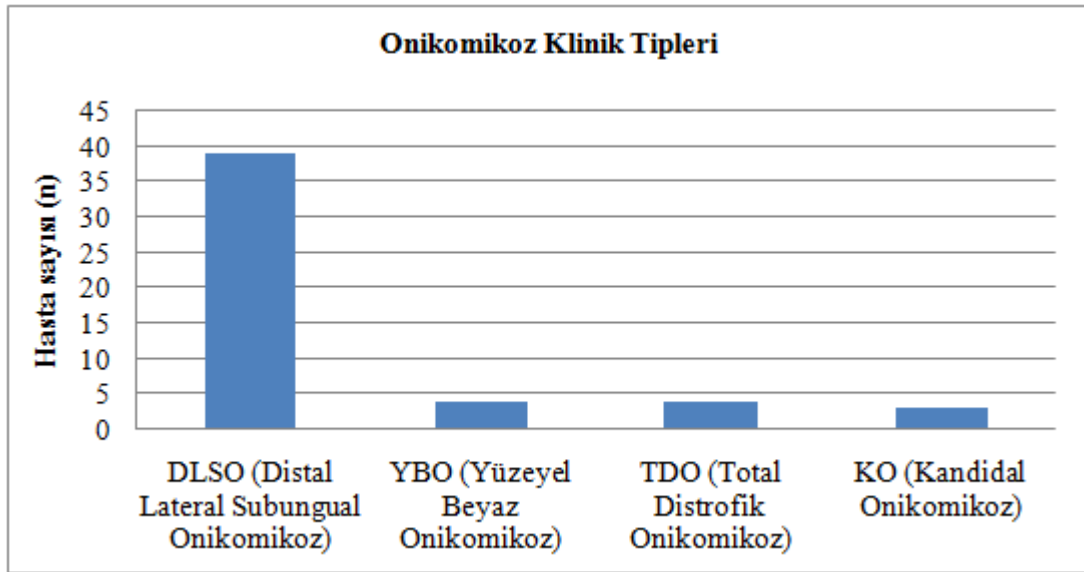
Tablo 6. Tedavi Öncesi KOH Testinin (Direkt ve 24 Saatlik) Antifungal Kullanım Öyküsüne Göre Dağılımı

$P=0,720$			Tedavi öncesi KOH pozitifliği	
			Direkt KOH	24 saatlik KOH
Daha önce antifungal kullanımı	Var	n	10(% 30,3)	6(% 35,3)
	Yok	n	23(% 69,7)	11(% 64,7)
Toplam		n	33(% 100,0)	17(% 100,0)

Tablo 7. Tedavi Öncesi Direkt KOH Testinin Antifungal Kullanım Öyküsüne Göre Dağılımı

$P=0,002$				Direkt KOH	
				Pozitif	Negatif
Daha önce antifungal kullanımı	Var	n	10(% 30,3)	6(% 35,3)	
	Yok	n	23(% 69,7)	11(% 64,7)	
Toplam		n	33(% 100,0)	17(% 100)	

Onikomikoz klinik olarak sınıflandırıldığında bu çalışmada 39 hastada (%78) DLSSO (Distal Lateral Subungual Onikomikoz), 4 hastada (%8) YBO (Yüzeyel Beyaz Onikomikoz), 4 hastada (%8) TDO (Total Distrofik Onikomikoz), 3 hastada (%6) KO (Kandidal Onikomikoz) tespit edildi (Şekil 5).

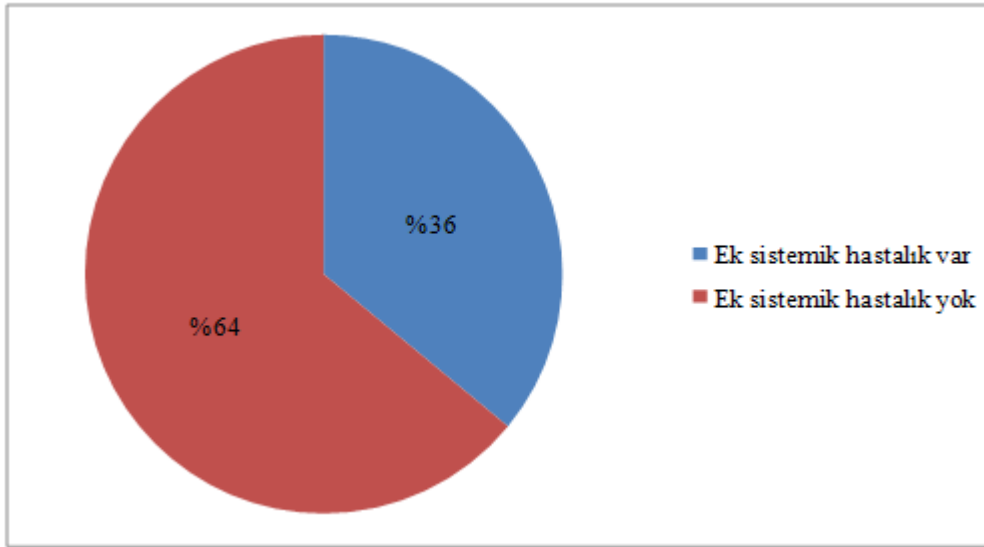


Şekil 5. Onikomikozun Klinik Tiplere Göre Dağılımı

Çalışmada lazer tedavisi öncesi direkt KOH pozitif 25 hastada (%75,8) DLSSO, 2 hastada (%6,1) YBO, 3 hastada (%9,1) TDO, 3 hastada (%9,1) KO mevcuttu. Tedavi öncesi direkt KOH testinin negatif olması nedeniyle yapılan 24 saatlik KOH testi sonucu pozitif bulunan 14 hastada (%82,4) DLSSO, 2 hastada (%11,8) YBO, 1 hastada (%5,9) TDO tespit edildi. Lazer tedavisi öncesinde hiçbir hastada proksimal subungual

onikomikoz yoktu ve kandidal onikomikozların tamamı direkt KOH'da saptandı. Lazer tedavisi öncesi yapılan KOH testi pozitifliğine göre onikomikoz klinik tipleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,371$) (**Tablo 8**).

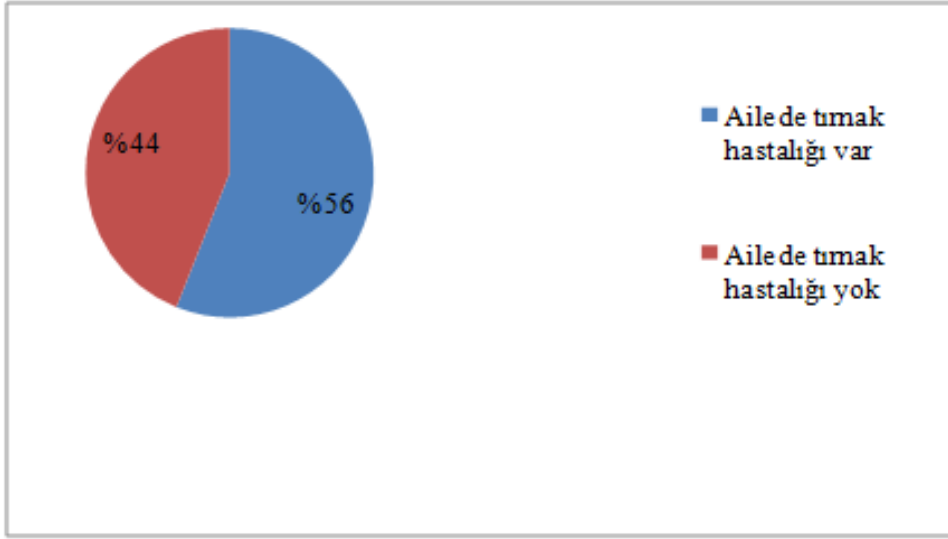
Çalışmadaki 50 hastanın 18'inde (%36) ek sistemik hastalık mevcutken [DM (diabetes mellitus), KAH (koroner arter hastalığı), tiroid hastalıkları vs.] 32 hastada (%64) hiçbir ek sistemik hastalık yoktu (**Şekil 6**).



Şekil 6. Hastalarda Ek Sistemik Hastalık Varlığı

$P=0,371$					Tedavi öncesi KOH pozitifliği	
					Direkt KOH	24 saatlik KOH
Klinik Tip	Distal Lateral Subungual Onikomikoz (DLSO)	n	25(%75,8)	14(%82,4)		
	Yüzeysel Beyaz Onikomikoz (YBO)	n	2(%6,1)	2(%11,8)		
	Total Distrofik Onikomikoz (TDO)	n	3(%9,1)	1(%5,9)		
	Kandidal Onikomikoz (KO)	n	3(%9,1)	0(%0,0)		
Toplam		n	33(%100,0)	17(%100,0)		

Tablo 8. Tedavi Öncesi KOH Testinin Onikomikoz Klinik Tiplere Göre Dağılımı



Şekil 7. Hastaların Aile Öykülerinde Tırnak Hastalığı Durumu

Çalışmadaki 28 hastanın (%56) ailelerinde tırnak hastalığı öyküsü var iken 22 hastanın (%44) ailelerinde tırnak hastalığı öyküsü yoktu (**Şekil 7**).

Çalışmaya alınan hastalarda lazer tedavisi öncesi 33 hastada (%66) direkt KOH testi pozitif iken 17 hastada (%34) 24 saatlik KOH testi pozitif bulundu. Klinik ve mikroskopik olarak onikomikoz tanısı konulan 50 hastaya Nd:YAG lazer tedavisi uygulandı. 9 hastanın (%18) direkt KOH testi negatif olup 24 saatlik KOH testi pozitif. 37 hastanın (%74) hem direkt hem de 24 saatlik KOH testi pozitif bulundu. Tedavi öncesinde direkt KOH testinin pozitif olduğu 3 hasta (%9,1) ve 24 saatlik KOH testinin pozitif olduğu 1 hasta (%5,9) toplam 4 hastada (%8) lazer tedavisi sonrası her iki test de negatifleşerek kür elde edildi.

Bazı hastaların lazer tedavisi öncesi ve sonrasında onikomikotik tırnak klinik görünümü **Şekil 8,9,10,11,12 ve 13**'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Tedavi Öncesi Distal Lateral Subungual Onikomikoz



Şekil 9. Tedavi Sonrası Distal Lateral Subungual Onikomikoz



Şekil 10. Tedavi Öncesi Yüzeyel Beyaz Onikomikoz



Şekil 11. Tedavi Sonrası Yüzeyel Beyaz Onikomikoz



Şekil 12. Tedavi Öncesi Total Distrofik Onikomikoz



Şekil 13. Tedavi Sonrası Total Distrofik Onikomikoz

5. TARTIŞMA

En sık görülen tırnak hastalığı olan onikomikoz tüm yüzeysel mantar enfeksiyonlarının da %30'unu oluşturmaktadır. Genel popülasyonda onikomikoz yaygınlığı %2-28 arası olup ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %15,8 ile %26 arasındadır (4,33). Onikomikoz; subungual hiperkeratoz, trakionişi, onikoliz, diskolorasyon ve kırılabilirlik artışı gibi klinik belirtilerle seyrederek (6).

Onikomikoz sıklıkla kozmetik bir problem olarak değerlendirilir. Bu durum hastaların özgüveninin azalmasına ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar. Diğer yandan onikomikoz, çeşitli patojenlerin organizmaya girişi için tehlikeli bir rezervuar görevi görerek özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (47).

Yapılan çalışmaların çoğunda onikomikozun cinsler arasındaki dağılımı konusunda tam bir fikir birliği bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık görülürken (116-118) bazılarında da erkeklerde sık rastlanmıştır (119-122). Ülkemizdeki onikomikoz çalışmalarında erkek/kadın oranı kadınlar lehine artmış olarak bildirilmiştir (4,123). Çalışmamızda Nd:YAG lazer tedavisine alınan hastalarda kadınların sayısı erkeklerin sayısı ile eşit bulundu (25 kadın, 25 erkek). Onikomikozun cinsiyete göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Onikomikoz genellikle orta ve ileri yaş grubu hastalığıdır (124). Adhikari ve ark. (122) yaptıkları bir çalışmada onikomikozu en sık 21-30 yaş grubunda (%58,82) bulmuşlardı. Yine Sujatha ve ark.'nın (125) yaptıkları bir çalışmada genç erişkinlerde onikomikoz oranı daha yüksek bulunmuştur. Godoy-Martinez ve ark.'nın (116) yaptıkları bir çalışmada onikomikoz en sık 31-60 yaş grubunda (%58,6) görülmüştür. Çalışmamızda ise hastalarda en küçük yaştaki olgu 19 iken en ileri yaştaki olgu 67 idi. Yaş ortalaması $38,98\pm 13,50$ olarak bulundu.

Onikomikoz klinik tipleri içinde en sık görülen tip DLSO'dur. (116,117,120,126-128). Jesudanam ve ark.'nın (129) 2002'de yaptıkları bir çalışmada farklı olarak klinik tiplerden en sık KO'a (%58,82) rastlanmıştır. Çalışmamızda ise yapılan birçok çalışmada olduğu gibi en sık saptanan klinik tip DLSO (%78,0) idi. Tırnak plağının tamamen harap olduğu total tırnak distrofisine (Total Distrofik Onikomikoza) tüm onikomikoz tipleri yol açabilir. Romano ve ark. (126) 4046 olguyla yaptıkları bir çalışmada TDO klinik tipini %5 oranında, Bokhari ve ark. (128) 1999'da 100 olguyla yaptıkları bir çalışmada ise %12 oranında saptamışlardır. Ülkemizde Ertam ve ark.'nın (130) 2008'de 110 olguyla yaptıkları bir çalışmada TDO %28,4 oranı ile ikinci sıklıkta saptanmıştır. Çalışmamızda ise TDO, %8 oran ile ikinci sıklıkta olup, diğer çalışmalar ile benzer sonuçlara sahiptir.

Onikomikozu kolaylaştıran faktörler genellikle yaşlılık, eşlik eden tinea pedis enfeksiyonu, immün yetmezlik, uzun süreli antibiyotik kullanımı, genetik yatkınlık, diyabet, periferik nöropati, sigara kullanımı, periferik dolaşım bozukluğu, ayak deformiteleri, tekrarlayan travmalar (dar ayakkabı vs.) ortak kullanılan banyolar, ellerin suyla aşırı teması gibi faktörlerin biri veya birkaçının bir araya geldiği durumlardır (5,35-37). Çalışmamızda hastalara onikomikoz dışındaki ek sistemik hastalıkların (DM, HT, KAH, Periferik Arter Hastalığı vs.) varlığı sorulduğunda 18 hastada ek sistemik hastalık mevcut iken 32'sinde ek sistemik hastalık yoktu. Spesifik hiçbir sistemik hastalık ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Kronik bir durum olan onikomikozun günümüzdeki tedavileri sıklıkla yetersiz olup memnun edici değildir. Onikomikoz tedavisinde kullanılan topikal antifungal ajanların hiperkeratotik tırnak plağına penetrasyonu zor olduğu için tedavi başarıları düşüktür. Sistemik antifungal tedavi daha etkilidir ancak uzun süre verilmeleri gerektiğinde hasta uyumunun zorlaşması, artmış hepatik ve renal toksisite riski, uzamış tat kaybı ve nadiren de olsa potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ilaç etkileşimleri gibi yan etkilere sahiptir. Hatta ilaca dirençli mantar türlerinin de ortaya çıkmasına sebep olabilir (11-13). Literatürde sistemik ve topikal tedavilerin kombine kullanılmasıyla ilgili çalışmalar da yapılmıştır. İtrakonazol 6 hafta günlük 200 mg ile %5 amorolfın tırnak cilasası 6 hafta boyunca haftada bir kez birlikte verildiğinde klinik ve mikolojik kür oranı %84 olarak bulunmuştur. İtrakonazol 12 hafta amorolfın tırnak cilasası 6 hafta verildiğinde ise kür oranı % 94'e ulaşmıştır. Fakat itrakonazol tek başına verildiğinde

kür oranı % 69'da kalmıştır (131). Flukonazol ile az sayıda vaka ile yapılan çalışmalarda haftada bir kez 150 mg flukonazol ile haftada bir amorolfin %5 tırnak cilası birlikte verildiğinde kür oranları %75 civarındadır (132). Başka bir çalışma 157 hasta ile yapılmış olup, amorolfin tırnak cilası haftada bir kez 12 ay boyunca verilmiştir. Buna ek olarak 3 ay boyunca günlük terbinafin, 3 ay boyunca itrakonazol aralıklı tedavisi (her ay bir hafta boyunca), 6 ay boyunca haftada bir flukonazol tedavisi verildiğinde bu 3 kombinasyon tedavi grubunun kür oranları %71-73 olmuştur (61). Tırnak plağının cerrahi olarak çıkarılması gibi tedavi metotları da bulunmaktadır fakat bu yöntem invaziv olup enfeksiyon riski mevcuttur (14,15). Tedavi yöntemi ne olursa olsun mikolojik enfeksiyon ve ilgili bulgular sıklıkla geri döner (15,16). Bu yüzden onikomikozu tedavi etmek oldukça zordur (17). Yine de oral antifungal tedavi onikomikoz için altın standart olarak kabul edilmektedir (133).

Son yıllarda araştırmacılar tedavi oranını ilerletmek, advers reaksiyonların insidansını azaltmak, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalara fayda sağlamak ve ilaç rezistan patojenlerden kaçınmak için ilaç tedavisinin yerine lazer tedavisi uygulamaya çalışmaktadırlar (134-136). Biz bu çalışmada onikomikozisi tedavi edebileceği hipotezinden yola çıkarak Nd:YAG lazerlerin onikomikozisde yeni bir seçenek olup olamayacağını test etmeyi amaçladık.

Lazerin onikomikoz tedavisinde temel ilke ve etki mekanizması, lazer ile biyolojik doku arasında selektif fototermolizisi kullanmaktır. Son çalışmalar Nd:YAG 1064-nm lazerin, yakın-kızılötesi bandında olduğunu belirtmektedir. Bu lazer epiderminin altında 3-5 mm'ye kadar iletilebilir ve esasen cilt melanini ve hemoglobin tarafından absorbe edilir. Lazer deriye ulaştığında mantar hücre duvarındaki melanin tarafından seçici bir şekilde absorbe edilir ve böylece antifungal bir etki yaratır. Hedef renk tabanı tarafından seçici olarak emildikten sonra lazer enerjisi, biyolojik molekülleri içeren titreşimsel ve rotasyonel enerjiye dönüştürülebilir. Böylece biyolojik moleküllerin termal hareketinin artırılması ve ışınlanan lokal dokuda sıcaklık artışı sağlanır. Tırnak plaklarının ortalama sıcaklığı 43-51°C 'ye yükselebilir. Bu sıcaklık; hücre dejenerasyonunun yeterli bir nedeni olmakla birlikte, hücre proteinlerin oksidatif stresine, hücre apoptozunun oluşmasına, mikroorganizmaların %80-90'ının etkili bir şekilde ölmesini sağlar (107). Lazer tedavisinin mekanizması lazerin sadece

doğrudan fungisidal etkisine dayanmaz bununla birlikte lazer tarafından indüklenen immün sistemin veya lokal mikroçevrenin değişikliklerini de içerir (137).

Onikomikozis tedavisinde lazer kullanımı ile ilgili literatüre bakıldığında klinik olarak şüphelenilen vakalar lazer tedavisine alınmadan önce mikolojik olarak teyit edilmiştir. Mikolojik tanı mikroskopik KOH, kültür, histopatolojik yöntemlerin bir veya birkaçıyla yapılmıştır. Lazer tedavi bitiminden sonra, mikolojik olarak mantar ve mantar elemanlarının varlığı bu yöntemlerle tekrar araştırılmıştır. Mantar elemanlarının görülmemesi durumunda mikolojik kür olarak değerlendirilmiş, aksi takdirde uygulanan lazer tedavisi başarısız olarak kabul edilmiştir.

Lazer tedavi etkinliğini saptayabilmek için tedavi öncesi ve tedavi sonrası duyarlılığı daha yüksek olan Standart KOH ve 24 saatlik KOH testleri ile çalışmayı gerçekleştirdik (138,139). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası mikroskopik KOH sonuçlarını karşılaştırarak mikolojik kür olup olmadığını saptadık.

Onikomikoziste lazer çalışmalarının çoğu 1064 nm Nd:YAG long and short pulsed (uzun ve kısa atımlı) lazerler ile yapılmıştır (20,23,101-103,140-143). Çok daha az çalışma Q-switched Nd:YAG lazer (105,106), CO₂ lazer (109,144) ile yapılmıştır. Hollmig ve ark.'nın (140) yaptığı bir randomize kontrollü çalışmada 27 hastaya 1064 nm Nd: YAG lazer ile iki hafta aralıklarla iki seans tedavi verilmiş, tedavi öncesinde kültür ya da PAS ile tanı doğrulanmıştır. Üç ayda tırnakları etkilenen bütün hastalar kültürle yeniden değerlendirilmiş ve 12. ayda tedavi edilen grup için ek bir ölçüm ile tırnak klirensi (temizlenmesi) ölçülmüştür. Sonuçlar 3 ayda lazer ile tedavi edilen grupta %33 negatif bir kültür elde edildiğini, buna karşın kontrol grubunda bu oranın %20 olduğunu ve bu dönemde proksimal tırnak klirensinin daha fazla olduğunu, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. 12. ayda tedavi grubu ile kontrol grubu arasında ölçülen tırnak klirensi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştı. Yazarlar lazerin sadece onikomikozda geçici bir etkiye sahip olabileceğini öne sürdüler. Çalışmamıza göre hasta sayıları ve tedavi seans sayıları daha az, seans aralıkları daha kısa idi.

Kalokasidis ve ark. (105) tırnak redüksiyonunu takiben Q-Clear™ Q-Switched Nd:YAG 1064 nm /532 nm lazer kullanarak mikroskopik olarak doğrulanmış onikomikozlu 131 hastayı tedavi ettiler. Hastalara her defasında her iki dalga boyu kullanılarak 30 gün arayla 2 seans tedavi uygulanmıştı. Tedavi bitiminden 2 ay sonra

yapılan değerlendirmede sonuçlar mikroskopi ve kültürle değerlendirilen diğer araştırmalarda kanıtlanandan çok daha yüksek oranda (%95,4) tedavi başarısını göstermiştir. Ciddi distrofik tırnaklı hastalarda daha az sonuç alındığı görülürken distal subungual onikomikoz ve yüzeyel beyaz onikomikozun bu modaliteye çok elverişli olduğu grlmştir. Yazarlar bu çalışmada değerlendirme için takip süresinin çok kısa olduğunu belirttiler. Çalışmamızın Kalokasidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan en önemli farkı lazer sistemlerinin farklı olmasıydı. Çalışmamızda long-pulsed Nd:YAG kullanıldı. Ayrıca bu çalışmada seans aralığı çalışmamızda olduğu gibi 30 gün arayla olmasına rağmen seans sayısı 2 idi.

Lim EH ve ark. (144) yaptıkları çalışmada onikomikoz tedavisinde ablatif fraksiyonel CO₂ lazerin etkinliği değerlendirilmiştir. Lazer tedavisinin işlevi, etkilenen tırnaklara eř zamanlı uygulanan topikal amorolfinin penetrasyonunu kolaylaştırmak için tırnağı daha geçirgen hale getirmektir. 4 haftalık aralıklarla  seans tedaviden sonra, doğrulanmış onikomikozlu 24 hasta negatif mikroskopi ve temiz tırnak büyümesindeki gelişmeler için 6. ayda değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastaların %50'sinde negatif mikroskopi ve %92 tırnak klirensi vardı, sadece 2 hasta (%8) yanıt vermemişti. Bu çalışmanın da çalışmamızdan en önemli farklı kombine tedavi (CO₂ lazer ve topikal amorolfin) kullanılmasıydı. Seans sayısı ve seans aralıkları çalışmamız ile benzerdi. Lim EH ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada lazer tedavisinin mikroskopik başarısı (%50) alışmamıza kıyasla yüksekti. Başka bir çalışmada, 75 hastaya 4 haftalık aralarla 3 seans fraksiyonel CO₂ lazer ve günlük terbinafin krem uygulanmış, 6 ay takip sonucunda %84 KOH ve %80 kültür negatifliği saptanmıştır. Tedavi iyi tolere edilmiştir (137).

Kimura ve ark. (23) 2012'de 13 hastada (37 ayak tırnağı) bir çalışma yürütmüş ve mikroskopik olarak onikomikozu doğrulanan distrofik tırnakların tedavisinde Cutera™ Nd:YAG long-pulsed (uzun atımlı) lazerin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada 5 mm uygulama genişliği (spot size), 0,3 ms atım süresi (pulse duration), 5 Hz tekraralama hızı (repetition rate), 14 joule/cm² (fluence) dozunda 1064nm Nd:YAG lazer tedavisi uygulanmıştı. Tırnaklar 4-8 hafta aralıklarla iki veya üç seans tedavi edilmişti. Değerlendirilen başlıca sonuçlar temiz tırnak büyümesi (bir tırnak bulanıklık skoru kullanılarak) ve negatif mantar mikroskopisi (native preparat) idi. Hastaların çoğunda distal lateral subungual onikomikoz vardı (n=9). 16 haftalık çalışmanın sonunda 19

tırnak (%51) komplet temizlik (temiz tırnak ve negatif mikroskopi) gösterdi, 30 tırnak (%81) orta-tam düzelme gösterdi. Bu çalışmada seans aralığı ve tedavi sayısı net değildi. Bazı hastalar 4 haftalık aralıklarla bazı hastalar ise 8 haftalık aralıklarla tedaviye çağrılmıştı. Tedavi 2 ya da 3 seans olup hastaya göre karar verilmişti. Çalışmamızda ise seans aralığı ayda bir olup sabitti ve her hastaya düzenli 3 seans tedavi verildi. Lazer tedavi parametreleri de farklı idi. Hasta sayısı ise bizim çalışmamıza kıyasla çok daha düşüktü. Başarı oranının bizimkine kıyasla yüksek olmasının sebebi tekrarlama hızının yüksek olması olabilir.

Topikal terbinafine karşı Nd:YAG'ın randomize karşılaştırmalı bir çalışmada, 6 aylık takipte lazer grubundaki deneklerin %100'ünde belirgin klinik düzelme ve %80'ninde devamlı bir mikolojik temizlenme gösterilmiştir. Terbinafin grubundaki hastaların sadece yarısı klinik iyileşmeye sahip olup bu gruptaki tüm hastalarda mikolojik pozitiflik devam etmiştir (145).

Moon ve ark. (141) çalışmasında onikomikozu kültür ve potasyum hidroksit (KOH) testi ile doğrulanan 43 ayak tırnağına ve 12 el tırnağına 4 hafta aralıklarla ClearSense™ Nd:YAG 1064-nm long-pulsed lazer sistemi kullanılarak 5 seans tedavi uygulanmıştı. Tedavi parametreleri 6 mm uygulama genişliği (spot size), 0,3-200 ms atım süresi (pulse duration), 1-15 Hz tekrarlama hızı (repetition rate), 120 joule/cm² (fluence) dozunda idi. Çalışmanın başlangıcından 24 hafta sonra tırnaklar yüzey klirensi (klinik iyileşme) ve negatif mikroskopi (KOH) için değerlendirildi. Son tedaviden bir ay sonra 43 tırnağın 30'u negatif mikroskopiye sahipti. 4 tırnak tam iyileşme göstermişti (negatif mikroskopi ve tırnak plağında komplet görsel klirens). 8 hastanın > %80 tırnak klirensine ve 31 tırnağın tırnak yüzey alanında %50-80 klirens ulaştığı bildirildi. Bu çalışmada lazer enerji değeri (fluence) çalışmamıza kıyasla çok yüksekti, atım süresi ve tekrarlama hızı ise çalışmamız ile benzer olup spot size 6 mm idi. Ayrıca seans tedavi sayısı da çalışmamıza göre daha fazla idi.

Noguchi ve ark. (143) GentleYAG™ 1064 long-pulsed (uzun atım süreli) Nd:YAG lazer ile 12 mikolojik pozitif (kültür veya PCR ile konfirme edilen) hastanın tırnağını tedavi etmiştir. Ağır hastalığı olan tırnaklar hariç tutulmuştu (>%75 etkilenen yüzey alanı veya >3mm plak kalınlığı). Bu nedenle tedavi edilen grup sadece DLSO tipinde idi. Sadece etkilenen tırnak yüzeyi alanındaki değişikliklerle ölçülen görünür iyileşmenin takip edildiği bu çalışmada mikolojik iyileşme değerlendirilmemişti. 4

haftalık aralarla 3 seans tedavi verilmiş, ilk lazer tedavisinden sonra 3. ve 6. ayda tırnak yüzeyindeki değişikliğe bakılmıştı. 6. ayda 3 vakada > %70 iyileşme, 2 vakada %50-70 iyileşme, 1 vakada %30-50 iyileşme, 5 vakada hiçbir değişiklik görülmemiş 1 vaka ise daha kötüleşmişti. Tedavi parametreleri 6 mm uygulama genişliği (spot size), 0,5 ms atım süresi (pulse duration), tekrarlama hızı 2 Hz, 10 joule/cm² (fluence) dozunda idi. Yazarlar bu parametreler ile lazer tedavisinin topikal tırnak cilası tedavisinden daha iyi olmadığı sonucuna vardılar. Bu çalışmanın seans aralıkları ve seans sayısı çalışmamız ile benzer olup, tedavi parametrelerinde uygulama genişliği ve tekrarlama hızı benzerdi. Fakat değerlendirme ölçütü olarak çalışmamızdan farklı olarak mikroskopik değerlendirme yapılmamıştı. Bu çalışmada hasta sayısı çok az (n=12) tutulmuştu ve klinik olarak sadece DLSO hastaları çalışmaya dahil edilmişti.

Zhang ve ark. (20) long-pulsed Pinpointe™ 1064-nm Nd:YAG Lazer Sistemi kullanarak 1 hafta aralıklarla 8 tedavi seansı (Grup 1) ya da 1 hafta aralıklarla 4 tedavi seansı (Grup 2) ile 33 mikroskopik olarak ve fungal kültürü pozitif olan onikomikoz hastasını tedavi etmişlerdi. Tedavi parametreleri 3 mm uygulama genişliği (spot size), 30 ms atım süresi (pulse duration), 240-324 joule/cm² (fluence) dozunda idi. Hastalar 24 hafta boyunca takip edildi. 24 haftalık dönemde mikolojik iyileşme oranlarında (Grup 1: %51; Grup 2: %53) anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca araştırmadan sonraki 2-4 aylık bir süre içinde 10 tırnakta (5 hasta) hastalığın tekrar ettiğini bildirdiler; bu da lazerin sadece büyümeyi geçici olarak inhibe ettiğini ve mantarı tamamen yok etmediğini düşündürdü. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmanın çalışmamızdan en önemli farkı lazer tedavi parametrelerinin oldukça farklı olması ve çalışma içinde seans sayısı farklı olan iki grubun karşılaştırılması idi. Bu gruplardaki seans sayıları ve tedavi aralıkları da çalışmamızdan farklıydı. Değerlendirme ölçütü olarak çalışmamızda olduğu gibi mikolojik iyileşme oranları dikkate alınmıştı.

Mevcut veriler gözden geçirildiğinde birtakım sorunlar ortaya çıkmaktadır. İlk olarak, lazer etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların sonuçlarının çeliştiği ve bu konuda yazarlar arasında fikir birliğinin olmadığı açıktır. Bu durum kısmen çalışma dizaynlarının heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Onikomikoz için kesin teşhis bazı çalışmalarda tek bir test sonucuna (23,101-103,140,142,144,146) diğerlerinde de mikroskopi, PAS boyası, kültür, PCR gibi bazı testlerin kombinasyonuna dayandırılmıştır (20,105,141,143,147). Bugüne kadar yapılan çalışmalar, onikomikozda

etkili bir iyileşmeyi (kür) neyin oluşturduğu ve nasıl ölçüldüğü konusundaki zorluğun altını çizmektedir. Mikolojik tedavi; kültür, mikroskop ve PAS boyaması gibi negatif mikolojik test bulgularına dayanan tırnak klirensi olarak tanımlanır. Ancak bir hasta bir dizi mikolojik testlere tabi tutulduğunda sonuçlar birbirinden farklı olduğunda bu durum komplike bir hal alır. Bununla beraber lazer tedavisi sonrası kültürün negatifleşmesi tırnak görünümünde iyileşmeyle sonuçlanmayabilir. Tam iyileşme (komplet kür) ise mikolojik ve klinik iyileşmenin (tırnağın görsel olarak mantardan temizlenmesi) kombinasyonudur.

Göz önüne alınması gereken diğer bir faktör araştırmanın süresidir. Çoğu çalışma 12-24 hafta arasında sürerken (20,23,101-103,105,141,143,144,146,147), bir çalışma 36 hafta (142), başka bir çalışma ise 1-12 ay (140) arasında sürmüştür. Çalışmamızın süresi ise 12-13 hafta civarında olup literatür ile uyumluydu. Çalışma süresi uzadıkça nüks veya re-enfeksiyon riski potansiyel olarak artar. Re-enfeksiyon; daha önce tüm enfeksiyonlardan temizlenmiş olan bir tırnakta meydana gelen yeni bir enfeksiyon iken relaps; tırnağın orijinal enfeksiyonunun yetersiz bir şekilde temizlenmesinden kaynaklanan tırnak enfeksiyonunun nüksetmesi olarak tanımlanır. Re-enfeksiyonun, muhtemelen hastanın önceden giydiği ayakkabı ve çoraptan dermatofitik fomitleri alması nedeniyle ortaya çıkan onikomikozda sık görülen bir olay olduğu gösterilmiştir (148,149). Tartışmaya değer diğer konular tırnak kalınlığı ve enfeksiyonun ciddiyetini içermektedir. Onikomikoz tedavisinin herhangi bir tipinde artmış tırnak kalınlığı potansiyel bir engel oluşturmaktadır. Noguichi ve ark. (143) tırnak kalınlığını ölçmüş ve tırnak kalınlığı 3 mm'den büyük olanları dışlamış ve 1064 nm lazerin sadece bu derinliğe kadar nüfuz edebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda ise Total Distrofik Onikomikoz da dahil olmak üzere diğer klinik tiplerdeki her seviye tırnak kalınlığına sahip hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarının olumsuz olmasının muhtemel sebepleri ise;

1. Kullandığımız lazer parametreleri üretici firmanın aplikasyon kartında belirlediği parametrelerden oluşmasıydı. Literatürde standart tedavi protokolleri olmamasına rağmen yapılan çalışmaların çoğunda çok daha yüksek enerjiler kullanılmıştı (20,141).

2. Tedavi seans sayısı ve seans aralıkları süresinin farklı olmasıydı. Seans sayısı daha fazla ve seans aralığı 1-2 hafta olduğunda daha başarılı sonuçlar alınabilirdi (20,141).

3. Çalışmamıza Total Distrofik Onikomikoz da dahil olmak üzere farklı tırnak kalınlığında hastalar dahil edildi. Literatürde bazı çalışmalarda 3 mm'den kalın olmayan ve sadece Distal Lateral Subungual Onikomikoz'lu hastaların dahil edildiği çalışmalarda sonuçlar daha başarılıdır (23,105).

4. Çalışmamızda Nd:YAG lazerin etkinliğini araştırdığımız için monoterapi olarak lazer kullanıldı. Lazer tedavisi ile kombine olarak sistemik ya da topikal antifungal ajanın kullanılması ile tedavi başarıımız artabilirdi (144,150).



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza tırnak bozukluğu şikayeti ile müracaat eden ve mikroskopik KOH ile tanının kesinleştirildiği 50 hasta dahil edildi.

1. 50 hastanın 25'i erkek (%50), 25'i kadın (%50) idi.
2. Olguların yaşları 19-67 yaş aralığında olup, yaş ortalaması $38,98 \pm 13,50$ olarak bulundu.
3. Onikomikoz klinik olarak sınıflandırıldığında bu çalışmada 39 hasta (%78) Distal Lateral Subungual Onikomikoz, 4 hasta (%8) Yüzeyel Beyaz Onikomikoz, 4 hasta (%8) Total Distrofik Onikomikoz, 3 hasta (%6) Kandidal Onikomikoz idi.
4. Çalışmada 50 hastanın 18' inde (%36) ek sistemik hastalık mevcutken (tiroid hastalığı, DM, koroner arter hastalığı vs.) 32 hastada (%64) hiçbir ek sistemik hastalık yoktu.
5. Çalışmada 17 hastanın (%34,0) onikomikoz hastalık süresi 2 yıldan az, 26 hastanın (%52,0) 2-5 yıl, 7 hastanın (%14,0) ise 5 yıldan fazla idi.
6. Çalışmada 16 hasta (%32) Nd:YAG lazer tedavisinden önce antifungal tedavi almıştı diğer yandan 34 hasta (%68) lazer tedavisinden önce hiçbir antifungal tedavi almamıştı. Daha önce antifungal tedavi almayanlarda direkt KOH testi pozitifliği tedavi alanlara göre daha yüksek bulundu.
7. Çalışmadaki 28 hastanın (%56) ailelerinde tırnak hastalığı öyküsü var iken 22 hastanın (%44) ailelerinde tırnak hastalığı öyküsü yoktu.
8. Çalışmada tedavi sonrası 4 hastada (%8) hem direk KOH hem de 24 saatlik KOH testi negatifti (mikolojik kür) ve tedavi başarısı %8 olarak bulundu. Geriye kalan 46 hastanın (%92) en az bir KOH testi pozitif bulundu.
9. Çalışmamızda, Nd:YAG lazer birer ay aralıklarla uygulandığında bu parametrelerle onikomikoz için etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılamayacağı

sonucuna varıldı. Ancak topikal ve/veya sistemik antifungal ilaçlara ek olarak adjuvan tedavi niteliğinde kullanılabilir olduğu sonucuna varıldı.

10. Nd:YAG lazerin onikomikoz tedavisindeki etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi için daha geniş ve kontrollü çalışmalar yapılması, daha yüksek dozlarda ve daha sık aralıklarla uygulanan standart bir tedavi protokolünün oluşturulması gerektiği görüşündeyiz.

11. Tedavimiz sırasında herhangi bir yan etki görülmedi.



7. KAYNAKLAR

1. Schieke SM, Garg A. Superficial fungal infection. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2012:2292–2293.
2. Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):641–648.
3. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Macdonald P, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:244–248.
4. Kiraz M, Yeğenoğlu Y, Erturan Z, Anđ O: The epidemiology of onychomycosis in İstanbul, Turkey. *Mycoses* 42: 323-329(1999).
5. Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A, Piraccini BM. Epidemiology. Eds. In Onychomycosis. 1 st ed.London: Martin Dunitz Ltd; 1999;6-10.
6. Elewski, B.E. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin. Microbiol. Rev.*1998;11,415–429.
7. Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnağın mantar enfeksiyonları. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. Tırnak Hastalıkları. İstanbul 1993;33-5.
8. Elewski BE. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:6-9.
9. Daniel CR 3rd, Elewski BE. The diagnosis of nail fungus infection revisited. *Arch Dermatol* 2000;136:1162-4.
10. Arca E, Saraçlı MA, Akar A, et al. Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis. *Eur J Dermatol* 2004;14:52-5.
11. Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol*. 1999;141(suppl 56):26–32.
12. Bueno JG, Martinez C, Zapata B, Sanclemente G, Gallego M, Mesa AC. In vitro activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine

- against fungi causing onychomycosis. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(6):658–663.
13. Gupta AK, Kohli Y. Evaluation of in vitro resistance in patients with onychomycosis who fail antifungal therapy. *Dermatology*. 2003;207(4):375–380.
 14. McInnes BD, Dockery GL. Surgical treatment of mycotic toenails. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1997;87(12):557–564.
 15. Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BS, Kumar V. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):364–368.
 16. Arrese JE, Pierard GE. Treatment failures and relapses in onychomycosis: a stubborn clinical problem. *Dermatology*. 2003;207(3):255–260.
 17. Gupta AK, Studholme C. Novel investigational therapies for onychomycosis: An update. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:297-305.
 18. Aspiroz C, Fortuño Cebamanos B, Rezusta A, Paz-Cristóbal P, Domínguez-Luzón F, Gené Díaz J, et al . Photodynamic therapy for onychomycosis. case report and review of the literature. *Rev Iberoam Micol*. 2011;28:191–193.
 19. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: A systematic review. *Lasers Med Sci* 2014;29:823-9.
 20. Zhang RN, Wang DK, Zhuo FL, Duan XH, Zhang XY, Zhao JY. Long pulse Nd:YAG 1064 nm laser treatment for onychomycosis. *Chin Med J* 2012;125:3288-91.
 21. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2016;27:167-72.
 22. Helou J, Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R. Evaluation of Nd:YAG laser device efficacy on onychomycosis: A case series of 30 patients. *Mycoses* 2016;59:7-11.
 23. Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, et al. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol* 2012;11:496–504.
 24. Vural E, Winfield HL, Shingleton AW, Horn TD, Shafirstein G. The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. *Lasers Med Sci*. 2008;23(4):349–353.

25. Lee YN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. 1,064 nm Long-Pulsed Nd:YAG Laser for the Treatment of Onychomycosis. *Korean J Med Mycol* 2013;18(2):48–55.
26. Lee SJ, Kim YK, Choi SY, Park KY. Two Cases of Toenail Onychomycosis Treated by 1,064 nm Nd:YAG Laser. *Korean J Dermatol* 2013;51:119–122.
27. Barlow, A. and English, M.: “Fungous Diseases”. Recent Advances in Dermatology, Ed. Rook, A. No.3, Churchill Livingstone, London, 1973;41-43.
28. Grigoriu D, Delacretaz J, Borelli D eds. Medical Mycology. Lewiston NY, Hans Huber Publishers, 1987:49-52.
29. Seeliger HP. The discovery of *Achorion schoenleinii*: facts and stories (Johann Lucas Schoenlein and Robert Remak). *Mykosen*. 1985;28:161–82.
30. Gruby D, Sur les mycodermes que constituent la teigne faveuse. *CR Acad Sci (Paris)* 13:309, 1841.
31. Sabouraud R., Les Teignes, Paris: Masson et Cie, 1910, p553.
32. C. W. Emmons, Ph.D. Dermatophytes natural grouping based on the form of the spores and accessory organs. *Arc Derm Syphilol*. 1934;30(3):337-362.
33. Rosen T, Friedlander SF, Kircik L, Zirwas MJ, Stein Gold L, Bhatia N, Gupta AK. Onychomycosis: epidemiology, diagnosis and treatment in a changing landscape. *J Drugs Dermatol*. 2015 Mar;14(3):223-33.
34. Richardson, Malcolm D., and David W. Warnock. *Fungal infection: diagnosis and management*. John Wiley & Sons, 2012, p124.
35. Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC. The diagnosis of nondermatophyte mold onychomycosis. *Int J Dermatol* 2003;42:272-273.
36. Macura AB, Pawlik B. Susceptibility to fungal infections of nails in patients with primary antibody deficiency. *Comp Imm Microb & Inf Diseases*. 2003;26:223-232.
37. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicenter study. *Br J Dermatol* 1997;136:786-789.
38. Yıldırım ST. Dermatomikozlarda korunma ve kontrol. Ed. Özbal Y, Koç AN. Dermatomikoz etkenleri ve dermatomikozlar. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Simpozyumu: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2004; 48 :74-79, Kayseri.

39. Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC. Onychomycosis. Classification and diagnosis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:51-6.
40. Değerli K, Kurutepe S, Sezgin C ve ark. Manisa ve çevresinde onikomikoz etkenleri. *Enfeksiyon Dergisi* 2001;15:345-348.
41. Gündüz K, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, et al. Etiologic agents of onychomycosis and vicinity. *T Clin dermatol* 1998;8:7-10.
42. Dahl MV. Dermatophytosis and the immune response. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:34-41.
43. Thomas P. Habif MD. A color guide to diagnosis and therapy. *Clinical Dermatology* 2016;9:S970-71.
44. Piraccini BM, Tosti A. White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol*. 2004;140(6):696-701.
45. Evans EGV. Causative pathogens in onychomycosis and the possibility of treatment resistance: a review. *J Am Acad Dermatol* 1998;35:32-36.
46. Gupta AK, Ryder JE, Baran R, Summerbell RC. Nondermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:257-268.
47. Sehgal VN, Jain S. Onychomycosis: clinical perspective. *Int J Dermatol* 2000;39:241-49.
48. Falco OB, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Fungal diseases. *Dermatology*. Second Ed. Berlin: Springer – Verlag, 2000;313-357.
49. Gupta AK, Ricci MJ. Diagnosing onychomycosis. *Dermatol Clin* 2006; 24:365-9.
50. Shemer A, Davidovici B, Grunwald MH, Trau H, Amichai B. Comparative study of nail sampling techniques in onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2009;36:410-4.
51. Fung DYC. Rapid methods and automation in microbiology: 25 years of development and predictions. *Bull Tech U Ist*, 2006;54(4):45-55.
52. Fletcher CL, Hay JR, Smeeton NC. Onychomycosis: the development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing historical and clinical features. *Br J Dermatol* 2004;150:701-705.
53. Daniel CR, Elewski EB. The diagnosis of nail fungus infection revisited. *Arch Dermatol*. 2000;136:1162-1164.

54. Harvey CK, Richardson A. Techniques for obtaining specimens for culture to confirm onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000;90:394-396.
55. Piérard GE, Quatresooz P, Arrese JE. Spotlight on nail histomycology. *Dermatol Clin* 2006;24:371-4.
56. Theos A: Diagnosis and management of superficial cutaneous fungal infections in children. *Pediatr Annals* 2007;36:47-54.
57. Szepietowski JC, Reich A, Garlowska E, Kulig M, Baran E. Onychomycosis Epidemiology Study Group. Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses: a survey of 2761 patients. *Arch Dermatol* 2006;142:1279-84.
58. Cathcart S, Cantrell W, Elewski B. Onychomycosis and diabetes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1119-22.
59. Baran R, Hay RJ, Garduno J. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat* 2008;19:72-81.
60. Kumar S, Kimball AB. New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:727-34.
61. Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:21-9.
62. Huang PH, Paller AS. Itraconazole pulse therapy for dermatophyte onychomycosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:614-8.
63. Bonifaz A, Ibarra G. Onychomycosis in children: treatment with bifonazole-urea. *Pediatr Dermatol* 2000;17:310-4.
64. Suarez S, Friedlander SF. Antifungal therapy in children: an update. *Pediatr Ann* 1998;27:177-84.
65. Gupta AK, Ryder JE, Lynch LE, Tavakkol A. The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: a review of the evidence. *J Drugs Dermatol* 2005:302-8.
66. Baran R, Hay RJ, Garduno J. Review of antifungal therapy, part II: treatment rationale, including specific patient populations. *J Dermatolog Treat* 2008;19:168-75.

67. Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(Suppl 1): i19-i30.
68. Girmenia C. New generation azole antifungals in clinical investigation. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1279-95.
69. Gonzalez GM, Elizondo M, Ayala J. Trends in species distribution and susceptibility of bloodstream isolates of *Candida* collected in Monterrey, Mexico, to seven antifungal agents: results of a 3-year (2004 to 2007) surveillance study. *J Clin Microbiol* 2008;46:2902-5.
70. Geria AN, Scheinfeld NS. Pramiconazole, a triazole compound for the treatment of fungal infections. *J Drugs* 2008;11:661-70.
71. Polak A. Preclinical data and mode of action of amorolfine. *Dermatology* 1992;184(Suppl 1):3-7.
72. Gupta AK, Schouten JR, Lynch LE. Ciclopirox nail lacquer 8% for the treatment of onychomycosis: a Canadian perspective. *Skin Therapy Lett* 2005;10:1-3.
73. Cohen PR, Scher RK. Tropical and surgical treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:74-77.
74. Gupta AK, Tu LQ. Therapies for onychomycosis: A review. *Dermatol Clin* 2006;375-379.
75. Seebacher C, Brasch J, Abeck D, et al. Onychomycosis. *Mycoses* 2007;50:321-327.
76. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. A comprehensive overview of photodynamic therapy in the treatment of superficial fungal infections of the skin. *J Photochem Photobiol B* 2005;78:1-6.
77. Cutler TD, Zimmerman JJ. Ultraviolet irradiation and the mechanisms underlying its inactivation of infectious agents. *Anim Health Res Rev* 2011;12:15-23.
78. Stern DK, Creasey AA, Quijije J, Lebwohl MG. UV-A and UV-B penetration of normal human cadaveric fingernail plate. *Arch Dermatol* 2011;147:439-41.
79. James WD, Berger TG, Elston DM. Cutaneous Laser Surgery. *Andrews' Disease of The Skin*. Twelfth Edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 2016;38:901-912.

80. Christopher B Zachary and Rana Rofagha. Laser Therapy. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. (3th edition), 2012;137:2261-2281.
81. Sakamoto FH, Jalian HR, Anderson RR: Laser and Lights: Procedures in Cosmetic Dermatology: Third Edition (eds. George Hruza MD and Mathew Avram MD). 2013;1:1-9.
82. Oram Y. Dermatolojik lazerler. *Dermatoloji*. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL.3. Baskı. İstanbul, Nobel, 2008;2303-09.
83. Stier MF Glick SA, HirschbRJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: port wine stains and hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:261-285.
84. Burns AJ, Navarro JA. Role of laser therapy pediatric patients. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:82e-92e.
85. Galeckas KJ. Update on lasers and light devices for the treatment of vascular lesions. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:276-284.
86. Cordisco MR. An update on lasers in children. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:499-504.
87. Goldberg DJ. Laser removal of pigmented and vascular lesions. *J Cosmetic Dermatol* 2006;5:204-209.
88. Garden JM, Bakus AD, Domankevitz Y. Cutaneous compression for the laser treatment of epidermal pigmented lesions with the 595-nm pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2008;34:179-183.
89. Brightman LA, Brauer JA, Anolik R, Weiss E, Karen J, Chapas A, Hale E, Bernstein L, Geronemus RG. Ablative and fractional ablative lasers. *Dermatol Clin* 2009;27:479-489.
90. Schmults CD, Wheeland RG. Pigmented lesions and tattoos. In *Laser and lights Volume 1*. Goldberg DJ Ed. First Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005;41-66.
91. Jones CE, Nouri K. Laser treatment for pigmented lesions: a review. *J Cosmet Dermatol* 2006;5:9-13
92. Hague JS, Lanigan SW. Laser treatment and pigmented lesions in clinical practise: a retrospective case series and patient satisfaction survey. *Clin Exp Dermatol* 2007;33:139-123.
93. Olsen EA. Methods of hair removal. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:143-155.

94. Grossman M, Alora MBT. Laser hair removal. Illustrated Cutaneous and Aesthetic laser Surgery. Dover JS, Arndt KA, Geronemus R Eds. Second Edition. Appleton and Lange, 2000:271-286.
95. Cohen SR, Henssler C, Johnston J. Fractional photothermolysis for skin rejuvenation. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:281-290.
96. Lauren E. Wiznia, Nicola A. Quatrano, Euphemia W. Mu and Evan A. Rieder. A Clinical Review of Laser and Light Therapy for Nail Psoriasis and Onychomycosis. *Dermatol Surg* 2016;0:1–12.
97. US Food and Drug Administration. Medical devices and clinical trial design for the treatment or improvement in the appearance of fungally infected nails—draft guidelines for industry and FDA staff. 2015.
98. Gupta AK, Paquet M. A retrospective chart review of the clinical efficacy of Nd:YAG 1064-nm laser for toenail onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2015;26:376–8.
99. Harris DM, McDowell BA, Strisower J. Laser treatment for toenail fungus. *Proc SPIE* 2009:1–7.
100. Weiss D. 3 Month Clinical Results Using Sub-millisecond 1,064 Nd:YAG Laser for the Treatment of Onychomycosis. Hammonton, NJ: Weiss Foot and Ankle Center; 2011.
101. Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1,064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:578–82.
102. Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1,064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther* 2011;13:2–5.
103. Suga Y, Kimura U, Hiruma M. Treating onychomycoses of the toenail: Can persistent toenail be successfully treated with a laser? *Med Mycol J*. 2014;55(2):J65-71.
104. Waibel J. Introducing the Sciton Clear Sense Accessory Featuring the Clear Toe Treatment for Onychomycosis (For Non-U.S. Customers). Palo Alto, CA: Sciton Inc.; 2012.
105. Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli MG, Richert B, et al. The effect of q-switched Nd:YAG 1,064 nm/532 nm Laser in the treatment of onychomycosis in vivo. *Dermatol Res Pract* 2013;379-725.
106. Galvan Garcia HR. Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q-switch laser treatment. *J Cosmet Dermatol* 2014;13:232–5.

107. Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg Med* 2014;46:117–24.
108. Borovoy M, Tracy M. Noninvasive CO₂ laser fenestration improves treatment of onychomycosis. *Clin Laser Mon* 1992;10:123–4.
109. Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: a critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:981–1004.
110. Zenzie HH, Altshuler GB, Smirnov MZ, Anderson RR. Evaluation of cooling methods for laser dermatology. *Lasers Surg Med*. 2000;26:130-44.
111. Nelson JS, Majaron B, Kelly K. Active skin cooling in conjunction with laser dermatologic surgery. *Sem Cut Med Surg* 2000;19:253-66.
112. Elizabeth L, Jason R, Tina S. Alster. Lasers in dermatology: Four decades of progress. *J Am Acad Derm*. 2003;49:1.
113. Garden JM, O'Banion MK, Shelnitz LS, Pinski KS, Bakus AD, Reichmann ME et al. Papilloma virus in the vapor of CO₂-treated verrucae. *JAMA*. 1988;259:1199-202.
114. Gloster HM Jr, Roenink RK. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:436-41.
115. Elizabeth I. McBurney. Side effects and complications of laser therapy. *Dermatologic Clinics*. 2002;20:165-76.
116. Godoy-Martinez P, Nunes FG, Tomimori-Yamashita J, Urrutia M, Zaror L, Silva V, Fischman O. Onychomycosis in Sao Paulo, Brazil. *Mycopathologia* (2009);168:111–116.
117. Gupta M, Sharma NL, Kanga AK, Mahajan VK, Tegta GR. Onychomycosis: Clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(6):389-92.
118. Mugge C, Haustein UF, Nenoff P. Causative agents of onychomycosis— a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4(3):218-28.
119. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in UK: Results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992;126:23-7.

120. Agarwalla A, Agrawal S, Khanal B. Onychomycosis in eastern Nepal. *Nepal Med Coll J.* 2006;8(4):215-9.
121. Veer P, Patwardhan NS, Damle AS. Study of onychomycosis: prevailing fungi and pattern of infection. *Indian J Med Microbiol.* 2007;25(1):53-6.
122. Adhikari L, Das Gupta A, Pal R, Singh TS. Clinico- etiologic correlates of onychomycosis in Sikkim. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(2):194-7.
123. Yeğenoğlu Y: Son bir yılda kliniğimizde onikomikoz etkeni olarak saptanan mayalar. *Türk Mikrobiol Cem Derg* 2: 371(1991).
124. Scher RK, Drake L: Onychomycosis: a significant and important disease, "Proceedings Of The Second International Symposium On Onychomycosis, editor: Odom RB, Florence, Italy(1995) " P: 3.
125. Sujatha V, Grover S, Dash K, Singh G. A clinico-mycological evaluation of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000;66:238-40.
126. Romano C, Gianni C, Difonzo EM. Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985- 2000. *Mycoses.* 2005;48(1):42-4.
127. Sarma S, Capoor MR, Deb M, Ramesh V, Aggarwal P. Epidemiologic and clinicomycologic profile of onychomycosis from North India. *Int J Dermatol.* 2008;47(6):584-7.
128. Bokhari MA, Hussain I, Jahangir M, Haroon TS, Aman S, Khurshid K. Onychomycosis in Lahore, Pakistan. *Int J Dermatol.* 1999;38(8):591-5.
129. Jesudanam TM, Rao GR, Lakshmi DJ, Kumari GR. Onychomycosis: a significant medical problem. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68(6):326-9.
130. Ertam İ, Aytimur D, Hergül BE, Yüksel SE, Alper S. Onikomikozda Klinik Görünüm ve Etken İlişkisi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008;2:11-3.
131. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol* 2001;145(Suppl 60):21-6.
132. Sergeev Y, Sergeev A. Pulsed combination therapy: a new option for onychomycosis. *Mycoses* 2001;44(Suppl 1):68-9.
133. Gupta AK, Simpson FC. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: An update. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:227-36.

134. Wanitphakdeedecha R, Thanomkitti K, Bunyaratavej S, Manuskiatti W. Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2016;27:75-9.
135. Xu ZL, Xu J, Zhuo FL, Wang L, Xu W, Xu Y, *et al.* Effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth and ultrastructure. *Chin Med J* 2012;125:3697-700.
136. Gupta AK, Paquet M. Management of onychomycosis in Canada in 2014. *J Cutan Med Surg* 2015;19:260-73.
137. Nenoff P, Grunewald S, Paasch U. Laser therapy of onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:33-8.
138. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, *et al.* Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:193-7.
139. Yurtoğlu ve ark. Onikomikozda Tanı Yöntemleri. *Turk J Dermatol.*2011;5:48-52.
140. Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, *et al.* Lack of efficacy with 1,064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:911-7.
141. Moon SH, Hur H, Oh YJ, Choi KH, *et al.* Treatment of onychomycosis with a 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther* 2014;16:165-70.
142. Hees H, Jäger MW, Raulin C: Treatment of onychomycosis using the 1064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014,12:322-329.
143. Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M: Treatment of Onychomycosis Using a 1064 nm Nd : YAG Laser. *Med Mycol J* 2013,54:333-339.
144. Lim EH, Kim HR, Park YO, *et al.* Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:918-23.
145. El-Tatawy RA, Abd El-Naby NM, El-Hawary EE, Talaat RA. A comparative clinical and mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2015;26:461-4.

146. Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, Wu CC, Cook J, Oster M, Bornstein ES: Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010,100:166–177.
147. Waibel J, Rudnick A, Wulkan AJ: Prospective efficacy and safety study to evaluate laser with real-time temperature feedback for fungal onychomycosis. *Lasers Surg Med* 2013,12:1237–1242.
148. Piraccini BM, Sisti A, Tosti A: Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol* 2010,62:411–414.
149. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JB, Paul C, Billstein S, Evans EGV: Long term effectiveness of treatment with terbinafine versus itraconazole in onychomycosis. *Arch Dermatol* 2002,138:353–357.
150. Bhatta AK, Keyal U, Huang X, Zhao JJ. Fractional carbon-dioxide (CO₂) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:916–23.