

**T.C**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ONİKOMİKOZDA UZUN ATIMLI 1064 NM ND:YAG LAZER**  
**TEDAVİSİ İLE ORAL TERBİNAFİN TEDAVİSİNİN**  
**ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİK AÇISINDAN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. TUĞBA AKIN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. ZEKAYİ KUTLUBAY**

**İSTANBUL – 2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime büyük katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. *Server SERDAROĞLU* olmak üzere sayın Prof. Dr. *Yalçın TÜZÜN*'e, sayın Prof. Dr. *Ertuğrul Hasbi AYDEMİR*'e, sayın Prof. Dr. *Burhan ENGİN*'e, sayın Doç. Dr. *Zekayi KUTLUBAY*'a, sayın Uzm. Dr. *Özge AŞKIN*'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Engin bilgi, görgü ve tecrübeleri ile ihtisasım boyunca bana yol gösteren, her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. *Zekayi KUTLUBAY*'a tezimin oluşturulmasında ve yazılmasındaki katkılarından ve yönlendirmelerinden dolayı ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan ve onları tanımış olmaktan büyük memnuniyet duyduğum, başta sevgili *Ayşe Mine Gök* olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ediyorum.

Son olarak, bugünlere gelmemde en büyük role sahip, emeklerinin ve fedakârlıklarının karşılığını ne yapsam ödeyemeyeceğim biricik anneme, onu tanıdığım günden beri desteğini her daim yanımda hissettiğim, varlığında huzur bulduğum, yol arkadaşım, sevgili eşim *Fatih*'e ve annelik gibi yüce bir duyguyu bana yaşatan canım oğlum *İsmail Emre*'me sonsuz sevgilerimi, minnetlerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Tuğba Akın

İstanbul, 2019

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TIRNAK.....	3
2.2. TIRNAĞIN ANATOMİSİ.....	3
2.2.1. Tırnak Plağı.....	3
2.2.2. Tırnak Matriksi.....	4
2.2.3. Tırnak Yatağı.....	4
2.2.4. Proksimal Ve Lateral Tırnak Kıvrımları.....	5
2.2.5. Hiponışyum.....	5
2.2.6. Vasküler Yapı Ve Sinir Desteği.....	5
2.2.7. Tırnağın Büyümesi.....	6
2.3. TIRNAĞIN EMBRİYOLOJİSİ.....	7
2.4. TIRNAĞIN HİSTOLOJİSİ.....	7
2.5. ONİKOMİKOZ.....	8
2.5.1. Etiyoloji.....	8
2.5.2. Klinik Bulgular.....	10
2.5.3. Onikomikoz Şiddet İndeksi.....	12
2.5.4. Tanı.....	16
2.5.4.1 Mikolojik Tanı.....	16
2.5.4.2. Histopatolojik Tanı.....	19
2.5.4.3. Diğer yöntemler.....	20
2.5.5. Ayırıcı tanı.....	21
2.5.6. Tedavi.....	24

2.5.6.1. Topikal tedavi.....	25
2.5.6.2. Sistemik Tedavi.....	27
2.5.6.3. Cerrahi Müdahaleler.....	31
2.5.6.4. Fiziksel Yöntemler .....	31
2.5.7. Nüks ve Reinfeksiyonun Önlenmesi.....	33
2.6. LAZERLER.....	34
2.6.1. Nd:YAG lazerler .....	40
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>44</b>
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ .....	44
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	44
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	44
3.2. MİKOLOJİK DEĞERLENDİRME .....	45
3.3. SKORLAMA.....	45
3.4. FOTOĞRAFLAMA .....	46
3.5. LAZER UYGULAMASI .....	46
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	46
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>47</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>67</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>102</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>105</b>

## KISALTMALAR

<b>C</b>	: Continuous wave (Devamlı dalga)
<b><i>C. albicans</i></b>	: <i>Candida albicans</i>
<b>CYP2C9</b>	: Sitokrom P450 2C9
<b>CYP2D6</b>	: Sitokrom P450 2D6
<b>CYP3A4</b>	: Sitokrom P450 3A4
<b>DDK</b>	: Dematofit dışı küf
<b>DLSO</b>	: Distal lateral subungual onikomikoz
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b><i>E. Coli</i></b>	: <i>Escherichia coli</i>
<b><i>E. floccosum</i></b>	: <i>Epidermophyton floccosum</i>
<b>Er:YAG</b>	: Erbium: yttrium-aluminium-garnet
<b><i>F. oxysporum</i></b>	: <i>Fusarium oxysporum</i>
<b>FDA</b>	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
<b>HIV</b>	: Human immündeficiency virüs (insan immünyetmezlik virüsü)
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>J/cm<sup>2</sup></b>	: Joule/cm <sup>2</sup>
<b>KOH</b>	: Potasyum hidroksit
<b>KTP</b>	: Potasyum titanil fosfat
<b>LP</b>	: Long pulse (uzun atımlı)
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>ms</b>	: Milisaniye
<b>NaOH</b>	: Sodyum hidroksit
<b>Nd: YAG</b>	: Neodymium-doped yttrium aluminium garnet
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>ns</b>	: Nanosaniye
<b>NSAI</b>	: Non-steroid anti-inflamatuvar
<b>OSI</b>	: Onychomycosis severity index (Onikomikoz şiddet indeksi)
<b>P</b>	: Pulsed (Atımlı)
<b>PAS</b>	: Periyodik asit shift

<b>PASI</b>	: Psoriasis alan şiddet indeksi
<b>PCR</b>	: Polimeraze chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
<b>PSO</b>	: Proksimal subungual onikomikoz
<b>QS</b>	: Q-switched (Q anahtarlı)
<b>Quasi-C</b>	: Psodocontinuous wave (Yalancı devamlı dalga)
<b>RFLP</b>	: Restriction Fragment Length Polymorphism
<b><i>R. mucilaginosa</i></b>	: <i>Rhodotorula mucilaginosa</i>
<b><i>R. glutinis</i></b>	: <i>Rhodotorula glutinis</i>
<b><i>R. minuta</i></b>	: <i>Rhodotorula minuta</i>
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik Asit
<b><i>S. aureus</i></b>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<b><i>sp</i></b>	: Species (tür)
<b><i>spp</i></b>	: Türleri
<b>Scc</b>	: Squamous cell carcinoma ( skuamöz hücreli karsinom)
<b>TDO</b>	: Total distrofik onikomikoz
<b><i>T. mentagrophytes</i></b>	: <i>Trichopyhton mentagrophytes</i>
<b><i>T. rubrum</i></b>	: <i>Trichopyhton rubrum</i>
<b><i>T. soudanense</i></b>	: <i>Trichopyhton soudanense</i>
<b><i>T. violaceum</i></b>	: <i>Trichopyhton violaceum</i>
<b>YBO</b>	: Yüzeysel beyaz onikomikoz

# TABLolar LİSTESİ

## Sayfa No:

Tablo 1: Onikomikozda kötü prognostik faktörler.....	13
Tablo 2: Onikomikoz şiddet indeksi (OSI) .....	16
Tablo 3: Onikomikozda Ayırıcı Tanı .....	22
Tablo 4: Lazer ortamının tipleri .....	35
Tablo 5: Dermatolojide kullanılan lazer tipleri, dalgaboyları ve hedef kromoforları .....	39
Tablo 6: Onikomikoz tedavisinde kullanılan Nd:YAG lazerler.....	43
Tablo 7: Hastaların demografik ve klinik özellikleri .....	48
Tablo 8: Gruplara göre onikomikoz klinik tipi ve muayenede saptanan klinik bulgular.....	50
Tablo 9: Hastaların klinik özellikleri .....	51
Tablo 10: OSI değerlerinin gruplar arasında karşılaştırması .....	53
Tablo 11: Gruplar arasında onikomikoz hastalık şiddetinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 12: Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası mikolojik sonuçlarının karşılaştırması.....	57
Tablo 13: Lazer grubunun tedavi öncesi KOH ile direk mikroskopi sonuçları arasında OSI ortalamalarının karşılaştırılması .....	58
Tablo 14: Onikomikozda Nd:YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar .....	95

# ŞEKİLLER LİSTESİ

## Sayfa No:

Şekil 1: OSI değerlerinin gruplar arasında karşılaştırması.....	54
Şekil 2: Lazer grubunda hastalık şiddeti değişimi .....	54
Şekil 3: Terbinafin grubunda hastalık şiddeti değişimi.....	55
Şekil 4: OSI skorlarında iyileşme oranları .....	56
Şekil 5: L ve T grupları arasında tedavi bitiminden 1 ay sonra mikolojik değerlendirme sonuçları .....	59





# RESİMLER LİSTESİ

## Sayfa No:

Resim 1: Onikomikozda etkilenen alanın matrikse olan uzaklığına göre puanlanması.....	14
Resim 2: 11 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	61
Resim 3: 12 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	62
Resim 4: 13 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	62
Resim 5: 14 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	62
Resim 6: 14 nolu hasta, lazer grubu, tedavi bitiminden 2 ay sonrası.....	63
Resim 7: 15 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	63
Resim 8: 15 nolu hasta, lazer grubu, tedavi bitiminden 2 ay sonrası.....	63
Resim 9: 18 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	64
Resim 10: 18 nolu hasta, lazer grubu, tedavi bitiminden 3 ay sonrası.....	64
Resim 11: 19 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	64
Resim 12: 22 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	65
Resim 13: 22 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 6 ay sonrası.....	65
Resim 14: 25 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	65
Resim 15: 27 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	66
Resim 16: 28 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	66
Resim 17: 37 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası.....	66

# ÖZET

## ONİKOMİKOZDA UZUN ATIMLI 1064 NM ND:YAG LAZER TEDAVİSİ İLE ORAL TERBİNAFIN TEDAVİSİNİN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİK AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Erişkinde en sık görülen tırnak hastalığı onikomikozdur. Onikomikozda altın standart tedavi şekli oral antifungal tedavidir. Ancak sistemik tedavi, yan etki riski ve ilaç etkileşim potansiyelinden dolayı her hastada kullanılamamaktadır. Araştırmamızda onikomikoz tedavisinde son yıllarda öne çıkan 1064 nm Nd:YAG lazerin etkinliğini, sistemik antifungal tedaviyle karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya klinik olarak onikomikoz tanısı konulup mikrobiyolojik olarak tanısı teyit edilen (direk mantar bakısı ve kültürü ile) 40 hasta dâhil edildi. Hastaların tırnak lezyonları tedavi öncesinde fotoğraflanarak belgelendi ve hastalıklı tırnakların skorları OSI (onikomikoz şiddet indeksi) kullanılarak hesaplandı. 20 hastaya lazer tedavisi (L grubu), 20 hastaya oral terbinafin tedavisi (T grubu) başlandı. Hastalar tedavilerinin 2. aylarının sonunda ve tedavi bitiminden 1 ay sonra OSI skorları hesaplanarak klinik olarak değerlendirildi. Mikolojik değerlendirme için tedavi bitiminden 1 ay sonra, direk mantar bakısı ve kültürü tekrar edildi.

**Bulgular:** Çalışma sonunda lazer grubundaki 20 hastanın 76 tane tırnağı, terbinafin grubundaki 17 hastanın 81 tane tırnağı değerlendirmeye alındı. Tedavi sonrası OSI skorları karşılaştırıldığında, her iki grupta da OSI skorlarında düşme elde edildi. Ancak T grubundaki OSI skorundaki azalma, L grubuna göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Mikolojik kür elde edilen hasta sayısı L grubunda 2 (%10), T grubunda 5 (%29,4) olarak saptanmıştır, ancak istatistiki olarak bu fark anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Yani onikomikoz tedavisinde oral terbinafin, klinik iyileşme açısından lazer tedavisine üstün bulunmakla beraber, mikolojik iyileşme açısından iki grup arasında fark saptanamamıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışma bize, onikomikozda uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer tedavisinin “sağlıklı tırnak gelişiminde artış sağladığı” ancak bu etkinin oral antifungal tedaviye kıyasla yetersiz kaldığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Onikomikoz, lazer, terbinafin



# ABSTRACT

## COMPARISON OF LONG-PULSED 1064 NM ND:YAG LASER TREATMENT WITH ORAL TERBINAFINE TREATMENT IN TERMS OF EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS WITH ONYCOMYCOSIS

**Objective:** Onychomycosis is the most common nail disease in adults. The gold standard treatment for onychomycosis is the oral antifungal therapy. In our study, we aimed to evaluate the efficacy of 1064 nm Nd:YAG laser in comparison with systemic antifungal therapy.

**Material and Methods:** Forty patients diagnosed as onychomycosis and confirmed microbiologically (with direct fungal examination and culture) were included in the study. The nail lesions of the patients were documented before the treatment by using OSI (Onychomycosis Severity Index) and with photos. 20 patients received laser treatment (L group), while 20 patients received oral terbinafine treatment (T group). Patients were evaluated clinically by calculating their OSI scores at the end of 2 months of treatment and 1 month after the end of treatment. One month after the end of the treatment, direct fungal examination and culture were repeated for mycological evaluation.

**Results:** When OSI scores were compared after treatment, OSI scores decreased in both groups. However, the decrease in OSI score in T group was significantly higher than of L group ( $p < 0,05$ ).

The number of patients with mycological cure was 2 (10%) in the L group and 5 (29,4%) in the T group, but this difference was not statistically significant ( $p > 0,05$ ). In other words, oral terbinafine has been found to be superior to laser treatment in terms of clinical recovery, but not the mycological recovery.

**Conclusion:** In conclusion, this study shows that 1064 nm Nd:YAG laser treatment in onychomycosis increases “healthy nail development”, but this effect is insufficient compared to oral antifungal therapy.

**Key words:** Onychomycosis, laser, terbinafine



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Erişkinde en sık görülen tırnak hastalığı onikomikozdur. Tüm tırnak distrofisine sebep olan hastalıklar göz önüne alındığında sıklığı %50'nin üzerindedir. İnfeksiyon sıklığı yaşla artış göstermektedir (1). En sık etken dermatofitlerdir. Tüm dermatofitler onikomikoza sebep olabilmekle beraber en sık etkenler *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Epidermophyton floccosum*'dur (2).

Onikomikoz çoğu hasta tarafından kozmetik bir problem olarak algılanmaktadır. Ancak aynı zamanda kişinin hayatını zorlaştıran, sosyal yaşamını kısıtlayan ve diğer deri infeksiyonları için giriş kapısı oluşturan bir durum yaratmaktadır (3).

Onikomikoz tedavisinde amaç normal görünümlü tırnaklar ve mikolojik kürdür. Bununla birlikte onikomikoz antifungal tedaviye en az cevap veren mantar infeksiyonudur. Tedavi edilmezse kronikleşir ve ömür boyu devam edebilir. Klinik olarak tamamen iyileşmiş tırnaklarda bile hastalığın yinelenmesi görülebilir (4). Onikomikoz için tedavi seçenekleri arasında oral antifungal ilaçlar, topikal antifungal ilaçlar, debrütman veya avülsiyon gibi cerrahi müdahaleler ile lazer, fotodinamik tedavi ve iyontofrez gibi fiziksel yöntemler bulunur. Etken olan mikroorganizma, tırnak tutulumunun şiddeti, tedavi yan etkileri ve hasta tercihi gibi faktörler tedavi seçimini etkiler. Onikomikozda oral antifungal tedavi altın standart tedavi şeklidir. Çünkü topikal tedaviyle kıyaslandığında daha yüksek kür oranlarına sahiptir ve daha kısa tedavi süresi gerektirir (3). Ancak sistemik tedavi, yan etki riski ve ilaç etkileşim potansiyelinden dolayı endikasyonu olan her hastaya başlanamamaktadır. Bütün bunlar onikomikoz tedavisinde yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Son zamanlarda onikomikozda lazer tedavisinin etkinliğini araştıran birçok çalışma yayınlanmaktadır. 2010 yılında bazı lazerlerin bu alanda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. FDA bu tedaviyi "sağlıklı tırnak gelişiminde geçici artış sağladığı" için onayladığını belirtmiştir. Yani onikomikoza neden olan organizmayı eradike ettiğini gösteren çalışmalar henüz yeterli olmadığından lazer tedavileri onikomikoz tedavisinde küratif olarak yer almamaktadır ve bu yönde tavsiye edilemez (5). Literatürde onikomikoz tedavisinde Nd:YAG kullanımı ile ilgili çok sayıda in vitro ve klinik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar arasında lazerin etkinliğiyle ilgili görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Tedavi prosedürlerindeki ve sonuçların raporlanmasındaki farklılıklar nedeniyle, çalışmalarını birbiriyle karşılaştırmak zordur. Güncel olarak henüz en etkili klinik yaklaşım konusunda fikir birliği yoktur. Üretici firmaya ve

Çalışma tasarımlarına göre lazer parametreleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Onikomikozun tedavisi için gerekli olan optimal lazer parametreleri, seans aralıkları ve toplam seans sayısı henüz netlik kazanabilmiş değildir (6). Çalışmaların çoğunda kontrol grupları yoktur, vaka sayıları kısıtlıdır ve takip süreleri kısadır. Az sayıda çalışmada topikal tedavi ile karşılaştırma yapılmıştır. Ancak bugüne kadar yayınlanmış, sistemik tedavi ile lazer tedavisini kıyaslayan sadece iki çalışma mevcuttur.

Bu prospektif çalışmanın amacı 1064 nm Nd:YAG lazer uygulanan hastaları, sistemik tedavi alan hastalar ile karşılaştırarak, 1064 nm Nd:YAG lazerin onikomikoz tedavisindeki etkinliğini değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TIRNAK

Tırnaklar distal falanksların dış yüzlerinde bulunan, epidermisen dermis içine sokulması sonucu oluşan keratinize epitel hücre plaklarıdır (7). Distal falanksları mekanik travmalardan korur, dokunsal duyuya yardımcı olur, parmak uçlarının ince motor aktivitelerine ve yürüme fonksiyonuna katkı sağlar. Aynı zamanda kaşınma işlevini görür. Bunların yanında tırnakların estetik görünümüyle sosyal ve seksüel iletişimde önemli rolleri vardır (8).

### 2.2. TIRNAĞIN ANATOMİSİ

Tırnak ünitesi tırnak plağı, tırnak matriksi, tırnak yatağı, proksimal ve lateral tırnak kıvrımları ve hiponişyumdan oluşur.

#### 2.2.1. Tırnak Plağı

Tırnak plağı sıkıca paketlenmiş korneositlerden oluşan, sert, yarı transparan, hafif konveks bir yapıya sahiptir. Bolca keratin içerir. Tırnak plağının kuru ağırlığının %80'ini keratin oluşturur. Keratinin %80-90'ı sert- kıl tipi keratin, %10-20'si yumuşak-deri tipi keratindir. Keratin proteinleri dışında sülfür, glisin ve tirozinden zengin proteinler bulunur. Onun dışında su (%10-15), lipit (esas olarak kolesteroller) ve mineraller (demir, çinko, kalsiyum) yer alır. Tırnak plağındaki suyun çoğu dorsal ve ventral kısımlar arasındaki orta tabakada bulunur. Tırnak plağının gözenekliliğinin fazla olmasından dolayı, hızlıca hidrate veya dehidrate olabilir. Tırnaklar ne kadar uzunsa dehidratasyon o kadar hızlı olur. Dehidrate tırnak gevrek ve kırılabilir hale gelirken, hidrasyonu fazla olan tırnak da opaklaşır ve yumuşaklaşır.

Tırnak plağı üç kenarda tırnak kıvrımları tarafından sarılmıştır. Distal kenarı serbesttir.

Tırnak plağı yarı saydam yapısı ve altındaki tırnak yatağının damarsal zenginliğinden dolayı pembe görülür. Tırnak plağının yüzeyi pürüzsüzdür. Ancak özellikle de yaşla artacak şekilde çoğu zaman, hafif longitudinal kabarıklık çizgilenmeler görülebilmektedir. Tırnak plağının proksimalinde görülen yarım ay şeklindeki beyaz alan, distal tırnak matriksine aittir ve lunula olarak isimlendirilir. Yani lunula, tırnak matriksinin gözle görülebilen kısmıdır. Lunula, matriks ile tırnak yatağı arasındaki sınırı belirler. Proksimal tırnak kıvrımının matriksin büyük çoğunluğunu örtmesinden dolayı lunula her tırnakta eşit derecede belirgin



değildir. El tırnaklarında, özellikle de başparmak tırnağında, diğer tırnaklara göre daha belirgindir.

Tırnak distal ucunda transvers uzanan beyaz renkli onikokorneal bant ve onun hemen proksimalinde uzanan pembe renkli onikodermal bant göze çarpar.

### **2.2.2. Tırnak Matriksi**

Tırnak matriksi hem fonksiyonel hem de anatomik bir terimdir. Tırnak avülsiyonu ve proksimal tırnak kıvrımının geriye doğru çekildiği cerrahi prosedürlerde subungual dokuda, proksimalde soluk renkli tırnak matriksi ve onun distalinde pembe renkli tırnak yatağı görülür. Matriks tırnak plağı ile bir devamlılığa sahipken, tırnak yatağı sadece tırnak plağının destek yapısını oluşturur. Longitudinal kesitlerde tırnak matriksi proksimal ve distal bölgelerden oluşur. Matriksin proksimal bölgesi tırnak plağının yaklaşık %80'ini oluşturduğundan, bu alanı etkileyecek ameliyatlara veya biyopsilerin, distal matrikse yapılan müdahalelere kıyasla tırnak distrofisine sebep olma ihtimali daha yüksektir. Onikositler, olgunlaşma ve farklılaşma sırasında oblik bir eksen boyunca yukarıya ve distale doğru göç ederler. Bunun sonucu olarak matriksin proksimal kısmı tırnak plağının dorsal kısmını üretirken, matriksin distal kısmı tırnak plağının ventral kısmını sentezlemektedir. Proksimal matriksdeki anormallikler, pitting ve longitudinal sırtlaşma-yarılma gibi klinik bulgulara sebep olurken, distal matriksdeki anormallikler, gerçek lökonişiye neden olabilir.

Fizyolojik olarak melanositler tırnak matriksinde bulunabilir ancak tırnak yatağında olması beklenmez. Tırnak matriksindeki melanositler en çok distal matrikste bulunurlar ve bazal tabakada olduğu kadar suprabazal tabaka içinde de yer alırlar. Açık tenli insanlarda matriks melanositleri sakindir. Ancak koyu tenli insanlarda matriks melanositlerinin aktivasyonuna bağlı olarak çok sayıda longitudinal melanonişiler görülebilmektedir (8).

### **2.2.3. Tırnak Yatağı**

Tırnak yatağı, tırnak plağının altında yatan destek yapıyı temsil eder. Tırnak yatağı, lunula distalinden onikodermal banda kadar uzanır. Tırnak plağı tırnak yatağına sıkı bir şekilde yapışmıştır. Tırnak yatağında, dermoepidermal bağlantıdaki girinti ve çıkıntıların longitudinal ve kıvrımlı yerleşimleri, tırnak plağının ventral yüzüne tutunma alanını artırır.

Histolojik olarak hem tırnak yatağı hem de matrikste granüler tabaka yoktur. Fizyolojik olarak tırnak yatağında melanosit bulunmaz (8).

#### **2.2.4. Proksimal Ve Lateral Tırnak Kıvrımları**

Proksimal tırnak kıvrımı, proksimal tırnak plağı üzerinde uzanan çift tabakalı deri katmanıdır. Bölgeyi travma, deterjan, enfeksiyöz ajanlardan korur. Proksimal tırnak kıvrımının dorsal kısmı parmak üzerindeki deri ile devam ederken, ventral kısmı tırnak matriksiyle devamlılık gösterir. Kütikül (eponişyum) proksimal tırnak kıvrımının ucunda tırnağa yapışan kornifiye epitel şerididir ve dışardan girişlere karşı sızdırmazlığı sağlar. Kütikülün hasarlanması, tırnak kıvrımının inflamasyonuna sebep olur. Aynı şekilde proksimal tırnak kıvrımının inflamasyonu da epitelin normal maturasyonunu bozar ve kütikül formasyonunun oluşmasını engeller. Aynı zamanda proksimal tırnak kıvrımının inflamasyonu alttaki matrikse de zarar vererek tırnak plağı oluşumunu etkiler. Bu durum çoğu zaman transvers sırtlanma şeklinde kliniğe yansır.

Tırnak plağı longitudinal düzlemde her iki yandan lateral tırnak kıvrımları ile sarılır. Lateral tırnak kıvrımları tırnak plağını iki yandan sıkıştırarak tırnak plağının transvers kavsine katkıda bulunur. Tırnak yatağının lateral kenarları önce distal falankların eğimini takip ederek derin sulkusları oluşturur, sonra kendi üzerinde katlanarak lateral tırnak kıvrımlarını meydana getirmiş olur. Bu sulkuslar tırnağın yumuşak dokulara bağlanmasını sağlar ve dışarıdan girişleri engeller (8).

#### **2.2.5. Hiponişyum**

Hiponişyum tırnak plağının parmak sırtından ayrıldığı, tırnak yatağı ile distal oluk arasındaki anatomik boşluğu oluşturur. Histolojik olarak parmağın volar derisi ile aynı özelliklere sahiptir. Hiponişyuma ait stratum korneum tabakası kısmi olarak tırnak plağının serbest kenarı altında birikir. Hiponişyum normalde distal tırnak kıvrımı ile örtülüdür. Ancak özellikle tırnak yeme alışkanlığı olanlarda, dışarıdan görülebilir hale gelebilir (9).

#### **2.2.6. Vasküler Yapı Ve Sinir Desteği**

El ve ayak parmakları iki tane dorsolateral ve iki tane ventrolateral dijital arter tarafından desteklenen vasküler yapıya sahiptir. Bu arterler parmak fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde kesintisiz kan akımını sağlayabilmek adına kıvrımlı bir morfolojiye sahiptir. Bu arterler parmak distallerinde, özellikle proksimal tırnak kıvrımı ve parmak pulpasında yaptıkları pleksuslar ile birbirleriyle bağlantı kurarlar.

Arteriollerin daralmasına neden olan soğuk bir ortamda, glomus cisimlerinin içindeki arteriovenöz anastomozlar distal kısımlara yeterli miktarda kan akışını sağlarlar. Glomus

cisimleri, soğuga maruz kaldıklarında genişleyen modifiye düz kas hücrelerini içeren, kapsülsüz, oval yapılardır. Glomus cisimleri en çok subungual dokuda bulunurlar. Bundan dolayı glomus tümörleri de en sık bu bölgede görülmektedir.

Proksimal tırnak kıvrımında, dermal kılcal damarlar normalde ince efferent bir kol ve daha kıvrımlı, daha kalın bir afferent kol ile düzenli bir “firkete” paterninde dizilirler. Tırnak yatağında da kılcal damarların “firkete” şeklinde dönüşleri bariz olmasa da, organizasyonları benzerdir. Tırnak kıvrımlarının dermatoskopik muayenesi (kapillaroskopi) ile hastanın akral mikrovasküler durumu hakkında fikir edinilebilir. Bu kılcal damarların yapıları, otoimmün bağ doku hastalıklarında ve embolik hastalıklarda değişmektedir.

Parmağın kutanöz duysal sinir desteği, damarsal yapılara paralel seyreden iki tane dorsal, iki tane ventral dijital sinir dalları ile sağlanır (8).

### **2.2.7. Tırnağın Büyümesi**

Tırnak da saç gibi epiderminin boynuzlaşması sonucu oluşur. Ancak tırnakların büyümesi, saçtan farklı olarak yaşam boyu devam eder ve ölümle kesilir. Öldükten sonra hücreler DNA sentezi yapmadıkları için tırnaklar uzamaz. Ölümden sonraki üç gün içinde görülen tırnak büyümesinde, muhtemelen tırnak etrafındaki yumuşak dokuların çekilmesi neden olmaktadır. Büyüme kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterse de, her kişide oldukça sabittir (10).

El tırnakları ayak tırnaklarından daha hızlı büyür. Aynı elin parmaklarındaki tırnakların da büyüme oranları değişiktir. Genel olarak uzun parmaklardaki tırnakların daha hızlı uzadığı söylenebilir. Yani orta parmağı sırasıyla işaret, yüzük, baş ve serçe parmakları izler. Sağ eldeki tırnaklar, sol eldeki tırnaklardan daha hızlı uzar (10). El tırnakları ayda 2-3 mm, ayak tırnakları ise ayda 1 mm hızında büyür. Tırnağın tamamen yenilenmesi el tırnakları için 6 ayı, ayak tırnakları için 12-18 ayı bulabilmektedir. Tırnağın yavaş uzama hızından dolayı, tırnak matriksini etkileyecek hastalıkların tırnak plağında görülebilir değişiklik yapması, hastalık başlangıcından önemli bir süre sonra meydana gelecek ve aynı şekilde tedavi sonrasında da değişikliğin kaybolması belli bir süre sonra olacaktır.

Tırnak büyüme hızı doğumda yavaştır, çocukluk döneminde biraz hızlanır, maksimum hıza ikinci ve üçüncü onyıllar arasında ulaşır. Elli yaşından sonra ise tırnak büyüme hızı oldukça azalır.

Tırnak büyümesi sistemik hastalıklar, malnutrisyon, periferik damar hastalığı, periferik nöropati gibi durumlarda yavaşlar. Onikomikozdan etkilenen tırnaklar da yavaş uzama hızına sahiptir. Tırnak büyümesinde duraklama sarı tırnak sendromunun tipik bir özelliğidir. Antimitotik ilaç tedavisi de tırnak büyümesini yavaşlatır.

Gebelik, parmak travması, psoriasis, oral retinoid tedavisi ve oral itrakonazol tedavisi tırnak büyümesini hızlandırır. Hızlanmış büyümeyle ilgili tırnak plağında longitudinal çizgilenmeler görülebilir (9).

### **2.3. TIRNAĞIN EMBRİYOLOJİSİ**

Tırnak primordiumu, 8. gebelik haftasında, parmağın distal ucunun dorsal yüzünde transvers bir çıkıntı şeklinde belirginleşmeye başlar. Sonrasındaki dört hafta boyunca daha proksimale doğru ilerleyerek, yeni oluşmakta olan proksimal tırnak kıvrımının altına doğru invajine olur. Tırnak ünitesinin taslağı 16. gebelik haftasında belirlenmiş olur. Beşinci ay boyunca tırnak plağı, tırnak yatağını tamamen kaplar (8).

### **2.4. TIRNAĞIN HİSTOLOJİSİ**

Tırnak ünitesinin her birimi kendine has histolojik özelliklere sahiptir.

Tırnak kıvrımlarının epiteli, pilosebase ünitenin olmaması dışında normal deri epiteli ile aynıdır.

Tırnak plağı ölü, kornifiye hücrelerden oluştuğu için Hematoksilen-Eozin boyamada soluk pembe renkte boyanır.

Tırnak yatağı iki-üç kat hücre tabakasından oluşan ince bir epitele sahiptir. Tırnak matriksi ve tırnak yatağında granüler tabaka bulunmaz. Tırnak yatağı epitelinin rete çıkıntıları longitudinal olarak dizilirler ve alttaki dermal çıkıntılar ile bağlantı kurarlar. Tırnak yatağı keratinizasyonu sonucu ince, boynuzsu bir tabaka oluşur ve bu tabaka tırnak plağının ventral yüzünün oluşumuna az miktarda katkıda bulunur. Tırnak yatağının altında sırasıyla fibrokollajenöz bağ dokusu, periost ve kemik doku bulunur.

Tırnak matriksi granüler tabakası olmayan, papilliform germinatif epitelten oluşur. Matriks epitel keratinize olarak tırnak plağı keratinini oluşturur. Matriksin en proksimal kısmı keratojen bölge olarak adlandırılır ve tırnak plağının dorsal kısmının çoğunun üretiminden sorumludur. Bu bölge histolojik kesitlerde yassılaştırmış, pembe parlak sitoplazmaya sahip hücreler olarak görülür ve bu hücreler bir süre çekirdeklerini korurlar.

Tırnak plağının geri kalan ventral kısmı distal matriks tarafından üretilir. Tırnak yatağının da az miktarda tırnak plağı oluşumuna katkı sağladığı düşünülmektedir. Tırnak ünitesinde matriks, fizyolojik durumlarda melanositleri içerebilen tek kısımdır. Melanositler en çok distal matrikste bulunurlar ve bazal tabakada olduğu kadar suprabazal tabaka içinde de yer alırlar. Matriksteki melanositlerin sadece yarısı melanin üretmektedir (11).

## 2.5. ONİKOMİKOZ

Travma, psoriasis, liken planus, ekzemalar ve genetik hastalıklar gibi birçok durum tırnak distrofisine sebep olabilmekle beraber, tırnak distrofisi görülen vakaların %50'den fazlası onikomikoza bağlıdır. Onikomikoz, tırnak ve eklerinin tüm mantar infeksiyonları için kullanılan terimdir. Etkenleri dermatofitler, nondermatofitik küfler ve mayalardır. Onikomikozun en sık etkeni (%90) dermatofitlerdir. Dermatofitlerle meydana gelen tırnak infeksiyonları için *tinea unguium* terimi kullanılır (1). Genel popülasyonda sıklığı %10 civarındadır ve infeksiyon sıklığı yaş ile artmaktadır. Yaş dışında onikomikoza predispozisyon yaratan diğer durumlar diyabet, periferik vasküler hastalık, immunsupresyon, HIV, kronik lenfödem, geçirilmiş tırnak travması, tırnak distrofisi, psoriasis, hiperhidroz, *tinea pedis*, sigara içimi, sürekli kapalı ayakkabı giyme, manikür pedikür, ortak banyo kullanım alışkanlığıdır (12, 13).

### 2.5.1. Etiyoloji

En sık etken dermatofitlerdir. Dermatofitler büyümek için keratine ihtiyaç duyan mantarlardır. Bu yüzden sadece deri, kıl ve tırnak gibi keratinize dokuları etkileyerek yüzeysel infeksiyonlara sebep olurlar. Dermatofitler makrokonidyalı ile infeksiyon yapacakları alana tutunurlar ve sonrasında keratinaz enzimleri ile stratum korneumuna invaze olmaya başlarlar. Dermatofitler direk temas yoluyla bulaşır. Bulaşma yoluna göre üç sınıfa ayrılırlar. İnsandan insana bulaşanlar antropofilik, hayvandan insana bulaşanlar zoofilik, topraktan insan veya hayvana bulaşanlar jeofilik olarak olarak sınıflandırılır. Dermatofitlerin üç ana türü vardır. Bunlar *Microsporum*, *Trichophyton* ve *Epidermophyton*'dur (2). Tüm dermatofitler onikomikoza sebep olabilmekle beraber en sık etkenler *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Epidermophyton floccosum*'dur. *Microsporum* türleri daha nadir olarak onikomikoza neden olurlar (1).

Nondermatofitik küfler keratinolitik olmadıklarından, ancak önceden travma ya da başka hastalıklar nedeniyle yapısı bozulmuş tırnakta hastalık yapabilmektedirler. *klini* hariç küfler tırnağı sekonder olarak istila ederler, asla primer patojen olmazlar (12). Onikomikoza

sebepler olan başlıca diğer nondermatofitik küfler arasında *Fusarium* türleri, *Aspergillus* türleri, *Acremonium*, *Syctalidium hyalinum*, *Syctalidium dimidiatum* bulunur (1). Nondermatofitik küfleri patojen kabul ederken titizlikle davranılmalı ve bu mantarların su, hava, toprak ve bitkilerden sıklıkla izole edilebildiği ve laboratuvarında materyalleri kontamine edebileceği akıldan tutulmalıdır. Nondermatofitik küfe bağlı onikomikoz tanısı koyabilmek için tırnaklarda onikomikoz ile uyumlu değişiklikler olması, KOH preparatında hiplerin görülmesi, kültürde dermatofitlerin ürememesi ve takip eden en az iki mantar kültüründe aynı nondermatofitik küfün üremesi gerekmektedir (14). Kültürde hem dermatofitlerin hem nondermatofitlerin üremesinin olduğu mikst infeksiyonlarda etken olarak dermatofitler kabul edilir (15).

Mayalar arasındaki kandida türleri normalde insan deri ve mukoza florasında bulunan organizmalardır. Bazı kolaylaştırıcı faktörlerin varlığında yüzeysel ve/veya derin, akut ve/veya kronik infeksiyonlara neden olurlar. Keratinolitik olmadıklarından tırnak dokusunda harabiyet yapmadan saprofit olarak büyürler. Nem tırnak kandidiazisinde önemli bir predispozan faktördür. Kandidaya bağlı tırnak infeksiyonları ellerde daha sık görülür ve çoğu zaman paronişi ile beraberdir. Onikomikoza en sık sebep olan mayalar *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* ve *Candida guilliermondii*'dir (1, 12).

Son zamanlarda *Rhodotorula* türlerine bağlı onikomikoz vakaları bildirilmiştir. *Rhodotorula* türleri yeni yeni tanımlanan bir patojendir. *Rhodotorula* türleri *Cryptococcaceae* ailesine ait kommensal bir tür mayadır. Doğada özellikle toprakta, gölde, süt ve meyve sularında oldukça yaygın bulunur. Ayrıca insan derisinin nemli bölgelerinin florasında bulunur. *Rhodotorula*'nın tanımlanmış sekiz tane türü vardır. Bunlardan *R. mucilaginosa*, *R. glutinis* ve *R. minuta* insanlarda hastalık yapabilmektedir. *Rhodotorula* türlerinin, klinik örneklerden izole edilen *Candida* olmayan mayalar arasında en sık gözlenen dördüncü tür olduğu tespit edilmiştir. *Rhodotorula*'ya bağlı infeksiyonlar çok nadir görülmektedir. Özellikle immüsuprese hastalarda santral venöz kateterizasyona bağlı infeksiyonlar bildirilmiştir. *Candida* ve *Trichosporon* türleri ile karşılaştırıldığında, *Rhodotorula* türleri göreceli olarak daha az virülandır. Ancak immüsuprese hastalarda fungemiye neden olduğu bilinmektedir. Literatürde *Rhodotorula* türlerine bağlı fungemi, menenjit, endokardit, peritonit, cilt lezyonları, göz infeksiyonları, onikomikoz vakaları bildirilmiştir (16, 17).

## 2.5.2. Klinik Bulgular

Onikomikozda patojen mantarlar tek başına veya ilgili mikrobik flora ile birlikte tırnağın yıpranmasına yol açar ve farklı konak-parazit ilişkisi gösterirler (18). Onikomikozun klinik özelliklere ve mantarların invazyon yoluna göre 4 ana tipi vardır:

1-Distal-lateral subungual onikomikoz

2-Yüzeyel beyaz onikomikoz

3-Proksimal subungual onikomikoz

4-Kandidal onikomikoz

### 1. Distal-lateral subungual onikomikoz

Onikomikozun en sık görülen klinik şeklidir. En sık etken. *T. Rubrum*'dur. Fungal elemanlar tırnağa serbest veya lateral kenarlardan girerek önce stratum korneumu istila eder ve sonra tırnak yatağına ulaşır. Hafif inflamasyon sonucu fokal parakeratoz ve subungual hiperkeratoz meydana gelir. Bunların klinik yansıması onikolizis ve subungual bölgenin kalınlaşması olacaktır. Bu subungual alan daha sonra bakteri ve küflerin süperinfeksiyonu için bir rezervuar görevi görebilir. Zamanla tırnak plağı doğal saydamlığını kaybeder, sert özelliği de azalarak kolayca ufalanan hamurumsu veya peynirimsi bir karakter kazanır. Tırnak plağının da rengi değişerek kahverengi, yeşil, gri, siyah gibi renkler alır. Olguların çoğu asemptomatiktir (18,19).

### 2. Yüzeyel beyaz onikomikoz

Diğer ismi *Leuconydia Mycotica*'dır. Etken mikroorganizmanın tırnak plağının dorsal yüzüne penetrasyonu ile oluşur ve çoğunlukla da infeksiyon bu bölgede sınırlı kalır. Ancak daha sonra infeksiyon tırnak yatağı boyunca ilerleyip, tırnak yatağı ve hiponişyumun kornifiye tabakalarına yayılabilir. Yüzeyel beyaz onikomikozun klinik görünümü, konakçı faktörlere (örneğin immünsüpresyon) ve neden olan organizmaya bağlı olarak değişebilir. Klasik formu klinik olarak, tırnak yüzeyinde opak beyaz sınırlı bir bölge olarak başlar. Başlangıçtaki lezyonlar çoğu kez nokta halinde olup, kenarları düzensizdir. Tek veya çok sayıda olabilirler. Gri renkteki bu lekeler bir damla sedir yağı damlatılacak olursa, yan yana dizilmiş gümüş renkli iplikçikler ortaya çıkar. Büyüteçle bakıldığında bu ince iplikçiklerin ya tırnak eksenine dik olarak dizildikleri ya da dallanmış bir yapıya sahip oldukları görülür. Bu oluşumlar gaz içeren boşluklardır. Başka hiçbir tırnak hastalığında görülmeyen bu iplikçikler

patognomik kabul edilir. Daha da eskiyen lezyonlar sarımtırak bir renk alır. Tırnak yüzeyi kaba bir görünümde ve yumuşak bir yapıya sahiptir. Yüzeysel beyaz onikomikoz, tırnak plağında dağınık beyaz lekeler şeklinde görülen klasik formun dışında proksimal tırnak kıvrımından başlayan yatay beyaz çizgilenmeler şeklinde de görülebilmektedir. İnfeksiyon asemptomatik olup, yaşayan dokulardan uzakta yerleşmesinden dolayı iltihabi bir cevap ortaya çıkmaz. Kronikleşip yıllarca sürebilir (1, 18).

Yüzeysel beyaz onikomikozun en sık rastlanan etkeni *T. mentagrophytes*'dir. Ayrıca *Cephalosporium* ve *Aspergillus* türleri ile *Fusarium oxysporum* da aynı klinik tabloyu oluşturabilir (18).

### **3- Proksimal subungual onikomikoz**

Bu klinik form çok nadirdir ve daha sık immünsuprese hastalarda görülür. Etken mikroorganizma tırnağa, proksimal tırnak kıvrımını invaze ederek girer. Genellikle lunulada beyaz bir leke şeklinde başlar. Ancak bu aşamada klinik pek belirgin olmadığından ve alışılmadık görünümünden ötürü proksimal subungual onikomikoz tanısı genellikle konulamamaktadır. Tırnak plağının büyümesiyle beyaz odak distale doğru ilerler. Sonunda tırnak plağının tümünü kaplayan geniş alanlar tutulmuş olabilir. Klinik olarak subungual hiperkeratoz, proksimal onikolizis, lökonişi ve proksimal tırnak plağı yıkımı görülebilir. En sık etken *T. Rubrum*'dur (1, 12, 18).

### **4-Kandidal onikomikoz**

Kandidal onikomikoz üç genel kategoriye ayrılabilir. Birinci kategoride infeksiyonun tırnak etrafında paronişi şeklinde başladığı kandidal onikomikoz bulunur ve bu aynı zamanda en sık görülen formudur. Tırnak plağını çevreleyen doku ödemli ve eritemlidir. Dermatofitlerin aksine kandidalar tırnağı primer olarak invaze edemediklerinden, ancak tırnak çevresindeki doku hasar gördükten sonra infeksiyon meydana gelir. Tırnak matriksinin infeksiyonundan sonra, tırnak plağına konveks, düzensiz ve en sonunda distrofik görünümü veren yatay depresyonlar (*Beau çizgileri*) oluşur. Tırnaklar mat ve ufalanmayan türdendir. Çoğunlukla tırnak plağında longitudinal beyaz çizgiler görülür. Tırnak ya kahverengi ya da sekonder infeksiyon varlığına göre değişik renkte olabilir. İnfeksiyon daha çok el tırnaklarında görülür. Genellikle anüs ve vajinada bulunan *Candida albicans* ile temasın sık olmasından dolayı orta parmakta daha sıktır (12, 19).

İkinci kategoriye kronik mukokutanöz kandidiazis hastaları oluşturur. Kronik mukokutanöz kandidiazis çocukluk çağında başlayan deri, tırnak ve mukozaların invaziv



olmayan kandidal infeksiyonlarıyla beraber endokrinopatilerin görüldüğü, immün sistemdeki genetik hatadan kaynaklanan heterojen bir hastalıktır. Kandida granulomu denilen tabloya sebep olur. Mikroorganizma tırnak plağını direk invaze eder ve tırnağın tüm katmanlarını etkileyebilir. Proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarının şişmesiyle tırnakta “pseudo-clubbing” (yalancı çomak tırnak) veya “tavuk butu” görünümü ortaya çıkar (19, 20).

Son olarak üçüncü kategoride kandidal onikolizis yer alır. Tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasıyla oluşur ve el tırnaklarında daha siktir. Distal-lateral subungual onikomikozu anımsatacak şekilde distal subungual hiperkeratoz da görülebilir (19).

Bunların dışında endoniks onikomikoz, onikomikozun yeni tanımlanmış nadir görülen bir formudur. Endoniks onikomikoz, tırnak yatağı tutulumu olmadan masif tırnak plağı invazyonu ile karakterizedir. Patojen mantar, tırnağın keratin dokusunu penetre ederek süt beyazı lekelenmeler oluşturur. Tırnak plağı tırnak yatağına sıkıca yapışıktır. Bundan dolayı subungual hiperkeratoz veya onikolizis yoktur. En sık *T. soudanense* ve *T. violaceum* ile meydana gelir (21).

Total distrofik onikomikoz tüm onikomikozların son dönemini tanımlamada kullanılan bir terimdir. Tırnağın tümü kalın ve distroftiktir. Tırnak kırılır, ufalanır ve kaybolur. Yerine keratozik tırnak artığı bulunan kalın anormal tırnak yatağı bırakır (12).

### **2.5.3. Onikomikoz Şiddet İndeksi**

Birçok çalışma ile onikomikoz hastalarının tedaviye kötü yanıt vermesine neden olan prognostik faktörleri tanımlanmasına rağmen (Tablo 1) (22, 23), şu anda onikomikoz hastalığının şiddetini klinik olarak tüm yönleriyle derecelendiren bir sistem bulunmamaktadır. Klinik çalışmalara dâhil edilecek hastaların seçiminde, hekimin hastasının tedavisine hastalığın şiddetine göre karar vermesinde böyle bir skalaya ihtiyaç vardır. Ayrıca hekim bu skalayı kullanarak hastalığın şiddetine göre tedavi sonucunu öngörebilecektir.

**Tablo 1:** Onikomikozda kötü prognostik faktörler

<b>Hasta Özellikleri</b>	<b>Tırnak Özellikleri</b>	<b>Etken Mikroorganizma</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İmmüsupresyon</li><li>• Periferik kanlanmanın kötü olması</li><li>• Kötü kontrollü diabetes mellitus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Subungual hiperkeratozun 2 mm'nin üzerinde olması</li><li>• Kayda değer lateral hastalık olması</li><li>• Dermatofitoma varlığı (çizgi veya leke)</li><li>• Tırnak tutulum alanının %50 üzerinde olması</li><li>• Tırnak uzama hızının yavaş olması</li><li>• Şiddetli onikolizis varlığı</li><li>• Total distrofik onikomikoz</li><li>• Matriks tutulumunun olması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dermatofit dışı küf mantarları</li><li>• Mayalar</li><li>• Miks bakteriyel/ fungal infeksiyonlar</li></ul>

2011 yılında *Carney* ve arkadaşları tarafından Psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) model alınarak onikomikoz için sayısal bir skora sistemi geliştirildi. *Carney*'den önce iki tane skora sistemi geliştirilmişti. İlk sistemde *Sergeev* ve arkadaşları tarafından onikomikozun klinik formu, infeksiyonun süresi, hastanın yaşına bağlı olarak öngörülen tırnak büyüme oranı ve subungual hiperkeratozun derecesi kategorilerinde puanlamalar yapılmış ve her bir kategori için puanlar, son sayısal notu hesaplayan bir denklemde kullanılmıştır. İkinci sistemde *Baran* ve arkadaşları, klinik ilişkili, hasta ilişkili ve etken mikroorganizma ilişkili prognostik değerleri olan toplamda 10 tane kriter kullanarak bir skora sistemi yapmışlardır. Ortaya çıkan bu skoru hafif-orta-şiddetli hastalık olarak sınıflandırmamışlar, bunun yerine tedaviye yanıtı tahmin ederken daha yüksek skorun daha kötü prognoza sahip olacağını öngörmüşlerdir. Ancak bu iki sistem de onaylanmamıştır (24).

*Carney* ve arkadaşları PASI'yı model olarak onikomikozun tutulum ve yayılımını hafif-orta-şiddetli olmak üzere üç kategoriye ayıran sayısal bir skora sistemi üzerinde fikir birliği oluşturmuşlardır. Burada klinik özellikler belirlenirken distal subungual onikomikozdaki infeksiyonun biyolojik ilerlemesi baz alınmıştır. Onikomikoz şiddet indeksi hesaplanırken değerlendirilen kriterler:

1. Onikomikozdan etkilenen alanın büyüklüğü
2. Onikomikozdan etkilenen alanın matrikse uzaklığı
3. Subungual hiperkeratoz

#### 4. Dermatofitoma (longitudinal çizgi veya leke)

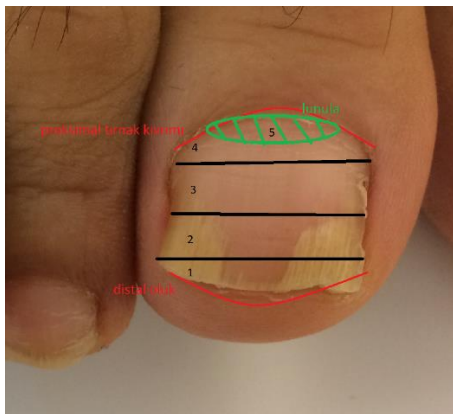
##### 1. Onikomikozdan etkilenen alanın büyüklüğü

Etkilenen alanın büyüklüğü, tüm tırnak alanının yüzdesi olarak hesaplanır. Tırnak alanının sınırlarını lateral tırnak kıvrımları, proksimal tırnak kıvrımı ve distal tırnak oluşu oluşturur. Uzun süren onikolizis vakalarında, etkilenen alanının değerlendirilmesi zor olabilir. Çünkü tırnak yatağı kaybolur ve tırnak yatağının distal kısmı keratinize olur. Bu tarz durumlarda distal tırnak oluşunun sınırları tahmini olarak hesaba katılır. Hasta veya hekimin etkilenen tırnak kısmını kesmiş olduğu durumlarda ise distal tırnak oluşuna olan uzaklık yaklaşık olarak hesaplanır. Etkilenen tırnak alanının tam yüzdesini belirlemek zor olsa da, yaklaşık olarak bulunduğu aralığı kullanarak puanlamak kolaydır. Skorlama yapılırken tutulan tırnak alanı yüzdesine göre 1 ile 5 arasında puan verilir (%1-10=1, %11-25=2, %26-50=3, %51-75=4, %76-100=5).

##### 2. Onikomikozda etkilenen alanın matrikse uzaklığı

Tırnak plağı yatay olarak dört parçaya bölünür. Tutulan alanın proksimal kısmı hangi çeyrek alana uzanıyorsa 1 ile 4 arasında puan verilir. Tutulan alanın matrikse yakınlığına göre tırnağın distal ucundan itibaren tutulum;  $<1/4=1$ ,  $1/4-1/2=2$ ,  $1/2-3/4=3$ ,  $>3/4=4$  puan verilir. Eğer matriks tutulumunu gösteren lunulada veya proksimal tırnak kıvrımında hastalık varsa 5 puan verilir (Resim 1). İnfeksiyonun tırnak matriksine olan yakınlığı çok önemli bir prognostik faktördür.

Sadece lateral hastalık olduğunda infeksiyonun tırnak matriksine yakınlığı, özellikle önemli hale gelir. Bazı durumlarda, lunulaya doğru uzanan lateral hastalık, tırnak yüzeyinin sadece %10'unu kaplayabilir ve matrikse yakınlık dikkate alınmadığında skor sadece 1 olarak puanlanacakken, matriks tutulumu varlığında skor 5 olacaktır.



**Resim 1:** Onikomikozda etkilenen alanın matrikse olan uzaklığına göre puanlanması

### **3. Subungual hiperkeratoz**

Subungual hiperkeratoz, mantar infeksiyonuna yanıt olarak stratum korneumun kalınlaşmasını temsil eder ve yüksekliği tırnak yatağından tırnak plağına kadar ölçülür. Yani sadece debrisin kalınlığı ölçülür. Tırnak plağının kendisinin ölçülmemesi önemlidir. Subungual hiperkeratoz kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Çünkü 2 mm'den daha kalın debris varlığında antifungal ajanların bu alana penetrasyonu zorlaşmaktadır. Bu skorlama sisteminde 2 mm'den kalın subungual hiperkeratoz varlığında 10 puan verilir. 2 mm'den az hiperkeratoz varsa puan verilmez.

### **4. Dermatofitoma (Longitudinal çizgi veya leke)**

Longitudinal çizgi genellikle lateral tırnak kıvrımına yakın olarak yerleşen, tırnağın serbest distal ucundan tırnağın proksimal kenarına kadar uzanan oluşumlardır. Longitudinal çizgiyi onikolizis ile karıştırmamak için dikkatli olunmalıdır.

Dermatofitomalar, histolojik muayenede aspergillomayı anımsatan mantar hifleri topluluğunu temsil eder. Antifungal ajanların dermatofitoma içine girmesi oldukça kısıtlıdır. Bir çalışmada dermatofitomalı hastaların oral terbinafin hidroklorür ile tedavi edildiğinde mikolojik iyileşme oranlarının daha düşük olduğunu gösterilmiştir. Dermatofitoma sarı, beyaz, turuncu renklere longitudinal çizgiler şeklinde veya beyaz, sarı renklere yuvarlak lekeler şeklinde olabilir. Bir lekeyi değerlendirirken, leke alanı tırnağın serbest kenarı ile bitişik olmamalıdır ve bir leke onikolizis ile karıştırılmamalıdır. Bir tırnakta longitudinal çizgi veya leke varlığında skora 10 puan eklenir. Aynı tırnakta hem longitudinal çizgi hem de leke olabilir; ya da sayıları birden fazla olabilir; ancak sadece bir tanesi için puan ilavesi uygulanır. Eş zamanlı hem dermatofitoma, hem de 2 mm'den kalın subungual hiperkeratoz varlığında ise sadece bir kez 10 puan ilavesi uygulanır.

OSI hesabı yapılırken etkilenme alanı ve matriksten uzaklık değerlendirmesinden elde edilen skorlar çarpılır, subungual hiperkeratoz veya dermatofitoma varlığında çarpıma 10 puan eklenir (Tablo 2). Skor 1-5 arasında ise hafif onikomikoz, 6-15 arasında orta şiddetli onikomikoz ve 16-35 arasında ise şiddetli onikomikoz olarak sınıflandırılır.

Genel olarak, düşük bir OSI skoru olan tırnağın, yüksek bir OSI skoru olan tırnağa kıyasla konvansiyonel tedavilere olumlu cevap verme olasılığının daha yüksek olması beklenir.

**Tablo 2:** Onikomikoz şiddet indeksi (OSI)

Tutulmuş alanı (a)		Tutulmuş alanın matrikse olan uzaklığı (b)		Dermatofitoma varlığı veya >2mm subungual hiperkeratoz (c)	
Etkilenmiş tırnak kısmı, %	Puan	Distal uçtan itibaren tutulmuş alan miktarı	Puan	Mevcut mu?	Puan
0	0	<1/4	1	Hayır	0
1-10	1	1/4- 1/2	2	Evet	10
11-25	2	1/2- 3/4	3		
26-50	3	>3/4	4		
51-75	4	Matriks	5		
76-100	5	tutulmuş			

OSI= (a X b) + c

Bu skorlama sisteminin hastanın bağışıklık durumu, etken organizmanın türü ve tırnak büyüme oranı gibi kötü prognozla ilişkili birçok faktörü içermemesinden dolayı sınırlılıkları mevcuttur. Aynı zamanda gözlemciler arasında puanlamalar açısından farklılıklar görülebilmektedir (24).

#### 2.5.4. Tanı

Subungual hiperkeratoz, daha çok kahverengi olan renk bozuklukları ve onikolizis onikomikoz tanısına yönlendiren başlıca klinik bulgulardır. Onikomikoz düşünülen hastalarda direk mikroskopi ve tırnak kültürünü içeren tanı yöntemlerinin kullanılması doğru tanı ve tedavi için oldukça önemlidir (12).

##### 2.5.4.1 Mikolojik Tanı

Klinik olarak onikomikozdan şüphelenilen tırnak, önce yüzeyindeki kontaminanları temizlemek için %70'lik alkol ile silinir ve kuruması beklenir. Distal subungual onikomikozda tırnak serbest uçtan proksimale doğru sokulan steril bir 15 numaralı bistüri veya 1-2 mm tırtıklı küret yardımıyla tırnak yatağına bakan yüzey kazınarak materyal alınır. Bu işlemi yaparken bistürinin tırnak yatağına batmamasına veya bu bölgeyi kanatmamaya özen gösterilmelidir. Proksimal subungual onikomikozda etken mikroorganizma kutikula altından girerek proksimal tırnak yatağına yerleşir. Bu onikomikoz tipinde tırnak plağı

hastalıklı olmadığı için 15 numaralı bir bistüri ile nazikçe kaldırılır ve altındaki infekte alanın lunulaya en yakın tırnak yatağı bölgesinden örnek alınır. Beyaz süperfisyel onikomkozda tırnak plağının yüzeyi infektedir. O yüzden bistüri veya keskin küret yardımıyla tırnak yüzeyindeki beyaz alan kazınarak debris toplanır. Kandidal onikomkozda proksimal veya lateral tırnak kıvrımlarından örnek toplanır. Kandidal onikolizisten şüphe ediliyorsa bu alandaki tırnak yatağı kazınır. Eğer örnek yetersizse tırnak plağının altından da kazıntı alınabilir.

Uygun şekillerde toplanan örnekler bir lam üzerine konur, üstüne %15-25 KOH eriyiğinden bir damla damlatılır ve lamel ile kapatılır. Bundan sonra hazırlanan örnek, KOH'un keratini eritmesi ve selülozdan oluşan hif ve spor gibi mantar yapılarının görülebilir hale gelmesi için, içinde nemli kurutma kâğıdı bulunan bir petri kabında bir saat bekletilir. Keratin erimesini hızlandırmak için preparat altından hafifçe ısıtılabilir ya da hazırlanan KOH preparatına %40'lık dimetilsülfid eklenebilir. Takiben önce x10'luk büyütme ile daha sonra x40'luk büyütme ile ışık mikroskobunda incelenir ve hif, maya ve psödohif yapılarının varlığı değerlendirilir (1, 12, 18, 19). Preperatta az sayıda mantar elemanları olduğunda, mevcut olan hifleri vurgulamak için kitin-spesifik Klorazol siyahı-E ile zıt boyama tekniği kullanılarak boyama yapılabilir. Bu boya pamuk veya elastik iplikçikleri boyamadığından dolayı yanlış pozitif sonuçları engellemekte de fayda gösterir. Görüntü kalitesini artırmak için KOH preparatına Parker mavi-siyah mürekkebi ilave edilebilir, ancak bu boya kitine spesifik değildir (19). Özellikle preparatı değerlendirecek kişi bu konuda çok deneyimli değilse, kalkoflor beyazı gibi floresan parlaticılar eklenerek floresan mikroskopta da değerlendirme yapılabilir.

Bir diğer yöntem 24 saatlik KOH ile muamele sonrası yapılan direk mikroskopedir. Bu yöntemde tırnağın distal kısmı kesilir ve parça halinde içerisinde %15'lik KOH bulunan bir cam tüpte 24 saat bekletilir, tırnağın tümüyle erimesi sağlandıktan sonra santrifüj edilip çöküntü lama yayılarak incelenir. 24 saatlik KOH ile yapılan direk mikroskopi yönteminin duyarlılığı, standart KOH ile direk mikroskopi yöntemine göre daha yüksek bulunmuştur (25).

Eğer toplanan örnekler herhangi bir sebeple hemen çalışılmayacaksa veya bir yere transportu yapılacaksa temiz kâğıt zarflar içinde saklanabilir. Ancak numunelerin kapalı tüpler içinde saklanması önerilmez. Çünkü tüpün içindeki nemden dolayı kontaminan bakteri veya küfler çoğalacaktır (26).

Onikomikoz tanı yöntemleri arasında, KOH ile direkt mikroskopik inceleme, hızlı, kolay, ucuz ve etkin bir yöntemdir. Hif, psödohif ve maya ayrımı yapar; ancak bu yöntemle etkenin cins veya tür ayrımı yapılamaz. Yapılan çalışmalarda duyarlılığı %40 ile %96 arasında değişmektedir (25). Örneklerin uygun olmayan şekilde veya yetersiz toplanması, tarihi geçmiş veya bozuk KOH solüsyonunun kullanılması, preparatın incelenmesinde yeterli vaktin harcanmaması, klinisyenin deneyimsiz olması, hastanın kullanmış olduğu topikal ve sistemik antifungal tedaviler yanlış negatif sonuçlara sebebiyet verebilmektedir. Klinik şüphe kuvvetliyse ilk KOH test negatif olsa bile çalışma tekrarlanmalıdır (25, 27).

Etken mikroorganizmanın belirlenmesi için kültür gereklidir. Bunun için Sabouraud dekstroz agar besiyeri olarak kullanılır. Materyal besiyerine ekildikten sonra 28-30 derecede veya oda ısısında inkübe edilir. Mayalar 48 saatte ürerken, dermatofitlerin üremesi 1-3 haftayı almaktadır. Sporları havada bol miktarda bulunan küflerin ve insan derisinde bulunabilen mayaların üremesini önlemek için kültüre sikloheksimid eklenir (18). Dermatofitler sikloheksimid içeren ortamlarda (örneğin Mycosel®, DTM [dermatofit test ortamı]) büyüyebilirler. Bununla birlikte bazı nondermatofit mantarlar (örneğin, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Pseudallescheria boydii*, *Trichosporon beigeli*) sikloheksimid içeren besiyerinde büyümezler. Bu yüzden klinik olarak bu mantarlar yönünde şüphe varsa kültüre sikloheksimid eklenmemesi yönünde laboratuvar uyarılmalıdır (1). Kontaminan bakterilerin üremesini engellemek için de Sabouraud dekstroz agar besiyerine kloramfenikol ilave edilir.

Sabouraud dekstroz agar besiyerine alternatif olarak daha hızlı konidiasyon ve koloni pigmentasyonu sağlayan potato flake agar besiyeri kullanılabilir. Bu besiyerine de sikloheksimid ve kloramfenikol ilave edilmelidir (26).

Koloni morfolojileri, konidyaların mikroskopik yapıları, koloninin büyüme oranı, büyüme için gereksinimleri ve çeşitli biyokimyasal testler kullanılarak dermatofitler hassas bir şekilde tanımlanmaktadır. Mikrokonidya veya makrokonidyanın olup olmaması ve her birinin tipik özellikleri (şekil ve hücre duvarı yapısı gibi) cinsler arasında oldukça tutarlıdır. Diğer ayırt edici mikroskopik özellikler artrokonidya (infektif fungal elementler) ve klamidokonidyanın tanımlanmasını içerir. Bazen kültürde konidya mevcut olmayabilir ve organizmanın tanımlanmasında hif modelleri (spiral, pektinat, boynuz, raket ve nodüler cisimler) önemli olabilir. Koloninin rengi, dokusu ve topografisi, belirli bir tür için tipik ve kendine özeldir (1).

Onikomikoz tanısında mantar kültürü halen altın standart olarak kabul ediliyor olmasına rağmen diğer yöntemlerle mantar tanısı konan olguların ancak yarısında kültürde üreme elde edilebilmektedir. Negatif mikolojik testler onikomikoz tanısını dışlamak için yeterli değildir. Direk mikroskopide %10, kültürde ise %30-40'lara varan negatif sonuçlar elde edilmektedir. Kültür negatifliğin pek çok nedeni olabilmektedir. Tırnak örneklerinin kültür ortamına yanlış yerleştirilmesi, kültür ortamının süresinin geçmiş olması, materyalin kültür ortamında normalden uzun süre bekletilmesi, yetersiz materyal, tırnak materyalinin canlı fungus içermeyen distal kesimden alınması, hastanın topikal veya sistemik antifungal ilaç alıyor olması gibi sebeplerle kültürde üreme olmayabilir. Mantar kültürü etkenin türünü belirlemede oldukça yardımcıdır, özgülüğü çok yüksektir, ancak duyarlılığı düşüktür (25, 27, 28).

#### **2.5.4.2. Histopatolojik Tanı**

Histopatolojik inceleme, onikomikoz düşünülen tırnakta mantarın bulunup bulunmadığı sorusunu yanıtlamada yardımcı olur. Özellikle mikolojik incelemelerin negatif olduğu durumlarda ikincil tanı aracı olarak tercih edilebilir. İnceleme için gerekli örnek, DLSO ve TDO'da tırnağı distal ucundan tam kat kesmek suretiyle sağlanır. YBO ve PSO'da tırnaktan punch biopsi gerekir. Ancak biopsinin kalıcı tırnak distrofisine sebebiyet verebileceği akılda tutulmalıdır. Nadiren de tedavi amacıyla çekilmiş olan tırnak, örnek olarak incelenir. Histopatolojik inceleme için kesilen tırnak parçalarının büyüklükleri önem taşımaktadır. En az 3 mm uzunluğunda tırnak kesilmesi önerilmektedir. Tırnak plağının büyüklüğü arttıkça tanı koyma oranının artmasının yanında, çok küçük tırnak parçalarıyla yapılacak histopatolojik işlemler güç olacaktır (18).

Tırnak parçalarının histolojik işlemi aynı deri kesitlerinde olduğu gibidir. Steril tırnak makası kullanılarak alınan örnek %4-10'luk formalin ile fikse edilir. Parafin bloklara almadan önce bazı uygulayıcılar örneği KOH veya NaOH gibi keratin eritici solüsyon içinde de bekletirken, bazıları bekletmemektedir. Mikroorganizmayı göstermek için 3-4 mikronluk ince kesitler alınarak, PAS boyası veya Grocott Gomori metenamin gümüş çözeltisi kullanılır. İki boyanın da duyarlılığı benzer olmakla beraber, uygulaması ve değerlendirmesi PAS boyası için daha kolaydır. Hem bu sebeple hem de PAS boyası daha ucuz olduğu için daha sık tercih edilir. Onikomikozda en güzel tırnak kesitleri transvers olarak yapılanlardır. Çünkü kesit yüzeyi mantarın büyüme yönüne paraleldir. PAS ile hazırlanan preparatta, kırmızı ile morumsu kırmızının değişik tonlarında boyanan mantar elemanları, tırnak lamelleri arasında kolayca görülürler (18, 25, 29, 30).



Formalinle sabitlenmiş, PAS ile boyanmış tırnak plağının histolojik muayenesi, onikomikoz tanısı için hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Yapılan çeşitli çalışmalarda duyarlılığı %80 ile %95 arasında değişmektedir. Bu oran tek başına yapılan kültür için %35-60'dır (1). *Jeelani* ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PAS boyama ile yapılan histopatolojik inceleme, yüksek duyarlılık oranı ve yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle, direk bakı veya kültürden daha üstün bir tanı yöntemi olarak bulunmuştur. Histopatolojik incelemenin direk bakı veya kültür ile kombinasyonlarından alınacak sonuç ise tek başına her bir tanı testinden daha iyi sonuç verir (30).

### 2.5.4.3. Diğer yöntemler

Moleküler teknikler çok kısa bir süre içinde etkenin türünün tanımlanmasına olanak sağlar. Ayrıca yüksek özgüllük ve duyarlılıklarından dolayı, kültürde büyümesi zor mantarların tespit edilmesinde de yardımcıdır. Dermatofitlerin ve diğer izole edilen mantarların hızlıca saptanması ve tanımlanmasında RFLP ile kombine gerçek zamanlı PCR yöntemi ve nested PCR yöntemi kullanılmaktadır. Dermatofit tanımlanması için ribozomal DNA içindeki internal transcribed spacer bölgeleri dışında kitin sentaz I geni (CHSI) ve topoizomeraz II (TOP2) genleri kullanılır. Bu tekniklerin yüksek özgüllük ve duyarlılıklarına rağmen mantarların moleküler olarak saptanmasına nadiren başvurulur. Çünkü onikomikoz tanısını doğrulamada çoğu zaman KOH ile direk bakı yeterli gelir. Ayrıca bu testler diğer yöntemlere göre oldukça pahalıdır ve her yerde ulaşılabilir değildir (28).

Onikoskopi olarak da adlandırılan dijital dermoskopi, tırnak distrofileri içinde onikomikozun ayırıcı tanısını yapmada yardımcı olan kolay ve hızlı bir yöntemdir. DLSO'ya has olan, travmatik onikoliziste ve tırnak psoriasisinde görülmeyen temel bulgular şunlardır (21):

1. Onikolitik alanın proksimal sınırı keskin sınırlıdır ve dişli gibi tırtıklı kenarlara sahiptir.
2. Onikolitik tırnak plağında farklı renklerde uzunlamasına çizgiler vardır.
3. Etkilenen tırnağın renginin tümüyle görünümü "kuzey ışıklarını" andıracak şekilde donuk değişken renk bozukluğuna sahiptir.

Distrofisi olan tırnakların dermoskopik bulgularının, mikolojik ve patolojik sonuçlarla ilgisini inceleyen bir çalışmaya göre kısa distal dikenler, daha geniş ve uzun beyaz çizgilenmeler, "kuzey ışıkları" paterni, tırnağın distalde düzensiz sonlanması, dermatofitoma varlığı ve tırnağa komşu derinin kuru ve skuamlı olması, mantar pozitif laboratuvar sonuçları

ile korele olarak saptanmıştır. Bu sayılan dermoskopik özelliklerin yokluğunda görülen tırnak opasitesi, transvers lineer onikolizis, siyahımsı nokta ve globüller ise tırnak distrofisinin sebebi olarak mikrotravmaları işaret etmektedir (31).

Konfokal lazer tarama mikroskopisi (CLSM) yeni bir tanı tekniğidir. CLSM ile dermatofitler yüksek yansımaya ve tipik hif şekillerine sahip uzun yapılardan oluşan bir ağ şeklinde görülür. Ancak mayalar için bir tanımlama yapılmamıştır (21).

Onikomikoz tanısında yeni yeni kullanılmaya başlanan ilginç yöntemlerden bazıları şunlardır: dermatofit test sribi, floresan mikroskobu ve Raman spektroskopisi.

Dermatofit test sribi, *Trichophyton* türleri ile reaksiyona giren ve bu dermatofitlerden biri ile temas ettiğinde 15 dakika sonra pozitif sinyal veren bir monoklonal antikör kullanan immünokromatografi testidir. Çok hızlı, uygulaması kolay ve pahalı olmayan kullanıma hazır bir kittir. Testin yüksek duyarlılık ve yüksek negatif prediktif değeri vardır. Bu nedenle tüm şüpheli durumlarda onikomikozu dışlamak için kullanılabilir. Teknik onikomikoz için küçük bir seride denenmiştir.

Floresan mikroskobu yönteminde PAS ile boyama yapılan tırnak örnekleri floresan mikroskobu altında incelenir. Bu yöntem ile mantar türlerinin ayrımı yapılamaz veya hiflerin canlı ya da ölü olduğu anlaşılabilir. Ancak histopatolojik PAS yöntemine göre daha ucuzdur. Eğitim ve deneyim konusunda eksiklikler, yanlış pozitifliği gerçek fungal floresanstan ayırmadaki zorluklar, diğer yöntemlere kıyasla özgülüğünün düşük olması gibi dezavantajlara sahiptir.

Raman spektroskopisi, titreşimsel bir spektroskopik tekniğidir. Bir titreşim spektrumunda spektral bantların moleküler özgülüklerine dayanarak, örneklerdeki moleküler içerikleri araştırır. Bu yöntemle ilgili in vitro olarak infekte edilen tırnak örnekleri üzerinde yapılan çalışmaya ait sadece ön sonuçlar yayınlanmıştır (21).

### **2.5.5. Ayırıcı tanı**

Tırnakta distrofiye sebep olabilecek birçok hastalık onikomikozun semptomlarını ve bulgularını taklit edebilmektedir (Tablo 3) (18, 19).

**Tablo 3:** Onikomikozda Ayırıcı Tanı

<ul style="list-style-type: none"><li>● Psoriasis</li><li>● Liken planus</li><li>● Darier hastalığı</li><li>● Pakionişi konjenita</li><li>● Yirmi tırnak distrofisi</li><li>● Paronişi</li><li>● Ekzema</li><li>● Parakeratozis püstüloza</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Sarı tırnak sendromu</li><li>● Onikolizis</li><li>● Travmatik onikodistrofiler</li><li>● Onikofaji, Onikotillomani</li><li>● Onikomatrikoma, onikopapilloma, subungual ekzostoz, fibrom ve miksoid kist gibi tümöral oluşumlar ve SCC, melanom gibi maligniteler</li><li>● Onikogrifoz</li></ul>
---	--

Bu hastalıklardan en sık karşılaşılanı psoriasisdir. Subungual hiperkeratoz ve onikolizis hem onikomikozda hem de psoriasisinde görülen bulgulardır. Tırnak tutulumu olan psoriasisde çoğu zaman başka vücut bölgelerinde de lezyon mevcuttur. Ancak bazen psoriasisde tek bulgu tırnak tutulumu olabilmektedir. Tırnak yüzeyindeki düzensiz dağılmış derin pittingler, yağ lekesi işareti, eritemli bir sınırla çevrili onikolizis, her iki elin tırnaklarının olaya katılması psoriasis işareti eder. Bazen ayak tırnağındaki psoriatik tutulum sadece subungual hiperkeratoz ve onikolizis ile sınırlı olabilir. Psoriatik tırnakta aynı zamanda onikomikozun da bulunabileceği akılda tutulmalıdır (19, 32).

Liken planustaki tırnak tutulumunda longitudinal sırtlanmalar, tırnak plağının incilmesi, trakionişi, longitudinal fissür, lunulada eritem ve ilerleyen dönemlerinde pterijyum ve anonişi gözlenir (32).

Darier hastalığında el tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir. Tırnak matriks tutulumuna bağlı onikoreksis, kırılabilirlik ve tırnak plağında kırmızı ve beyaz longitudinal çizgiler görülür. Tırnak yatağı tutulumu sonucu subungual hiperkeratoz ve tırnak distal ucunda V-şekilli çentikler görülür. Proksimal tırnak kıvrımının üzerinde keratozik papüller bulunabilir (32).

Pakionişi kongenita nadir görülen, öncelikle deri ve tırnakları etkileyen bir keratinizasyon bozukluğudur. Tırnak yatağı hiperkeratozuna bağlı el ve ayak tırnaklarının

kalınlaşması genellikle ilk belirtisidir. Tırnak plağı parmağın distal ucunu açıkta bırakacak şekilde erken sonlanır ve distal hiperkeratoza bağlı tırnağın ucu yukarı doğru eğim gösterir. Bazı hastalarda tırnak değişiklikleri hafif ya da önemsiz olabilir (32).

Yirmi tırnak distrofisinde tırnak matriks tutulumuna bağlı olarak tırnaklarda kırılabilirlik, tırnak yüzeyinde mat ve pürütlü görünüm hâkimdir. Kutikular sıklıkla hiperkeratoziktir. Yirmi tırnağın hepsinde de tutulum olmak zorunda değildir. Genellikle idiyopattır. Alopesi areata, liken planus, psoriasis, iktiyozis vulgaris gibi dermatozların eşliğinde olması halinde trakioniki olarak adlandırılır (33).

Paronişi akut ve kronik olarak iki farklı klinik tipte görülür. Akut paronişi sıklıkla bakteriyel, nadiren herpetik kökenlidir. Tırnak kıvrımları kızarıklık, ağrılıdır ve cerahat vardır. Kronik paronişi ev hanımlarında, su ile sık uğraşanlarda, parmağının emen küçük çocuklarda ve diyabetiklerde daha sık görülür. Kronik paronişide kutikulanın kaybolması sonucu proksimal tırnak kıvrımı ve tırnak plağının arasının açılmasıyla kandidaların kolonizasyonu için uygun bir boşluk meydana gelir. Tırnak kıvrımı eritemli ve ödemlidir. Zamanla tablonun ilerlemesiyle tırnak plağında renk değişiklikleri ve enine sırtlanmalar belirir. Bazen tüm tırnak plağı onikomikozla benzer biçimde kahverengi bir görünüm alabilir. Tırnak matriks hasarı sonucu tırnak plağında *Beau* çizgileri olarak isimlendirilen yatay oluklanmalar oluşur. Kronik paronişide kandida ve bakterilerle sekonder infeksiyonlar sık görülür (33).

Ekzema tırnağını onikomikozdan ayırt etmek çoğu zaman kolaydır. Etkilenen tırnağa yakın bir alanda ekzema anamnezi veya bulgusu, tırnakta enlemesine sırtlanmalar, dağınık pittingler tanıya yardımcıdır (18).

Parakeratozis püstüloza tırnak ve çevresini etkileyen, nedeni bilinmeyen, kronik seyirli bir dermatozdur. Çoğunlukla kız çocuklarında görülür. Genellikle bir, bazen birkaç parmakta lezyon olur. En sık elin birinci ve ikinci parmakları tutulur. Subungual keratoza bağlı tırnak plağı kalkar. Onikolizis, şekil bozukluğu ve tırnakta kalınlaşma, kutikula kaybı ve pitting görülebilir. Bu hastalara sıklıkla onikomikoz düşünülerek tedavi verilir, ancak sonuç alınmaz. Hastalığın etkin bir tedavisi bulunmamakla beraber, aylarca veya yıllarca sürdükten sonra kendiliğinden iyileşmesi beklenir (34).

Sarı tırnak sendromu pulmoner hastalık, lenfödem ve yavaş büyüyen, sarı renkli tırnaklarla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Tırnaklar yavaşça kalınlaşır, kavisli ve opak bir hal alır. Kutikula ve lunula kaybolur. Periungual ödem ve onikolizis görülebilir (32).

Onikolizis tırnak plağının lateral tırnak kıvrımları veya tırnak distalinden başlayarak tırnak yatağından ayrılmasıdır. Ağrılı veya asemptomatik olabilir. En sık nedenleri travma, psoriasis ve onikomikoz olup, bunların dışında fototoksisite, hipertroidi, hiperhidrozis, liken planus, eritrodermi, porfiriler, tırnak yatağı enfeksiyonları, tırnak yatağı tümörleri, immünobüllöz dermatozlar, toksik epidermal nekroliz, sarı tırnak sendromu gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Ev hanımlarında, sık tekrarlayan su ve iritan maruziyeti sonucu el tırnaklarında görülebilir (33, 34). Formaldehit içeren tırnak ürünlerinin kullanımı da onikolizise neden olabilir. Bu durumda tırnakların rengi sararır ve ürüne maruz kalan tüm tırnaklar etkilenir (19).

Sekonder onikolizisin gelişmesinde en önemli faktör akut travma olmasına rağmen, tekrarlayan minör travmalara da bağlı olabilir. Minör travmalara bağlı onikolizisin tipik örneği ayak başparmak tırnağında gözlenir. Oluşan boşluğa mikroorganizmaların yerleşmesi sonucu onikolitik alan farklı renklerde görülebilir. Tırnak yatağını incelemek için onikolitik kısım kesilir. Eğer tırnak yatağı normal gözükyorsa onikomikozdan ziyade travma akla gelmelidir (19, 33).

Habituel tik deformitesi çoğunlukla dominant olmayan eldeki başparmak tırnağında görülür. Başparmak kutikulasının, sürekli aynı elin işaret parmağıyla geriye doğru itilmesi şeklindeki tike bağlı oluşur. Tırnağın orta kısmında fazla derin olmayan birkaç milimetre uzunluğundaki yatay oluklar, dikey bir çizgi oluşturacak şekilde dizilmiştir (34).

Onikofajide tırnaklar kısa, tırnak uçları düzensiz ve çentikli olarak görülür. Travma özellikle tırnağın distaline yönelik olmakla birlikte, bazen kutikulanın da koparılmasına bağlı kutikula yokluğu, proksimal tırnak kıvrımı inflamasyonu, matriks hasarı görülebilir (33).

Onikogrifoz tırnak plağının aşırı kalınlaşp, tırnak yatağından dışarıya doğru uzayarak koç boynuzu benzeri bir görünüm almasıdır. Tırnaklar parlaklığını yitirmiş, sertleşmiş ve kirli sarı renktedir. Sıklıkla ayak başparmağını tutar. Hastanın tırnağını keserek düzeltmesi mümkün olmayabilir. Yaşlı ve bakımı sağlanamayan kişilerde daha sık görülür. Onikogrifozun nedenleri arasında uymayan ayakkabılar, travma, periferik vasküler ve nörolojik hastalıklar yer alır (33, 34).

### **2.5.6. Tedavi**

Onikomikoz antifungal tedaviye en az cevap veren mantar enfeksiyonudur. Tedavi edilmezse kronikleşir ve ömür boyu devam edebilir. Klinik olarak tamamen iyileşmiş tırnaklarda bile hastalığın yinelemesi görülebilir (18).

Tüm hastalarda onikomikoz tedavisi zorunlu değildir. Genel olarak aşağıdaki durumlarda tedavi önerilmektedir (3):

- Alt ekstremitelerde sellülit öyküsü olan ve aynı ekstremitenin ayak tırnaklarında onikomikozu olan hastalar
- Sellülit için ek risk faktörleri olan diyabet hastaları (geçirilmiş sellülit öyküsü, venöz yetmezlik, ödem vb.)
- İnfekte tırnaklarla ilişkili rahatsızlık duyan veya ağrısı olan hastalar
- İmmüsupresif hastalar
- Kozmetik nedenlerle tedavi isteyen hastalar

Onikomikoz tedavisinde amaç normal görünümlü tırnaklar ve mikolojik kürdür. Klinik kür tanımı için çalışmalar arasında oldukça farklı kriterler kullanılmıştır. Tırnağın tamamen sağlıklı görünmesi veya tırnakta %50 üzerinde görülen iyileşme oranını klinik kür olarak tanımlayanlar olduğu gibi bazı araştırmacılar sağlıklı tırnak büyümesini mm olarak ölçüp değerlendirmişlerdir. Mikolojik kür demek için KOH mikroskopisinin negatif olması ve kültürde üreme olmaması gerekmektedir. Her ne kadar mikolojik testlerin yanlış negatif gelme riski olsa da, çoğu çalışmacı tedavi sonlandırma kriteri olarak mikolojik kürü kullanmıştır. Onikomikozun tedavi edildiği düşünülüyorsa, etken mantarın eradike edilmiş olması gerekmektedir. Ancak klinik olarak kür olduğu düşünülen, yani %100 sağlıklı görünen tırnaklar etken mikroorganizmayı barındırabilir (4).

Onikomikoz için tedavi seçenekleri arasında topikal antifungal ilaçlar, oral antifungal ilaçlar, debritman veya avülsiyon gibi cerrahi müdahaleler ile lazer, fotodinamik tedavi ve iyontoforez gibi fiziksel yöntemler bulunur. Etken olan mikroorganizma, tırnak tutulumunun şiddeti, tedavi yan etkileri ve hasta tercihi gibi faktörler tedavi seçimini etkiler. Onikomikozda oral antifungal tedavi altın standart tedavi şeklidir. Çünkü topikal tedaviyle kıyaslandığında daha yüksek kür oranlarına sahiptir ve daha kısa tedavi süresi gerektirir (3).

#### **2.5.6.1. Topikal tedavi**

Onikomikozun topikal ajanlarla tedavisi zordur. Topikal ajanların tırnak plağına penetrasyonu çok iyi değildir. Bu yüzden monoterapi olarak topikal tedavinin önerilebileceği durumlar kısıtlıdır. Çoğu zaman sistemik tedavinin yanında kombinasyon tedavisi olarak verilir. Şu durumlarda monoterapi düşünülebilir (3, 4):

- Sistemik antifungallere karşı kontrendikasyon yaratan herhangi bir durum

- Sistemik antifungallerle ilaç etkileşimi açısından risk
- Sistemik tedavi istemeyen hasta
- Yüzeysel beyaz onikomikoz
- DLSO'da tırnak plağını tutulumu %60 veya altındaysa ve matriks/ lunula tutulumu yoksa.

Sikloproks olamin, amorolfin, tiyokonazol, tavaborol, efinakonazol topikal tedavide ilk planda kullanılan ajanlardır.

Topikal tedavinin başarısı için ilacın minimum inhibitör konsantrasyondan daha yüksek olacak şekilde tırnakta birikmesi gerekmektedir. Bu amaç için tırnak cilaları kullanılmaktadır. Cila tırnak yüzeyine uygulandığında uçucu baz buharlaşır ve tırnak yüzeyinde aktif ajandan zengin, okluziv ince bir tabaka kalır. Bu tabaka hem su kaybını engelleyecek şekilde tırnağın hidrasyonunu hem de transungual ilaç difüzyonunu artıracak şekilde ilacın konsantrasyonunu sağlar. Uygun konsantrasyona ulaşan ilaç tırnak plağına ve tırnak yatağına difüze olur. Sikloproks ve amorolfin piyasada bu şekilde cila olarak bulunur. Aynı etkilerin elde edilmesi için alternatif yöntemler, yüksek konsantrasyonlu çözeltilerin (tiyokonazolde olduğu gibi) veya üre bazlı preparatların kullanılmasıdır (35).

Siklopiroks, dermatofitlere, mayalara ve küflere karşı aktivitesi olan bir hidroksipiridon türevidir. Siklopiroksun aynı zamanda bazı gram pozitif ve gram negatif aerop ve anaerop bakterilere karşı antibakteriyel etkileri mevcuttur. Ayrıca antiinflamatuvar etkileri bulunur. % 8 siklopiroks içeren tırnak cilası, etkilenen tırnak yüzeyine, tırnağı çevreleyen 5 mm'lik deri alanına ve mümkünse tırnak yatağına, hiponişyuma ve tırnak plağının alt yüzüne günde bir kez uygulanır. Tırnak, haftada bir kez alkolle temizlenir ve infekte kısmın serbest kenarları törpü ile uzaklaştırılır. Tedavi tırnak tamamen temizlenene kadar veya 48 haftaya kadar devam eder. Yan etkileri karıncalanma, ağrı, yanma gibi uygulama yeri reaksiyonları, tırnak renginde ve şeklinde değişme ve lokalize eritemdir (36). Topikal siklopiroks özellikle pediyatrik popülasyonda ilk planda tercih edilebilir. Çocuklarda onikomikoz her zaman sistemik tedavi gerektirmez. Çocuklarda topikal ilacın penetrasyonu, tırnak plağı ince olduğu için daha başarılıdır. Tırnağın daha hızlı büyümesi ve tırnak plağının ince olmasından ötürü yetişkinlere göre topikal tedaviye daha iyi yanıt verirler (37).

Amorolfin dermatofitlere, mayalara ve küflere karşı etkili topikal antifungal ajandır. Haftada bir kez uygulama yapılır. Uygulamadan önce tırnak yüzeyi törpülenip alkol ile silinir.

Genel olarak tedavi süresi el tırnakları için altı ay, ayak tırnakları için 9-12 aydır. Nadir olarak lokal deri tahrişi görülebilir (36).

Tiyokonazol geniş spektrumlu antifungal bir ajan olup ayrıca stafilokok ve streptokok türleri dâhil bir çok gram pozitif mikroorganizmaya karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Dermatofitlere ve mayalara karşı antifungal aktivitesi vardır. %28'lik solüsyonu tırnak yüzeyine ve çevresindeki deriye günde iki defa uygulanır. Ortalama tedavi süresi 6-12 ay arasındadır (38).

El ve ayak onikomikoz tedavisinde siklopiroks %8'lik cila, amorolfın %5'lik cila ve tiyokonazol %28'lik tırnak solüsyonunun, maliyet açısından karşılaştırılmasının yapıldığı bir çalışmada amorolfın diğerlerine göre daha uygun maliyetli olarak saptanmıştır (35).

Tavaborol, efinakonazol yeni geliştirilen ajanlardandır ve Türkiye'de ticari formu bulunmamaktadır. Tavaborol *T. rubrum* veya *T. mentagrophytes*'in neden olduğu ayak tırnağı onikomikozunun tedavisi için FDA tarafından yeni onaylanan ilaçlardandır. Yapılan faz 3 çalışmalarında 48 hafta boyunca günde bir kez uygulanan %5 solüsyon ile mikolojik kür oranları %31-36, tam kür oranları %7-9 arasındadır. Potansiyel yan etkileri lokal deri tahrişi, soyulması ve tırnak batmasıdır. Efinakonazol 2014 yılında hem FDA hem de Health Canada tarafından *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'in neden olduğu ayak tırnağı onikomikozunun tedavisi için onaylanmıştır. Yapılan faz 3 klinik çalışmalarında, 48 hafta boyunca günde bir kez uygulanan %10 efinakonazol solüsyon ile mikolojik kür oranları %53-55, tam kür oranları %15-18 arasındadır. Çoğunlukla iyi tolere edilmesi yanında, potansiyel yan etkileri deri tahrişi ve tırnak batmasıdır (4).

### **2.5.6.2. Sistemik Tedavi**

Tırnak mantarında sistemik ajanlar orta derecede (%20-60 tırnak plağı tutulumu) ve ciddi onikomikoz (>%60 tırnak plağı tutulumu) için önerilir (4).

Onikomikozda birinci seçenek sistemik tedaviler arasında terbinafin ve itrakonazol, ikinci seçenek sistemik tedaviler içinde flukonazol ve griseofulvin yer alır (12).

Onikomikoz için ilk planda tercih edilecek oral tedaviler terbinafin (günlük tedavi şeklinde) ve itrakonazoldur (pulse tedavisi şeklinde). Kür oranları çalışmalara göre farklılık gösterse de ortalama %50 civarındadır. Terbinafinin uzun vadede klinik kür oranları azol gruplarına göre daha yüksektir. Yaşlı hastalarda ve nondermatofit mantar infeksiyonlarında tedaviye yanıt verme oranı daha düşüktür (3, 39).



Terbinafin allilamin sınıfından fungusidal etkili bir antifungaldir. Skualen epoksidaz inhibisyonu yapar. Bunun sonucu mantar, hücre duvarı için gerekli olan ergosterolu sentezleyemez. Ergosterol sentezini azollere göre daha erken basamaklarda engellediği için azoller fungistatik etkiye sahipken, terbinafin fungusitiktir. Dermatofitlere ve bazı küflere karşı etkinlik gösterir. Ancak kandidalara karşı etkinliği azdır (19).

Terbinafin oral yol ile verildiğinde %70 oranında emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 2 saat içinde ulaşır. Terbinafin karaciğerde metabolize edilir ve vücuttan atılımı esas olarak (>%70) idrar yoluyla olur (19). Terbinafin lipofilik ve keratofiliktir. Böylece yağ dokuda, epidermis, dermis ve tırnakta yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Terbinafinin fungusid etkisi nedeniyle nöksler nispeten az olmaktadır (33). Terbinafinin tedavi maliyeti itrakonazole göre oldukça uygundur.

Terbinafin 250 mg/gün dozunda el tırnakları için 6 hafta, ayak tırnakları için 12 hafta süreyle kullanılır. Tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı ve tedavi 6 haftadan uzun sürecekse, sonrasında testler tekrarlanmalıdır (3).

Terbinafine bağlı yan etkiler genellikle hafiftir. En sık görülen yan etki %7-13 görülme sıklığıyla baş ağrısıdır. Diğer yan etkiler arasında döküntü, gastrointestinal yan etkiler, tat bozukluğu, karaciğer enzim anormallikleri, kolestaz, görme bozuklukları, ciddi nötropeni gibi hematolojik anormallikler, depresif semptomlar sayılabilir. Nadir olarak Stevens-Johnson sendromu, ciddi hepatik toksisite ve trombotik mikroangiopati gibi ölümcül yan etkilere sebebiyet verebilir (3, 19).

Terbinafin CYP2D6 inhibitörüdür. Klinisyen ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olmalıdır.

Terbinafin aktif veya kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır; kreatin klirensi  $\leq 50$  mL/ dakika altında olan hastalarda, terbinafinin klirensi %50 azalır. Ayrıca terbinafine bağlı kutanöz veya sistemik lupus eritematozus semptomlarında alevlenmeler görülebilir. Bu yönde bir belirti görülürse tedavi durdurulmalıdır (40).

İtrakonazol geniş spektrumlu antifungal aktiviteye sahip sentetik bir triazoldür. Dermatofitlere, kandida türlerine ve çoğu küfe karşı etkilidir. Mantar hücrelerinde ergosterol sentezini inhibe ederek fungistatik etkinlik gösterir. Oral uygulamadan sonra hızla emilir ve kan tepe seviyesine dört saat içinde ulaşır. Emilimi artırmak için yağlı bir yemek veya asidik

bir içeceklerle beraber alınmalıdır. Kanda sabit seviyelere 10-14 gün sonra ulaşır. İtrakonazol 7-10 gün içinde idrar (%35) ve dışkı (%54) yolu ile sistemik dolaşımdan hızla atılır (19).

İtrakonazol, uygulamadan 24 saat sonra infeksiyon bölgesine ulaşır ve tedavinin başlangıcından 1 ay sonra distal tırnak plağında tespit edilebilir. İtrakonazol tırnak plağına tırnak yatağı yoluyla penetre olur. İtrakonazolün tırnak plağındaki varlığı flukonazol veya terbinafenden daha uzun süre devam eder ve 9 ay kadar uzun bir süre sonra bile tırnak plağında tespit edilebilir. Günlük uygulama şeklinde sürekli veya pulse tedavisi şeklinde verilebilir. Günlük uygulamada 200 mg/gün dozunda el tırnağı için 6 hafta, ayak tırnağı için 12 hafta kullanılır. Pulse tedavide 1 hafta boyunca günde iki kez 200 mg kullanılıp, takibindeki 3 hafta boşluk bırakılır. El tırnakları için iki, ayak tırnakları için üç pulse önerilir. Çalışmalarda pulse tedavi, günlük tedaviye göre daha etkin bulunmuştur (19, 41).

İtrakonazol genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler bulantı, mide bağırsak problemleri ve baş ağrısıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma yapabilir. Ciddi hepatotoksisite nadirdir. Önceden bilinen karaciğer bozukluğu olan hastalarda tedavi öncesinde ve tedavisi bir aydan uzun sürecek tüm hastalarda karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Sitokrom P-450 enzim sistemini inhibe ettiğinden birçok ilaç etkileşimine açıktır. Terfenadin, astemizol, simvastatin, lovastatin, midazolam, triazolam veya sisaprid ile alınmamalıdır. Ek olarak, kumarin gibi terapötik pencereleri dar olan ilaçlar ile beraber kullanımlarında, bu ilaçların plazma düzeyi yakından izlenmelidir. İtrakonazolün emilimi asidik ortamda olduğu için proton pompa inhibitörleri ve H<sub>2</sub> inhibitörleri itrakonazolün emilimini azaltır (41).

İtrakonazol böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde kesin kontrendike olmamakla beraber önerilen bir doz şeması bulunmamaktadır. Bu hastalarda yakın takiple kullanılabilir. Ventriküler disfonksiyon yapabileceğinden konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmez (41).

Flukonazol suda çözünen bis-triazol derivesidir. Ergosterol sentezini engelleyerek etki gösterir. Dermatofitlere ve çoğu *Candida* türüne karşı antifungal aktiviteye sahiptir. Oral yolla alındığında biyoyararlanımı %90'nın üzerindedir. Oral yolla verildiğinde hızla emilir ve 1-2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Gıdalarla alımı emilimini etkilemez. Uzun yarı ömrü (22-37 saat) sayesinde günde tek doz olarak kullanılabilir. Sistemik dolaşımdan tamamen temizlenmesi 1 hafta içinde gerçekleşir. Flukonazol metabolik

olarak stabildir ve idrarda hiç değişmeden atılır. Flukonazolün %91'i idrarla, %2'si dışkıyla atılmaktadır. Kalan % 7'nin akıbeti bilinmemektedir (19).

Flukonazol onikomikoz tedavisinde off-label olarak kullanılır (4). 150-450 mg/gün dozunda haftada bir pulse olarak kullanılır. El tırnakları için 6 ay, ayak tırnakları için 9 aylık tedavi süresi gerekir (28). Yan etkileri arasında baş ağrısı, mide bulantısı ve gastrointestinal rahatsızlıklar bulunur. Karaciğer fonksiyon testlerini etkileyebilir. Uzun süreli kullanımda karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve kan potasyum seviyesi kontrol edilmelidir. Flukonazol güçlü bir CYP2C9 inhibitörü ve orta derece CYP3A4 inhibitörüdür. Birçok ilaç ile etkileşime girer. Sisaprid, astemizol, eritromisin, pimozid, kinidin, terfenadin ile beraber kullanımı kontrendikedir (19, 41).

Yüzeysel dermatofitozlar ve onikomikozda oral antifungal ajanların güvenliğini inceleyen bir metaanalizde, ayak tırnak onikomikozunda terbinafin, pulse itrakonazol tedavisi, günlük itrakonazol tedavisi ve flukonazol için mikolojik kür oranları sırasıyla %76, %63, %59, %48 olarak saptanmış. Klinik kür oranları ise sırasıyla %66, %70, %70 ve %41'dir (13).

Klinik kanıtlara ve in vitro çalışmalara dayanarak tercih edilecek tedavi yöntemleri şu şekilde özetlenebilir (41):

- Dermatofitlere bağlı onikomikozda ilk olarak oral terbinafin tercih edilmelidir (tek başına veya beraberinde topikal siklopiroks veya efinakonazol ile beraber).
- Dermatofit dışı küflerin etken olduğu onikomikozda terbinafin veya itrakonazol tercih edilebilir. Daha hafif vakalarda sadece topikal siklopiroks veya efinakonazol kullanılabilir.
- *Candida*'ların etken olduğu durumlarda ilk olarak oral itrakonazol kullanılır. Duruma göre oral flukonazol veya topikal efinakonazol diğer seçeneklerdir.
- Hem dermatofit hem dermatofit dışı küflerin etken olduğu miks infeksiyonlarda oral terbinafin önerilir (tek başına veya beraberinde topikal siklopiroks veya efinakonazol ile beraber).

Her üç sistemik antifungal ilacın da muhtemel ilaç etkileşimleri vardır, eş zamanlı farklı ilaç kullanımı varsa klinik izlem önerilir. Çoklu ilaç kullanımı öyküsü olup, sistemik antifungal tedavinin gerekli olduğu olgularında, iki azole göre daha az ilaç etkileşimi bildirildiği için en güvenli seçenek olarak terbinafin önerilebilir (41).

Griseofulvin *Penicillium griseofulvum*'dan izole edilen fungistatik etkili antifungal bir antibiyotiktir. Etkinliği sadece dermatofitlerle sınırlıdır. Fungistatik etkisini tırnak matriksinde bariyer oluşturarak gösterir. Bunun sonucunda sadece yeni üretilen tırnak plağı, etkenin invazyonundan korunmuş olur. Griseofulvin, oral doz uygulamasının bitiminden sonra tırnak plağında terapötik seviyelerde kalmaya devam etmez. Bu yüzden tedaviye şifa görülene kadar devam edilir. Günlük 500-1000 mg dozlarında kullanılır. Bu süre el tırnaklarında 3-6 ay, ayak tırnaklarında 8-24 ayı bulabilir. Griseofulvin tedavisinin sık görülen yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı ve fotosensitivite bulunur. Karaciğer yetmezliği ve porfiride kontrendikedir (18, 19).

### **2.5.6.3. Cerrahi Müdahaleler**

Tırnak plağının kısmi veya tam çıkarılması topikal tedavinin penetrasyonunu kolaylaştırır. Tırnağı uçlarından keserek düzeltmek ve debridman sıklıkla diğer tedavilerle eşzamanlı olarak yapılır ve yarar sağladığı gösterilmiştir. Tedavi amacıyla tek başına total tırnak avulsiyonu uygulanmaz. Çünkü yeni tırnak da çok büyük olasılıkla infekte olarak büyüyecektir. Diyabetik hastalarda, zayıf yara yeri iyileşmesi ve artmış infeksiyon riski nedeniyle tırnak avulsiyonundan kaçınmak gerekir (4). Oral terbinafin tedavisi yanında tırnak debridmanı yapılan hastalarda, tek başına oral terbinafin alanlara göre daha yüksek klinik kür oranları tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada debridmanla eş zamanlı topikal siklopiroks uygulanan gruptaki mikotik kür oranları, sadece siklopiroks uygulanan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (13).

Tırnak plağı kompakt keratin yapısı nedeniyle uygulanan topikal ilacın infeksiyon alanına geçen miktarını sınırlar. Bu oranı artırmak için tırnak plağında küçük delikler açılarak pasaj kolaylaştırılabilir. Tırnakta küçük delikler açılarak uygulanan topikal terbinafin sprey tedavisinin klinik ve mikolojik kür oranları sadece topikal terbinafin sprey uygulamasına göre daha yüksek bulunmuştur (42). Topikal ilacın penetrasyonunu artırmak amacıyla üre gibi keratolitikler kullanılarak kimyasal debridman da uygulanabilir (4).

### **2.5.6.4. Fiziksel Yöntemler**

Fotodinamik tedavi (FDT), fotoduyarlandırıcı içeren fungal hücrelerin üzerine özel dalgaboylarında ışık uygulanarak hücrenin apoptozunu sağlar. Bu uyarılmış fotoduyarlandırıcılar, hücre içinde yüksek miktarda reaktif oksijen türleri oluşturarak apoptoza neden olur. Onikomikoz için FDT kullanıldığında mikroorganizma, fotoduyarlandırıcı maddeyi emer ve onu çevreleyen sağlıklı dokuya göre yıkıma daha duyarlı

hale getirir. En sık 5-aminolevulinik asit (ALA) olmak üzere, metil aminolevulinat (MAL) ve metilen mavisi (MB) gibi foto duyarlandırıcılar onikomikoz hastalarını tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Onikomikoz tedavisi için FDT'yi değerlendiren bir klinik çalışmada, ayak tırnağının %20 üre ile kimyasal avülsiyonundan sonra, tırnak yatağı 3 saat süreyle 5-ALA'ya maruz bırakılmış, ardından kırmızı ışık kullanılmıştır. Üç seanslık tedavi sonrasında 12 aylık takipte %43,3 klinik ve mikolojik kür oranları elde edildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, *Piraccini* ve arkadaşlarının bildirdiği bir vakada kimyasal avülsiyon sonrası uygulanan FDT ile iki yıllık takipte, mikolojik ve klinik kür elde edildiği belirtilmiştir (4, 43).

İyontoforez, biyolojik membranlarda moleküler taşımayı arttırmak için küçük bir elektrik akımının uygulanmasıdır. Transdermal ve oküler kullanım alanları yanında son dönemde transungual etkinliği araştırılmaktadır. Ön sonuçlar, iyontoforezin, tırnağa uygulanan topikal tedavilerin infeksiyon bölgesine ulaşmasında yardımcı olabileceğini göstermektedir. Tırnağa topikal olarak uygulanan terbinafinin iyontoforez yardımıyla dermatofitleri yok edecek fungusidal konsantrasyonlara ulaşabileceği gösterilmiştir. Kadavra tırnakları kullanılarak yapılan çalışmada, iyontoforez ile iletilen terbinafin miktarı, pasif geçen terbinafin miktarına göre 7-13 kat daha fazla bulunmuştur (4).

Son zamanlarda onikomikozda lazer tedavisinin etkinliğini araştıran birçok çalışma yayınlanmaktadır. 2010 yılında bazı lazerlerin bu alanda kullanımını FDA tarafından onaylanmıştır. FDA bu tedaviyi “sağlıklı tırnak gelişiminde geçici artış sağladığı” için onayladığını belirtmiştir. Yani onikomikoza neden olan organizmayı eradike ettiğini gösteren çalışmalar henüz yeterli olmadığından lazer tedavileri onikomikoz tedavisinde küratif olarak yer almamaktadır ve bu yönde tavsiye edilemez (5).

FDA'nın elde edilen yanıtı “sağlıklı tırnak gelişiminde geçici artış” olarak kabul etmesi için tanımladığı bazı kriterler vardır. El ve ayak tırnakları için değerlendirmeler, birinci parmak tırnağı üzerinden yapılır ve tırnağın aşağıdaki kriterlerden birini karşılaması gerekmektedir (44):

1. İlk tedavi seansından 6 ay sonra, distrofik tırnak kısmının distale doğru uzadığı gözlenmek koşuluyla, proksimal tırnak kıvrımı ile distrofik alanın en proksimalindeki sınır arasında sağlıklı olarak uzayan tırnak bölümünün ayak tırnağı için en az 6 mm, el tırnağı için en az 12 mm olması

2. İlk tedavi seansından 6 ay sonra, distrofik tırnak kısmının distale doğru uzadığı gözlenmek koşuluyla, temiz tırnak alanında ayak tırnağı için en az 60 mm<sup>2</sup>, el tırnağı için en az 90 mm<sup>2</sup> artış olması
3. Tedavi öncesi tutulan bölüm ayak tırnağı için 6 mm'den ve el tırnağı için 12 mm'den küçükse, ilk tedavi seansından 6 ay sonra değerlendirildiğinde tırnağın tamamen sağlıklı görünmesi

Bu kriterlerden birini karşılayan tırnakta, elde edilen yanıtın, aralarında en az 3 ay bulunan iki ardışık değerlendirmede progresif olarak ilerlediği ve temiz tırnağın her ay ayak tırnağı için en az 1 mm, el tırnağı için en az 2 mm uzadığı görülmelidir.

FDA tarafından “sağlıklı tırnak gelişiminde geçici artış sağladığı” için onaylanan bazı lazerler şunlardır (45):

- 1320-nm Nd:YAG
- 1064-nm LP Nd:YAG
- 1064-nm QS Nd:YAG
- 532-nm output mod Nd:YAG
- 630–680 nm output mod Nd:YAG
- 980-nm Diod
- 870/930-nm Diod

### **2.5.7. Nüks ve Reinfeksiyonun Önlenmesi**

Vücutta onikomikoza karşı koruyucu bir bağışıklık yanıtı oluşmaz. Uygun tedavi almış olan hastalarda bile %10-53 arasında değişen oranlarda nüks ve reinfeksiyon görülebilir. İtrakonazol tedavisi alan hastalarda, terbinafin tedavisi alan hastalara kıyasla daha sık nüks bildirilmiştir. Topikal tedaviler sonrasındaki nüks oranları ile ilgili yeterli veri yoktur. Sistemik antifungaller (terbinafin ve itrakonazol) ile tedavi edilen hastalarda, relapslar genellikle tedaviden sonraki 2,5 yıl içinde ortaya çıkmaktadır.

Nüksleri engellemek için ortak kullanım alanlarında uygun terlik veya ayakkabı kullanmak, ayakları serin ve kuru tutmak, tırnakları kısa kesmek ve emici pamuk çoraplar

kullanmak önerilir. Ayakkabıları ozon gazı kullanarak sterilize etmek ve çorapları 60°C’de 45 dakika yıkamak fungal etkenleri sınırlamaya yardımcıdır. Ayrıca onikomikozun yayılımını engellemek için, ailede başka onikomikozu olan birey varsa tedavi edilmelidir.

Nüksleri ve reinfeksiyonları engellemek için topikal antifungallerin kullanımı düşünülebilir. Onikomikoz için standart bir profilaktik tedavi şeması yoktur. Bu konuda çalışmalar sınırlı sayıdadır. Onikomikozun uygun tedavisinden sonra, efinakonazolün 3 yıl ya da daha uzun süreyle, haftada 2 kez uygulanarak tırnakta antifungal aktivitenin sürengliğı sağlanabilir. Aynı şekilde tavaborol, amorolfin, siklopiroks da uygulanabilir. Cilaların tırnağı penetrasyonu daha sınırlı olduğundan, solüsyon şeklindeki ürünler ilk planda tercih edilebilir.

Onikomikoz hastalarının yaklaşık %59’unda beraberinde tinea pedisin eşlik ettiğı bildirilmiştir. Eşlik eden tinea pedisin tedavisi fungal rezervuar kaynağını ortadan kaldıracığı için oldukça önemlidir. Tedavide ilk planda topikal antifungaller kullanılır. İlave olarak şiddetli tablolarda oral antifungaller eklenebilir. Onikomikoz tedavisi sonrasında da tinea pedis profilaksisine yönelik ayağı topikal olarak terbinafin ve naftidin hidroklorid sürülebilir. Bu iki ajan tedavi kesildikten haftalar sonra bile stratum korneumda tespit edilebilmektedir (4).

## 2.6. LAZERLER

Lazer, İngilizce “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin baş harflerinin kısaltmasından oluşan bir terim olup, uyarılmış radyasyonun yoğunlaştırılması ile güçlendirilmiş ışık demetini ifade etmek için kullanılmaktadır (46). Bu ifade *Einstein*'in elektromanyetik radyasyon prensiplerine uygun olarak lazerlerin ışık üretmesini sağlayan fiziksel süreci tanımlar. Elektromanyetik radyasyon, hem dalga hem de parçacık özelliklerini sergileyen temel bir enerji biçimidir. Elektromanyetik enerjinin kuantumuna foton denir ve bir foton, aynı enerji, dalga boyu ve faz ile başka bir fotonun yayılması için uyarılmış bir atomu harekete geçirebilir. Lazer fikri, *Charles Townes* tarafından ortaya konmuştur ve 1960'da *Theodore Maiman* yakut kristalinden faydalanarak 694-nm dalga boyunda, kırmızı ışığı üreten Ruby lazeri geliştirmiştir. Kısa bir süre sonra Dr. *Leon Goldman*, Ruby lazerin birçok kutanöz patolojide kullanımına olanak sağlamıştır (47). Daha sonra lazer sistemlerinde gelişmeler hız kazanmış ve farklı özelliklere sahip yeni lazer sistemleri üreilmeye başlanmıştır. 1964 yılında karbondioksit ve Nd:YAG lazer, 1966 yılında dye lazer, 1975 yılında excimer lazer, 1981 yılında copper vapor lazer, 1982 yılında gold

vapor lazer, 2004 yılında nonablatif fraksiyonel lazerler, 2007 yılında ablatif fraksiyonel lazerler üretilmiştir (48).

Tüm lazer sistemleri dört temel bileşenden oluşmaktadır:

1. Işık üretimini uyarmak için gerekli gaz, sıvı veya katı bir ortam
2. Ortamı uyarmak için gerekli enerjisi kaynağı
3. Lazerin uçlarında bulunan ve amplifikasyon sürecini destekleyen optik boşluğu oluşturan aynalar
4. Bir iletim sistemi (Tüp içinde kısmen yansıyan ışınları hedef dokuya taşıyan fleksible veya düz fiberoptik sistemler)

Lazerler genellikle optik boşlukları içinde bulunan ortam içeriğine göre adlandırılırlar (Tablo 4) (47).

**Tablo 4:** Lazer ortamının tipleri

<b>Gaz</b>	<b>Sıvı</b>	<b>Katı</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Argon</li><li>• Karbondioksit</li><li>• Bakır buharlı</li><li>• Helyum-neon</li><li>• Kripton-neon</li><li>• Xenon-klorid</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Organik solvent içinde çözülmüş rhodamin dye</li></ul>	<p>Kristal Alexandrite</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Erbium-doped yttrium aluminum garnet (YAG)</li><li>• Holmium-doped YAG</li><li>• Neodymium-doped YAG</li><li>• Potasyum titanil fosfat</li><li>• Ruby</li></ul> <p>Yarı iletken</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diode (ör. Aluminum gallium arsenide)</li></ul>

Lazer ışığı diğer ışıklardan birçok yönüyle farklıdır. Lazer ışığı tek yönlü, tek fazlı (koherent) ve tek renklidir (monokromatik). Lazer ışığının monokromatik özellikte olması lazer teknolojisinin klinik uygulamalarda kullanılmasında büyük öneme sahiptir. Çünkü kutanöz kromoforlar selektif olarak değişik dalga boylarında emilime uğrarlar (48).



Belirli bir dalga boyundaki ışığı emme yeteneği taşıyan doku bileşenleri kromofor olarak adlandırılır. Derinin temel kromoforları melanin, hemoglobin ve sudur. Işık enerjisi bu kromoforlardan biri tarafından selektif olarak emildiği zaman ortaya çıkan ısı etkisi, istenen doku bileşeninin tahribiyle sonuçlanır (46).

Lazer ışığı dokuda karşılaştığı hedefle çeşitli şekillerde etkileşebilir. Bu etkileşim dokudan yansıma, doku tarafından emilme (absorbsiyon), doku içinde dağılma ve dokudan iletilme şeklinde olur. Deri yüzeyinde, ışığın %4-7'si hava ve stratum korneum arasındaki kırılma indeksindeki farktan dolayı yansır. Lazer ışını dokuya ne kadar dik yönlendirilirse yansıma da o kadar az olacaktır (49). Işığın geri kalan %93-96'sı deriye girer. Burada dağılır ve/veya emilir. Doku etkileri sadece ışık, hedef kromoforlar tarafından emildiğinde gerçekleşir (47).

Lazer enerjisi dokuda fototermal, fotoakustik veya fotokimyasal etkilere yol açar. Dermatolojide kullanılan lazerlerin çoğu fototermal hasar prensibi ile çalışır. Hedef dokudaki sıcaklık yükseldikçe proteinler, DNA, RNA ve hücre zarları dâhil hücre içindeki birçok önemli molekül denatüre olur. Termal koagülasyon, hücre nekrozuna ve eğer yaygın olursa da yanığa sebep olur. Çoğu insan hücresi 40°C'ye kadar sıcaklıklara kolayca dayanabilir. Belirli bir hücre popülasyonunun daha yüksek sıcaklıklara dayanıp dayanamayacağı, hem sıcaklığa hem de maruz kalma süresine bağlıdır. Çoğu organizmada, öldürücü olmayan ısıya maruz kalmak, ısı şok yanıtı olarak adlandırılan hücresel bir reaksiyonu tetikler. Normal protein sentezi, termal yaralanmalara direnç kazandıran ısı şoku proteinleri olarak adlandırılan proteinlerin sentezi ile yer değiştirir. Denatürasyon oranı sıcaklık ile ilişkilidir. Sıcaklık ve zaman ile orantılı olarak denatüre madde birikir. Kritik bir sıcaklıkta (bu her doku için farklıdır), hızlı bir koagülasyon oluşur. Bu, lazer ve diğer yanık yaralanmalarında dermal koagülasyonun histolojik olarak neden iyi sınırlı olduğunu açıklar. Dermiste termal koagülasyonda birincil rol tip I kollajenidir. Elastin termal olarak son derece stabildir ve kaynama noktasında bile görünür yaralanma olmadan kalabilir. Fibriler tip I kollajen 60-70°C'de keskin bir erime geçişine sahiptir. Bu sıcaklık aralığında veya üstünde, skatris oluşması muhtemeldir. Seçici fototermoliz ile kan damarları veya kıl folikülleri gibi dermisteki hedeflerin ısıtılmasını sağlarken, hedeflerin dışında kalan dermal komponentler korunmuş olur. Bununla birlikte, seçici fototermolizde bile, cilt sıcaklığının muhakkak yaklaşık 60-70°C'nin altında tutulması gereklidir (47).

Lazer ışığı, yoğun darbeleri ışık (intense pulsed light), radyofrekans (RF) dalgaları veya başka bir enerji formu doku tarafından emildiğinde, emilen enerjinin çoğu ısıya dönüştürülür.

Daha sonra bu ısı çevreleyen dokuya doğru yayılmaya başlar. İletim yoluyla ısı yayılımı termal gevşeme olarak adlandırılır. Her doku bileşeninin bir termal gevşeme zamanı (Termal Relaxation Time- TRT) vardır. Bu süre, lazer uygulamasıyla ısınan dokunun ısının %50'sini kaybetmesi için geçen süre olarak tanımlanır. Bir hedefin TRT'si büyüklüğünün karesiyle orantılıdır. Belirli bir malzeme ve şekil için, biri diğerinin iki katı büyüklükte iki nesneyi düşünürsek, boyutu küçük olan nesne diğerine göre dört kat hızlı soğuyacaktır. Çoğu doku komponentleri için TRT (saniye cinsinden) yaklaşık olarak hedef boyutun karesine eşittir (milimetre cinsinden). Aynı zamanda hedefin şekli de TRT'yi etkiler (47). Nonspesifik termal hasara bağlı gelişebilecek skatris komplikasyonunu önlemek amacıyla selektif fototermoliz kavramı geliştirilmiştir. Doku bileşenlerinin farklı emilim özellikleri yanında farklı TRT özellikleri de taşıması, istenilen doku bileşeninin selektif olarak tahribini mümkün kılar. Selektif fototermoliz için ışığın dalgaboyu derideki hedefin anatomik derinliğine ulaşabilmeli ve kromoforun emilimine uygun olmalıdır ve atım süresi hedef dokunun TRT süresine eşit ya da ondan daha kısa olmalıdır. Bu sayede örneğin yalnızca belirli kalınlıktaki bir damarın içindeki hemoglobin molekülleri hedeflenerek çevre dokuda hasar oluşturmadan, o damar tahrip edilebilir (46).

Lazer sistemleriyle elde edilen elektromanyetik radyasyon dalgaları devamlı atımlı (continuous), yalancı devamlı atımlı (quasi-continuous) ve aralıklı atımlı (pulsed) olmak üzere üç şekilde dokuya iletilir. Devamlı atımlı lazerlerin atımı sürekli olmasına rağmen tepe gücü düşüktür. Karbondioksit lazer ve argon lazer bu tip lazerlerdendir. Yalancı devamlı atımlı lazerlerin de yine tepe gücü düşüktür ve aralıklı yaptıkları atımların kümülatif etkisiyle devamlı atımlı lazerler gibi etki ederler. KTP lazer ve Copper vapor lazer yalancı devamlı atım özelliği olan lazerlerdir. Aralıklı atımlı lazerler yüksek tepe gücüne sahip lazerlerdir. Bu lazerler her atımda milisaniye ( $10^{-3}$  saniye) veya nanosaniye ( $10^{-9}$  saniye) süreyle atım yapmaktadırlar. Pulsed dye lazer, diode lazer, ruby lazer ve alexandrite lazer aralıklı atım özelliğine sahip lazerlerdendir. Aralıklı atım yapan bir diğer lazer ise Q-anahtarlı (switching) lazer sistemleridir. Bu lazerler nanosaniye süreyle atım yaparlar ve her atımda lazer ortamındaki tüm uyarılan fotonları göndererek her atımda yoğun bir güç elde edilir. Bu tip lazerler Q-anahtarlı ruby, Q-anahtarlı alexandrite, Q-anahtarlı Nd:YAG lazerdir. Aralıklı atımlı lazerlerin saniyede yaptıkları atım sayısı Hertz (Hz) cinsinden belirtilir (48).

Lazer- doku etkileşimlerinde bir dizi parametre rol oynar (48, 49):

**Dalgaboyu:** Dalgaboyu lazer-doku etkileşiminde oldukça büyük bir öneme sahiptir, hedef kromoforu ve derinliği etkiler. Nm ile ifade edilir. Her kromoforun maksimum emilim gösterdiği belirli bir dalgaboyu vardır. Hedef kromofor tarafından yüksek, çevre doku tarafından düşük emilim özelliklerine sahip dalga boyu seçilmelidir. Böylece pigment değişikliği veya skatris gelişimi gibi yan etkiler en aza indirilmiş olur. Dalgaboyu uzadıkça penetrasyon derinliği artar, ayrıca hedeften etrafa saçılma oranı da azalır.

**Atım süresi:** Lazer ışınının hedef ile temas süresinin uzunluğudur. Etkili ve güvenli lazer uygulaması için hedef dokunun termal relaksasyon zamanına eşit veya daha kısa süren atımlar yapılmalıdır. Termal relaksasyon zamanı hedefin büyüklüğüne göre değişir. Bu yüzden büyük hedeflerde bu süre daha uzunken, küçük hedeflerde daha kısadır. Atım süresi Q-anahtarlı lazerlerde olduğu gibi çok kısa (nanosaniye) veya epilasyon lazerlerinde olduğu gibi uzun (milisaniye) olabilir.

**Atım sıklığı:** Atım sıklığı saniyede oluşturulan atım sayısı ile ifade edilmekte olup 'Hz' ile gösterilir.

**Enerji akımı:** Birim alana düşen enerji miktarıdır. Birçok lazer sistemi birim alan ölçütü olarak  $\text{cm}^2$  kullanır. Enerji akımı da  $\text{J}/\text{cm}^2$  olarak ifade edilir. Atımlı lazerlerde söz konusu olan bir parametredir.

**Spot çapı:** Spot çapı, hedef lezyona uygulanan lazer ışın demetinin enine kesitine eşittir. Mm ile ifade edilir. Enerji akımı ve enerji dansitesi, spot büyüklüğünün yarıçapının karesi ile ters orantılıdır. Spot büyüklüğü yarılanınca enerji yoğunluğu ve güç yoğunluğu dört katı kadar artar. Spot büyüklüğü aynı zamanda klinik olarak deride lazer ışığının dağılımı açısından da önem taşır. Daha geniş spot çapı ile uygulama yapıldığında hem daha geniş bir yüzey etkilenir hem de saçılma azalacağından lazer ışınları daha derine ulaşır.

**Spot yoğunluğu:** Fraksiyonel lazerler belirli bir alana belirli sayıda lazer ışınlarını aralıklı olarak gönderir, bu ışınların birim alandaki sayısı spot yoğunluğunu ifade eder.

**Tablo 5:** Dermatolojide kullanılan lazer tipleri, dalgaboyları ve hedef kromoforları (47)

Lazer tipi	Dalgaboyu (nm)	Mod	Hedef kromofor
Argon	488,514	C	Hemoglobin, melanin
Bakır buharlı	511,578	Quasi-C	Hemoglobin, melanin
KTP	532	Quasi-C	Hemoglobin, melanin
Pulsed dye	585-600	P	Hemoglobin
Ruby	694	P	Melanin
Q anahtarlı Ruby	694	P	Melanin, siyah ve yeşil dövme
Diode (AlGaAs)	800	C/P	Melanin, hemoglobin
Diode	1450	P	Su
Alexandrite	755	P	Melanin, deoksihemoglobin
Q anahtarlı Alexandrite	755	P	Melanin, siyah ve yeşil dövme
Nd:YAG	1064	C	Hemoglobin
Q anahtarlı Nd:YAG	1064	P	Siyah dövme
Uzun atımlı Nd:YAG	1064	P	Hemoglobin, melanin
Uzun atımlı Nd:YAG	1320	P	Su
Q anahtarlı katlanmış frekanslı Nd:YAG	532	P	Melanin, kırmızı dövme
Erbium: glass	1540	P	Su
Holmium: YAG	2000	P	Su
Erbium: YAG	2940	P	Su
Karbondioksit	10600	C/P	Su

C, devamlı dalga; P, atımlı; Quasi-C, yalancı devamlı dalga; KTP, potasyum titanil fosfat; Nd, neodmium; YAG, yttrium aluminum garnet

Dermal hedefler tedavi edilirken epidermisdeki melanin istenmeyen bir kromofor olup epidermal hasara neden olabilir. Bu durum özellikle koyu tenli hastalarda önem arz eder. Deri soğutulmuş olarak epidermal hasar en aza indirilmeye çalışılır. Soğutma işlemi için gaz, sıvı ve katı ajanlar kullanılır. Soğutmanın üç tipi vardır: atış öncesi soğutma (precooling), atış sırasında soğutma (parallel cooling) ve atış sonrası soğutma (post-cooling). 5 milisaniyeden daha kısa atış sürelerine sahip lazerleri kullanırken (örneğin çoğu pulse boya lazerler ve tüm Q-anahtarlı lazerler) paralel soğutma için yeterli zaman yoktur, ancak atış öncesi soğutma ile kısmen koruma sağlanır. Kısa atımlı lazerler için kriyojen sprey soğutma en etkili atış öncesi soğutma yöntemidir. Paralel soğutma özellikle 5 ms'den uzun atışlarda etkilidir. Lazer tedavilerinde uygulama öncesi ve sonrasında bölgenin iyi soğutulmasıyla ağrı, eritem ve ödem gibi yan etkiler en aza indirilmiş olur (47).

### **2.6.1. Nd:YAG lazerler**

Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet) lazerler dermatokozmetolojide, oftalmolojide, dişçilikte ve diğer birçok medikal alanda geniş kullanım alanına sahiptir. 1961 yılında *Johnson* tarafından geliştirilmiş olup, *Leon Goldman* tarafından ilk defa 1973 yılında dermatolojide kullanılmaya başlanmıştır. Yayınlanmış ilk bilimsel çalışma 1986 yılında vasküler lezyonların Nd:YAG lazerlerle tedavisi ile ilgilidir.

Long pulsed (uzun atımlı) Nd:YAG lazerlerin atım süresi milisaniye, short pulsed (kısa atımlı) Nd:YAG lazerlerin atım süresi mikrosaniye, Q-switch (Q anahtarlı) Nd:YAG lazerlerin atım süresi nanosaniye düzeyindedir (50). Atım süresi kısaldıkça enerji yoğunluğu artmaktadır (51).

Nd:YAG lazerler 1064 nm dalga boyuyla derin dokuya penetrasyon gösterebilen lazerlerdir. Ana hedef kromofor hemoglobindir. En sık vasküler lezyonların tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Vasküler lezyonların tedavisi dışında epilasyon, cilt yenileme ve skatris, keloid, stria, rozase, verrüka, tırnak mantarı gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilir (52).

En sık kullanım alanı vasküler lezyonların tedavisidir. Yüzeysel kılcal damarlar, bacak retiküler venleri, Port wine lekesi, venöz lake ve hemanjiomlarda kullanılabilir. Uygulanacak lezyonun karakterine göre spot çapı, atım süresi, enerji parametreleri ayarlanarak tedavi başarısı artırılır.

1064 nm Nd:YAG lazer uzun dalga boyu ve melanin tarafından düşük emilimi sayesinde koyu tenli kişilerde ve ince kıllar üzerinde diğer epilasyon lazerlerine göre avantaja sahiptir.

Son yıllarda nonablatif lazer tedavileri ile cilt yenilenmesi, düşük yan etki riski ve daha hızlı iyileşme süreleri nedeniyle tercihe edilen uygulamalar haline gelmiştir. Er:YAG ve CO<sub>2</sub> gibi ablatif lazerlerle transepidermal hasar yapılarak kollajen sentezi uyarılır. 1064 nm'de suyun absorpsiyonu düşüktür, bu nedenle Nd:YAG lazerler ablatif lazerler gibi epidermal hasar yapmadan dermiste nonspesifik bir ısınma ile inflamasyonu tetikler. Bu da fibroblast aktivasyonu ve yeni kollajen yapımı ile sonuçlanır.

Skatris, keloid ve strialar üzerindeki etki mekanizması, cilt yenilemede olduğu gibi dermiste nonspesifik ısınma ile inflamasyonun tetiklenmesi ve kollajen sentezinin uyarılması üzerinden gerçekleşir.

1064 nm Nd:YAG lazer akne rozase tedavisinde kollajen oluşumunu artırarak fibrotik alanların iyileşmesine katkı sağlarken, damar hasarı sayesinde eritemin azaltılmasına katkıda bulunur.

Nd:YAG lazer verrüka çevresindeki damarlarda koagülasyon ve destrüksiyon yapar. Ayrıca oluşan ısı da virusün yok edilmesinde rol alır.

Onikomikoz tedavisinde FDA tarafından onaylanan cihazlar içinde en büyük sınıfı Nd:YAG lazerler oluşturmaktadır. Nd:YAG lazerin onikomikozdaki etki mekanizması net olmamakla beraber çeşitli görüşler mevcuttur. 1064 nm Nd:YAG lazerler, elektromanyetik spektrumda yakın kızılötesi ışık (near infrared) aralığındadır. Bu dalgaboyunda deri yüzeyinden 3-5 mm derinliğe ulaşip dokuyu koagüle edebilir. 3 mm derinlikte dokunun sıcaklığını 60°C'ye çıkarabilir (53). Görüşlerden biri fungal hücre elamanları üzerine direk yıkıcı etki göstererek etki ettiği yönündedir. Nd:YAG lazerin yaydığı 1064 nm radyasyon mantar hücre duvarındaki özellikle koyu pigmentler tarafından emilerek fototermal etkiyle hücreye zarar verir (54). *Trichophyton* türleri ile yapılan in vitro çalışmada 532 nm dalga boyu için ksantomegninin (*T. rubrum* tarafından üretilen kırmızı bir pigment), 1064 nm dalga boyu için hücre duvarındaki melaninin kromofor rolü görerek termal hasara sebep olduğu ileri sürülmüştür (55). Sıcaklık 43-51°C'lere çıktığında fungal hücre proteinleri denatüre olur ve ısı şok proteinlerinin üretimi başlar. Tekrarlayan sıcaklık artışlarında mantar önce çoğalmayı ve büyümeyi durdurur; maruziyetin devam etmesiyle apoptoza uğrar (56). Ayrıca lazer ışını hücrelerdeki su tarafından selektif olarak emilmenin yanında nonselektif olarak kütleli

ısınmaya da sebep olur. Su molekülleri dermatofitlerde olduğu kadar kollajenin içinde de vardır. Bu yüzden hifleri selektif olarak hedef almak zordur. Kütlesel ısınma etkisiyle dermatofitleri öldürmek için sıcaklığı 55°C'de 5 dakika tutmak gerekmektedir. Ancak 45°C'nin üzerinde kollajen hasar görür ve 50°C'de deri nekrozu meydana gelebilir. Bu yüzden dermatofitleri öldürecek kadar kütlesel ısınma yaratılırsa çevre doku da hasar görecektir (57). Eğer eşik sıcaklık 57°C'yi geçmeden her alandaki lazer maruziyet süresi 10 saniyenin altında tutulursa, çevre dokuda protein denaturasyonu ve kollajen koagulasyonu ile sonuçlanabilen termal hasarın geri dönüşlü olacağı bildirilmiştir (53). Alternatif olarak kütlesel ısınmanın alandaki kan dolaşımını artırarak konağın yanıtını artırdığı ileri sürülmüştür (57). Bir çalışmada Nd:YAG lazer uygulanan tırnaklardaki keratinin kimyasal yapısındaki değişiklikler Raman spektroskopisi kullanılarak araştırılmıştır. Tırnak keratinindeki disülfid bandının sayısının ve yoğunluğunun azaldığı, amid I bandının değişiklikler gösterdiği ve normal tırnakta baskın olan alfa helikal yapının beta tabaka ile yer değiştirdiği tespit edilmiştir. Bu değişikliklerle lazer ışığının etki mekanizmalarından birinin, keratinin kimyasal yapısını denatüre ederek mantarın beslenmesi için gerekli olan keratolizi engellemek olduğu öne sürülmüştür (58).

**Tablo 6:** Onikomikoz tedavisinde kullanılan Nd:YAG lazerler

Sistem	Tip/ dalgaboyu (nm)	Enerji yoğunluğu (J/cm <sup>2</sup> )	Atım süresi	Spot çapı
GenesisPlus™, Cutera	kısa atımlı Nd:YAG 1064 nm	5-40	0,1-1 ms	1-1,5
Fotona XP™ Line, Fotona	kısa atımlı Nd:YAG 1064 nm	maks. 3,5	0,1-1 ms	1-1,5
Joule ClearSense™, Sciton	Nd:YAG 1064 nm	25,5	0,1-200 ms	1-1,5
VARIA™, CoolTouch	kısa atımlı Nd:YAG 1064 nm	-	0,6 ms	-
Q-Clear™, Light Age	Q-anahtarlı Nd:YAG 1064 nm	max. 0,6	3-10 ns	2,5
LightPod® Neo™*, Aerolase	kısa atımlı Nd:YAG 1064 nm	223	0,65 ms	2
PinPointe™ Footlaser™ Nuvolase	kısa atımlı Nd:YAG 1064 nm	25,5	0,1 ms	1-1,5
CT3 Plus™*, CoolTouch	kısa atımlı Nd:YAG 1320 nm	-	0,45 ms	2-10
Dualis SP™*, Fotona	uzun atımlı Nd:YAG 1064 nm	35-40	35 ms	4
Cynergy™*, Cynosure®	Nd:YAG 1064 nm	maks. 600	0,3-300 ms	1,5-15

\*FDA onayları yok; TM: ticari marka.



## 3. MATERYAL VE METOD

### 3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışma protokolü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 14/11/2017-427473 belge numarası ile kabul edildi. Ekim 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine tırnak bozukluğu şikâyeti ile başvuran, klinik olarak onikomikoz tanısı konulup mikrobiyolojik olarak tanısı teyit edilen (direk mantar bakısı ve kültürü ile) hastalar çalışmaya davet edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden, "çalışmaya alınma" ve "çalışma dışı bırakılma" kriterlerine uyan 40 tane onikomikozlu hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar randomize olarak 2 eşit gruba ayrıldı. Hastaların tırnak lezyonları tedavi öncesinde fotoğraflanarak belgelendi. 20 hastaya lazer tedavisi, 20 hastaya oral terbinafin tedavisi başlandı. Yapılan çalışmanın amacı, yöntemin yan etkileri hakkında tüm hastalara bilgi verilerek tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı onamları alındı.

#### 3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1-  $\geq 18$  yaş
- 2- Direk bakı ve kültür ile doğrulanmış tırnak mantarı tanısı almak

#### 3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- 1- 18 yaş altı hasta grubu
- 2- Gebeliği bulunan ya da gebelik planlayan ya da emziren hasta grubu
- 3- Mikrobiyolojik olarak onikomikoz tanısı doğrulanamayanlar
- 4- Oral terbinafin kullanımı açısından riskli ya da kontrendikasyonu bulunan hastalar
- 5- Transaminaz yüksekliği olan hastalar (terbinafin grubu için)
- 6- Son altı ayda onikomikoz için topikal ya da oral antifungal tedavi almış olan hastalar
- 7- Psoriasis vulgaris, liken planus, egzama gibi tırnakları da tutabilecek dermatolojik ek hastalığı olan hastalar

**Çalışma protokolü:** İlk başvuruda hastaların tutulum olan tüm tırnaklarının OSI (Onikomikoz şiddet indeksi) skorları hesaplandı ve fotoğrafları alındı. Hazırladığımız standart form, hastaların kimlik bilgileri, yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tırnakta saptanan bulgular, onikomikoza eşlik eden diğer dermatolojik bulgular, onikomikozun klinik tipi, kültürde

üreyen mikroorganizma, daha önce onikomikoz için alınan tedaviler, onikomikoz için risk faktörleri, eşlik eden diğer dermatolojik hastalıklar, eşlik eden komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar sorularak dolduruldu. Tutulmuş olan tırnak sayısı ve ait oldukları ekstremiteler kaydedildi. 40 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi başlamadan önce hastalıklı tırnakların hepsinin OSI skorları hesaplandı. 20 hastanın 76 tane tırnağına 1 hafta ara ile toplam 8 seans 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uygulaması (Fotona SP Dynamis, Slovenia) yapıldı. Lazer parametreleri atım süresi 30 ms, frekans 1-2 Hz, spot çapı 4 mm, enerji akımı 40-45 J/cm<sup>2</sup> olarak ayarlanmıştır. 8. seans sonunda ve tedavi bitiminden 1 ay sonra tekrar OSI skorları hesaplanarak kaydedildi ve tırnakların fotoğrafı alındı. Ayrıca tedavi bitiminden 1 ay sonra hastalardan direk bakı ve kültür testi istendi. Diğer 20 hastaya 3 ay boyunca 250 mg/gün oral terbinafin tedavisi verildi. Terbinafin tedavisi başlanacak olan hastaların tedavi öncesinde ve tedavi bitiminde kan transaminaz değerleri kontrol edildi. Oral terbinafin tedavisi verilen hastalardan 3 tanesi takiplere gelmediği için çalışmaya 17 hasta ile devam edilmiştir. Bu 17 hastanın onikomikoz kliniğine sahip toplam 81 tırnağı değerlendirmeye alınmıştır. Tedavinin 2. ayının sonunda ve tedavi bitiminden 1 ay sonrasında OSI skorları hesaplanarak kaydedildi ve tırnakların fotoğrafı alındı. Ayrıca tedavi bitiminden 1 ay sonra hastalardan direk bakı ve kültür testi istendi. Ayrıca klinik muayeneleri sırasında eş zamanlı tinea pedis saptanan tüm hastalara (21 hasta), tedavileri boyunca günde iki kez %1 naftidin hidroklorür krem kullanıldı.

### **3.2. MİKOLojİK DEĞERLENDİRME**

Mikolojik değerlendirme çalışmadan bağımsız bir ekip tarafından yapıldı. Tüm hastalardan tedavi bitiminden 1 ay sonrasında (lazer uygulanan grup için ilk tedaviye başlanılan tarihten itibaren 3. ay, terbinafin verilen grup için ilk tedaviye başlanılan tarihten itibaren 4. ay), direk bakı ve kültür testi istendi. Bu test için hastanın en şiddetli tutulum olan tırnaklarından biri tercih edildi.

### **3.3. SKORLAMA**

Skorlama için Onikomikoz Şiddet İndeksi (Onychomycosis Severity Index) kullanıldı. Tüm hastaların, tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan sonra 2. aylarında (lazer tedavisinin 8. seansında ve terbinafin tedavisinin 2. ayı bitiminde) ve tedavi kesildikten 1 ay sonrasında (lazer uygulanan grup için ilk tedaviye başlanılan tarihten itibaren 3. ay, terbinafin verilen grup için ilk tedaviye başlanılan tarihten itibaren 4. ay) OSI skorları hesaplanarak

kaydedildi. Bu skorldama sistemine göre skor 1-5 arasında ise hafif onikomikoz, 6-15 arasında orta Şiddetli onikomikoz ve 16-35 arasında ise Şiddetli onikomikoz olarak sınıflandırıldı.

### **3.4. FOTOĞRAFLAMA**

Tüm hastalar, tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan sonra 2. aylarında (lazer tedavisinin 8. seansında ve terbinafin tedavisinin 2. ayı bitiminde) ve tedavi kesildikten 1 ay sonrasında (lazer uygulanan grup için ilk tedaviye başlanılan tarihten itibaren 3. ay, terbinafin verilen grup için ilk tedaviye başlanılan tarihten itibaren 4. ay) fotoğrafları çekilerek kayıt altına alınmıştır.

### **3.5. LAZER UYGULAMASI**

Lazer kaynağı olarak 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Fotona SP Dynamis, Slovenia) kullanılmıştır. Lazer parametreleri atım süresi 30 ms, frekans 1-2 Hz, spot çapı 4 mm, enerji akımı 40-45 J/cm<sup>2</sup> olarak ayarlanmıştır. Enerji akımı olarak 45 J/cm<sup>2</sup> ile tedaviye baŐlanmış ve hastalar ağrı tariflemeyse bu parametre ile devam edilmiştir. Ancak işlem sırasında ağrı tarif eden hastalar için enerji akımı 40 J/cm<sup>2</sup>'ye düŐürülerek seanslar tamamlanmıştır. Aynı Şekilde frekans olarak 2 Hz ile uygulamaya baŐlanmış, ağrıdan dolayı bu hızı tolere edemeyen hastalar için hız düŐürülerek 1 Hz ile seanslar tamamlanmıştır. Lazer uygulaması öncesi işlem yapılacak tüm tırnaklar %70 alkol ile temizlenip, kuruması beklenmiŐtir. Sonrasında lunula, proksimal ve lateral tırnak kıvrımları da dâhil olmak üzere bütün tırnak plağı, horizontal ve vertikal düzlemde taranacak Şekilde uygulama yapılmıştır. Her tırnağa 2 dk ara ile 2 geçiş yapılmıştır. IŐlem sırasında eş zamanlı soğutucu (Cryo 6, Zimmer Medizinsysteme) kullanılmıştır.

### **3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmada yer alan tüm deđiŐkenlere ait tanımlayıcı istatistik değerlendirmeler ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak yapıldı. Çalışmada tekrarlı ölçümlerin gruplara göre karŐılaŐtırılmasında Friedman analizi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karŐılaŐtırılmasında Mann Whitney U testi, bağımlı grupların karŐılaŐtırılmasında Mc neman testi, kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Science 21. sürüm (SPSS-21) programı ile yapılmıştır. İstatistiksel kararlarda p <0,05 seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 40 hasta alınmıştır. Hastalar randomize olarak iki tedavi grubuna ayrılmıştır. 20 hastaya lazer tedavisi uygulanırken (L grubu), 20 hastaya oral terbinafin tedavisi (T grubu) başlanmıştır. Ancak oral terbinafin tedavisi alan gruptaki üç hasta takiplerine gelmemiştir. 4 ayın sonunda çalışmayı L grubundan 20, T grubundan 17 olmak üzere toplam 37 hasta tamamlamıştır. Lazer uygulanan 20 hastanın 76 tırnağı ve oral terbinafin tedavisi verilen 17 hastanın 81 tırnağı olmak üzere toplamda 157 tırnak değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmayı tamamlayan hastalardan 18'i kadın (%48,64) 19'u erkektir (%51,35). Yaşları 26 ile 75 arasında değişmekte, yaş ortalamaları 46,54'dür. Hastalık süresi 2 ay ile 240 ay arasında değişmekte, hastalık süresi ortalama 58,91 aydır. 27 hastanın (%72,9) onikomikoz dışı ek hastalığı bulunmaktadır ve 20 hasta (%54) ek hastalıkları için eş zamanlı oral tedavi almaktadır (ayrıntılı bilgi Tablo 7). Lazer tedavisi uygulanan hastalardan 14'ünde (%70) sadece ayak tırnaklarında, 3'ünde (%15) sadece el tırnaklarında, 3'ünde (%15) hem el hem de ayak tırnaklarında onikomikozu mevcuttur. Oral terbinafin tedavisi alan hastalardan 15'inde (%88,2) sadece ayak tırnaklarında, 2'sinde (%11,8) hem el hem de ayak tırnaklarında onikomikozu mevcuttur. Tedavi uygulanan 157 tırnak içinde 138 tanesi (%87,8) ayak tırnağı, 19 tanesi (%12,1) el tırnağıdır. Her iki tedavi grubu arasında cinsiyet, yaş, hastalık süresi, ek hastalık ve ek ilaç kullanımı, tutulan ekstremiteler ve tutulan tırnak sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7:** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Tedavi grubu	Hastalık süresi (ay)	Öncesinde alınan tedavi	Onikomikoz için risk faktörleri	Eşlik eden tinea pedis	Evde onikomikoz varlığı	Ek hastalık	Eş zamanlı Kullanılan ilaçlar
1	57	erkek	lazer	72	yok	tinea pedis	var	yok	yok	yok
2	41	kadın	lazer	60	yok	yok	yok	yok	hipotroidi, demir eksikliği	demir preparatı, levotiroksin
3	49	kadın	lazer	48	oral itraspor	yok	yok	yok	yok	yok
4	33	kadın	lazer	12	yok	sık su teması	yok	yok	yok	yok
5	47	erkek	lazer	48	yok	tinea pedis, dm	var	yok	dm, ht, guatr, ritim bozukluğu	metformin, levotiroksin, enalapril + lerkanidipin, asetilsalisilik asit
6	47	kadın	lazer	36	yok	ilaca bağlı immün baskılanma	yok	yok	böbrek nakli	prednizolon, mikofenolat mofetil, takrolimus
7	50	kadın	lazer	36	yok	sık su teması	yok	yok	Hepatit B taşıyıcısı, guatr, glukoz intoleransı, depresyon	sertralin
8	62	erkek	lazer	6	yok	ilaca bağlı immün baskılanma	var	yok	akciğerde nodül	metilprednizolon
9	31	kadın	lazer	36	yok	tinea pedis	var	yok	epilepsi, ht, uyku apne, pcos	lamotrijin, eletriptan, valsartan + hidroklorotiyazid, noretisteron
10	63	erkek	lazer	36	yok	tinea pedis, toprak teması, dm	var	yok	dm,ht, dislipidemi	insülin, irbesartan + hidroklorotiyazid, fenofibrat
11	34	kadın	lazer	2	yok	sık su teması	yok	yok	yok	yok
12	51	erkek	lazer	60	yok	yok	yok	yok	peptik ülser	yok
13	26	erkek	lazer	36	yok	immün-supresyon	var	yok	hıv	elvitegravir + kobisistat + emtrisitabin + tenofovir
14	26	kadın	lazer	60	yok	evde onikomikozlu kişi	yok	var	astım	yok
15	59	erkek	lazer	120	yok	evde onikomikozlu kişi	yok	var	ht, dislipidemi, koroner hastalık	asetilsalisilik asit, metoprolol, atorvastatin, amlodipin
16	58	erkek	lazer	36	yok	tinea pedis	var	yok	ht	doksazosin, valsartan + hidroklorotiyazid
17	53	kadın	lazer	36	yok	tinea pedis	var	yok	ht	ramipril
18	38	kadın	lazer	12	yok	tinea pedis	var	yok	guatr, insülin direnci, romatizmal hastalık	levotiroksin, metformin, NSAİ

**Tablo 7:** Hastaların demografik ve klinik özellikleri (Devamı)

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Tedavi grubu	Hastalık süresi (ay)	Öncesinde alınan tedavi	Onikomikoz için risk faktörleri	Eşlik eden tinea pedis	Evde onikomikoz varlığı	Ek hastalık	Eş zamanlı Kullanılan ilaçlar
19	62	kadın	lazer	48	yok	evde onikomikozlu kişi	yok	var	rozase, geçirilmiş meme ca	yok
20	43	erkek	lazer	60	yok	ayak terlemesi	yok	yok	yok	yok
21	44	kadın	oral terbinafin	12	yok	yok	yok	yok	hbv taşıyıcı	yok
22	40	erkek	oral terbinafin	72	yok	tinea pedis	var	yok	verruka vulgaris	yok
23	75	erkek	oral terbinafin	60	yok	venöz staz	var	yok	ht, staz dermatiti	metoprolol, ramipril, amlodipin
24	63	erkek	oral terbinafin	36	yok	tinea pedis	var	yok	erken dönem mf	pankreatin karışımı, pantoprazol
25	51	kadın	oral terbinafin	48	yok	tinea pedis	var	yok	guatr	levotiroksin
26	54	kadın	oral terbinafin	60	yok	yok	yok	yok	uyku problemi	essitalopram
27	47	erkek	oral terbinafin	240	yok	tinea pedis	var	yok	morfea, romatizmal hastalık	metotreksat, pentoksifilin
28	35	erkek	oral terbinafin	108	yok	tinea pedis ve evde onikomikozlu kişi	var	var	yok	yok
29	55	kadın	oral terbinafin	12	yok	evde onikomikozlu kişi	var	var	guatr, ht, dislipidemi, dm, geçirilmiş meme ca	levotiroksin, metformin, atorvastatin
30	37	erkek	oral terbinafin	120	yok	tinea pedis	var	yok	yok	yok
31	28	kadın	oral terbinafin	12	yok	yok	yok	yok	ritm bozukluğu	propranolol, pregabalın, NSAİ
32	46	kadın	oral terbinafin	48	topikal antifungal	yok	yok	yok	ht	yok
33	45	erkek	oral terbinafin	120	yok	yok	yok	yok	yok	yok
34	61	erkek	oral terbinafin	36	yok	tinea pedis	var	yok	yok	yok
35	29	kadın	oral terbinafin	36	yok	tinea pedis	var	yok	roza	yok
36	56	erkek	oral terbinafin	240	yok	tinea pedis	var	yok	pemfigus vulgaris	metilprednizolon
37	26	erkek	oral terbinafin	60	yok	tinea pedis ve evde onikomikozlu kişi	var	var	yok	yok

L grubundaki 20 hastadan 17'si (%85) DLSO, 3'ü (%15) kandidal onikomikoz kliniğine sahiptir. T grubundaki 17 hastadan 15'i (%88,2) DLSO, 2'si (%11,8) total distrofik tip onikomikoz kliniğine sahiptir. Onikomikoz hastalarının muayenede saptanan klinik bulguları Tablo 8'de özetlenmiştir. L grubunda 9 hastada (%45), T grubunda 12 hastada (%70,6) onikomikoza tinea pedis eşlik etmektedir. L grubunda 3 hasta (%15), T grubunda 3 hasta (%17,6) aynı evde yaşayan tırnak mantarı kliniğine sahip başka bireylerin olduğunu beyan etmişlerdir. Toplam 37 hastanın 35'i (%94,59) onikomikoz için daha önce hiçbir tedavi almamışlardır. L grubundan 1 hasta 2 yıl önce oral itrakonazol tedavisi aldığını, T grubundan 1 hasta 6 ay öncesinde topikal olarak %5 amorolfın içeren cila kullandığını, ancak fayda görmediklerini bildirmişlerdir (Tablo 9). Her iki tedavi grubu arasında hastalığın klinik tipi, tırnak bulguları (tırnakta renk değişikliği, subungual hiperkeratoz, 2 mm'den daha fazla subungual hiperkeratoz, onikolizis, kronik paronişi, dermatofitoma veya fungal melanonişi varlığı), eşlik eden tinea pedis ve evde onikomikozu olan başka bireyin varlığı, öncesinde alınan tedaviler karşılaştırıldığında istatistikî olarak fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8:** Gruplara göre onikomikoz klinik tipi ve muayenede saptanan klinik bulgular

		<b>LAZER GRUBU (n:20)/yüzde (%)</b>	<b>TERBİNAFİN GRUBU (n:17)/yüzde (%)</b>
<b>Onikomikoz klinik tipi</b>	DLSO	17 (%85)	15 (%88,2)
	Kandidal	3 (%15)	0 (%0)
	Total distrofik	0 (%0)	2 (%11,8)
<b>Muayenede saptanan klinik bulgular</b>	Renk değişikliği	20 (%100)	17 (%100)
	Subungual hiperkeratoz	18 (%90)	17 (%100)
	2 mm'den fazla subungual hiperkeratoz	10 (%50)	11 (%64,7)
	Onikolizis	11 (%55)	8 (%47,1)
	Dermatofitoma	6 (%30)	8 (%47,1)
	Fungal melanonişi	2 (%10)	4 (%23,5)
	Tinea pedis	9 (%45)	12 (%70,6)
Kronik paronişi	1 (%5)	0 (%0)	

**Tablo 9:** Hastaların klinik özellikleri

Hasta no	Tedavi grubu	Tutulan ekstremiteler	Onikomikoz klinik tipi	Etkilenen tırnak sayısı	Tedavi öncesi KOH ile direk mikroskopi *	Tedavi öncesi mantar kültürü	Tedavi sonrası KOH ile direk mikroskopi*	Tedavi sonrası mantar kültürü**
1	lazer	bir ayak	DLSO	4	hif	<i>C. parapsilosis</i>	hif	Üreme yok
2	lazer	bir el, bir ayak	DLSO	2	maya	<i>C. albicans</i>	hif	<i>Candida sp</i> ve ddk
3	lazer	iki ayak	DLSO	3	hif	<i>Alternaria</i>	negatif	Üreme yok
4	lazer	iki el	Kandidal	4	maya	<i>Albicans dışı Candida</i>	maya	<i>C. parapsilosis</i>
5	lazer	iki ayak, bir el	DLSO	7	hif	<i>Trichopyton</i>	miks	<i>Albicans dışı Candida</i> ve ddk
6	lazer	bir ayak	DLSO	1	miks	Ddk	hif	<i>T. rubrum</i>
7	lazer	iki el	Kandidal	2	maya	<i>Albicans dışı Candida</i>	hif	<i>C. parapsilosis</i> ve ddk
8	lazer	iki ayak	DLSO	7	hif	<i>C. albicans</i> ve ddk	hif	<i>Trichosporon</i>
9	lazer	bir ayak	DLSO	2	hif	<i>Trichopyton</i>	hif	Üreme yok
10	lazer	iki ayak, bir el	DLSO	5	maya	<i>C. parapsilosis</i>	hif	Üreme yok
11	lazer	bir el	Kandidal	1	maya	<i>C. albicans</i> ve <i>C. parapsilosis</i>	maya	<i>C. albicans</i>
12	lazer	iki ayak	DLSO	6	hif	Ddk	negatif	Üreme yok
13	lazer	bir ayak	DLSO	4	hif	Ddk	hif	Üreme yok
14	lazer	iki ayak	DLSO	8	hif	Ddk	negatif	<i>C. albicans</i>
15	lazer	iki ayak	DLSO	5	hif	<i>Albicans dışı Candida</i> ve <i>Phoma</i>	hif	<i>C. parapsilosis</i>
16	lazer	iki ayak	DLSO	5	miks	<i>Trichopyton</i> ve <i>Trichosporon mucoides</i>	miks	Üreme yok
17	lazer	iki ayak	DLSO	4	hif	<i>Fusarium</i>	hif	<i>Albicans dışı Candida</i>
18	lazer	iki ayak	DLSO	3	hif	<i>Alternaria</i>	negatif	<i>Trichosporon</i> ve ddk
19	lazer	bir ayak	DLSO	1	hif	<i>Aspergillus</i>	hif	<i>Aspergillus</i>
20	lazer	bir ayak	DLSO	2	miks	<i>Rhodotorula</i>	negatif	<i>C. famata</i> ve <i>T. rubrum</i>
21	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	2	hif	<i>Aspergillus terreus</i>	negatif	<i>Aspergillus sp</i>
22	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	5	hif	<i>Trichosporon</i>	negatif	Üreme yok
23	Oral terbinafin	iki ayak	Total distrofik	8	hif	<i>Fusarium</i>	hif	Üreme yok
24	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	7	hif	Ddk	hif	Üreme yok
25	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	3	hif	<i>Aspergillus</i>	negatif	Üreme yok
26	oral terbinafin	bir ayak	DLSO	3	miks	<i>Trichosporon</i>	miks	<i>Trichosporon</i>



**Tablo 9:** Hastaların klinik özellikleri (Devamı)

Hasta no	Tedavi grubu	Tutulan ekstremiteler	Onikomikoz klinik tipi	Etkilenen tırnak sayısı	Tedavi öncesi KOH ile direk mikroskopi *	Tedavi öncesi mantar kültürü	Tedavi sonrası KOH ile direk mikroskopi*	Tedavi sonrası mantar kültürü**
27	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	7	hif	<i>Aspergillus</i>	negatif	Üreme yok
28	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	8	miks	<i>Trichosporon</i>	negatif	Üreme yok
29	oral terbinafin	bir ayak	DLSO	3	hif	Albicans dışı <i>Candida</i>	hif	<i>C. parapsilosis</i> ve ddk
30	Oral terbinafin	iki ayak, bir el	DLSO	6	hif	Ddk	hif	<i>C. parapsilosis</i> ve ddk
31	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	5	hif	<i>C. parapsilosis</i> ve ddk	hif	Üreme yok
32	oral terbinafin	iki ayak	Total distrofik	2	hif	Ddk	negatif	Ddk
33	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	2	maya	<i>Candida kefyr</i>	maya	<i>C. parapsilosis</i>
34	oral terbinafin	iki ayak, bir el	DLSO	3	hif	<i>Trichophyton</i>	hif	üreme yok
35	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	2	hif	<i>Trichophyton</i>	hif	<i>Candida crusei</i> ve ddk
36	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	7	hif	<i>E. floccosum</i>	hif	<i>Fusarium</i>
37	oral terbinafin	iki ayak	DLSO	8	hif	<i>T. rubrum</i>	negatif	Üreme yok

\*KOH ile mikroskopide miks “hem hif ve hem maya görüldü” anlamına gelmektedir.

\*\*Kültürde miks infeksiyon=dermatofit ve maya mantarının beraber üremesi anlamına gelmektedir. Hif veya mayanın yanında ddk üremesi durumunda etken ddk kabul edilmemiştir.

Ddk: dermatofit dışı küf, DLSO: distal lateral subungual onikomikoz

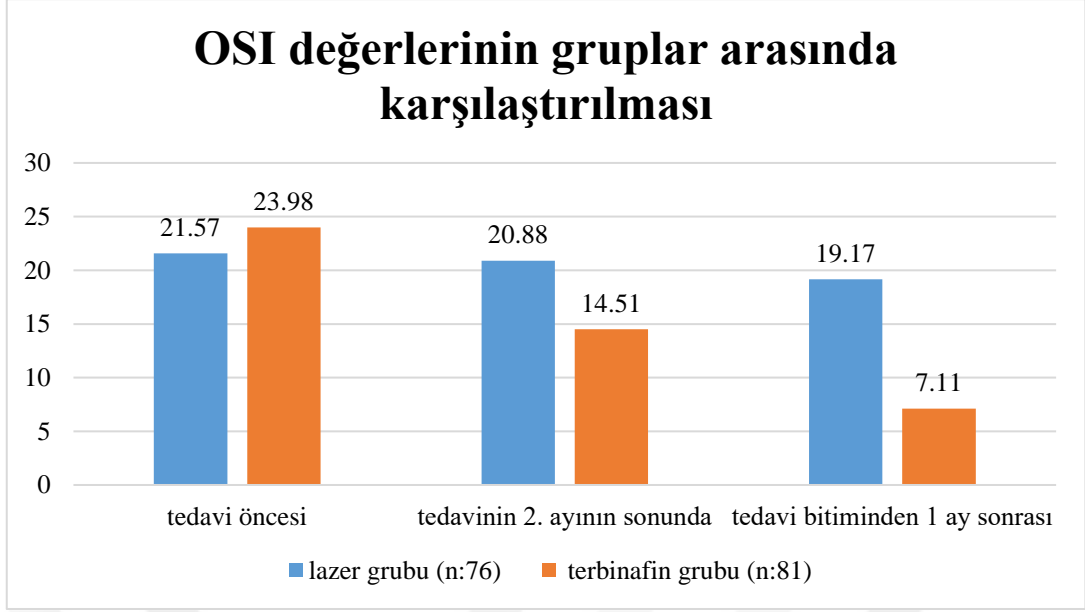
Tedavi öncesi her iki grubun OSI skorları ve OSI skoruna göre elde edilen hastalık şiddetleri karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesinde L grubundaki toplam 76 tırnağın OSI ortalaması 21,57, T grubundaki toplam 81 tırnağın OSI ortalaması 23,98’dir ve aralarında farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hastalık şiddeti olarak da tedavi öncesinde gruplar arasında fark yoktur ( $p>0,05$ ). Tedavinin 2. ayının sonunda OSI skoru ortalaması L grubu için 20,88, T grubu için 14,51 olarak saptanmıştır. T grubundaki OSI skorundaki azalma, L grubuna göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tedavi bitiminden 1 ay sonra bakılan OSI skoru ortalaması L grubu için 19,17, T grubu için 7,11 olarak saptanmıştır. T grubundaki OSI skorundaki azalma, L grubuna göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak lazer tedavisi ile OSI skorlarında iyileşme olmakla beraber, bu iyileşme oral terbinafin tedavisine göre daha düşüktür (Tablo 10, Tablo 11, Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3).

**Tablo 10:** OSI değerlerinin gruplar arasında karşılaştırması

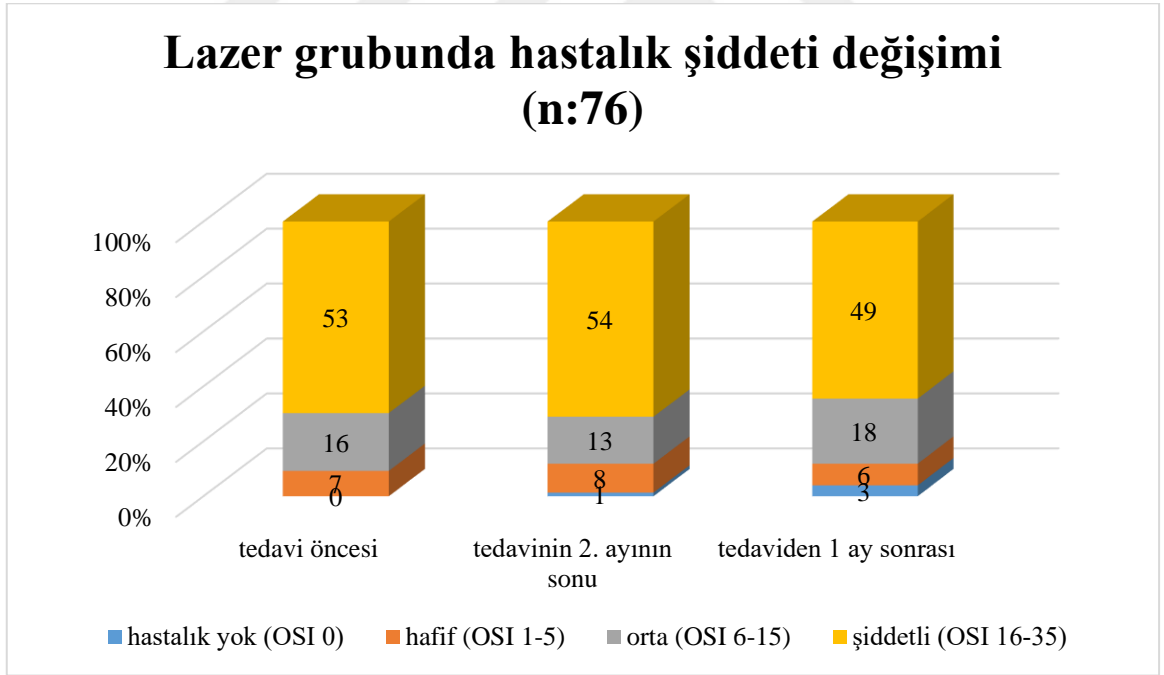
		<b>LAZER GRUBU ( 76 turnak)</b>	<b>TERBİNAFİN GRUBU (81 turnak)</b>
<b>Tedavi öncesi OSI</b>	Minimum	1	2
	Maksimum	35	35
	Ortalama	21,57	23,98
<b>Tedavinin 2. ayının sonunda OSI</b>	Minimum	0	0
	Maksimum	35	35
	Ortalama	20,88	14,51
<b>Tedavi bitiminden 1 ay sonra OSI</b>	Minimum	0	0
	Maksimum	35	26
	Ortalama	19,17	7,11

**Tablo 11:** Gruplar arasında onikomikoz hastalık şiddetinin karşılaştırılması

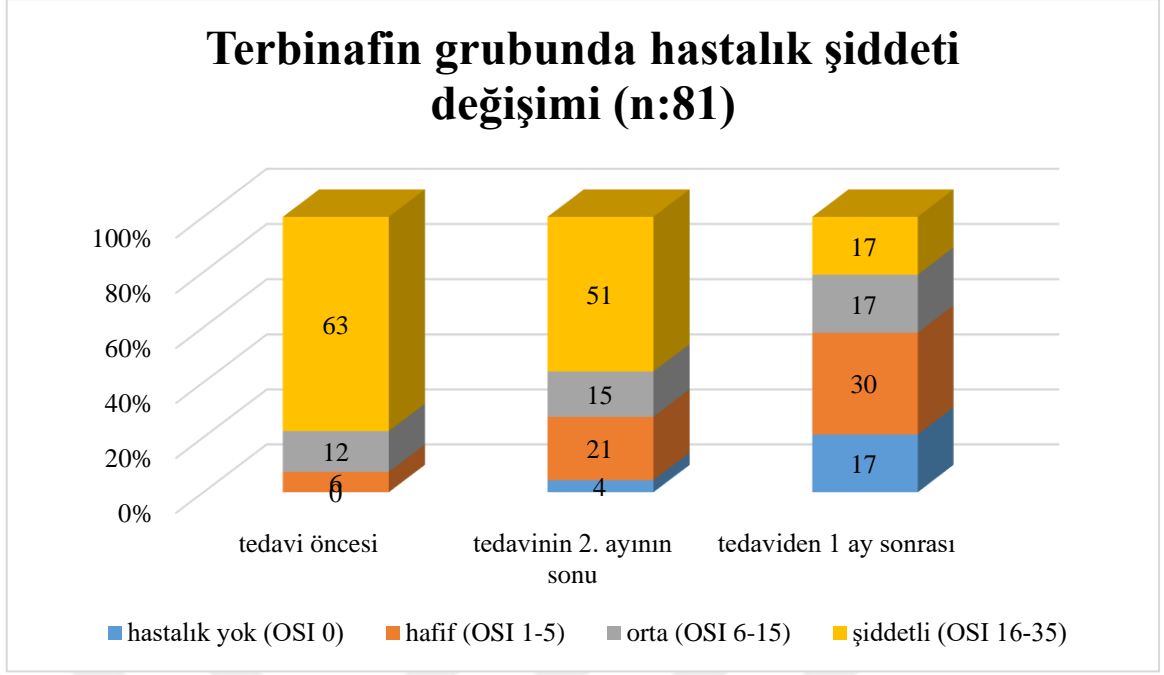
<b>Hastalık şiddeti</b>		<b>LAZER GRUBU (n:76)/yüzde (%)</b>	<b>TERBİNAFİN GRUBU (n:81)/yüzde (%)</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	Hafif	7 (%9,2)	6 (%7,4)
	Orta	16 (%21,1)	12 (%14,8)
	Şiddetli	53 (%69,7)	63 (%77,8)
<b>Tedavinin 2. ayının sonu</b>	Hastalık yok	1 (%1,3)	4 (%4,9)
	Hafif	8 (%10,5)	21 (%25,9)
	Orta	13 (%17,1)	15 (%18,5)
	Şiddetli	54 (%71,1)	51 (%50,6)
<b>Tedavi bitiminden 1 ay sonra</b>	Hastalık yok	3 (%3,9)	17 (%21)
	Hafif	6 (%7,9)	30 (%37)
	Orta	18 (%23,7)	17 (%21)
	Şiddetli	49 (%64,5)	17 (%21)



**Şekil 1:** OSI değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

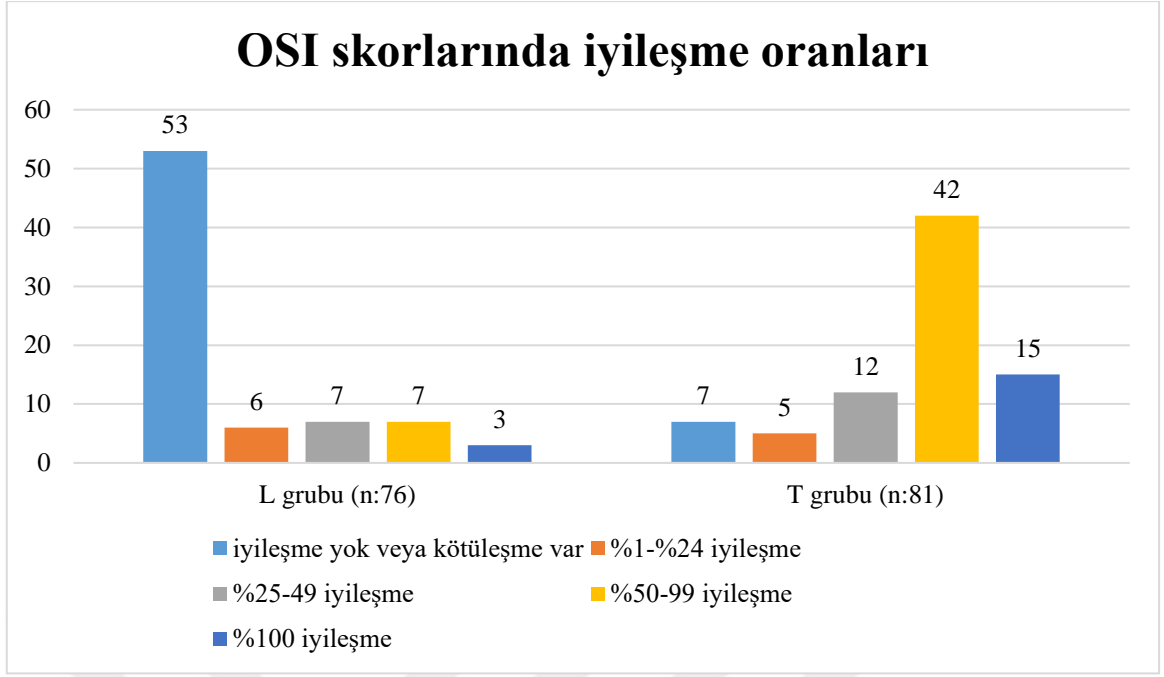


**Şekil 2:** Lazer grubunda hastalık şiddeti değişimi



**Şekil 3:** Terbinafin grubunda hastalık şiddeti değişimi

Tedavi sonrası 1. ayda L grubundaki 76 tırnağın OSI skorları değerlendirildiğinde, tedavi öncesi OSI skorlarına kıyasla 53 tırnakta (%69,7) skorun değişmediği veya arttığı, 6 tırnakta (%7,9) OSI skorunda %1-24 arasında azalma olduğu, 7 tırnakta (%9,2) %25-49 arasında azalma olduğu, 7 tırnakta (%9,2) %50-99 arasında azalma olduğu ve 3 tırnakta (%3,9) %100 iyileşme olduğu saptanmıştır. T grubundaki 81 tırnağın OSI skorlarına bakıldığında ise 7 tırnakta (%8,6) skorun değişmediği veya arttığı, 5 tırnakta (%6,2) OSI skorunda %1-24 arasında azalma olduğu, 12 tırnakta (%14,8) %25-49 arasında azalma olduğu, 42 tırnakta (%51,9) %50-99 arasında azalma olduğu ve 15 tırnakta (%18,5) %100 iyileşme olduğu saptanmıştır. Oral terbinafin tedavisi alan hastaların tırnaklarında iyileşme oranları daha yüksektir ve bu fark ileri derecede anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Şekil 4).



**Şekil 4:** OSI skorlarında iyileşme oranları

Tedavi öncesinde istenilen KOH ile direk mikroskopi testinde, L grubundaki 20 hastanın 12'sinde (%60) hif, 5'inde (%25) maya ve 3 hastada (%15) hem hif hem maya elemanlarının birlikte (miks) görüldüğü raporlanmıştır. T grubundaki 17 hastanın 14'ünde (%82,4) hif, 1'inde (%5,9) maya ve 2'sinde (%11,8) hem hif hem maya elemanlarının birlikte görüldüğü raporlanmıştır. Tedavi öncesinde istenilen mantar kültür sonuçlarında L grubundaki 20 hastanın 2'sinde (%10) dermatofit, 8'inde (%40) dermatofit dışı küf, 9'unda (%45) maya ve 1'inde (%5) hem dermatofit hem maya ürediği bildirilmiştir. T grubundaki 17 hastanın 4'ünde (%23,5) dermatofit, 7'sinde (%41,2) dermatofit dışı küf, 6'sında (%35,3) maya ürediği bildirilmiştir. Her iki tedavi grubu arasında, tedavi öncesinde değerlendirilen KOH ile direk mikroskopi ve kültür sonuçları açısından istatistiki olarak fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası mikolojik sonuçlarının karşılaştırması

		<b>LAZER GRUBU</b> (n:20)/yüzde (%)	<b>TERBİNAFİN GRUBU</b> (n:17)/yüzde (%)
<b>Tedavi öncesi KOH</b>	Hif	12 (%60)	14 (%82,4)
	Maya	5 (%25)	1 (%5,9)
	Miks	3 (%15)	2 (%11,8)
<b>Tedavi öncesi kültür</b>	Dermatofit	2 (%10)	4 (%23,5)
	Dermatofit dışı küf	8 (%40)	7 (%41,2)
	Maya	9 (%45)	6 (%35,3)
	Miks	1 (%5)	0 (%0)
<b>Tedavi sonrası KOH</b>	Hif	11 (%55)	8 (%47,1)
	Maya	2 (%10)	1 (%5,9)
	Miks	2 (%10)	1 (%5,9)
	Negatif	5 (%25)	7 (%41,2)
<b>Tedavi sonrası kültür</b>	Dermatofit	1 (%5)	0 (%0)
	Dermatofit dışı küf	1 (%5)	3 (%17,6)
	Maya	10 (%50)	5 (%29,4)
	Miks	1 (%5)	0 (%0)
	Negatif	7 (%35)	9 (%52,9)

Tedavi öncesi hastaların KOH ile direk mikroskopisi sonuçlarına göre (hif, maya, miks), tedavi yanıtında farklılık olup olmadığı incelendiğinde T grubu için böyle bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Ancak L grubunda KOH sonucu hif olarak raporlanan hastaların OSI skorlarındaki iyileşmeleri, KOH sonucu maya veya miks olarak raporlanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 13). Tedavi yanıtındaki farklılık için her hastanın tedavi bitiminden 1 ay sonraki ve tedavi öncesi ortalama OSI skorları karşılaştırılmıştır.

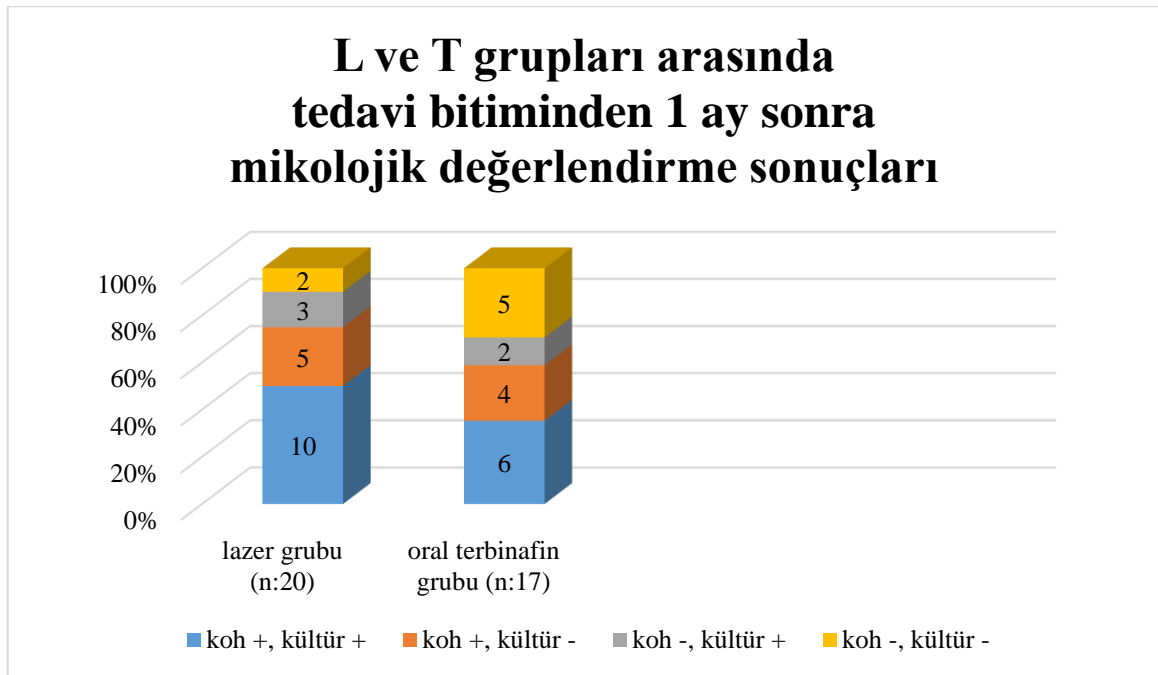
Tedavi öncesi hastaların kültür sonuçlarına göre (küf, ddk, maya, miks infeksiyon), tedavi yanıtında farklılık olup olmadığı incelendiğinde her iki grup için de böyle bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13:** Lazer grubunun tedavi öncesi KOH ile direk mikroskopi sonuçları arasında OSI ortalamalarının karşılaştırılması

Lazer grubu (n:20)	OSI ortalamaları			
		Minimum	Maksimum	Ortalama
Hif (n:12)	Tedavi öncesi OSI ortalaması	15,33	35	24,22
	Tedavinin 2. ayının sonunda OSI ortalaması	13,57	35	23,57
	Tedavi bitiminden 1 ay sonra OSI ortalaması	7	30	20,20
Maya (n:5)	Tedavi öncesi OSI ortalaması	1,50	17	10,13
	Tedavinin 2. ayının sonunda OSI ortalaması	2,50	17	9,78
	Tedavi bitiminden 1 ay sonra OSI ortalaması	2,50	17	11,37
Miks (n:3)	Tedavi öncesi OSI ortalaması	17	35	28,66
	Tedavinin 2. ayının sonunda OSI ortalaması	20,50	35	29,83
	Tedavi bitiminden 1 ay sonra OSI ortalaması	17	35	28,33

Tedavi bitiminden 1 ay sonra istenilen KOH ile direk mikroskopi testinde, L grubundaki 20 hastanın 11'inde (%55) hif, 2'sinde (%10) maya, 2 hastada (%10) hem hif hem maya elemanlarının birlikte görüldüğü (miks) raporlanmış ve 5 hastada (%25) KOH testi negatif gelmiştir. T grubundaki 17 hastanın 8'inde (%47,1) hif, 1'inde (%5,9) maya ve 1'inde (%5,9) hem hif hem maya elemanlarının birlikte görüldüğü (miks) raporlanmış ve 7 hastada (%41,2) KOH testi negatif gelmiştir. Tedavi bitiminden 1 ay sonra istenilen mantar kültür sonuçlarında L grubundaki 20 hastanın 1'inde (%5) dermatofit, 1'inde (%5) dermatofit dışı küf, 10'unda (%50) maya ve 1'inde (%5) hem dermatofit hem maya ürettiği (miks) bildirilmiş ve 7 hastada (%35) üreme olmamıştır. T grubundaki 17 hastanın 3'ünde (%17,6) dermatofit dışı küf, 5'inde (%29,4) maya ürettiği ve 9 hastada (%52,9) üreme olmadığı bildirilmiştir (Tablo 12). Her iki tedavi grubu arasında, tedavi bitiminden 1 ay sonra değerlendirilen KOH ile direk mikroskopi ve kültür sonuçları açısından istatistiki olarak fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 5).

Mikolojik kür, KOH ile direk mikroskopi testi ve mantar kültürünün ikisinin aynı anda negatif olması anlamına gelmektedir. Mikolojik kür elde edilen hasta sayısı L grubunda 2 (%10), T grubunda 5 (%29,4) olarak saptanmıştır, ancak istatistiki olarak bu fark anlamlı değildir ( $p>0,05$ ) (Şekil 4). Yani onikomikoz tedavisinde oral terbinafin, klinik iyileşme açısından lazer tedavisine üstün bulunmakla beraber, mikolojik iyileşme açısından iki grup arasında fark saptanamamıştır.



**Şekil 5:** L ve T grupları arasında tedavi bitiminden 1 ay sonra mikolojik değerlendirme sonuçları



L grubunda mikolojik kür elde edilen hastalar 3 ve 12 nolu hastalardır:

- 3 nolu hastanın başlangıçta tutulum olan üç tırnağı arasında sadece bir tanesi klinik olarak %100 iyileşmiştir (OSI skoru tedavi öncesi 9, tedaviden 1 ay sonra 0). Üç tırnağının OSI ortalamaları tedavi öncesi 15,33 iken, tedaviden 1 ay sonrasında 7 olarak değerlendirilmiştir.

- 12 nolu hastanın direk mikroskopi ve mantar kültür sonucu negatif gelmesine rağmen, tutulum olan 6 tane tırnağının hiçbirinde klinik iyileşme olmamıştır. Bu hastanın altı tırnağının OSI ortalaması tedavi öncesi 24,66 iken, tedaviden 1 ay sonrasında 24,16 olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen mikolojik negatifliğin, klinik karşılığı olmadığı için anlamlı kabul edilmemiştir.

T grubunda mikolojik kür elde edilen hastalar 22, 25, 27, 28 ve 37 nolu hastalardır:

- Tedavi bitiminden 1 ay sonra yapılan klinik değerlendirmede 22 nolu hastanın tutulum olan beş tırnağında da anlamlı iyileşme görülmüştür. Beş tırnağının OSI ortalaması tedavi öncesi 20,2 iken, tedaviden 1 ay sonrasında 2,2 olarak değerlendirilmiştir. Aynı hasta tedavi bitiminden 6 ay sonra tekrar değerlendirildiğinde beş tırnağında da %100 iyileşme görülmüştür (OSI 0).

- 25 nolu hastanın klinik değerlendirmesinde, tutulum olan üç tırnağında da anlamlı iyileşme görülmüştür. Üç tırnağının OSI ortalaması tedavi öncesi 15,33 iken, tedaviden 1 ay sonrasında 5,33 olarak değerlendirilmiştir. Aynı hasta tedavi bitiminden 6 ay sonra tekrar değerlendirildiğinde beş tırnağında da %100'e yakın iyileşme görülmüştür (OSI ortalaması 1).

- 27 nolu hastanın klinik değerlendirmesinde, tutulum olan yedi tane tırnağında da anlamlı iyileşme görülmüştür. Yedi tırnağın OSI ortalaması tedavi öncesi 31,42 iken, tedaviden 1 ay sonrasında 14,28 olarak değerlendirilmiştir. Aynı hasta tedavi bitiminden 6 ay sonra tekrar değerlendirildiğinde beş tırnağında %100 iyileşme, geri kalan iki tırnağında da anlamlı iyileşmenin devam ettiği görülmüştür (tedaviden 6 ay sonra tüm tırnaklarının OSI ortalaması 1,85).

- 28 nolu hastanın klinik değerlendirmesinde tutulum olan sekiz tırnağında da anlamlı iyileşme görülmüştür. Sekiz tırnağının OSI ortalaması tedavi öncesi 31,25 iken, tedaviden 1 ay sonrasında 3,25 olarak değerlendirilmiştir. Bunların içindeki altı tırnağında %100'e yakın iyileşme olmuştur (bu altı tırnağının tedavi sonrası ortalama OSI skoru 1'dir).

• 37 nolu hastanın klinik değerlendirmesinde tutulum olan sekiz tırnağından yedisinde %100 iyileşme (OSI 0), bir tırnağında %100'e yakın iyileşme (OSI 1) görülmüştür. Sekiz tırnağının OSI ortalaması tedavi öncesi 31,25 iken, tedaviden 1 ay sonrasında 0,12 olarak değerlendirilmiştir.

Yani hem klinik iyileşme hem de mikolojik kür saptanan hasta sayısı L grubunda 1 (%5), T grubunda 5 (%29,4) olarak tespit edilmiştir, ancak istatistik olarak bu fark anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

Terbinafin tedavisi verilen hastalardan tedavi öncesi ve tedavi bitiminde kan transaminaz seviyeleri kontrol edilmiştir. Tüm hastalarda değerler referans aralıkları içinde kalmıştır. Terbinafin tedavisi alan hastalardan birinde (32 nolu hasta) tedavi sırasında yüzde eritem ve kaşıntı olmuş, topikal steroid tedavisi ile gerilemiştir. Lazer tedavisi uygulanan tüm hastalar işlem sırasında hafif-orta şiddette ağrı duyduklarını ve ısı hissettiklerini belirtmişlerdir. Bu rahatsızlık hisleri soğutucu yardımıyla hafiflemiştir. İşlerinden sadece bir hastada (4 nolu hasta, el tırnağı), ağrıdan dolayı doz düşülerek  $40 \text{ J/cm}^2$  ile tedavi tamamlanmıştır.



**Resim 2:** 11 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 3:** 12 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 4:** 13 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 5:** 14 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 6:** 14 nolu hasta, lazer grubu, tedavi bitiminden 2 ay sonrası



**Resim 7:** 15 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 8:** 15 nolu hasta, lazer grubu, tedavi bitiminden 2 ay sonrası

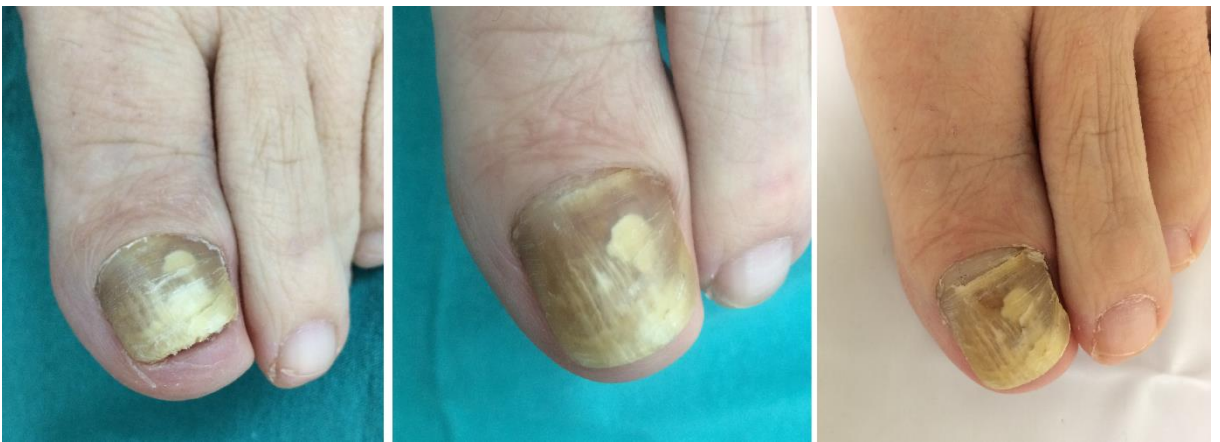




**Resim 9:** 18 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 10:** 18 nolu hasta, lazer grubu, tedavi bitiminden 3 ay sonrası



**Resim 11:** 19 nolu hasta, lazer grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 12:** 22 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 13:** 22 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 6 ay sonrası



**Resim 14:** 25 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası





**Resim 15:** 27 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 16:** 28 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası



**Resim 17:** 37 nolu hasta, oral terbinafin grubu, tedavi öncesi, 2. ay sonu ve tedavi bitiminden 1 ay sonrası

## 5.TARTIŞMA

Onikomikoz, dermatofitlerin, mayaların ve dermatofit dışı küflerin etken olabildiği, oldukça sık görülen, kronik, inatçı bir tırnak hastalığıdır. Kozmetik problem oluşturmasının yanında tırnak şeklini ve yapısını bozarak hastaların yaşam kalitesini düşürür. Deri infeksiyonları için kolaylaştırıcı rol oynar. Hastalıklı tırnak etken olan mikroorganizma için bir rezervuar görevi görerek hem aynı hastanın diğer tırnaklarını ve derisini infekte edebilir, hem de hastalığın diğer insanlara bulaşmasına sebep olur. Bu nedenlerle tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide düşük başarı oranları, uzun tedavi süreleri, sistemik ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri, rekürrensın sık görülmesi gibi olumsuzluklar, yeni tedavi arayışlarını da beraberinde getirmiştir (1, 3, 4).

Literatürde onikomikoz tedavisinde Nd:YAG kullanımı ile ilgili çok sayıda in vitro ve klinik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar arasında lazerin etkinliğiyle ilgili görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Tedavi prosedürlerindeki ve sonuçların raporlanmasındaki farklılıklar nedeniyle, çalışmaları birbiriyle karşılaştırmak zordur.

Nd:YAG lazerler diş hekimliğinde intraoral tedavilerde ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmaktadır. Nd:YAG lazerin operasyon sırasında ve sonrasında hemostazı sağlaması, cerrahi zamanını kısaltması, dokulara mekanik travmayı azaltması, postoperatif ağrıyı, ödemi ve skatrısı azaltması yanında bakterisidal etkisi sayesinde de postoperatif infeksiyon riskini azalttığı gözlenmiştir. Meral ve arkadaşları Nd:YAG lazerin bakterisidal ve fungusidal etkilerini ortaya koymak için kültürlerle *alfa hemolitik streptokok*, *Bacterioides fragilis*, *Neisseria*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* ekip, kültürler üzerine farklı enerji seviyelerinde lazer ışığı uygulamışlardır. Çalışma sonucunda Nd:YAG lazerin bakteriler üzerinde farklı oranlarda bakterisidal ve *Candida albicans* üzerinde de fungusidal etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (59).

*Vural* ve arkadaşları lazerin *T. rubrum* kolonilerinin büyüme hızı üzerine etkilerini araştırmışlar. Bu amaçla koloniler üzerine 532 nm Q-anahtarlı Nd:YAG lazeri 1, 2, 4, 6, 8, 10 J/cm<sup>2</sup> ve 1064 nm Q-anahtarlı Nd:YAG lazeri 2, 4, 6, 8, 10 J/cm<sup>2</sup> enerji akımlarında uygulamışlardır. Lazer uygulamasından sonra 1, 3 ve 6. günlerde büyüme inhibisyonu açısından koloniler birbirleriyle ve plakalardaki uygulama yapılmayan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Lazer uygulanan kolonilerin ortalama büyüklüğü, aynı plaka üzerinde lazer uygulanmayan kolonilerin büyüklüğünden anlamlı oranda daha küçük olarak ölçülmüştür. En anlamlı büyüme inhibisyonu saptanan uygulamalar 4 ve 8 J/cm<sup>2</sup> akımıyla 1064 nm Q-



anahtarlı Nd:YAG lazer ile 8 J/cm<sup>2</sup> akımıyla 532 nm Q-anahtarlı Nd:YAG lazer olarak saptanmıştır (60).

Uzun atımlı near-infrared lazerlerin sıcaklığı artırarak etki ettikleri bilinmektedir. *Paash* ve arkadaşları bu mekanizmanın fungal patojenler üzerindeki etkilerini değerlendirmek için 808, 980 ve 1064 nm dalgaboylarındaki lazerleri hücre kültürlerini ışınlamak için kullanmışlardır. Patojen olarak *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *Microsporum gypseum*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* kültürlerine ekilmiş ve farklı lazer parametrelerine cevap olarak ortamdaki sıcaklık ve patojenlerin büyümelerindeki değişim incelenmiştir. Çalışma sonucunda uzun atımlı Nd:YAG lazerin çeşitli mantar türleri üzerine proliferasyon oranını düşürücü etkisi olduğunu göstermişler, ancak bu etki için sıcaklığın 50°C'nin üzerine çıkması gerektiğini belirtmişlerdir (61).

*Vila* ve arkadaşları sağlıklı insanlardan topladıkları steril tırnakların içine *Fusarium oxysporum* ve *C. albicans*'ı bir biyofilm tabakası yaratarak yerleştirip, in vitro olarak lazer ve ışık tedavilerinin fungusidal aktivitelerini araştırmışlardır. Bu amaçla örneklere 1064 nm Nd:YAG lazer, 420 nm intense pulsed light (IPL), 420 nm IPL'yi takiben Nd:YAG lazer ve near-infrared light (NIR) 700–1400 nm uygulamışlardır. Lazer ve ışık tedavilerinin antibiyofilm etkileri hücre canlılığı testi ve taramalı elektron mikroskobu kullanılarak değerlendirilmiş ve işlemler sırasında ortam sıcaklığı da lazer başlığına integre olan bir infrared termometre ile kayıt altına alınmıştır. Tüm uygulamalarda biyofilm tabakalarına karşı etki gözlenmiş; *C. albicans* için % 45-60, *F. Oxysporum* için %92-100 oranında hücre canlılığında azalma saptanmıştır. Nd:YAG lazer uygulaması sırasında sıcaklığın 44°C'yi geçmediği not edilmiştir (62).

Başka bir çalışmada lazer uygulamalarının *T. rubrum*'un büyümesi ve morfolojisi üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla beş kültür plakasının her birine bir koloni *T. rubrum* yerleştirilmiş. Plakalar tedavi gruplarına rastgele ayrılmışlar ve bir tanesi kontrol grubu olarak takip edilmiş. Diğer dört tanesine farklı dalgaboyları ve akımlarda Q-anahtarlı 694 nm ruby, uzun atımlı Nd:YAG 1064 nm lazer, intense pulsed light (IPL) ve 308 nm excimer lazer uygulanmıştır. Plakalardaki koloni büyümelerini karşılaştırmak için uygulama öncesi ve uygulamadan sonraki 3. ve 6. günlerde fotoğrafları çekilmiştir. *T. rubrum*'un morfolojisini değerlendirmek için de 24 saatlik lazer tedavisine maruz kalan örneklerden, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile görüntüler elde edilmiştir. Çalışma sonucunda *T. rubrum* kolonilerinin büyümesinin, 694 nm Q-anahtarlı ruby lazer ve 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazerlerle yapılan ışınlama sonrasında inhibe olduğu

gözlenmiştir. Diğer uygulama yapılan lazerlerle ya çok az etki görülmüş ya da hiç inhibisyon olmamıştır. 694 nm Q-anahtarlı ruby lazerin, 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazere göre daha güçlü inhibisyon yaptığı not edilmiştir. Q-anahtarlı ruby lazer sonrası *T. rubrum* hifleri küçülüp sönmüş ve SEM’de küçük delikler ile delinmiş, kaba çatlamış hif yüzeyleri dikkat çekmiştir. TEM’de hücre duvarının gevşediği, sitoplazmik yapıların belirsizleştiği ve hiflerin dejenere olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki fungal morfolojide ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Sonuç olarak 694 nm Q-anahtarlı ruby lazerin *T. rubrum* büyümesini inhibe ettiği ve morfolojik yapısını değiştirdiği söylenmiştir (63).

*Ghavam* ve arkadaşları in vitro olarak *T. rubrum*’un üzerinde lazer sistemlerinin etkisini araştırmışlardır. Bu amaçla *T. rubrum* kolonilerini içeren toplam 240 kültür plakasının yarısı kontrol grubu, yarısı uygulama grubu olarak ayrılmış ve çeşitli dalgaboyu ve enerji akımlarındaki lazerlerin kolonilerin büyümeleri üzerindeki etkisi ışınlama sonrası 7. ve 14. günlerde değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda Q-anahtarlı Nd:YAG lazer 532 nm 8 J/cm<sup>2</sup>, Q-anahtarlı Nd:YAG lazer 1064 nm 4-8 J/cm<sup>2</sup> ve pulsed dye lazer 595 nm 8-14 J/cm<sup>2</sup> ile *T. rubrum* kolonilerinin büyümesinde in vitro olarak anlamlı inhibisyon gösterilmiştir (64).

*Hees* ve arkadaşları, Nd:YAG lazerin mantar kolonileri üzerindeki etkisini araştırmak için yaptığı in vitro çalışmada *T. rubrum* izolatlarını kültür plakalarına saat yönünde ekmiştir. Her bir kültür plakasının yarısını etkisi araştırılan lazer ile ışınlamış, yarısını tedavisiz bırakmıştır. Bu amaçla her bir plakaya ayrı ayrı olmak üzere toplam 5 plaka üzerine 1064 nm Q-anahtarlı Nd:YAG lazer 4 J/cm<sup>2</sup> ve 8 J/cm<sup>2</sup>; 532 nm Q-anahtarlı Nd:YAG lazer 8 J/cm<sup>2</sup>; 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer 45 J/cm<sup>2</sup> ve 100 J/cm<sup>2</sup> uygulamıştır. Koloniler arasında büyüme farklılıklarını saptamak için, uygulama sonrası 3. ve 6. günlerde kültür plakalarının fotoğrafı çekilmiştir. Kültür plakalarının ışınlama yapılan ve yapılmayan yarıları arasında ve kültür plakalarının kendi arasında mantar büyümesi arasında fark görülmemiştir (65).

*Carney* ve arkadaşları submilisaniye 1064 nm Nd:YAG lazerin onikomikozdaki etkinliği üzerine hipotezleri ya termal etki ya da direk öldürücü etkiyle fungisidal netice ortaya çıkardıkları yönündeydi. Bunu ortaya koyabilmek için üç tanesi in vitro, bir tanesi in vivo olmak üzere dört bölümden oluşan bir çalışma yapmışlardır. İn vitro çalışmalar için birbiriyle bağlantısı olmayan üç tırnak patojeni; *T. rubrum*, *E. Floccosum* ve *Scytalidium dimidiatum* kullanılmıştır. İlk bölümde bu fungal ajanları içeren tüpler değişen sürelerde farklı sıcaklıklara maruz bırakılmış ve sonrasında patates dekstroz agara ekilerek takip eden günlerde koloni sayımları yapılmıştır. Fungusidal etki *T. rubrum* için 50°C’de 15 dk sonra, *E. floccosum* için 50°C’de 10 dk sonra meydana gelmiştir. *Scytalidium dimidiatum* için 55°C’de

5 dk sonra büyümede yavaşlama gözlenmiştir. Çalışmanın ikinci bölümünde *T. rubrum* süspansiyonları patates dekstroz agara ekilip farklı spot çapı, enerji akımı, atım genişliği, atım sıklığı parametrelerinde 1064 nm Nd:YAG lazer ile ışınlanmış ve koloni boyutları kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak takip edilmiştir. Çalışmanın üçüncü bölümünde *T. rubrum* patates dekstroz agara ekilmiş ve kırmızı pigmentleri görünür olana kadar büyümelerine izin verildikten sonra mantarların vejetatif gövdesini temsil eden miçelyum kısımlarından 3 mm'lik kesit alınarak boş patates dekstroz agar plakalarına ekilmiştir. Ardından bu plakalara da çalışmanın ikinci bölümündeki lazer parametreleri kullanarak ışınlama yapılmıştır ve koloni boyutları kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak takip edilmiştir. Çalışmanın hem ikinci hem üçüncü bölümünde agar plakalarının sıcaklığının 40°C'ye ulaştığı not edilmiştir ve her iki çalışmada da *T. rubrum* kolonilerinde büyüme inhibisyonu gözlenmemiştir. Çalışmanın in vivo olan dördüncü bölümüne, ayak tırnak mantarı olan 10 hasta dâhil edilmiştir. Tüm hastalar kültür ile etkenin dermatofit olduğu (9 hasta *T. rubrum*, 1 hasta *E. floccosum*) teyit edilen, klinik olarak DLSO'su olan ve proksimal tırnak kıvrımından itibaren 2 mm'lik sağlıklı tırnak büyümesi olan hastalardır. Onikomikoz dışı farklı tırnak hastalığı olanlar, tırnağa travma öyküsü olanlar, son 3 ayda topikal ve son 6 ayda sistemik antifungal tedavi alanlar veya son 1 ayda tırnak mantarına yönelik reçetesiz satılan topikal ilaçları kullananlar çalışmadan dışlanmıştır. 0, 1, 2, 3 ve 7. haftalarda 16 J/ cm<sup>2</sup>, 0,3 milisaniye, 5 mm spot çapı ve 2 Hz parametrelerinde ayarlanan Nd:YAG lazer ile uygulama yapılmıştır. Hastalar ayda bir kontrol edilmiş; proksimal tırnak kıvrımından itibaren büyüyen sağlıklı tırnak miktarı, hastalıklı kısmın yüzde değişimi, OSI skorları değerlendirilmiştir. 2, 7, 15 ve 24. haftalarda tırnaktan KOH muayenesi ve kültür yapılmıştır. Çalışmayı 8 hasta tamamlamış ve toplamda 14 tırnak değerlendirmeye alınmıştır. Toplamda 8 tırnakta hastalık tutulum yüzdesi olarak iyileşme görülmüş, ancak mikolojik veya klinik kür ile uyumlu bulunmamıştır. Üç hastada OSI skorlarında numarasal olarak iyileşme gözlenmiş, ancak OSI'ya göre şiddet skalalarında değişme olmamıştır. İki hastada ise OSI'ya göre hastalık şiddetleri artmıştır. Yan etki olarak sadece 1 hastada lazere bağlı onikolizis bildirilmiştir. Uygulama sırasında hiçbir hastada anestezi ihtiyacı olmamıştır. Çalışma sonucunda çalışmayı tamamlayan 8 hastada mikolojik veya klinik kürün elde edilemediği, sadece bazı hastaların kliniğinde kısmi iyileşme gözlendiği bildirilmiştir. Nd:YAG lazerin in vitro ve in vivo olarak antifungal etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (66). Bizim çalışmamızda 12. haftada bakılan KOH ile direk bakı ve mantar kültürü sonuçlarına göre, 20 hasta içinde 2 hastada (%10) mikolojik kür elde edilmiş, bu hastalardan birinde mikolojik negatiflik klinik ile uyumlu olmadığı için anlamlı sayılmamıştır. Mikolojik sonuçlar bu çalışmayla benzer olmasına rağmen, klinik yanıtlar

bizim çalışmamızda daha iyidir. Çalışmamızdaki 20 hastanın uygulama yapılan 76 tırnağının tedavi sonrası OSI skorlarına bakıldığında, 7 tırnakta (%9,2) %50-99 arasında azalma olduğu ve 3 tırnakta (%3,9) %100 iyileşme olduğu saptanmıştır.

Klinik çalışmalar arasında da, in vitro çalışmalara benzer şekilde çelişkiler mevcuttur. Klinik ve mikolojik kür oranları çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Tedavi prosedürlerindeki ve sonuçların raporlanmasındaki farklılıklar nedeniyle, çalışmaları birbiriyle karşılaştırmak zordur.

*Francuzik* ve arkadaşları, onikomikoz tedavisinde kullanılan lazerlerle ilgili yayınlanan makaleleri incelemişler ve kullanılan yöntemler ve etkinliklerin değerlendirilmesiyle ilgili bir review yayınlamışlardır. Buna göre çalışmaları ve sonuçları daha standardize hale getirebilmek için, araştırmacıların CONSORT listelerine uymalarını önermişlerdir. İlave olarak tavsiyeleri şunlardır (67):

- El ve ayak tırnaklarının büyüme hızları farklıdır ve bu tedavi yanıtını etkileyecektir. Araştırmacılar hasta gruplarına buna göre ayarlamalıdır.

- Katılımcıların çalışma için uygunluk kriterleri belirtilmeli ve yaş, cinsiyet, ek hastalıklar bildirilmelidir.

- Tırnak mantarının klinik tipi belirtilmeli (DLSO, yüzeysel beyaz onikomikoz vs). Böylece hangi klinik tipin tedaviye nasıl cevap verdiğiyle ilgili değerlendirmeler yapılabilir.

- Uygulanan lazerin tipi, ticari ismi, dalgaboyu, enerji akımı, atım süresi, spot çapı, frekansı, toplam seans sayısı ve seans aralıkları belirtilmelidir. Lazer dışında debrütman yapıldıysa veya topikal tedavi verildiyse zamanlama ve toplam süreleriyle beraber belirtilmelidir.

- Birincil ve ikincil sonuç ölçütleri iyi ifade edilmelidir. Yani mikolojik, klinik ve tam kürün tam olarak neyi ifade ettiği, katılımcılar arasında hepsinin oranları belirtilmelidir. Klinik değerlendirme yapılırken sağlıklı uzayan tırnak ölçümü yapılacaksa, sadece lineer olarak yapılacak milimetrik ölçüm yerine, tırnak yüzey alanına göre yüzde hesaplamak daha sağlıklı sonuç verecektir. Ya da klinik değerlendirmeler OSI skoru hesaplanarak yapılabilir.

- Takip süresi en az 12 ay olmalıdır. Böylece hem yeni tırnağın tamamen büyümesi için, hem de meydana gelebilecek nöksleri gözlemek için yeterli süre sağlanmış olur.

- Bu çalışma prosedürlerinde katılımcının veya tedaviyi uygulayanın kör olması zordur. Bu yüzden en azından tedavi yanıtını değerlendiren araştırmacılar kör olmalıdırlar.

*Kim* ve arkadaşları Nd:YAG lazerin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek için randomize, kontrollü ve karşılaştırmalı bir çalışma planlamıştır. Buna göre el ve ayak tırnaklarında hastalığı KOH muayenesi ve kültürle doğrulanmış toplam 56 hasta, randomize olarak, sadece lazer uygulanacak, lazerle beraber topikal antifungal kullanacak ve sadece topikal antifungal kullanacaklar olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Çalışma öncesinde kalınlığı 2 mm'den fazla olan tırnaklara mekanik debrütman uygulanmıştır. Lazer gruplarına 1064 nm Nd:YAG lazer 200 mJ, 0,1 ms, 1,5 mm, 30 Hz parametrelerinde ayarlanarak, tüm tırnak plağı spiral şekilde taranacak şekilde uygulama yapılmıştır. 4 hafta ara ile toplam 3 seans uygulanmış; klinik yanıt %50'nin altındaysa veya 12. hafta kontrolünde infeksiyon devam ediyorsa ilave bir seans daha uygulanmıştır. Topikal tedavi kullanacak hastalar da naftidin hidroklorür spreyi, 24 hafta boyunca günde bir kez olacak şekilde, tırnak plağına, çevresine ve tırnak plağının altından tırnak yatağına uygulamışlardır. Tedavi yanıtları 12. ve 24. haftalarda değerlendirilmiştir. Mikolojik değerlendirme için KOH muayenesi ve fungal kültür alınmıştır. Klinik değerlendirme için sağlıklı olarak büyüyen yeni tırnağın vertikal uzunluğu, tedavi öncesindeki hastalıklı tırnak uzunluğuna bölünerek yüzde hesap yapılmıştır. % 75 üzeri belirgin iyileşme, % 50-75 orta iyileşme, % 25-50 hafif iyileşme, % 25'in altı iyileşme yok olarak değerlendirilmiştir. % 50 nin üzeri tedaviye cevap verenler, % 50'nin altı tedaviye cevap vermeyenler olarak kabul edilmiştir. Kür tanımı, etkilenen tırnağın tamamen normal görünümüne kavuşması (%100) ve mikroskop ve kültür testlerinin negatif sonuçlanması olarak yapılmıştır. 24. haftanın sonunda kür oranları lazer grubunda %15,2, topikal tedavi verilen grupta %4,5, iki tedavinin birlikte verildiği grupta %22,5 olarak saptanmıştır. Kür oranları arasında lazer uygulanan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, sadece topikal tedavi uygulanan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Reinfeksiyon oranı sadece lazer tedavisi alan hastalarda, kombine tedavi alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Yani tedaviye topikal antifungal ajanın eklenmesi, tedaviye karşı yanıtı değiştirmemiş ama yeni infeksiyonlara karşı koruyucu olmuştur. Onikomikozun klinik tipinin tedavi yanıtını önemli derecede etkilediği saptanmış; DLSO'nun total distrofik tip onikomikoza göre klinik yanıtı daha yüksek bulunmuştur (68). Çalışmamızda takip süresinin kısa olmasından dolayı, tamamen iyileşen 3 tırnakta (%3,9) reinfeksiyonun olup olmayacağını gözlemleyemedik. Bizim çalışmamızda da klinik ve mikolojik iyileşme oranları bu çalışmaya benzer oranda (%5) saptanmıştır.

*Hollmig* ve arkadaşları kültür pozitif 17 hasta (çalışmayı 12 hasta tamamlamıştır) ve 10 kontrolden oluşan 27 kişiyi dahil ettikleri çalışmada hasta grubuna 2 hafta ara ile 2 seans 1064

nm Nd:YAG lazer (5 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 0,3 milisaniye atım süresi, 6mm spot çapı, 6 Hz tekrarlama hızı) uygulamışlar, kontrol grubuna hiçbir uygulama yapmamışlardır. Hasta grubun klinik durumundan bağımsız olarak tüm ayak tırnaklarına (tüm tırnak plağı, proksimal ve lateral tırnak kıvrımları ve matriks) uygulama yapılmıştır. Takiplerde 3. ayda kültür kontrolü için tırnak örnekleri alınmış; 3. ve 12. ayda proksimalden temiz tırnak gelişimi milimetre ve yüzde oran olarak hesaplanmıştır. 3. ayda hasta grubunda %33, kontrol grubunda %20 mikolojik negatiflik elde etmişler, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 3. ayda proksimalden uzayan temiz tırnak oranı lazer uygulanan grupta daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 12. aydaki kontrolde her iki grup arasında proksimalden uzayan temiz tırnak oranında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak lazer tedavisinin klinik ve mikolojik olarak etkili olmadığını söylemişlerdir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları hasta sayısının ve tedavi seans sayılarının az olmasıdır (69). Bu çalışma üzerine 2015 yılında aynı dergide yayınlanan mektupta, çalışmanın istatistiksel analiz yöntemleriyle ilgili eleştiriler bildirilmiştir (70).

*Kim* MS ve arkadaşları OSI skoruna göre şiddetli onikomikozu olan 13 hastayı (40 tırnak) randomize olarak iki gruba ayırmışlar. Her iki gruba farklı parametreler kullanarak, haftada bir toplam 8 seans uzun atımlı Nd:YAG lazer uygulamışlar. A grubuna (21 tırnak) 0,3 ms atım süresi, 5 mm spot çapı, 16 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 10 Hz frekans ile uygulama yapılırken; B grubuna (19 tırnak) 0,6 ms atım süresi, 2 mm spot çapı, 225 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 5 Hz frekans ile uygulama yapılmıştır. 12. ve 24. haftalarda klinik ve mikolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Klinik yanıt OSI skoru kullanılarak değerlendirilmiş, ayrıca hastalara subjektif olarak memnuniyetlerini sorgulayan bir anket yapılmıştır. 12. haftada A grubundaki 21 şiddetli onikomikozu olan tırnağın 8 tanesi (%38,1) OSI skoruna göre orta şiddetli sınıfa, 2 tanesi (%9,5) hafif şiddetli sınıfa gerilerken; B grubundaki 19 şiddetli onikomikozu olan tırnağın 5 tanesi (%26,3) orta şiddetli sınıfa gerilemiştir. 24. hafta sonunda her iki grupta da klinik iyileşme oranları artarak, A grubunda hafif ve orta şiddetli onikomikozu olan tırnak sayısı 12 (%57,1), B grubunda orta şiddetli onikomikozu olan tırnak sayısı 7 (%36,8) olarak kaydedilmiştir. Hasta anketinde memnuniyet oranları ise, klinisyenlerin tespit ettiği klinik iyileşme oranlarına göre daha yüksek bulunmuştur. Yan etki olarak A grubunda 1 hastada onikolizis görülmüş, başka bir yan etki ile karşılaşılmemiştir. Klinik olarak iyileşme gösteren tırnaklardan alınan KOH muayenesi A grubunda 12. haftada 3/10 (%30) , 24. haftada 5/12 (%41,7); B grubunda 12. haftada 1/5 (%20), 24. haftada 3/7 (%42,9) olarak saptanmıştır. 24. haftada, klinik olarak iyileşme gösteren tırnaklardan alınan mantar kültür pozitiflikleri her iki

grup için de benzer olup, yaklaşık %40 olarak saptanmıştır. Klinik ve mikolojik iyileşme arasındaki bu fark, klinik olarak tırnakta iyileşme olsa bile hala etken mikroorganizmanın uzaklaştırılmadığını gösterir ve FDA tarafından lazer tedavilerinin neden tedavi edici olarak değil de “sağlıklı tırnak gelişiminde geçici artış sağladığı” için onaylandığını açıklar. Bu çalışmada, daha önce benzer lazer parametrelerini kullanan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında klinik ve mikolojik yanıtlar daha düşük bulunmuş. Bu durum, çalışmaya sadece şiddetli onikomikozu olan hastaların dâhil edilmesine ve klinik değerlendirme olarak farklı bir yöntem olan OSI'nin kullanılmasına yorulmuştur. Çalışma sonucunda araştırmacılar tırnak mantarının tedavisinde uzun atımlı Nd:YAG lazerin klinik ve mikolojik etkisini yetersiz bulmuşlardır. Bu yüzden rekürrenslerin sık olacağını öngörerek bu tedavinin şiddetli onikomikoz için tek başına değil, diğer tedavi seçenekleriyle beraber uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir (71). Bizim çalışmamızda lazer grubundaki hastalarda OSI skorlarında gerileme elde etmemiz, lazer tedavisinin sağlıklı tırnak gelişiminde artış sağladığı görüşünü desteklemektedir. Ancak kısa takip süremizden dolayı bu yanıtın kalıcı mı, yoksa geçici mi olduğu yorumunu yapamamaktayız. Birkaç hastayı lazer tedavisinin bitiminden sonra 2-3 ay daha takip etme şansımız oldu. Bu hastalarda mikolojik kür elde edilememiş olmasına rağmen, OSI skorlarında iyileşmenin devam ettiğini gözlemledik.

Tayland'da yapılan çalışmada *Wanitphakdeedechea* ve arkadaşları, 35 hastanın toplam 64 tırnağına Nd:YAG lazer uygulaması yapmışlardır. Çalışmaya alınan tırnaklarda hastalığa neden olan mikroorganizmalar %31,3 *S. dimidiatum*, %28,1 *T. mentagrophytes*, %21,9 *T. rubrum*, %7,8 *Fusarium solani*, %1,6 *Cladosporium carrionii* olarak rapor edilmiş ve tırnakların %9,4'ünde birden fazla mikroorganizmayla koinfeksiyon bildirilmiştir. Hastalara 1 hafta ara ile toplam 4 seans uzun atımlı Nd:YAG lazer (Dualis SP; Fotona, Ljubljana, Slovenia) uygulaması yapılmıştır. Lazer parametreleri 30-35 ms atım süresi, 4 mm spot çapı, 35-45 J/ cm<sup>2</sup> enerji akımı, 1 Hz frekans olarak ayarlanmıştır. Hastalardan her hafta ve tedavi bitiminden 1 ay sonra KOH muayenesi ve fungal kültür için örnek alınmıştır. 1 ay sonraki kontrollerinde negatif mikolojik sonuçlara sahip hastalar 3. ve 6. ay kontrollerinde tekrar değerlendirilmek üzere takibe alınmıştır. Ancak 1. ay kontrolünde KOH ve/veya fungal kültür pozitifliği saptanan hastalara aynı tedavi şeması ikinci siklus olarak tekrar uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve takiplerde klinik değerlendirmeler, Onikomikoz için Klinik İndeks Skorlaması (Scoring clinical index for onychomycosis- SCIO) üzerinden hesaplanmıştır. İlk tedavi siklusunu tamamlayan 59 tırnağın 24'ünde (%40,7) mikolojik kür elde edilmiştir. *Wanitphakdeedechea*'nın çalışmasında kür elde edilemeyen 35 tırnağa ikinci tedavi siklusu

uygulanmıştır. İkinci tedavi siklusunu tamamlayan 28 tırnağın 9 tanesinde (%32,1) mikolojik kür elde edilmiştir. Birinci veya ikinci tedavi siklusunu tamamlayan tüm tırnaklar değerlendirildiğinde sırasıyla 1, 3 ve 6. aylardaki mikolojik kür oranları %63,5, %57,7, %51,9 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tedavi bitiminden 1 ay sonra değerlendirilen mikolojik kür oranı (%10) bu çalışmaya göre oldukça düşüktür. Biz toplam 20 hastanın 76 tırnağına aynı cihaz ve benzer parametrelerle uygulama yaptık. Ancak hastaların mikolojik değerlendirmelerini, her hasta için, sadece hastalığın en belirgin olduğu tek bir tırnak örneği aldirarak yaptık. Mikolojik kür oranımızın daha düşük olmasının sebebi bu olabilir. Eğer bu çalışmada olduğu gibi uygulama yapılan her tırnaktan örnek aldırıysaydık, mikolojik kür oranımızın daha yüksek gelme ihtimali olabilirdi. *Wanitphakdeedecha*'nın çalışmasında lazer prosedürü sırasında uygulama sonrası meydana gelen hafif eritem ve ödem dışında yan etki bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda eritem veya ödem olmadı, hastalar sadece hafif-orta şiddetli ağrı ve sıcaklık hissettiklerini bildirdiler. Etken bazında değerlendirildiğinde *S. dimidiatum*'un kür oranı, diğer tüm mikroorganizmaların toplam kür oranlarından daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kültürde üreyen mantarların çeşitliliğinden dolayı, etken bazında tedavi yanıtı değerlendirmesi yapılamamıştır. Ancak dermatofit, ddk, maya ve miks infeksiyonları kendi içlerinde karşılaştırdık ve tedavi yanıtı açısından anlamlı fark bulmadık. Tedavi öncesi KOH sonuçlarına göre klinik yanıtı değerlendirdiğimizde ise, direk mikroskopta hif görülen hastaların OSI skorlarındaki iyileşme, maya veya miks etken görülenlere göre daha yüksek saptanmıştır. *Wanitphakdeedecha* ve arkadaşları, bu çalışma neticesinde uzun atımlı Nd:YAG lazerin onikomikoz tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları, takip süresinin kısa olması ve toplamda çalışmaya alınan 64 tırnaktan 12 tanesinin (%18,75) takipten düşmesidir (72).

*Zhang* ve arkadaşlarının 2012 yılında onikomikoz tedavisinde uzun atımlı Nd:YAG tedavisiyle ilgili çalışmaları yayınlanmıştır. Bu çalışmaya direk mikroskopi ve kültür ile tanısı doğrulanan 33 hasta (toplam 154 tırnak) alınmıştır. Hastalık şiddetleri SCIO skoru kullanılarak değerlendirilmiş ve çalışmaya dâhil edilen hastaların skorları 6-15 arasında (şiddet sınıfı 2-3-4) olarak kaydedilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba (15 hasta/ 78 tırnak) 2 hafta ara ile 8 seans, ikinci gruba (18 hasta/ 76 tırnak) 1 hafta ara ile 4 seans 240-324 J/cm<sup>2</sup>, 30 ms, 1 Hz, 3 mm parametreleri kullanılarak uzun atımlı Nd:YAG uygulaması yapılmıştır. Enerji akımı tırnak kalınlığına göre ayarlanmış, daha kalın tırnağa daha yüksek enerji ile uygulama yapılmıştır. Hasta grupları kendi içinde SCIO skorlarına göre üç gruba (6≤SCIO<9 ise sınıf 2, 9≤SCIO<12 ise sınıf 3, 12≤SCIO<15 ise sınıf 3) ayrılmıştır. Klinik ve



mikrobiyolojik değerlendirmeler 8, 16 ve 24. haftalarda yapılmıştır. Elde edilen yanıtlar dört grupta sınıflandırılmıştır. %5'ten az hastalıklı tırnak eşliğinde %100 temiz tırnak büyümesi tam iyileşme, %60 ve üzeri temiz tırnak büyümesi anlamlı iyileşme, %20 ve %60 arasında olan temiz tırnak büyümesi iyileşme ve %20'den daha az olan temiz tırnak büyümesi yanıtızlık olarak kabul edilmiştir. Tedavi ncesi tüm hastaların direk mikroskopisi pozitif ve mantar kültür sonuçları birinci grupta %47, ikinci grupta %28 pozitif olarak tespit edilmiştir. 8, 16 ve 24. haftalarda yapılan KOH sonuçları sırasıyla birinci grupta % 13, % 7 ve % 13 iken; ikinci grupta % 28, % 17 ve % 28 olarak saptanmıştır. Kültür sonuçları için bu oranlar aynı sırayla birinci grup için % 13, % 20 ve % 27 iken; ikinci grup için % 11, % 11 ve % 11 olarak gelmiştir. 8, 16 ve 24. haftalarda tedavi yanıtları sırasıyla 8 seans yapılan grupta % 63, % 63 ve % 51 iken; 4 seans uygulama yapılan grupta % 68, % 67 ve % 53 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak tedavi yanıtları arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (73).

Mısırdaki yapılan çalışmaya 16 onikomikoz hastası alınmıştır. Hasta seçimi rastgele yapılmakla beraber, çalışma hastalarının 15 tanesinde el tırnağı, 1 tanesinde ayak tırnağı mantarı mevcuttur. Fungal kültürlerde saptanan patojenler 13 hastada *Candida* türleri, 1 hastada *Rhodotula*, 2 hastada dermatofit dışı kf mantarlarıdır. 13 hasta DLSO, 1 hasta yüzeyel beyaz onikomikoz ve 2 hasta total distrofik onikomikoz kliniğine sahiptir. Hastalara 1 hafta ara ile toplam 4 seans, uzun atımlı Nd:YAG lazer (30 ms atım süresi, 5 mm spot apı, 40 J/ cm<sup>2</sup> enerji akımı, 1 Hz frekans) uygulaması yapılmıştır. Tedaviden 1 ay sonra tırnak kültürü alınmıştır. 13 hastada (%81,25) mikolojik kr elde edilmiştir. Kültür pozitif gelen 3 hastaya ek olarak 2 seans daha uygulanmış ve 3. ayda tekrar tüm hastalardan mantar kültürü için örnek alındığında 14 hastada (%87,5) mikolojik kr sağlanmıştır. 6. ve 9. aylardaki kontrollerde tekrarlanan kültür sonuçlarına göre mikolojik kr oranları %87,5 olarak devam etmiştir. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde uygulama sırasında tüm hastalar hafif veya orta şiddetli ağrı ve ısı hassasiyetinden yakınmıştır. 5 hastada hafif ödem, 4 hastada hafif eritem meydana gelmiş ve 3 hastada yeşilimsi-kahverengi renk değişikliği gözlenmiştir (74). Bizim alışmamızda ilk tedavi başlangıcından itibaren 3. ayda değerlendirilen mikolojik kr oranımız, bu çalışmaya göre oldukça düşüktür (20 hasta içinde 2 kişi, %10). Bu çalışmada yüksek mikolojik kr oranlarının sebebi, 16 hasta içinde 15 tanesinin el tırnağı tutulumunun bulunması olabilir. El tırnakları, ayak tırnaklarına göre daha hızlı uzadığı için, klasik antifungal tedavilere daha iyi yanıt verdiği ve daha kısa tedavi süreleri gerektirdiği bilinmektedir. Bizim alışmamızda ise 20 hasta içinde 14 hastada ayak tırnakları, 3 hastada

sadece el tırnakları, 3 hastada hem el hem ayak tırnakları beraber etkilenmiştir. Ancak çalışmamızda sadece el tırnak tutulumu olan üç hastanın hiçbirinde mikolojik kür elde edilememiştir. Aynı zamanda bu hastaların hiç birinde anlamlı klinik iyileşme de olmamıştır. Bizim çalışmamızda da uygulama sırasında tüm hastalar hafif veya orta şiddetli ağrı ve ısı hassasiyetinden yakınmıştır.

Onikomikoz tedavisinde kullanılan geleneksel uzun atımlı Nd:YAG lazerlerin atım süresi genellikle 5-30 ms arasındadır. Bu süreler, 0,7 ms olan cildin termal relaksasyon zamanını aştığı için, uygulamaya bağlı ağrı ve çevre doku hasarından kaçınmak amacıyla, uygulama boyunca sürekli doku soğutması gerekmektedir. Bu noktada submilisaniye düzeyinde (0,3 ms, 0,65 ms gibi) atım süresine sahip Quasi uzun atımlı (yarı uzun atımlı) Nd:YAG lazerlerin avantajı öne çıkmaktadır. *Hochman* ve arkadaşları 0,65 ms atım süreli 1064 nm Nd:YAG lazerin onikomikozdaki kullanımıyla ilgili yaptığı çalışmaya 8 hastanın toplam 12 tırnağı (11 tanesi ayak tırnağı, 1 tanesi el tırnağı) dahil edilmiştir. Lazer parametreleri 2 mm spot çapı, 223 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı olarak ayarlanmış. Tüm hastalara en az 3 hafta ara ile toplamda 2 veya 3 kez uygulama yapılmıştır. Uygulama sırasında herhangi bir anestezi ajan veya soğutucu sistem kullanılmamıştır. Reinfeksiyonu engellemek adına tedavi sonrası her hastaya topikal antifungal krem verilmiştir. Kontrol kültürleri için tırnak örnekleri 2. veya 3. seans sonrası alınmıştır. Klinik iyileşmenin takibi için tedavi öncesi, 2. veya 3. seanslar sırasında ve son tedaviden 4-6 ay sonraki vizitlerde fotoğraf çekilmiştir. Çalışma sonunda 2. veya 3. seanslar sırasında alınan kültürlerde, toplam 8 hastanın 7'sinde mikolojik negatiflik elde edilmiştir. Tedavi sonrası kültürün pozitif olduğu tek hastada, tırnaklarını derinlemesine törpüleme öyküsünün bulunduğu ve bundan dolayı lazer uygulaması sırasında tırnak plağının çok ince olduğu belirtilmiştir. Klinik olarak da tedavi edilen tırnakların çoğunun önemli ölçüde iyileştiği belirtilmiştir. Ancak klinik iyileşmeyi daha objektif açıklayacak bir sistem kullanılmamıştır. Çoğu hastanın tedaviyi iyi tolere ettiği belirtilmiş; nadiren bildirilen iğne batması veya sıcaklık hisleri dışında rahatsızlık olmamıştır. 2 hastada tırnak plağının altında, birkaç haftada gerileyen koyulaşma olmuştur (75).

*Kimura* ve arkadaşları 1064 nm Nd:YAG lazerle yaptıkları çalışmanın ön sonuçlarını yayınlamışlardır. Toplam 13 onikomikoz hastasınının 37 tırnağına, 4 veya 8 hafta ara ile toplamda 1-3 seans, 0,3 ms atım süresi, 14 J/cm<sup>2</sup>, 5 mm spot çapı ile uygulama yapılmıştır. En son tedaviden 16 hafta sonra hastalar değerlendirildiğinde 37 tırnağın 30'u (%81) klinik olarak orta ya da tam iyileşme göstermiştir. Toplam 19 tırnakta (%51) hem tam klinik

iyileşme hem de KOH muayenesi ile yapılan değerlendirmede mikolojik kür elde edilmiştir (76).

Japonyada yapılan bir çalışmada, ayak başparmak tırnaklarında %75'den az oranda tırnak plağı tutulumu olan ve tırnak kalınlığı 3 mm'den az olan, DLSO'a sahip 12 hastaya (her hastanın 1 tırnağına uygulama yapılmıştır) Nd:YAG lazer tedavisi uygulanmıştır. Tedavi öncesi alınan örneklerden, kültür veya real-time PCR ile etken tanımlaması yapılmış; hastaların 11 tanesinde *T. rubrum*, 1 tanesinde *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes* miks infeksiyonu saptanmıştır. Hastalara 4 hafta ara ile toplam 3 seans, 6 mm spot çapı, 10 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 2 Hz tekrarlama hızı, 0,5 ms atım süresinde uzun atımlı Nd:YAG lazer uygulaması yapılmıştır. İşlem sırasında lokal anestezi veya soğuk uygulama yapılmamıştır. Uygulama tüm tırnak plağına ve laterallerde 2 mm, proksimalde 4 mm çevre deriyi kapsayacak şekilde yapılmıştır. İlk lazer seansından sonraki 3 ve 6. aylarda hastalıklı tırnak yüzdesindeki değişim değerlendirilerek klinik değerlendirme yapılmıştır. Buna göre tırnak plağı tamamen düzelmişse kür kabul edilmiştir. Tırnak plağında %70 üzeri düzelme anlamlı iyileşme, %50-70 arası düzelme iyileşme, %30-50 arası düzelme hafif iyileşme, %30'dan daha az düzelme yanıtı olarak değerlendirilmiştir. 6. ayda 3 hastada (%25) anlamlı iyileşme, 2 hastada (%16,7) iyileşme, 1 hastada (%8,3) hafif iyileşme görülmüş; 5 hastada (%41,7) tedaviye yanıt alınmayıp, 1 hastada (%8,3) kötüleşme saptanmıştır. Anlamlı iyileşme görülen hastalardan biri takibe devam edildiğinde 12. ayda tamamen iyileştiği (kür) belirtilmiştir. Anlamlı iyileşme görülen diğer iki hastaya, 1 ay ara ile toplam 6 seans daha tedavi uygulanmış ve onlarda da kür elde edilebilmiştir. Çalışmaya katılan 12 hasta için, tırnak plağına uygulanan toplam lazer enerjisi hesaplandığında ortalama 3,2 J/mm<sup>2</sup> bulunmuştur. Tedavi sonrası anlamlı iyileşme görülen üç hastanın değerlerine bakıldığında ise ortalamadan daha yüksek olduğu farkedilmiştir. Bu veriye dayanarak uygulayıcılar, tedavi etkinliğinin toplam lazer enerjisiyle orantılı olabileceği yorumunu getirmişlerdir. Çalışma sonunda lazerin hafif şiddetli onikomikozu tedavi etmede kullanılabileceği söylenmiştir (53).

Moon ve arkadaşları 13 onikomikoz hastasına 4 hafta aralıklarla toplamda 5 seans uzun atımlı Nd:YAG lazer tedavisi uygulamışlardır. 13 hastadan 12'si DLSO, 1 tanesi yüzeysel beyaz onikomikoz kliniğine sahiptir. Fungal kültürlerde saptanan patojenler sıklık sırasında göre *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *C. albicans*'tır. Toplamda 31 ayak tırnağı ve 13 el tırnağına uygulama yapılmıştır. Uygulama sırasında 6 mm spot çapı, 5 J/cm<sup>2</sup>, 5 Hz, 0,3 ms atım süresi lazer parametreleri kullanılmış ve lazer başlığına yerleştirilen bir termometre ile tırnak yüzeyindeki sıcaklık 40-42° C olana kadar uygulamaya devam edilmiştir. Son tedavi

seansından 1 ay sonra klinik ve mikolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Klinik değerlendirme için sağlıklı olarak uzayan tırnak kısmının uzunluğunun ölçümüne göre hastalıklı tırnak kısmındaki iyileşme yüzdesi hesaplanmış; mikolojik değerlendirme için KOH testi çalışılmıştır. Eğer tırnağın tamamı sağlıklı görünümüne sahip ve KOH testi de negatifse kür kabul edilmiştir. Tırnakta %80 üzeri iyileşme varsa mükemmel yanıt, %50-80 arası iyileşme iyi yanıt, %30-50 arası iyileşme ılımlı yanıt, %30'dan az iyileşme zayıf yanıt olarak değerlendirilmiştir. KOH testinde 43 tırnağın 30'unda (%69,7) negatiflik saptanmıştır. Toplamda 43 tırnağın 4'ünde (%9,4) kür elde edilmiştir. 8 tırnakta (%18,6) mükemmel, 31 tırnakta (%72) iyi klinik yanıt gözlenmiştir. *Kozarev*'in çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da araştırmacılar, lazerin in vitro etkinliğini değerlendirmek adına, fungal kolonileri içeren petri kaplarını ışınlamışlar ve koloni büyüklüklerinde yaklaşık %70 azalma olduğunu görmüşlerdir (6).

Brezilyada yapılan bir çalışmaya, klinik olarak onikomikoz tanısı konulan 20 hasta (34 tırnak) dahil edilmiştir. Tüm tırnaklar DLSO kliniğine sahiptir. 34 tırnaktan 32 tanesine mikolojik tarama yapılmış ve KOH testi %34 negatif, kültür %59 negatif sonuçlanmıştır. Çalışma öncesi tüm tırnakların OSI skorları hesaplanmıştır. 32 tane ayak başparmak tırnağı, 2 tane el başparmak tırnağı olmak üzere toplam 34 tırnağa tedavi uygulanmıştır. Hastalara 1-2 hafta ara ile toplam 5 seans, uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer (7 mm spot çapı, el tırnakları için 20 J/cm<sup>2</sup>, ayak başparmağı tırnağı için 40 J/cm<sup>2</sup>, daha kalın ayak başparmak tırnakları için 50 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 10 ms atım süresi, 2 Hz, el tırnakları için 4 geçiş, ayak tırnakları için 6 geçiş yapılarak) uygulanmıştır. Dermatofitoması olan bir hastaya toplamda 8 seans uygulama yapıldığı belirtilmiştir. Hastalar lazer tedavisi sonrası 5-12 ay (ortalama 8 ay) takip edilmiş ve OSI skorları tekrar hesaplanmıştır. Toplamda 14 tırnakta OSI skorunda anlamlı azalma saptanırken, 17 tırnağın OSI skoru değişmemiş ve 3 tırnağın OSI skoru yükselmiştir. Başlangıçta hafif şiddetli onikomikoz sınıfında olan 3 tırnak ve orta şiddetli onikomikoz sınıfında olan 1 tırnağın klinik olarak kür olduğu belirtilmiştir (yani klinik kür oranı %11,76). Lazer sonrası mikolojik tarama tekrarlanmamıştır (77).

*Helou* ve arkadaşları onikomikozda kısa atımlı 1064 nm Nd:YAG lazerin etkinliğiyle ilgili retrospektif bir çalışma yayınlamışlardır. Kültürle tanısı doğrulanmış 30 onikomikoz hastasına lazer tedavisi (PinPointe FootLaser, USA) uygulanmıştır. Çalışmada lazer parametreleriyle ilgili tüm ayrıntılar belirtilmemiş, üreticinin önerilerine uyulduğu bildirilmiştir (üretici önerileri şu şekildedir: 25,5 J/cm<sup>2</sup>, 1 mm spot çapı, 100-3000 nanosaniye, 5-100 Hz). Tırnak plağı yatay ve dikey planda olmak üzere iki kere taranmış ve

bir kez de periungual deriye ışınlama yapılmıştır. Toplam seans sayısı ve aralıkları ile ilgili yayında bilgi mevcut değildir. Tedavi sonrası 12. ayda tekrar kültür alınarak değerlendirme yapılmıştır. 30 hastanın 25'inde (%83,4) negatif mikolojik kültür elde edilmiştir. Bu hastaların 20'si (%66,67) klinik olarak da tamamen sağlıklı tırnaklara sahiptir (78).

*Kalokasidis* ve arkadaşları Q-anahtarlı Nd:YAG 1064 nm/532 nm lazeri kullanarak 131 (toplamda 186 tırnak) onikomikoz hastasıyla bir çalışma yapmışlardır. Hastaların tedavi öncesi OSI skorları hesaplanmıştır; 88 hasta (%67,2) şiddetli, 37 hasta (%28,2) orta şiddetli ve 6 hasta (%4,6) hafif şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Hastalarda etken olarak en sık *T. rubrum* (108 hasta, %82,3), *Candida* (19 hasta, %14,6) ve *T. mentagrophytes* (4 hasta, %3,1) tespit edilmiştir. Tedavi öncesi tırnak plağı aşırı kalın olan hastalara bir podiatrist tarafından törpü ile mekanik debritman uygulanmıştır. Hastalara 1 ay ara ile toplam 2 seans uygulama yapılmıştır. Uygulamanın ilk taramasında Q-anahtarlı Nd:YAG 1064 nm (2.5 mm spot çapı, 14 J/cm<sup>2</sup>, 5 Hz, 9 nanosaniye) lazer kullanılmış; hiponişyum, proksimal ve lateral tırnak kıvrımı dahil tüm tırnak plağı taranmıştır. İlk taramadan 2 dk ara sonra Q-anahtarlı Nd:YAG 532 nm (2.5 mm spot çapı, 14 J/cm<sup>2</sup>, 5 Hz, 9 nanosaniye) ile hiponişyum ve tırnak kıvrımlarına uygulama yapılmadan tırnak plağı taranmıştır. İlk tedavi seansından sonraki 3. ayda fungal kültürler alınmıştır. 3. ayda 125 hastada (%95,42) mikolojik kür elde edilmiştir. Klinik iyileşme hastaliksız tırnağın yüzde oranındaki değişim ile değerlendirilmiştir; %76 üzeri mükemmel yanıt, %51-75 arası çok iyi yanıt, %26-50 iyi yanıt, %6-25 orta yanıt, %5'in altı kötü yanıt olarak değerlendirilmiştir. Tedaviye alınan yanıt üzerindeki en önemli etkinin onikomikozun klinik tipi olduğu gözlenmiştir. En iyi klinik yanıt DLSO'da görülmüştür; bunu sırasıyla lateral kenar, total distrofik, süperfisyel beyaz ve en sonra proksimal subungual onikomikoz izlemektedir. Etken mantarlar arasında en iyi klinik yanıt en çok *T. rubrum*'da, ondan sonra sırasıyla *T. mentagrophytes* ve *Candida*'da saptanmıştır. Bu çalışmada farklı yaş aralıklarındaki fazla sayıda hasta üzerinde lazerin etkinliğini değerlendirilebilmiştir. Çalışmanın kısıtlılıkları takip süresinin kısa olması ve mantar kültüründe yanlış negatiflik riskinin bulunmasından dolayı mikolojik kürün her zaman klinik kürü yansıtamayacağı gerçeğidir (79).

*Galvan* ve arkadaşları, KOH muayenesi ile doğrulanmış tırnak mantarı olan, 6 ile 79 yaş aralığında (2 çocuk, 118 yetişkin) toplam 120 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. 714'ü ayak tırnağı, 19'u el tırnağı olmak üzere toplam 733 tırnağa tek seans olmak üzere Q-anahtarlı Nd:YAG 1064 nm, 600 mj/cm<sup>2</sup>, 3mm spot çapı, 3 Hz frekans ile uygulamışlardır. Lazer tedavisi sırasında, özellikle kahverengi-siyah veya koyu yeşil diskolorasyona sahip tırnakların

renginde ani bir değişiklik gözleendiğini ve tırnak plağının fungal infeksiyona sahip kısımlarına atış yapılırken o bölgenin temizlendiğini gösteren “çatlama” sesi duyulduğunu belirtmişlerdir. Q-anahtarlı Nd:YAG lazerin yüksek enerji pikleri sayesinde fototermal etkiden ziyade mekanik etki yaratarak mantar hücrelerine zarar verdiğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda da lazer uygulaması sırasında fungal melanonişisi olan 2 hastada, koyu alanlara atış yapılırken burada tarif edilene benzer bir ses duyulmuştur. Ancak biz işlem sırasında ani bir renk değişimi gözlemedik. Tedavi sonrası bu tırnaklardan birinde OSI skorunda %25-49 arası, diğesinde %1-24 arası iyileşme gördük. *Galvan* ve arkadaşları, 3. aydaki takipte %93, 6. aydaki takipte %100 klinik yanıt elde etmişler. Ancak klinik kür olarak neyi baz aldıklarından bahsetmemişlerdir (80). Bu oran bizim çalışmamıza göre oldukça yüksektir. Biz 3. ayda yaptığımız klinik değerlendirmede 7 tırnağın (%9,2) OSI skorlarında %50-99 arasında azalma saptadık ve sadece 3 tırnakta (%3,9) %100 klinik iyileşme gözlemedik. *Galvan* ve arkadaşları mikolojik değerlendirme için 9. ayda hastalardan tırnak örneği almış ve KOH muayenesi ile %100’ünde negatif sonuç elde etmişlerdir. Bizim 3. ayda yaptığımız mikolojik değerlendirmede 20 hastanın sadece 5’inde (%25) KOH ile direk bakıda negatiflik elde ettik.

*Kozarev*’in 2010 yılında, onikomikoz tedavisinde Nd:YAG lazerin kullanımıyla ilgili çalışması yayınlanmıştır. Bu çalışmada kültürle tanısı doğrulanmış 18-45 yaş arası toplam 72 hastaya (194 tırnak) tedavi uygulanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 38 tanesi (%52,8) DLSO, 22 tanesi (%30,5) proksimal subungual, 6 tanesi (%8,3) total distrofik, 6 tanesi (%8,3) endoniks onikomikoz kliniğine sahiptir. Kültürlerde üreyen fungal patojenler sıklık sırasına göre *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Candida* türleri ve *Aspergillus niger* olarak saptanmıştır. 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Dualis SP, Fotona, Slovenia), 35- 40 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 4 mm spot çapı, 1 Hz frekans, 35 ms atım süresi ile haftada bir, toplam 4 seans, tüm tırnak plağı 2 dk ara ile 3 kez spiral şekilde taranacak şekilde uygulama yapılmıştır. Enerji akımına tırnak kalınlığına göre karar verilmiş; kalın tırnaklara daha yüksek enerji ile uygulama yapılmıştır. Lazer işlemi sırasında her hastaya soğuk hava ile soğutma uygulanmıştır. Tedavi öncesinde çok kalın distrofik tırnakları olduğu için 3 hastaya, %40 üre içeren bir majistral ilaç ile 3 gece okluzyon tedavisi verilmiştir. Birkaç hastaya uygulama yapılırken eş zamanlı olarak tırnak plağındaki sıcaklık ölçülmüş; işlem sırasında sıcaklığın 50°C’ ye ulaştığı not edilmiştir. Hasta takipleri 3, 6, 9 ve 12. aylarda yapılmıştır. 3. aydaki kontrolde %95,83 hastada mikolojik kür elde edilmiştir. Bu oran, bizim çalışmamızdaki mikolojik kür oranlarına göre oldukça yüksektir. Bizim çalışmamızda oral terbinafin alan hastalardaki mikolojik kür oranı

%29,4, lazer uygulanan grupta %10'dur. Bu farkı yaratan durum, bizim çalışmamızdaki tırnakların %73,8'inin OSI skoruna göre şiddetli onikomikoz sınıfında olmasına bağlı olabilir. Ancak *Kozarev*, hastaların tedavi öncesi onikomikoz şiddet sınıfıyla ilgili bir veri paylaşmamıştır. Aynı şekilde tedavi sonrası mikolojik külden bahsetmiş, ama klinik iyileşme oranları ile ilgili bir yorum yapmamıştır. *Kozarev* kültürde üremesi devam eden 3 hastaya (%4,17) 4 haftalık ek tedavi daha yapılmıştır. 6 ve 12. aydaki kültür kontrolünde çalışmaya alınan tüm hastalarda %100 mikolojik kür elde edilmiştir. Mikolojik değerlendirmeler bağımsız bir laboratuvar tarafından yapılmıştır. Klinik uygulamaya paralel olarak diğer yandan lazerin in vitro etkisini değerlendirmek için hazırlanan fungal kültürler, aynı lazer parametreleriyle tek bir seans ışınlanmış ve kolonilerde büyümenin yavaşladığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda uygulayıcı, Nd:YAG lazer tedavisinin, çeşitli mantar türlerinin neden olduğu tüm onikomikoz tiplerini tedavi etmek için kullanılabilir ve etkili bir yöntem olduğunu bildirmiştir (81). Aynı uygulayıcı 2009'da yayınladığı pilot çalışmada, 14 hastaya (toplam 42 tırnak) 1 hafta ara ile toplam 4 seans 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (35-40 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 4 mm spot çapı, 1 Hz frekans, 25 ms atım süresi) uygulama yapmıştır. 3. aydaki kontrolde 13 hastada (%93) mikolojik kür elde etmiştir. Kültür pozitif gelen hastanın total distrofik tip onikomikozu olduğu belirtilmiştir. Bu hastaya aynı tedavi prosedürü tekrar uygulanmıştır. 6 ve 12. aydaki kültür kontrollerinde %100 mikolojik kür elde edilmiştir (82).

*Kozarev*'in 2011'de aynı dergide yayınlanan başka bir çalışmasının ön sonuçlarının özetinde, aynı tedavi protokolü ile tedavi edilen 162 hastadan (toplam 413 tırnak) bahsedilmiştir. Bu hastaların takiplerinde 3. ayda %95,7, 6. ayda %98,8 ve 12. ayda %100 mikolojik kür elde edildiği bildirilmiştir. 3. aydaki kültür pozitif 7 hastaya ve 6. aydaki kültür pozitif 2 hastaya aynı tedavi prosedürünün tekrar uygulanarak, tüm hastalarda tam yanıt alındığı belirtilmiştir. Devam eden süreçte bu hastalardan 46 tanesine telefon ile ulaşılmış ve tırnaklarının durumu sorulmuştur. Bu hastalar arasında en kısa takip süresi 12 ay, en uzun takip süresi 32 ay olanlar vardır. Hastalardan %93,5'i tedavi sonrasında tırnaklarının tamamen sağlıklı olduğunu söylemiş, %6,5'i tırnaklarının tamamen sağlıklı olduğu konusunda emin olmadığını belirtmiştir. Uygulayıcı uzun dönem takipte de lazer tedavisinin etkinliğini koruduğunu vurgulamıştır (83).

*Kozarev*'in yayınları üzerine benzer bir çalışma Ukrayna'da yapılmıştır. 108 hastanın toplamda 312 tırnağına 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Dualis SP, Fotona, Slovenia) tedavisi uygulanmıştır. 102 hastaya ayak tırnağı mantarı, 6 hastaya el tırnağı mantarı

nedeniyle tedavi verilmiştir. Hastaların çoğunluğu (%88,9) DLSO kliniğine sahiptir. Tedavi öncesi alınan kültürlerde en sık saptanan patojen *T. rubrum*'dur (%72,2). Tedavi öncesinde, çok kalın tırnakları olan 6 hastaya mekanik debritleme uygulanarak tırnak plağı inceltirilmiştir. Hastalara 35-40 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 4 mm spot çapı, 35 ms atım süresi ile haftada bir, toplam 4 seans, tüm tırnak plağı ve çevresindeki deri 2 dk ara ile toplam 2 kez taranacak şekilde uygulama yapılmıştır. 3, 6 ve 9. aylarda klinik ve mikolojik değerlendirmeler (KOH ile direk mikroskopi) yapılmıştır ve 18. ayda hastaların bir kısmına telefon ile ulaşıp tırnaklarının durumu sorgulanmıştır. 3. aydaki kontrolde 72 hastanın (%66) KOH muayenesi negatif, 37 hastanın (%34) KOH muayenesi pozitif saptanmıştır. KOH muayenesi pozitif saptanan hastalara 4 seanslık ek tedavi şeması uygulanmış ve 6. aydaki KOH kontrolünde sadece 17 hasta pozitif olarak kalmıştır ve bunlar tedaviye cevapsız olarak değerlendirilmiştir. 12. aydaki KOH kontrolünde ise 2 hasta reinfeksi olmuş ve bu sayı 19'a yükselmiştir. 12. ayın sonunda 89 hastanın (%82,4) kür olduğu belirtilmiştir. Bunların 80 tanesinin mikolojik olarak, 9 tanesinin klinik olarak iyileştiği belirtilmiştir. Dermatofit türlerinin tedaviye daha iyi yanıt verdiği gözlenirken, dermatofit dışı küflerin ve mayaların tedavi yanıtı daha düşük bulunmuştur. Kür olanlar arasında 13 hastayla 18. ayda telefon ile görüşülmüş ve tırnaklarının sağlıklı görüldükleri bilgisi alınmıştır. Sonuçlara dayanarak araştırmacılar lazer tedavisinin, tırnağın %50'sine kadar tutulumun olup, etken olarak da dermatofitlerin saptandığı onikomikoz hastaları için daha uygun olacağını belirtmişlerdir (84). Çalışmamızda, mantar kültüründe üreyen etken türü (dermatofit, ddk veya maya) ile tedavi yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak KOH ile direk mikroskopide hif görülen hastaların OSI skorlarındaki iyileşmenin, maya veya miks (hif ve maya beraber) olanlara göre daha yüksek olduğunu saptadık.

*Gupta* ve arkadaşlarının yayınladıkları retrospektif bir çalışmada, mikolojik olarak tanısı doğrulanan, ayak başparmak tırnağında onikomikozu olan 23 hastaya, 1064 nm Nd:YAG lazer tedavisi uygulanmıştır. Lazer tedavisine başlamadan önce tırnaklar debride edilmiştir ve eş zamanlı tinea pedisin tedavisi için kullanılmak üzere hastalara terbinafin %1 krem reçete edilmiştir. Lazer parametreleri 200 mJ, 30 Hz, 33,3 ms olarak ayarlanmış ve toplam 6 kez geçiş yapılarak uygulanmıştır. Toplam seans sayısı 2 ile 9 arasında değişmektedir. Uygulama sırasında tırnak plağı üzerinden geçiş sayısı ve toplam seans sayısı, infeksiyonun şiddetine ve uygulayıcının tercihinin göre belirlenmiştir. Seans aralıkları hastalar arasında farklılık göstermektedir. %13 hastaya 2 hafta aralıklarla, %56 hastaya 4 hafta aralıklarla ve %30 hastaya değişken aralıklarla tedavi uygulanmıştır. Tedavi öncesi



hastalıktan etkilenen tırnak alan yüzdesi yaklaşık olarak hesaplanmış ve bu orandaki değişime göre tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Hastaların %78'inde tedavi sırasında geçici iyileşme görülmüş ve bunlar tedaviye ve takibe devam edilmiştir. Tedavi sonrası takiplerinde hastaların %46'sının tırnaklarında %50 ve üzeri iyileşme saptanmıştır. %17 hastada tırnak plağının sadece %10'unda bozukluk kalmış, %9 hastada da (2 hasta) %100 klinik iyileşme elde edilmiştir (klinik kür). 60 yaşın altındaki hastalarda, dört veya daha fazla lazer seansı uygulananlarda ve dermatofit dışı küflerle infekte hastalarda tedavi sonuçlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir (85). Biz lazer yaptığımız hasta grubunda 76 tırnak içinde sadece 3 tırnakta (%3,9) %100 klinik iyileşme, 7 tırnakta (%9,2) %50-99 arası iyileşme gözlemledik. Bizim klinik takip süremiz tüm hastalar için sabit 3 aydır. 3 aydan daha fazla takip ettiğimiz iki hastada klinik iyileşmenin devam ettiğini gözlemledik. Eğer takip süremizi daha uzun tutsaydık, OSI skorlarındaki iyileşmenin devam edeceğini öngörmekteyiz.

*El-Tatawy* ve arkadaşları onikomikoz tedavisinde Nd:YAG lazer ve topikal terbinafini karşılaştırmışlardır. 40 hastayı randomize olarak iki eşit gruba ayırmışlar. Birinci gruba Kozarev'in çalışmasında belirttiği cihaz ve tedavi protokolü aynı olacak şekilde uygulama yapmışlardır (1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer, Dualis SP, Fotona ile 35- 40 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 4 mm spot çapı, 1 Hz frekans, 35 ms atım süresi kullanılarak haftada bir, toplam 4 seans, tüm tırnak plağı 2 dk ara ile 3 kez spiral şekilde tarama yapılarak). İkinci gruba törpüyle tırnak abrazyonu yapıldıktan sonra, günde iki kez topikal terbinafin tedavisi verilmiştir. Klinik yanıt dört kategori üzerinden değerlendirilmiştir; %75 ve üzeri belirgin yanıt, %50-75 arası orta yanıt, %25-50 hafif yanıt ve %25 ve altı yanıtızsız olarak sınıflandırılmıştır. 6. ayda lazer uygulanan hastaların hepsinde belirgin klinik yanıt elde edilirken; topikal tedavi alan grubun %40'ı hafif, %10'u orta klinik yanıt göstermiştir. 6. ayda alınan fungal kültürlerde, lazer grubunda %90 mikolojik kür elde edilmiştir. Öte yandan topikal tedavi alan gruptaki hastaların hepsinde fungal kültürler pozitif saptanmıştır (54). Ancak bu çalışmada karşılaştırma grubuna verilen tedavide tırnağın yapısı için uygun bir ilaç tercih edilmemiştir. Deri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan topikal terbinafin kremin, tırnağa penetrasyonu ve etkinliği kısıtlı olacaktır. Biz çalışmamızı oral terbinafin tedavisiyle karşılaştırmalı olarak yaptık. Çalışma sonucunda lazer tedavisinin klinik iyileşme üzerinde etkisi olmakla beraber, bu oran terbinafin grubuna göre anlamlı derecede düşüktür. Ancak iki grup arasında mikolojik kür arasında fark saptamadık.

*Lu* ve arkadaşları onikomikozda lazer tedavisi ile topikal %5 amorolfın cila uygulamasının etkinliğini karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya direk mikroskopik

muayenesi ve/veya kültür pozitif 34 hasta (106 tırnak) dâhil edilmiş, 31 hasta (96 tırnak) takipleri tamamlamıştır. 58 tırnak DLSO, 25 tırnak beyaz yüzeysel, 13 tırnak total distrofik tip onikomikoz kliniklerine sahiptir. Hastalar rastgele 2 gruba ayrılmışlardır. Birinci gruba (22 hasta, 63 tırnak) 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Dualis SP, Fotona) ile 35-80 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 4 mm spot çapı, 1 Hz frekans, 35 ms atım süresi kullanılarak bir hafta ile 4 seans uygulama yapıldıktan 1 ay sonra aynı tedavi şeması ikinci kez tekrarlanarak tedavi bitirilmiştir. İkinci gruba (9 hasta, 33 tırnak) 12 hafta boyunca, haftada iki kez %5 amorolfen cila tedavisi verilmiştir. 6. ayda hastaların klinik (proksimal tırnak kıvrımından itibaren sağlıklı tırnak uzaması ölçülerek) ve mikolojik değerlendirmeleri (direk mikroskopi ve kültür) yapılmıştır. Sonuçlar dört sınıfta değerlendirilmiştir. %90 ve üzeri sağlıklı tırnak uzaması olup mikolojik değerlendirmesi negatif olanlar tamamen iyileşmiş, %50-90 arası sağlıklı tırnak uzaması olup mikolojik değerlendirmesi negatif olanlar anlamlı iyileşme, %25-50 sağlıklı tırnak uzaması olup mikolojik değerlendirmesi pozitif olanlar düzelme ve %25'in altında sağlıklı tırnak uzaması olup mikolojik değerlendirmesi pozitif olanlar başarısız olarak nitelendirilmiştir. Sırasıyla bu oranlar birinci grup için %11,1 (7 tırnak), %30,2 (19 tırnak), %46 (29 tırnak) ve %12,7 (8 tırnak) iken; ikinci grup için %18,1 (6 tırnak), %33,3 (11 tırnak), %48,5 (16 tırnak) ve %0'dır. İki grup arasında tamamen iyileşme oranları arasında anlamlı fark yoktur. Mikolojik testler birinci grubun %41,3'ünde, ikinci grubun %60,6'sında negatif olarak rapor edilmiştir ve bu fark da iki grup arasında anlamlı bulunmamıştır. Çalışma sonucunda Nd:YAG lazerin etkinliği topikal tedaviye eş bulunmuştur. Çalışmada lazer tedavisine alınan yanıtlarla ilgili bazı prognostik faktörler de değerlendirilmiştir. Buna göre DLSO'nun tedaviye yanıtı diğer onikomikoz kliniklerine göre daha yüksek saptanmıştır. Başparmak tırnağının tedaviye yanıtı diğer tırnaklara göre daha kötüdür. Eş zamanlı tinea pedisi olan hastalarda iyileşme oranları daha düşüktür (86).

*Bonhert* ve arkadaşları tek başına topikal efinakonazol tedavisi ile efinakonazol ile beraber kombine lazer tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Klinik olarak DLSO'su olan, kültürlerinde dermatofitik infeksiyon saptanan, proksimal tırnak kıvrımından itibaren en az 3 mm hastalısız tırnağı ve 3 mm veya daha az tırnak kalınlığı olan ve eşlik eden tinea pedisi olmayan hastalar çalışmaya alınmıştır. 30 hastanın yarısı 48 hafta boyunca, günde bir kez %10 efinakonazol kullanmış, diğer yarısı aynı topikal tedaviye ilave olarak ayda bir toplam 6 seans Nd:YAG lazer tedavisi (1064 nm, 2-5 mm spot çapı, 12-324 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 0,3-35 ms atım süresi, 1-5 Hz frekans) görmüştür. Tedavi öncesi ve 12, 24, 36, 48 ve 52. haftalarda SCIO indeks (Scoring clinical index for onychomycosis) hesaplanarak klinik

yanıtlar değerlendirilmiştir. 20, 34, 48 ve 52. haftalarda mikolojik değerlendirme için hastalardan KOH test ve fungal kültür çalışılmıştır. Her iki grup arasında tedavi öncesinde SCIO indeksleri arasında fark yoktur. Hem monoterapi grubunda hem de kombine tedavi verilen grupta 36, 48 ve 52. haftalarda SCIO indekslerinde anlamlı azalmalar elde edilmiştir. Kombine tedavi verilen grupta klinik iyileşme monoterapi grubuna göre daha erken başlamıştır (24. haftadan itibaren). Kombine tedavi verilen grupta 48 ve 52. haftalarda fungal kültürlerin hepsi negatif, ancak aynı haftalarda bakılan KOH testleri sırasıyla %90 ve %92 oranında negatif saptanmıştır. Monoterapi alan grupta 48. haftada fungal kültürlerin hepsi ve KOH testlerinin %70'i negatif; 52. haftada ise fungal kültürlerin %93'ü ve KOH testlerinin %86'sı negatif olarak tespit edilmiştir. Efinakonazol mantarın yapısal elemanlarının sentezini engellerken, lazer doku üzerinde sıcaklığı artırarak hem mantar hücrelerine zarar verir, hem de mikrosirkülasyon artışıyla topikal ilacın emilimini artıracaktır. Bu sinerjik etki mekanizmasından dolayı, çalışma sonucunda kombine tedavinin monoterapiye göre daha az relapsa neden olup, daha uzun süre remisyon sağladığı yorumu yapılmıştır (87).

Kore'de araştırmacılar tek başına topikal amorolfin tedavisi ile topikal amorolfinle beraber kombine lazer tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu amaçla 128 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmış; kontrol grubu 16 hafta boyunca, haftada bir kez topikal %5 amorolfin cila kullanmış, tedavi grubuna topikal tedaviye ek olarak 4 hafta aralıklarla toplam 4 seans lazer uygulaması yapılmıştır. Lazer uygulaması kısa atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer ile  $200 \text{ mJ/cm}^2$  enerji akımı, 3 mm spot çapı, 30 ms atım süresi, 1 Hz ayarları kullanılarak, çevresindeki 2 mm'lik sağlıklı alanını da kapsayacak şekilde tırnak plağının sadece hasarlı bölgesine yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %90'dan fazlasında etkilenen tırnak ayak başparmak tırnağıdır ve klinik olarak DLSO'a sahiptirler. Ayrıca tedavi edilen tüm tırnakların kalınlığı 2 mm'den azdır. Tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla 16. haftada fotoğraflar üzerinden sağlıklı tırnak alanındaki değişim oranı hesaplanmış ve KOH muayenesi ve kültür için örnek alınmıştır. KOH muayenesi ve kültürün negatif olması mikolojik kür kabul edilmiştir. Tırnağın tamamen sağlıklı görünümüne kavuşması veya mikolojik kür eşliğinde tırnak plağının %10'dan az alanında bozukluk olması kümülatif kür olarak tanımlanmıştır. İlk tedavi haftalarında iki grup arasında fark gözlenmezken, 3 lazer seansı sonundaki 12. haftada tedavi grubundaki sağlıklı tırnak alanı, kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Aynı şekilde 16. haftadaki sağlıklı tırnak alanı da tedavi grubunda daha fazladır; ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 16. haftadaki

kümülatif kür oranları tedavi grubunda (%71,9) kontrol grubuna (%20,3) göre oldukça yüksek saptanmıştır (88).

Çinde yapılan çalışmada klinik olarak onikomikoz tanısı konulan, KOH muayenesi ve/veya kültür ile tanısı desteklenen 19 hastanın toplamda değerlendirmeye alınan 84 tırnağı, SCIO skoruna göre hafif-orta şiddetli (42 tırnak) ve şiddetli (42 tırnak) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. İkiye bölünen hasta gruplarının hepsine oral itraconazol tedavisi verilmiş, aynı zamanda hastaların sadece tek taraflı ekstremitelerinde bulunan tırnaklarına lazer tedavisi uygulanmıştır ve karşı ekstremitedeki tırnakları kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. El tırnağı için tedavi uygulanan hastalara pulse tedavisi şeklinde (400 mg/gün, bir hafta ilaç kullanıp, üç hafta ara) toplam 3 ay, ayak tırnağı için tedavi uygulanan hastalara pulse tedavisi şeklinde toplam 4 ay oral itraconazol verilmiştir. Lazer tedavisi, bir hafta ara ile toplam 4 seans 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (3 mm spot çapı, 5-15 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 0,3-2 ms atım süresi, 1-10 Hz frekans) ile uygulanmıştır. 8, 16 ve 24. haftalardaki takiplerde SCIO skorları tekrar hesaplanmış; KOH muayenesi ve mantar kültürleri çalışılmıştır. SCIO skoruna göre hastalık şiddeti hafif-orta olan hasta grubunda, kombinasyon tedavisinin etkinliği kontrol grubundan daha yüksek olmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak şiddetli onikomikozu olan grupta kombinasyon tedavisinin etkinliğinin sadece ilaç tedavisine göre daha yüksek olduğu ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (89).

Çin'de yapılan başka bir çalışmada tek başına Nd:YAG lazer tedavisi ve itraconazol tedavisi ile kombine lazer tedavisi karşılaştırılmıştır. 37 hasta (178 tırnak) randomize olarak A ve B olarak iki gruba ayrılmış ve gruplar da kendi içinde SCIO (<12 ve ≥12) ve OSI (<16 ve ≥16) skorlarına göre iki alt gruba ayrılmıştır. Tüm hastalara 1 hafta ara ile toplam 8 seans 0,9 ms 1064 nm Nd:YAG lazer uygulanmıştır. A grubuna sadece lazer tedavisi uygulanırken, B grubuna ayrıca itraconazol tedavisi verilmiştir. 12. aydaki kontrolde klinik kür ve mikolojik kür oranları A grubunda sırasıyla %31,33 ve %30,00; B grubunda sırasıyla %35,79 ve %41,18 bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında A grubunda SCIO ve OSI skorlarında anlamlı değişiklik olmazken, B grubunda iki skorda da düşüş gözlenmiştir. Cevap oranları arasında SCIO<12 veya OSI<16 arasında fark yokken, SCIO≥12 veya OSI≥16 alt gruplarında anlamlı değişiklikler vardır. Çalışma sonunda lazer tedavisinin etkili bir yöntem olduğu, ancak şiddetli onikomikozda sistemik tedaviyle beraber kombinasyonunun daha iyi bir seçenek olacağı vurgulanmıştır (90).

*Xu Y* ve arkadaşları tarafından Çin’de yapılan başka bir çalışmada KOH ile onikomikoz tanısı doğrulanmış 53 hasta (90 tırnak) randomize olarak üç gruba ayrılmıştır. 16 hastaya (30 tırnak) oral 250 mg/ gün terbinafin tedavisi verilmiş (T grubu), 18 hastaya (31 tırnak) uzun atımlı Nd:YAG lazer uygulaması yapılmış, 16 hastaya (29 tırnak) hem oral terbinafin 250 mg/ gün verilmiş hem de lazer uygulaması (T-L grubu) yapılmıştır. 2, 4, 8, 12, 16 ve 24. haftalarda klinik ve mikolojik değerlendirmeler yapılmıştır. KOH muayenesinde iki ardışık testi negatif olan hastalar tam mikolojik kür kabul edilmiştir. %100 normal görümlü tırnağın varlığı veya en fazla %5 oranda hastalıklı tırnak kısmının bulunması klinik kür olarak kabul edilmiştir. Tedavi sonlanım noktası ya tam mikolojik kürün elde edilmesi ya da 24 haftalık tedavi periyodunun tamamlanmasıdır. 24 haftanın sonunda oral terbinafin tedavisi alan hastalardan kan alınarak, tam kan sayımı ve karaciğer enzimleri bakılmıştır. Lazer tedavisi haftada bir kez uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer (Lumenis One; Lumenis Ltd., Santa Clara, CA) ile parametreler 50-80 J/cm<sup>2</sup>, 6 mm spot çapı, 12 ms atım süresi olarak ayarlanarak uygulanmıştır. Seanslar tam mikolojik kür edilene kadar veya en geç 24 haftaya kadar tekrar edilmiştir. Kombine tedavi alan grupta 12. haftadan itibaren klinik ve mikolojik kür yanıtları elde edilmeye başlamış, bundan sonra 24. haftaya kadar artış olmakla beraber bu fark anlamlı sayılmamıştır. Bu yüzden araştırmacılar, ortalama 12 haftalık bir tedavi süresinin oldukça etkili olduğu görüşünü bildirmişlerdir. 12 ve 16. haftalarda kombine tedavi, klinik ve mikolojik kür yanıtlarında tek başına lazer ve tek başına terbinafin tedavisinden daha etkili bulunmuştur. 16. haftadaki klinik ve mikolojik kür oranları tek başına lazer ve tek başına terbinafin tedavisi alanlar arasında kıyaslandığında, terbinafin tedavisi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 24. hafta tedavi yanıtları değerlendirildiğinde kombine tedavi uygulanan grupta %100 mikolojik kür elde edilmiştir. Tek başına lazer veya tek başına oral tedavi alan grupta bu oran anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Ayrıca klinik kür oranları da, kombine tedavi alan grupta daha yüksektir. Sadece lazer veya sadece oral tedavi alan gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında 16. haftada anlamlı fark olmasına rağmen, 24. haftada klinik ve mikolojik kür oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumdan lazer tedavisinin etkisinin yavaş ortaya çıktığı, ancak 24. hafta sonunda oral terbinafin tedavisi kadar etkili olduğu yorumu getirilmiştir (91). Bizim çalışmamızda tedavi bitiminden 1 ay sonra yapılan klinik değerlendirmelerde, bu çalışmada 16. haftada belirtildiği gibi oral terbinafin lazer tedavisine üstün bulunmuştur. Ancak iki grup arasında mikolojik kür oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

*Hees* ve arkadaşları onikomikoz tedavisinde long ve kısa atımlı Nd:YAG lazerin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla, bilateral ayak başparmak tırnaklarında onikomikozu olan 10 hastayla (toplam 20 tırnak), yan karşılaştırmalı olarak bir çalışma yapmışlardır. Tüm hastalarda tırnak matriks tutulumu mevcuttur. Hastaların onikomikoz tanısı histoloji ile doğrulanmış ve kültürlerinde *T. rubrum* izole edilmiştir. Tüm hastalara 4 hafta ara ile toplam 2 seans lazer tedavisi uygulaması yapılmıştır. Hastaların sol ayak başparmak tırnaklarına uzun atımlı Nd:YAG lazer (1064 nm, 50 J/cm<sup>2</sup>, 40 milisaniye, 3 mm, soğuk uygulamayla beraber) ve sağ ayak başparmak tırnaklarına kısa atımlı Nd:YAG lazer (1064 nm, 25,5 J/cm<sup>2</sup>, 100 mikrosaniye, 1,5 mm, soğuk uygulama yapılmadan) uygulanmıştır. Tüm hastalara, tinea pedisten dolayı olabilecek reinfeksiyonları engellemek amacıyla, ayak derisine uygulamak üzere siklopiroks olamin krem tedavisi de verilmiştir. Tedavi öncesi fotoğraflar alınarak bazal OSI skorları hesaplanmıştır. Hastaların 3, 6 ve 9. aydaki kontrollerinde OSI hesapları tekrarlanmış ve 9. ayda hastalardan tekrar kültür ve histolojik inceleme için tırnak örneği alınmıştır. Tüm hastalarda 3, 6 ve 9. aydaki OSI skorlarında tedavi öncesi değerlere göre gerileme elde edilmiştir ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. En düşük OSI skoruna 6. ayda ulaşılmıştır; 9. ayda OSI skoru yükselmekle beraber tedavi öncesine göre anlamlı olarak hala daha düşüktür. Bu sonuçlar, yeterli klinik yanıt elde etmek ve bu iyilik halini devam ettirebilmek için tekrarlayan seanslara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, her takipte OSI skoru bir öncekine göre azalmaya devam etmiştir. Tedavi sonrasında, tedavi öncesi değerlere göre OSI'da anlamlı düşüklük görülmüştür. Ancak hastaları genel olarak üç aydan daha fazla takip etmediğimiz için, OSI skorlarının sonrasında artıp artmadığı konusunda ileri yorum yapamamaktayız. *Hees*'in çalışmasında 9. ayda alınan örneklerde 20 tırnağın 13'ünde (%65) fungal kültürler negatif sonuçlanmıştır. Her iki grup arasında karşılaştırıldığında kısa atımlı lazer uygulanan tırnakların %70'i, uzun atımlı lazer uygulanan tırnakların % 60'ında kültür negatiftir; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Histolojik incelemede ise her iki grupta da 8 tırnak (%80) pozitif, 2 tırnak (%20) negatif bulunmuştur. Tedavi öncesi tırnak abrazyonu yapılmasının lazer-doku etkileşimini artırarak ve tırnak uzamasını indükleyerek klinik yanıtı artıracığı yönünde görüşler mevcuttur. Kısa atımlı Nd:YAG lazeri üreten firmanın da önerisi bu yönde olmakla beraber bu çalışmayı, daha önce yapılan çalışmalarla daha objektif kıyaslamak adına uygulayıcılar tedavi öncesi hastalara tırnak abrazyonu yapmamışlardır (92).

Aynı çalışma grubundan olan araştırmacılar *Karsai* ve arkadaşları 2016'da başka bir çalışma yayınlamışlardır. Prospektif randomize kontrollü bir çalışma planına sahip olan

araştırmaya 20 hasta (82 tırnak) alınmıştır. Bulguların karşılaştırılabilirliğini artırmak için homojen bir hasta popülasyonu seçilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla çalışmaya klinik olarak sadece DLSO'su olan ve etken patojen olarak *T. rubrum* saptananlar dâhil edilmiştir. Tedavi grubu 52 tırnak, kontrol grubu 30 tırnak içermektedir. Tedavi grubuna 4-6 hafta aralıklarla toplamda 4 seans kısa atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer (20 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 0,1 ms atım süresi, 1,5 mm spot çapı, 30 Hz) uygulaması yapılmıştır. Matriks dâhil tüm tırnak plağı toplamda 5 geçiş yapılacak şekilde taranmıştır. Bir önceki çalışmadan farklı olarak bu çalışmada birinci ve üçüncü lazer seansları öncesi tırnaklar debride edilmiş, toplamda iki değil dört seans uygulama yapılmış ve takip süresi dokuz aydan on iki aya uzatılmıştır. Kontrol grubuna lazer uygulanmamıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar ayak tabanı, ayak parmak araları ve tırnak çevresi derisine amorolfin içeren krem uygulamışlardır. Çalışma öncesi ve 12. ayda fotoğraflar alınarak, kör ve bağımsız 2 araştırmacı tarafından OSI skorları hesaplanmıştır. Mikolojik değerlendirme 12. ayda hem fungal kültür hem histopatolojik inceleme ile yapılmış ve birinde pozitiflik varsa tedavi başarısız sayılmıştır. 12. ayda her iki grubun da OSI skorları kötüleşmiştir. Tedavi grubunun OSI skorlarında 2.0 puanlık, kontrol grubunun OSI skorlarında 3.6 puanlık bir artış görülmüştür. Aradaki 1.6 puanlık fark tedavi grubunun lehine olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hiçbir hastada mikolojik kür elde edilememiştir. Çalışma sonucunda tek başına kısa atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer, hem klinik hem mikolojik alanda başarısız bulunmuştur. Bu başarısızlığın, uzun süreli takip süresine bağlı rekürrens riskinin artmasına, tırnak debrimanına bağlı olarak hedef kromoforların azalmasına ve lazer seanslarının arasının uzun olmasına bağlı olabileceğiyle ilgili yorumlar yapılmıştır (93).

*Okan* ve arkadaşları mikolojik olarak tanısı doğrulanmış 30 onikomikoz hastasına, bir hafta ara ile dört seans uzun atımlı Nd:YAG lazer (4 mm spot çapı, 25 mm/sn hız, tırnak kalınlığına göre değişen 40-60 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı) uygulanmıştır. Çalışmayı 15 hasta tamamlamıştır. Bu hastalardan altısı DLSO, beşi proksimal subungual ve dördü total distrofik onikomikoz kliniğine sahiptir. 11 hastadan *Trichopyton*, 2 hastadan *Epidermophyton*, 1 hastadan *Candida* ve 1 hastadan *Aspergillus* izole edilmiştir. Distrofik onikomikoz kliniğine sahip hastaların tırnak plağını inceltmek için, lazer tedavisinden önce %40 üre içeren bir krem ile kimyasal debriman uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra fotoğraflar çekilerek klinik değerlendirmeler yapılmıştır. Tırnak plağında %75 üzerindeki iyileşme klinik kür sayılmıştır. 2. ayın sonunda tırnak kültürü alınarak mikolojik değerlendirme yapılmış ve kültürde üreme olmaması mikolojik kür sayılmıştır. Çalışmayı tamamlayan 15 hasta içinde 9

hastada (%60) mikolojik kür elde edilmiştir. Bu 9 hastanın 8'inde etken mikroorganizma *Trichophyton*'dur. 7 hastada (%47) klinik kür elde edilmiş ve bu hastaların hepsinde etken mikroorganizma *Trichophyton*'dur (94). Bu çalışmada seans sayısı bizim çalışmamıza göre daha az olmasına rağmen, seans bitiminden 1 ay sonra değerlendirilen mikolojik kür oranı daha yüksek saptanmıştır. Bunun sebebi, hastalardan alınan tırnak kültürlerinde saptanan patojenlerin çoğunun *Trichophyton* olması olabilir. *T. rubrum* üzerinde Nd:YAG lazerin inhibitör etkilerini gösteren in vitro çalışmalar mevcuttur (60, 63). Bizim hastalarımız da ise daha fazla patojen çeşitliliği mevcuttur.

*Rivers* ve arkadaşları, belli bir zaman aralığında onikomikoz için en az 2 seans lazer tedavisi uygulanan hastaları, takip kartları üzerinden retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada 100 hastanın, tedavi uygulanan toplam 199 tane ayak başparmak tırnağı değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi distrofik tırnaklar olabildiğince kısa kesilip törpülenmiştir. Hastalara en az dört hafta ara ile en az iki seans lazer tedavisi uygulanmıştır (2-10 seans, ortalama 3). Submilisaniye 1064 nm Nd:YAG lazer kullanılarak, 14-17 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 0,3 ms atım süresi, 5 mm spot çapı, 2-5 Hz ile lateral ve proksimal tırnak kıvrımları dahil tüm tırnak plağına atış yapılmıştır. Lazer uygulaması tırnağın klinik durumundan bağımsız olarak tüm ayak tırnaklarına uygulanmıştır. Tedavi programı boyunca tüm hastalar, her gece ayak tabanlarına terbinafin krem uygulaması yapmışlardır. Hastaların tedavi öncesi ve ikinci lazer seansından 1 ay sonra çekilen tırnak fotoğrafları incelenmiş ve bir bilgisayar programı (*Cutera* planimetry measurement program) vasıtasıyla tırnak plağının hastalıklı olan alanının oranı hesaplanmıştır. Değerlendirmeler sonucunda hastalıklı tırnak alanı tedavi öncesi %53,2 iken, çalışma sonunda %50,8'e gerilediği saptanmıştır. Tırnak tutulumunun derecesi ile iyileşme miktarı arasında orantısal bir ilişki saptanmıştır. Tedavi öncesi tutulum oranı daha fazla olan hastalardaki iyileşme oranları, daha az tutulum gösteren hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (95).

2016 yılında Türkiye'de yapılan bir tez çalışmasında, direk bakı ile onikomikoz tanısı doğrulanmış 23 hastaya 1064 nm Nd:YAG lazer uygulaması yapılmıştır. 23 hastanın 89 tırnağından 48'i uygulama grubuna dâhil edilerek lazer yapılmış, 41'i plasebo grubuna alınmıştır. Uygulama grubu tırnaklara ayda bir kez olmak üzere toplam 6 kez 30-50 J/cm<sup>2</sup>, 45 ms, 6 mm başlıkla 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uygulanmıştır. Plasebo grubu tırnaklarda ise tırnak üzerine 3\*8\*0,3 cm ölçülerinde opak beyaz yüzeyli mukavva konularak aynı dozda uygulama yapılmıştır. Tedavi öncesinde ve her seansta skorlama (OSI) ve fotoğraflama ile klinik değerlendirme yapılarak kaydedilmiştir. Mikrobiyolojik değerlendirme



ilk tanı anında, 3. ayda ve 6. ayda 24 saatlik KOH inceleme ile yapılmıştır. 24 saatlik KOH testinin, standart KOH testi ve kültüre göre duyarlılığı daha yüksek olduğu için bu yöntemi tercih ettiklerini açıklamışlardır. Uygulama grubundaki 48 tırnağın OSI skorlarına bakıldığında 6 ay sonunda 2'sinde (%4,16) %50'nin üzerinde azalma, 16'sında (%33,3) %25-50 arasında azalma, 30'unda (%62,5) %25 in altında azalma gözlenmiştir. Plasebo grubunda ise, 39 tırnakta (%95,1) %25'in altında azalma/artma, 2 tırnakta(%4,8) %25'in üzerinde artma gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda 3. aydaki OSI skorlarımızdaki değişimlere baktığımızda; 6 tırnakta (%7,9) %1-24 arasında, 7 tırnakta (%9,2) %25-49 arasında, 7 tırnakta (%9,2) %50-99 arasında azalma oldu ve 3 tırnakta (%3,9) %100 iyileşme görülmüştür. Bu çalışmada lazer uygulanan tırnaklarda yanıtızlık veya kötüleşmeden bahsedilmemiştir. Ancak bizim lazer uyguladığımız hastalarımızın tırnaklarında %69,7 gibi yüksek oranda OSI skorlarında yanıtızlık veya kötüleşme tespit ettik. *Saka*'nın çalışmasında 3 ay sonunda uygulama grubundaki 48 tırnağın 8'inde (%16,7), 6 ay sonunda uygulama grubundaki 48 tırnağın 14'ünde (%29,2) 24 saatlik KOH ile yapılan direk mikroskopide negatif sonuç elde edilmiştir. Plasebo grubunda ise 6 ay sonunda 2 tırnakta (%4,9) negatif sonuç elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda direk mikroskopi, laboratuvar tarafından 24 saat KOH ile bekletme sonrasında değil, standart yöntem ile yapıp değerlendirilmiştir. Ancak gene de 3. ay KOH sonuçlarını kıyaslayacak olursak, bizim 20 hastamızın 5'inde (%25) KOH negatifliği saptandı. Bu oran *Saka*'nın çalışmasında saptadığından daha yüksektir. Bunun sebebi bizim lazer seanslarımızın haftada bir uygulamamız ve seans sayımızın daha fazla olması olabilir. *Saka*'nın çalışmasında seans sayısı artınca (yani 6. ayda) KOH testindeki negatiflik oranı da artmıştır. Ancak *Saka*'nın çalışmasında bizim çalışmanın aksine KOH pozitiflikleri, kültür ile doğrulanmamıştır. *Saka* uygulama ve plasebo gruplarının tedavi sonu OSI skoru şiddetindeki değişimleri değerlendirmiştir. Uygulama grubundaki 10 tırnakta (%20,8) hastalık şiddeti, şiddetliden orta ve hafife gerilemiştir. Plasebo grubunda 4 tırnağın (%9,8) hastalık şiddeti, şiddetliden ortaya gerilerken, 1 tırnağın (%2,4) şiddetinin hafiften ortaya ilerlediği görülmüştür. Çalışma sonucunda onikomikozda 1064 nm Nd:YAG lazer tedavisinin etkili olduğu ancak tek başına yeterli olmadığı bildirilmiştir (96).

Onikomikoz tedavisinde Nd: YAG lazerin etkinliğini değerlendiren, 2017'de yayınlanan diğer tez çalışmasına, standart KOH ve 24 saatlik KOH testlerinin en az birinin pozitif olduğu klinik ve mikolojik tanı 50 hasta dâhil edilmiştir. Hastalara Duetto MT EVO uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer cihazı kullanılarak (4 mm spot çapı, 13 ms atım genişliği, 1 Hz frekans, 40 J/cm<sup>2</sup> akım parametreleri kullanılarak), 4 hafta arayla toplam 3 seans

uygulama yapılmıştır. Tedavi bitiminden 1 ay sonra hastalara standart KOH ve 24 saatlik KOH testleri tekrarlanarak, tedavi etkinliği mikolojik olarak değerlendirilmiştir. Tedaviden 1 ay sonra 4 hastada (%8) hem standart KOH ve hem 24 saatlik KOH testleri negatif bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (97). Bu sonuç bizim mikolojik kür oranımız ile yakın değerdedir. Bu çalışmanın kısıtlılığı, bizim çalışmamızda olduğu gibi takip süresinin kısa tutulmuş olmasıdır.

Onikomikoz tedavisinde Nd:YAG lazerin etkinliğini değerlendiren, 2018'de yayınlanan bir diğer tez çalışmasına, KOH testi ile onikomikoz tanısı doğrulanmış 30 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı 28'dir. Hastalara 1 hafta arayla toplam 7 kez lazer tedavisi (Cutera Excel HR lazer sistemi, 1064 nm Nd:YAG, akım 16 J/cm<sup>2</sup>, atım süresi 0,3 ms, frekans 5 Hz, spot çapı 5 mm) uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası etkinliği değerlendirmek amacıyla, dermatoskopik ve makroskopik fotoğraflar çekilip, OSI skorları hesaplanmıştır. Mikolojik kürü değerlendirmek için, tedavi bitiminden 1 hafta sonra kontrol KOH ile direk mikroskopi incelemesi yapılmıştır. Tırnakların %73,5'inde OSI skorlarında azalma olmadığı, %26,5'inde ise azalma olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası birinci haftada bakılan direk mikroskopide, 54 tırnağın 37'sinde (% 68,5) KOH incelemesi pozitif, 17'sinde (% 31,4) negatif saptanmıştır (98). Bu çalışmanın takip süresi bizim çalışmamızdakinden daha kısadır. Ayrıca elde edilen KOH sonuçlarının kültürle doğrulanmamış olmaması diğer eksikliğidir. Bizim çalışmamızda, sadece KOH sonuçları ile yapılan mikolojik değerlendirmede %25 negatiflik elde edilirken, hem KOH hem kültür sonuçlarını beraber değerlendirdiğimizde bu oran %10 olarak saptanmıştır.

Lazer tedavisinin avantajı transungual olarak, tırnak matriksindeki kök hücreleri de etkileyecek şekilde tüm tırnağı tedavi etme şansı vermesidir. Güncel olarak henüz en etkili klinik yaklaşım konusunda fikir birliği yoktur. Üretici firmaya ve çalışma tasarımlarına göre lazer parametreleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Onikomikozun tedavisi için gerekli olan optimal lazer parametreleri, seans aralıkları ve toplam seans sayısı henüz netlik kazanabilmiş değildir (6, 99). Yapılan bir çalışmada *T. rubrum*'a bağlı onikomikozun lazer ile tedavisinde, yanıtı etkileyen en önemli parametrelerin enerji yoğunluğu ve seans sayısı olduğu belirtilmiştir. Enerji yoğunluğu ve seans sayısı arttıkça klinik ve mikolojik iyileşme oranlarının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada önce 177 hastaya ait toplamda 511 tırnak farklı lazer parametreleri kullanılarak tedavi edilmiştir. Bu parametreler arasında klinik ve mikolojik kür ile en çok korele olan değerler 45 J/cm<sup>2</sup> enerji akımı, 35 ms atım genişliği, 4 mm spot çapı, 1 Hz frekans ile haftada bir toplam 6 seans olarak rapor edilmiştir. Sonra farklı 69 hasta

randomize olarak iki gruba ayrılarak, bir gruba (35 hasta/113 tırnak) bu lazer parametreleri kullanılarak toplam 6 seans uygulama yapılmış, diğer gruba (34 hasta/108 tırnak) oral itrakonazol tedavisi verilmiştir. Hastalar 6 ve 12. aylarda OSI skorları üzerinden klinik olarak, direk mikroskopi ve kültür ile mikolojik olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında 6 ve 12. aylarda değerlendirilen mikolojik yanıt arasında fark saptanmamıştır. 6. ayda klinik yanıt lazer grubunda, oral itrakonazol tedavisine üstün saptanmıştır. Lazerin etkisine bağlı bölgede vasküler akıdaki değişimlerin ve ısıdan dolayı büyüme faktörlerinin salınımının bu farka sebep olabileceği yorumu yapılmıştır. 12. aydaki klinik yanıtlar tekrar değerlendirildiğinde ise her iki grupta fark saptanmamıştır (100). Lazer ile oral antifungal tedaviyi birebir karşılaştıran diğer çalışma budur. Biz çalışmamızda hastalara üç ay boyunca günlük oral terbinafin verdik. Ancak bu çalışmada oral itrakonazolün süresi ve tedavi şekli (pulse veya sürekli) hakkında açıklama yapılmamıştır. Bu çalışmadaki lazer parametreleri bizim çalışmamıza benzerdir. Uygulanan lazer seans sayısı bizim çalışmamızdakinden daha az olmasına rağmen, muhtemelen daha uzun takip süresinden dolayı, klinik ve mikolojik kür oranları bizim oranlarımıza göre oldukça yüksek saptanmıştır. Xu Y ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi (91), bu çalışmada da oral tedavi ve lazer tedavisi arasında hem klinik hem mikolojik yanıt benzerdir. Biz, çalışmamızda oral tedavi ile lazer tedavisi arasında mikolojik kür olarak fark bulamadık, ancak klinik yanıtları oral tedavi verilen grupta daha yüksek saptadık.

Lazer tedavisi öncesi hastalar uygulanacak işlem hakkında iyi bilgilendirilmelidir. Çünkü işlem sırasında hissedilebilecek ağrı dışında tırnak renginde değişme, subungual hematoma veya tırnak büyümesinde duraksama gibi yan etkiler görülebilmektedir. Lazer tedavisi sırasında tırnak matriksine kalıcı hasar verme riski bulunmaktadır. Tırnak matriksine de uygulama yapılmasının tedavi yanıtını artıracak yönünde görüşler olduğu gibi, lunulaya uygulama yapılıp, tırnak matriksine uygulama yapılmaması yönünde görüşler de mevcuttur. Bu konuda bilimsel veriler henüz net değildir. Bu yüzden özellikle yüksek enerji sistemleriyle tırnak matriksine uygulama yapılırken dikkatli olunmalı, termal hasar riskini artırma ihtimali olan tekrarlayan işlemlerden ve devamlı atılımlı cihazlardan sakınılmalıdır. İşlem sırasında anestezi kullanılmaması da bir seçenek olabilir. Böylece sıcaklık artışları sırasında hasta ağrı hissedip, uygulayıcıyı uyarma şansına sahip olacaktır (100).

**Tablo 14:** Onikomikozda Nd:YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar

ÇALIŞMA/ YIL	KULLANILAN LAZER	AKIM (j/cm <sup>2</sup> )	SPOT ÇAPI (mm)	FREKANS (Hz)	ATIM SÜRESİ	TEDAVİ PROTOKOLÜ	HASTA/TIRNAK SAYISI	TAKİP SÜRESİ	SONUÇ
Kozarev ve ark,2009 (82)	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (SP Dynamis, Fotona, Slovenia)	35-40	4	1	25 ms	1 hafta ara ile 4 seans	14/42	6 ve 12. ay	% 100 hastada mikolojik kür
Kozarev ve ark,2010 (81)	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (SP Dynamis, Fotona, Slovenia)	35-40	4	1	35 ms	1 hafta ara ile 4 seans	72/194	6 ve 12. ay	% 100 hastada mikolojik kür
Kozarev ve ark,2011 (83)	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (SP Dynamis, Fotona, Slovenia)	35-40	4	1	35 ms	1 hafta ara ile 4 seans	162/413	12 ay	% 100 hastada mikolojik kür
Hochman ve ark,2011 (75)	1064 nm Nd:YAG lazer (LightPod Neo™ ; Aerolase, Tarrytown, NY, USA)	223	2	?	0,65 ms	3 hafta ara ile 2-3 seans	8/12	2. veya 3.seans	%87,5 hastada mikolojik kür
Kimura ve ark,2012 (76)	1064 nm Nd:YAG lazer	14	5	?	0,3 ms	4-8 hafta ara ile 1-3 seans	13/ 37	4 ay	%51 tırnakta klinik ve mikolojik kür
Zhang ve ark, 2012 (73)	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (PinPointe™ Footlaser®, Nuvolase Inc., Chico, USA)	240-324	3	1	30 ms	1 hafta ara ile 4-8 seans	33/154	6 ay	4 ve 8 seans tedavi alan hastalar arasında klinik iyileşme arasında fark yok.
Kalokasidis ve ark, 2013 (79)	Q-Anahtarlı Nd:YAG lazer 1064 nm/532 nm (Q-Clear, Light Age, Somerset, NewJersey,US A)	14	2.5	5	9 ms	4 hafta ara ile 2 seans	131/186	3 ay	%95,42 hastada mikolojik kür
Kolodchenko ve ark, 2013 (84)	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (SP Dynamis, Fotona, Slovenia)	35-40	4	?	35 ms	1 hafta ara ile 4 seans	108/312	12 ay	%82,4 hastada kür (% 74 mikolojik kür)

**Tablo 14:** Onikomikozda Nd:YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar (Devamı)

ÇALIŞMA/ YIL	KULLANILAN LAZER	AKIM (j/cm <sup>2</sup> )	SPOT ÇAPI (mm)	FREKANS (Hz)	ATIM SÜRESİ	TEDAVİ PROTOKOLÜ	HASTA/TIRNAK SAYISI	TAKİP SÜRESİ	SONUÇ
<i>Carney ve ark,2013 (66)</i>	1064 nm Nd:YAG lazer (SP Dynamis, Fotona, Slovenia)	16	5	2	0,3 ms	0-1-2-3-7. haftalarda, toplam 5 seans	8/14	6 ay	Mikolojik veya klinik kür elde edilemedi. 3 hastada (%37,5) OSI skorlarında iyileşme gözlemlendi.
<i>Noguchi ve ark, 2013 (53)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (GentleYAG, Candela Corporation, Wayland, MA, USA)	10	6	2	0,5 ms	4 hafta ara ile 3 seans	12/12	6 ay	3 hastada (%25) klinik olarak %70 üzeri iyileşme, 2 hastada (%16,7) %50-70 arası iyileşme, 1 hastada (%8,3) %30-50 arası iyileşme
<i>Hees ve ark,2013 (92)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer(Elite™, Cynosure Inc., Westford, USA) ve 1064 nm kısa atımlı Nd:YAG lazer(PinPointe™ Footlaser®, Nuvolase Inc., Chico, USA)	25,5-50	1,5-3	?	100 mikr o sn-40 ms	4 hafta ara ile 2 seans	10/20 (hastaların bir tırnağına uzun atımlı, diğer tırnağına kısa atımlı lazer ile uygulama)	9 ay	Tüm hastalarda OSI skorlarında gerileme, toplamda %65 hastada mikolojik kür (her iki grup arasında anlamlı fark yok)
<i>Moon ve ark,2014 (6)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (ClearSense™, Sciton, California, USA)	5	6	5	0,3 ms	4 hafta ara ile 5 seans	13/43	6 ay	%69,7 tırnakta mikolojik kür (%9,4 hem klinik hem mikolojik kür)
<i>Galvan Garcia ve ark, 2014 (80)</i>	1064 nm Q-Anahtarlı Nd:YAG lazer (Monalisa Laser, Sincoheren Co., Xizhimen Beidajie, Beijing, China ve Q-Clear™, Light Age, Inc., Somerset, NJ, USA)	0.6	3	3	?	1 seans	120/733	6 ve 9 ay	6. ayda %100 tırnakta klinik yanıt, 9. ayda %100 tırnakta mikolojik kür

**Tablo 14:** Onikomikozda Nd:YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar (Devamı)

ÇALIŞMA/ YIL	KULLANILAN LAZER	AKIM (j/cm <sup>2</sup> )	SPOT ÇAPI (mm)	FREKANS (Hz)	ATIM SÜRESİ	TEDAVİ PROTOKOLÜ	HASTA/TIRNAK SAYISI	TAKİP SÜRESİ	SONUÇ
<i>Hollmig ve ark,2014 (69)</i>	1064 nm Nd:YAG lazer (Joule@Clear Sense™, Sciton Inc., Palo Alto, CA)	5	6	6	0,3 ms	2 hafta ara ile 2 seans	12/57 (lazer grubu) 10/68 (kontrol grubu)	3 ve 12 ay	3. ayda lazer grubunda %33 tırnakta, kontrol grubunda %20 tırnakta mikolojik negatiflik (ancak fark anlamlı değil) 12. ayda gruplar arasında klinik yanıt olarak fark yok
<i>Xu Y ve ark, 2014 (91)****</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Lumenis One; Lumenis Ltd., Santa Clara, CA)	50-80	6	?	12 ms	1 hafta ara ile maksimum 24 seans	16/30 (sadece oral terbinafin) 18/31 (sadece lazer) 16/29 (oral terbinafin ve lazer kombine)	6 ay	6. ayda kombine tedavi alan grupta %100 mikolojik kür ve diğer gruplara üstün klinik yanıt. Tek başına oral terbinafin ve tek başına lazer tedavisi alan gruplar arasında klinik ve mikolojik olarak fark yok.
<i>Wanitphakdee decha ve ark,2015 (72)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Dualis SP; Fotona, Ljubljana, Slovenia)	35-45	4	1	30-35 ms	1 hafta ara ile 4-8 seans	35/64	6 ay	%51,9 tırnakta mikolojik kür
<i>El-Tatawy ve ark,2015 (54)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Dualis SP; Fotona, Ljubljana, Slovenia)	35-40	4	1	35 ms	1 hafta ara ile 4 seans	40/? (20 hastaya lazer,20 hastaya topikal)	6 ay	Lazer grubunda %75 ve üzeri klinik yanıt, %90 mikolojik kür
<i>Lu ve ark, 2015 (86)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Dualis SP; Fotona, Ljubljana, Slovenia)	35-80	4	1	35 ms	1 hafta ara ile 4-8 seans	31/96 (22/63 lazer, 9/33 topikal)	6 ay	Lazer grubunda %41,3 tırnakta, topikal tedavi alan grupta %60,6 tırnakta mikolojik kür (ancak fark anlamlı değil) Klinik yanıtlar arasında da iki grup arasında anlamlı fark yok

**Tablo 14:** Onikomikozda Nd:YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar (Devamı)

ÇALIŞMA/ YIL	KULLANILAN LAZER	AKIM (j/cm <sup>2</sup> )	SPOT ÇAPI (mm)	FREKANS (Hz)	ATIM SÜRESİ	TEDAVİ PROTOKOLÜ	HASTA/TIRNAK SAYISI	TAKİP SÜRESİ	SONUÇ
<i>Gupta ve ark, 2015 (85)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (PinPointe™ Footlaser®, Nuvolase)	0.2	?	30	33,3 ms	Farklı seans aralıkları, 2-9 seans	23/?	?	2 hastada (%9) %100 klinik iyileşme
<i>Karsai ve ark, 2016 (93)</i>	1064-nm kısa atımlı Nd:YAG lazer (PinPointe™ FootLaser™, Cynosure Inc., Westford, MA, USA)	20	1.5	30	0,1 ms	4-6 hafta ara ile 4 seans	20/82 (52 tırnak lazer,30 tırnak kontrol grubu)	12 ay	Her iki grupta da OSI skorlarında artış görüldü, hiçbir hastada mikolojik kür elde edilemedi
<i>Kim MS ve ark,2016 (71)</i>	1064-nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (AILEEN®, FineMEC, Seoul, Korea)	16-225	2-5	5-10	0,3-0,6 ms	1 hafta ara ile 8 seans	13/40 tırnaklar iki gruba ayrılarak farklı lazer parametreleri uygulanmıştır	6 ay	Klinik iyileşme gösteren tırnaklar arasındaki mikolojik kür %41,7 ve %42,9
<i>Kim TI ve ark,2016 (68)</i>	1064 nm Nd:YAG lazer (PinPointe™ Footlaser®, Nuvolase Inc., Chico, USA)	0.2	1.5	30	0,1 ms	4 hafta ara ile 3-4 seans	19/79 sadece lazer, 19/67 sadece topikal, 18/71 lazer ve topikal beraber	6 ay	Sadece lazer uygulanan grupta klinik ve mikolojik kür %15,2 (lazer uygulanan gruplardaki kür oranları, sadece topikal tedavi alanlara göre daha yüksek)
<i>Li ve ark, 2016 (89)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Wuhan Miracle Laser Co. Ltd., Wuhan, China)	5-15	3	1-10	0,3-2 ms	1 hafta ara ile 4 seans	19/84 hastaların hepsi oral itrakonazol tedavisi, yarısına ek olarak lazer	6 ay	Şiddetli onikomikozu olan grupta kombinasyon tedavisinin etkinliği, sadece ilaç tedavisine göre daha yüksek
<i>Helou ve ark, 2016 (78)</i>	1064 nm kısa atımlı Nd:YAG lazer (PinPointe™ Footlaser®, Nuvolase Inc., Chico, USA)	?	?	?	?	?	30/?	12 ay	%83,4 hastada mikolojik kür %66,67 hastada hem mikolojik hem klinik kür

**Tablo 14:** Onikomikozda Nd:YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar (Devamı)

ÇALIŞMA/ YIL	KULLANILAN LAZER	AKIM (j/cm <sup>2</sup> )	SPOT ÇAPI (mm)	FREKANS (Hz)	ATIM SÜRESİ	TEDAVİ PROTOKOLÜ	HASTA/TIRNAK SAYISI	TAKİP SÜRESİ	SONUÇ
<i>Saka Ş.</i> 2016 (96)	1064 nm Nd:YAG lazer (Alma lasers® Lovely II model Nd:YAG lazer)	30-50	6	?	45 ms	4 hafta ara ile 6 seans	23/89 (48 tırnak uygulama, 41 tırnak plasebo)	6 ay	Uygulama grubundaki tırnakların % 29,2'sinde KOH negatif
<i>Okan ve ark.</i> , 2017 (94)	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer	40-60	4	?	?	1 hafta ara ile 4 seans	15/?	6 ay	9 hastada (%60) mikolojik kür, 7 hastada (%47) klinik kür**
<i>Rivers ve ark.</i> , 2017 (95)	1064 nm submilisaniye Nd:YAG lazer (Genesis Plus, Cutera, Brisbane, CA)	14-17	5	2-5	0,3 ms	En az 4 hafta ara ile en az 2 seans	100/199	Son lazer seansından 1 ay sonrasına kadar	Hastalıklı tırnak alanı tedavi öncesi %53,2 iken, çalışma sonunda %50,8'e geriledi***
<i>Park ve ark.</i> , 2017 (88)	1064 nm kısa atımlı Nd:YAG lazer (PinPointe™ Footlaser®, Nuvolase Inc., Chico, USA)	0.2	3	1	30 ms	4 hafta ara ile 4 seans	128/? (64 hasta sadece topikal, 64 hasta topikal ve lazer kombine)	4 ay	Kümülatif kür* oranı kombine tedavi verilen grupta %71,9
<i>Düzayak S.</i> 2017 (97)	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Duetto MT EVO)	40	4	1	13 ms	4 hafta ara ile 3 seans	50/?	3 ay	4 hastada (%8) standart ve 24 saatlik KOH testi negatif
<i>Beydola Ş.</i> 2018 (98)	1064 nm Nd:YAG lazer (Cutera Excel HR)	16	5	5	0,3 ms	1 hafta ara ile 7 seans	28/54	2 ay	Tırnakların % 26,5'inde OSI skorlarında azalma var. 17 tırnakta (%31,4) KOH negatif



**Tablo 14:** Onikomikozda Nd:YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar (Devamı)

ÇALIŞMA/ YIL	KULLANILAN LAZER	AKIM (j/cm <sup>2</sup> )	SPOT ÇAPI (mm)	FREKANS (Hz)	ATIM SÜRESİ	TEDAVİ PROTOKOLÜ	HASTA/TIRNAK SAYISI	TAKİP SÜRESİ	SONUÇ
<i>İbrahim ve ark, 2018 (74)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Cynosure Elite Nd:YAG, Alex, USA)	40	5	1	30 ms	1 hafta ara ile 4 seans	16/?	9 ay	%87,5 hastada mikolojik kür
<i>Bonhert ve ark, 2018 (87)</i>	1064 nm Nd:YAG lazer	12-324	2-5	1-5	0,3-35 ms	4 hafta ara ile 6 seans	30/? (15 hasta sadece topikal, 15 hasta topikal ve lazer kombine)	13 ay	Kombine tedavi verilen grupta fungal kültürler %100 negatif, KOH testi %92 negatif.
<i>Zhong ve ark, 2018 (90)</i>	1064 nm Nd:YAG lazer	?	?	?	0,9 ms	1 hafta ara ile 8 seans	37/178 (tüm hastalara lazer, bir kısmına ayrıca oral itrakonazol)	12 ay	İki grup arasında klinik ve mikolojik kür arasında anlamlı fark yok
<i>Espirito Santo ve ark, 2018 (77)</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer (Dualis SP; Fotona, Ljubljana, Slovenia)	20-40-50	7	2	10 ms	1-2 hafta ara ile 5 seans	20/34	5-12 ay	%41 tırnakta OSI skorunda anlamlı azalma, %11,76 tırnakta klinik kür
<i>Liu C ve ark, 2018 (99) ****</i>	1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer	45	4	1	35 ms	1 hafta ara ile 6 seans	35/113 (lazer) 34/108 (oral itrakonazol)	6-12 ay	İki grup arasında 6 ve 12. ayda mikolojik yanıt arasında fark yok. 6. ayda lazer grubunda klinik yanıt, oral itrapor tedavisine üstünken; 12. ayda iki grup klinik yanıt açısından benzerdir.

\*Bu çalışmada belirtilen kümülatif kür, tırnağın tamamen sağlıklı görünümüne kavuşması veya mikolojik kür eşliğinde tırnak plağının %10'dan az alanında bozukluk olması şeklinde tanımlanmıştır.

\*\*Bu çalışmada belirtilen klinik kr, tırnak plağında %75 üzerinde iyileşme olarak tanımlanmıştır.

\*\*\*Bu çalışmada hastalıklı tırnak alanı Cutera isimli bir bilgisayar programı ile hesaplanmıştır.

\*\*\*\* Lazer tedavisi ile oral antifungal tedavilerini ayrı gruplar olarak karşılaştıran alışmalar



## 6. SONUÇLAR

1- Tedavi öncesinde lazer grubundaki toplam 76 tırnağın OSI ortalaması 21,57, terbinafin grubundaki toplam 81 tırnağın OSI ortalaması 23,98'dir ve aralarında farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tedavinin 2. ayının sonunda OSI skoru ortalaması lazer grubu için 20,88, terbinafin grubu için 14,51 olarak saptanmıştır. Terbinafin grubundaki OSI skorundaki azalma, lazer grubuna göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tedavi bitiminden 1 ay sonra bakılan OSI skoru ortalaması lazer grubu için 19,17, terbinafin grubu için 7,11 olarak saptanmıştır. Terbinafin grubundaki OSI skorundaki azalma, lazer grubuna göre anlamlı olarak üstün bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak lazer tedavisi ile OSI skorlarında iyileşme olmakla beraber, bu iyileşme oral terbinafin tedavisine göre daha düşüktür.

2- Tedavi sonrası 1. ayda lazer grubundaki 76 tırnağın OSI skorları değerlendirildiğinde, tedavi öncesi OSI skorlarına kıyasla 53 tırnakta (%69,7) skorun değişmediği veya arttığı, 6 tırnakta (%7,9) OSI skorunda %1-24 arasında azalma olduğu, 7 tırnakta (%9,2) %25-49 arasında azalma olduğu, 7 tırnakta (%9,2) %50-99 arasında azalma olduğu ve 3 tırnakta (%3,9) %100 iyileşme olduğu saptanmıştır. Terbinafin grubundaki 81 tırnağın OSI skorlarına bakıldığında ise 7 tırnakta (%8,6) skorun değişmediği veya arttığı, 5 tırnakta (%6,2) OSI skorunda %1-24 arasında azalma olduğu, 12 tırnakta (%14,8) %25-49 arasında azalma olduğu, 42 tırnakta (%51,9) %50-99 arasında azalma olduğu ve 15 tırnakta (%18,5) %100 iyileşme olduğu saptanmıştır. Oral terbinafin tedavisi alan hastaların tırnaklarında iyileşme oranları daha yüksektir ve bu fark ileri derecede anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ).

3- Tedavi öncesi hastaların KOH ile direk mikroskopi sonuçlarına göre (hif, maya, miks), tedavi yanıtında farklılık olup olmadığı incelendiğinde terbinafin grubu için böyle bir farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Ancak lazer grubunda KOH sonucu hif olarak raporlanan hastaların OSI skorlarındaki iyileşmeleri, KOH sonucu maya veya miks olarak raporlanan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

4- Mikolojik kür elde edilen hasta sayısı L grubunda 2 (%10), T grubunda 5 (%29,4) olarak saptanmıştır, ancak istatistiki olarak bu fark anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Yani onikomikoz tedavisinde oral terbinafin, klinik iyileşme açısından lazer tedavisine üstün bulunmakla beraber, mikolojik iyileşme açısından iki grup arasında fark saptanamamıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları takip süremizin kısılalığı ve hasta sayımızın az olmasıdır. Eğer takip süremizi çoğu çalışmada olduğu gibi en az 6-12 ay arasında tutabilseydik, gruplar

arasında klinik ve mikolojik olarak elde edilen sonuçlarda farklılıklar oluşacağını öngörmekteyiz. Ayrıca tedavi öncesi kültürde dermatofit dışı küf olarak raporlanan sonuçlar için örnek tekrarı istemedik. Klinik onikomikozla uyumlu ve KOH ile direk mikroskopi sonuçları pozitif olduğu için onları kontaminasyon olarak değil, etken olarak kabul ettik. Tedavi sonrasında 2 hastada KOH ile direk mikroskopi negatif, ama kültürde dermatofit dışı küf üremesi rapor edildi. Ancak bu hastalarda klinik onikomikozla uyumlu ve tedavi öncesinde istenilen kültürlerinde gene küf üremesi saptandığı için bunlar da etken kabul edildi. Tüm bu hastalarda sonuçları doğrulamak adına örnek tekrarı istemememiz çalışmamızın diğer kısıtlılığıdır. Çalışmada lazer uygulamasını yapan, klinik takipleri yapan ve hastalık şiddet skorlamasını değerlendiren aynı kişidir. O yüzden bu çalışma prospektif randomize aktif kontrollü, ancak kör olmayan bir çalışmadır. Çalışmamızın üstün yönü, lazer tedavisinin etkinliğini, onikomikozda altın standart tedavi seçeneklerinden biri olan oral terbinafin tedavisi ile karşılaştırmış olmamızdır. Literatürde birebir sistemik tedavi ile lazer tedavisi kıyaslayan sadece 2 çalışma vardır (91, 99). Bu çalışmalarda etkinlik olarak lazer tedavisi oral tedaviye eş bulunmuştur. Ancak biz lazer tedavisinin, oral tedavi kadar etkili olmadığını gözlemledik.

Sonuç olarak çalışmamız, onikomikozda uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer tedavisinin “sağlıklı tırnak gelişiminde artış sağladığı” ancak bu etkinin oral antifungal tedaviye kıyasla yetersiz kaldığı tezini desteklemektedir. Önemli bir yan etkisinin bildirilmemiş olması nedeniyle özellikle sistemik tedavinin kontrendike olduğu ya da sistemik tedavi almak istemeyen hastalarda tercih edilebilir. Aynı zamanda sistemik tedaviyle beraber, tedavi başarısını artırmak ve tedavi süresini kısaltmak amacıyla kullanılabilir. Bu alanda yapılacak prospektif, aktif ilaç ve plasebo kontrollü, daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Elewski BE, Hughey LC, Sobera JO, Hay R. Fungal Diseases. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3'üncü baskı. Londra, Elsevier, 2012; 1255-66.
2. Hainer BL. Dermatophyte Infections. *Am Fam Physician* 2003; 67(1): 101-109.
3. Goldstein AO, Bhatia N. Onychomycosis: Management. *Uptodate* 2018.
4. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg* 2017; 21(6): 525- 39.
5. Gupta A, Foley K, Versteeg S. Lasers for onychomycosis: Current status. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2017; 21(2): 114-16.
6. Moon SH, Hur H, Oh YJ ve ark. Treatment of onychomycosis with a 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2014; 16: 165–70.
7. Tüzün Y. Derinin Yapısı ve Gelişimi. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3'üncü baskı, İstanbul, Nobel, 2008; 17-31.
8. Berker D, Higgins C, Jahoda CA, Christiano AM. Biology of Hair and Nails. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3'üncü baskı ,Londra, Elsevier, 2012; 1085-90.
9. Tosti A, Piraccini BM. Biology of Nails and Nail Disorders. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. 7. baskı. New York, McGraw Hill, 2008; 778-93.
10. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A. Tırnağın yapısı. Tırnak hastalıkları. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 9-22.
11. Martin B. Nail Histopathology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(7): 564-78.
12. Tüzün Y, Serdaroğlu S. Derinin mantar hastalıkları. *Dermatoloji*. Ed. Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, 3'üncü baskı, Nobel, İstanbul, 2008; 354-57.
13. Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2013; 88(11): 762-70.
14. Bassiri-Jahromi S, Khaksar A. Nondermatophytic moulds as a causative agent of onychomycosis in Tehran. *Indian J Dermatol*. 2010; 55(2): 140.
15. Ellis DH, Watson AB, Marley JE, Williams TG. Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails. *Br J Dermatol*. 1997; 136(4): 490-93.
16. Zhou J, Chen M, Chen H, Pan W ve ark. *Rhodotorula minuta* as onychomycosis agent in a Chinese patient: first report and literature review. *Mycoses* 2014; 57(3): 191–95.
17. Altun H, Meral T, Aribas E, Gorpelioglu C ve ark. A Case of Onychomycosis Caused by *Rhodotorula glutinis*. *Case Rep Dermatol Med* 2014; 10–13.

18. Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnağın mantar infeksiyonları. Tırnak hastalıkları. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A, Onsun N. İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1993; 33-51.
19. Elewski BE. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11(3): 415-29.
20. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(2): 197-206.
21. Piraccini B, Alessandrini A. Onychomycosis: A Review. *J Fungi.* 2015; 1(1): 30-43.
22. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat.* 2008; 19(2): 72-81.
23. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24(6): 679-84.
24. Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R ve ark. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol* 2011; 147(11): 1277-82.
25. Erkan F, Kaçar SD, Özüğuz P, Aşık G, Tokyol Ç, Karaca Ş. Onikomikoz tanısında kullanılan beş farklı yöntemin etkinlik ve maliyet karşılaştırması. *Türkderm* 2014; 48: 21-5.
26. Snyder JW, Atlas RM, LaRocco MT. Reagents, stains, and media: mycology. *Manual of Clinical Microbiology.* Ed. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. 10. Baskı. Washington, DC: ASM Press; 2011; 1767.
27. Daniel C, Elewski B. The diagnosis of nail fungus infection revisited. *Archives of Dermatology.* 2000; 136(9): 1162–64.
28. Asz-Sigall D, Tosti A, Arenas R. Tinea Unguium: Diagnosis and Treatment in Practice. *Mycopathologia* 2017; 182(1–2): 95–100.
29. Mayer E, Izhak O, Bergman R. Histopathological periodic acid-schiff stains of nail clippings as a second-line diagnostic tool in onychomycosis. *American Journal of Dermatopathology* 2012; 34(3): 270–73.
30. Jeelani S, Ahmed, Q, Lanker A, Hassan I ve ark. Histopathological examination of nail clippings using PAS staining (HPE-PAS): Gold standard in diagnosis of Onychomycosis. *Mycoses* 2015; 58(1): 27-32.
31. Bodman M. Point-of-Care Diagnosis of Onychomycosis by Dermoscopy. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2017; 107(5): 413–18.
32. Rich P. Overview of nail disorders. *Uptodate* 2018.
33. Şendur N, Karaman G, Şavk E. Tırnak hastalıkları. *Dermatoloji.* Ed. Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, 3'üncü baskı. İstanbul, Nobel, 2008; 1345-76.

34. Baykal C. Tırnak Hastalıkları. Dermatoloji Atlası. Ed. Baykal C. İstanbul, 2012; 694-728.
35. Marty JP, Lambert J, Jäckel A, Adjadj L. Treatment costs of three nail lacquers used in onychomycosis. *J Dermatolog Treat.* 2005; 16(5-6): 299-307.
36. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical Therapy for Toenail Onychomycosis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 489-502.
37. Friedlander SF, Chan YC, Chan YH, Eichenfield LF. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: a trial using topical therapy. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 316-22.
38. Hay RJ, Mackie RM, Clayton YM. Tioconazole nail solution: an open study of its efficacy in onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 111–15.
39. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, Kerin G ve ark. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD010031.
40. Terbinafine (systemic): Drug information. Copyright 1978-2018 Lexicomp.
41. Gupta A, Paquet M. Management of Onychomycosis in Canada in 2014. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2015; 19(3): 260–73.
42. Shemer A, Gupta A, Amichai B, Farhi R ve ark. An open comparative study of nail drilling as adjunctive treatment for toenail onychomycosis. *J Dermatol Treat.* 2016; 27(5): 480-83.
43. Queller J, Bhatia N. The Dermatologist's Approach to Onychomycosis. *Journal of Fungi* 2015; 1(2): 173–84.
44. US Food and Drug Administration. Medical devices and clinical trial design for the treatment or improvement in the appearance of fungally-infected nails—draft guidance for industry and FDA staff. 2015. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM431312.pdf>. Accessed November 1, 2016.
45. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2014; 29: 823–29.
46. Engin B, Kutlubay Z, Gökler G. 9.A'dan Z'ye Dermokozmetik Uygulamalar. Ed. Serdaroğlu S, Tüzün Y, Kutlubay Z. İstanbul, Halat Org, 2018; 39-50.
47. Sakamoto FH, Avram MM, Anderson RR. Principles of Laser-Skin Interactions. *Dermatology.* Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3'üncü baskı, Londra, Elsevier, 2012; 2251-57.
48. Koç E, Dinçer D. Lazere Giriş ve Genel Bilgiler. *Türkderm* 2012; 46 Özel Sayı 1: 2-6.
49. Carroll L, Humphreys TR. LASER-tissue interactions. *Clin Dermatol* 2006 ;24(1) :2-7.



50. Bhatta A, Huang X, Keyal U, Zhao J. Laser treatment for onychomycosis: A review. *Mycoses* 2014; 57(12): 734–740.
51. Liddell, L, Rosen T. Laser Therapy for Onychomycosis: Fact or Fiction? *Journal of Fungi* 2015; 1(1): 44–54. .
52. Civaş E. Nd:YAG Lazerlerin Dermatokozmetolojide Kullanımı. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2016; 9(3): 7-10.
53. Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064 nm Nd:YAG laser. *Japanese Journal of Medical Mycology* 2013; 54(4): 333–39.
54. El-Tatawy RA, Abd El-Naby NM, El-Hawary EE, Talaat RAZ. A comparative clinical and mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment* 2015; 26(5): 461–64.
55. Espírito Santo R, Deps P. Case Study of Onychomycosis Patients Treated with 1,064-nm Nd:YAG Laser. *Case Reports in Dermatology* 2018; 10: 216–25.
56. Kolodchenko Y, Baetul V. A Novel Method for the Treatment of Fungal Nail Disease with 1064 nm Nd : YAG. *Journal of the Laser and Health Academy* 2013; 2013(1): 42-7.
57. Ortiz A, Truong S, Serowka K, Kelly K. A 1,320-nm Nd:YAG laser for improving the appearance of onychomycosis. *Dermatologic Surgery* 2014; 40(12): 1356–60.
58. Shin M, Kim T, Kim W, Park H ve ark. Changes in nail keratin observed by Raman spectroscopy after Nd:YAG laser treatment. *Microscopy Research and Technique* 2017; 80(4): 338–43.
59. Meral G, Tasar F, Kocagoz S, Sener C. Factors affecting the antibacterial effects of Nd:YAG laser in vivo. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 197–202.
60. Vural E, Winfield HL, Shingleton AW, Horn TD ve ark. The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. *Lasers Med Sci* 2008; 23: 349–53.
61. Paasch U, Mock A, Grunewald S ve ark. Antifungal efficacy of lasers against dermatophytes and yeasts in vitro. *Int J Hyperthermia* 2013; 29: 544–50.
62. Vila TVM, Rozental S, de Sa Guimaraes CMD. A new model of in vitro fungal biofilms formed on human nail fragments allows reliable testing of laser and light therapies against onychomycosis. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 1031–39.
63. Xu ZL, Xu J, Zhuo FL, Wang L ve ark. Effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth and ultrastructure. *Chin Med J*; 2012; 125: 3697–700.
64. Ghavam S, Aref S, Mohajerani, E, Shidfar M ve ark. Laser Irradiation on Growth of *Trichophyton Rubrum* : An in Vitro Study. *J Lasers Med Sci* 2015; 6(1): 10–6.
65. Hees H, Raulin C, Bäumlner W. Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012, 10: 913–17.

66. Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(4): 578–82.
67. Francuzik, W, Fritz K, Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis – critical evaluation of methods and effectiveness. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016; 30(6), 936–42.
68. Kim TI, Shin MK, Jeong KH, Suh DH ve ark. A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis. *Mycoses* 2016; 59(12): 803–10.
69. Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 911–17.
70. Lee Y, Park Y. Comments on “lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: A randomized controlled trial.” *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015; 72(1): 196–7.
71. Kim MS, Jung JY, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. The effectiveness of 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of severe onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2016; 18(6): 317-22 (pubmed).
72. 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(1): 75–9.
73. Zhang RN, Wang DK, Zhuo FL, Duan XH, Zhang XY, Zhao XY. Long- pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. *Chin Med J* 2012; 125: 3288–91.
74. Ibrahim S, Albalat W, Ebrahim H. Evaluation of uzun atımlı Nd-YAG laser in the treatment of onychomycosis. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2018; 16: 1–6.
75. Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13: 2–5.
76. Kimura U. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the submillisecond 1,064 nm Nd:YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 496–504.
77. Espírito Santo RB, Deps PD. Case Study of Onychomycosis Patients Treated with 1,064-nm Nd:YAG Laser. *Case Reports in Dermatology* 2018; 10: 216-25.
78. Helou J, Maatouk I, Hajjar M, Moutran R. Evaluation of Nd:YAG laser device efficacy on onychomycosis: A case series of 30 patients. *Mycoses* 2016; 59(1): 7–11.
79. Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli M, Richert B, Fritz K. The effect of Q-switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm laser in the treatment of onychomycosisin vivo. *Dermatol Res Pract* 2013; 2013: 379725.

80. Galvan Garcia HR. Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q-switch laser treatment. *J Cosmet Dermatol* 2014; 13(3): 232-5.
81. Kozarev J. Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *J Laser Health Acad.* 2010; 1: 1–8.
82. Kozarev M, Kozarev J, Mitrovica S. Laser Treatment of Nail Fungal Infection. Poster Presentation, EADV, Berlin, 2009.
83. Kozarev J. Summary: ClearSteps – laser onychomycosis treatment: assessment of efficacy 12 months after treatment and beyond. *J Laser Health Acad* 2011; 1: S07.
84. Kolodchenko Y, Baetul V. A Novel Method for the Treatment of Fungal Nail Disease with 1064 nm Nd : YAG. *Journal of the Laser and Health Academy* 2013(1): 42–7.
85. Gupta, A, Paquet M. A retrospective chart review of the clinical efficacy of Nd:YAG 1064-nm laser for toenail onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment* 2015; 26(4): 376–78.
86. Lu S, Zhang J, Liang Y, Li X, Cai W, Xi L. The Efficacy and Prognostic Factors for Uzun atımlı Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser Treatment on Onychomycosis: A Pilot Study. *Ann Dermatol.* 2016 ;28(3): 406-8.
87. Bonhert K, Dorizas A, Sadick N. Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2018; 27: 1–5.
88. Park K, Suh J, Kim B, Kim M ve ark. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of combination therapy with short-pulsed 1,064-nm Nd:YAG laser and amorolfine nail lacquer for onychomycosis. *Annals of Dermatology* 2017; 29(6): 699–705.
89. Li Y, Xu J, Zhao J, Zhuo F. Self-controlled study of onychomycosis treated with long-pulsed Nd:YAG 1064-nm laser combined with itraconazole. *Chinese Medical Journal* 2016; 129(16): 1929–34.
90. Zhong Z, Yang Y, Zhou S, Hu Y, et al. Effect of 0.9-ms 1064-nm Nd:YAG laser combined with itraconazole for treatment of toenail onychomycosis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University* 2018; 38(3): 358-62.
91. Xu Y, Miao X, Zhou B, Luo D. Combined Oral Terbinafine and long pulsed 1,064-nm Nd:YAG Laser Treatment Is More Effective for Onychomycosis Than Either Treatment Alone. *Dermatol Surg* 2014; 40: 1201-7.
92. Hees H, Jäger M, Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2014; 12(4): 322–29.
93. Karsai S, Jäger M, Oesterhelt A, Weiss, C ve ark. Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017; 31(1): 175–80.

94. Okan, G, Tarikci N, Gokdemir G. The Effect of Long-Pulsed Nd:YAG Laser for the Treatment of Onychomycosis. Journal of the American Podiatric Medical Association, 2017; 107(1): 54–9.
95. Rivers J, Vestvik B, Berkowitz J. Real-World Efficacy of 1064-nm Nd:YAG Laser for the Treatment of Onychomycosis. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 2017; 21(2): 108–13.
96. Saka ÖŞ. Onikomikoz tedavisinde lazerin etkinliğinin değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 2016. Tıpta uzmanlık tezi.
97. Düzyayak S. Onikomikoz tedavisinde Nd:YAG lazer etkinliğinin değerlendirilmesi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı 2017. Tıpta uzmanlık tezi.
98. Beydola Ş. Onikomikoz tedavisinde 1064 nm Nd:YAG lazer tedavisinin etkinliği. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı 2018. Tıpta uzmanlık tezi.
99. Nenoff, P, Grunewald S, Paasch U. Laser therapy of onychomycosis. Journal of the German Society of Dermatology 2014; 12(1): 33–8.
100. Liu C, Zhang L, Zeng H, Bei H ve ark. The energy density and treatment times are the main factors that affect the efficacy of long-pulsed 1,064-nm Nd:YAG laser treatment for onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. Dermatology 2018; 234(3–4): 105–11.