



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

ONİKOMİKOZ TEDAVİSİNDE 1,064NM ND:YAG LAZER TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

DR. ŞENEL BEYDOLA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ BİLGE FETTAHLIOĞLU KARAMAN**

ADANA-2018



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

ONİKOMİKOZ TEDAVİSİNDE 1,064NM ND:YAG LAZER TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

DR. ŞENEL BEYDOLA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ BİLGE FETTAHLIOĞLU KARAMAN**

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından,
TTU-2018-9836 no'lu proje ile desteklenmiştir.

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde sayılamayacak kadar emeği olan, tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen, her zaman örnek edindiğim, mesleki bilgisinin yanında entelektüel bilgi birikiminden faydalanmaya çalıştığım sevgili hocam Prof. Dr. Varol L. Aksungur'a,

Asistanlık süresince ve tezimin hazırlanma döneminde yanımda olan, her zor anımda yanına koştuğum, ilgisi ve desteği için tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bilge FETTAHLIOĞLU KARAMAN'a,

Mesleki bilgi ve becerilerinden faydalanmaktan ve birlikte uygulamaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mehmet KARAKAŞ'a, her fırsatta bilgi ve deneyimlerini dinlemekten keyif aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Yaşargül Denli'ye, deneyimlerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. Aydın YÜCEL ve Prof. Dr. Sühan GÜNAŞTI TOPAL'a, kısa süre de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum emekli hocamız Prof. Dr. M. Alpaslan ACAR'a,

Bu süreçteki tüm zor anlarımda yanımda olan, yollarımızın ayrılmayacağına olan inancımın sevgili Dr. Onur ÇAPKAN'a ve uyum içerisinde çalıştığımız sevgili Dr. Selen TANER'e,

Varlığı ile her zaman güç veren sevgili Davut OCAK'a,

Üniversite yıllarımdan beri uzakta kaldığım fakat desteklerini her an yanımda hissedebildiğim annem Birsal BEYDOLA ve babam Hasan BEYDOLA'ya, kardeşlerim Adem BEYDOLA ve İzel BEYDOLA'ya,

Adana'ya geldiğimden beri yanımdan ayrılmayan ve farkında olmadan bana destek olan ROZİŞ'ime,

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili sorumlu hemşiremiz Fethiye MUMCU'ya ve büyük bir uyum içinde çalıştığımız dermatoloji servisinin tüm hemşireleri ve personellerine teşekkür ederim.

Güzel Kıbrıs'ıma faydalı olacağım bir meslek hayatı geçirmek ümidiyle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
GRAFİKLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tırnak.....	2
2.2. Tırnağın Anatomisi	2
2.2.1. Tırnak Plağı.....	2
2.2.2. Proksimal Tırnak Kıvrımı	3
2.2.3. Tırnak Matriksi	4
2.2.4. Tırnak Yatağı	4
2.2.5. Hiponişyum.....	4
2.2.6. Vasküler Yapı	5
2.2.7. Tırnak Histolojisi	5
2.3. Onikomikoz	5
2.4. Etiyoloji	6
2.4.1. Sınıflandırma	6
2.4.1.1. Distal ve Lateral Subungal Onikomikoz.....	6
2.4.2.2. Beyaz Süperfisiyel Onikomikoz	7

2.4.2.3. Proksimal Subungal Onikomikoz:	7
2.4.2.4. Endoniks Onikomikoz	7
2.4.2.5. Total Distrofik Onikomikoz.....	8
2.5. Tanı	8
2.5.1. %10 Potasyum Hidroksid	8
2.5.2. 24 Saatlik KOH.....	8
2.5.3. Kültür	8
2.5.4. Histopatoloji.....	9
2.5.5. Dijital Dermoskopi	9
2.5.6. Onikomikoz Şiddet İndeksi	10
2.6. Tedavi	10
2.6.1. Topikal Tedaviler.....	10
2.6.1.1. Amoralfin.....	11
2.6.1.2. Siklopiroksolamin.....	11
2.6.1.3. Efinakonazol % 10'luk ve Tavaborol % 5'lik Solüsyon	11
2.6.2. Sistemik Tedaviler	12
2.6.2.1. Terbinafin.....	12
2.6.2.2. Itrakonazol	12
2.6.2.3. Flukonazol	13
2.6.2.4. Griseofulvin	13
2.7. Lazerler	14
2.7.1. Nd: YAG Lazerler	16
2.7.2. Vasküler Lezyonlarda Kullanımı.....	16
2.7.3. Vasküler Olmayan Lezyonlarda Kullanımı	17
2.7.3.1. Verruka	17
2.7.3.2. Fotorejuvenasyon.....	17

2.7.3.3. Skar Tedavisi	17
2.7.3.4. Epilasyonda Kullanımı	17
2.7.3.5. Dövmelerde Kullanımı	18
2.7.3.6. Onikomikozda Kullanımı	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. Hasta Seçimi	19
3.2. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	19
3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	19
3.4. Çalışma Protokolü	20
3.5. Onikomikoz Şiddet İndeksi	20
3.6. Fotoğraflama ve Dermatoskopik Değerlendirme	20
3.7. Lazer Uygulaması	20
3.8. Vizüel Ağrı Skala (VAS) ile Ağrı Değerlendirilmesi	20
3.9. İstatistiksel Analiz	21
3.10. Etik Kurul Onayı	21
4. BULGULAR	22
4.1. Klinik Değerlendirme Sonuçları	24
4.2. Mikolojik Değerlendirme Sonuçları	24
4.3. VAS Skorlarının Değerlendirilmesi	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	36
7. KAYNAKLAR	37
8. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Onikomikoz şiddet indeksi	10
Tablo 2. FDA tarafından onaylanan lazer sistemleri.....	13
Tablo 3. Dermatolojide kullanılan lazer tipleri ve kullanım alanları.....	15
Tablo 4. Cinsiyet, yaş, OŞİ, klinik form ve yerleşim yerine göre mikolojik iyileşme oranları.....	25

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Tırnak ünitesi anatomisi	2
Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı	22
Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen tırnakların klinik tiplerinin dağılımı	23
Şekil 4. Tırnakların klinik bulgularının dağılımı	24
Şekil 5. Tırnaklarda izlenen dermatoskopik bulguların dağılımı	24
Şekil 6. Daha önce tedavi alan ve almayan tırnakların mikolojik iyileşme oranları	26
Şekil 7. Hastalık süresiyle mikolojik iyileşme oranları	26



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik No

Sayfa No

Grafik 1. Seanslara göre VAS skorunun gösterdiği değişim.....29



KISALTMALAR LİSTESİ

CO₂	: Karbon-Dioksit
DLSO	: Distal ve Lateral Subungal Onikomikoz
EMR	: Elektromanyetik Radyasyon
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
GMS	: Gomori Methamine Silver
Hz	: Hertz
IPL	: Işık Sistemleri
KOH	: Potasyum Hidroksid
LASER	: Light Amplification By The Stimulated Emission of Radiation
Nd:YAG	: Neodmiyum-Doped Yttrium Aluminum Garnet
OŞİ	: Onikomikoz Şiddet İndeksi
PAS	: Periodik Asit - Schiff
PSO	: Proksimal Subungal Onikomikoz
TDO	: Total Distrofik Onikomikoz
VAS	: Vizüel Ağrı Skala

ÖZET

Onikomikoz Tedavisinde 1,064nm Nd:YAG Lazer Tedavisinin Etkinliği

Amaç: Onikomikoz, tırnağın ve tırnak yatağının mantar hastalığıdır. Tedavide topikal antifungaller, oral antifungaller ve cerrahi veya kimyasal olarak tırnağın alınması gibi seçenekler bulunmaktadır. Oral tedaviler ile % 90 oranında mikolojik kür sağlanır. Ancak karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yapabilmeleri, ilaç etkileşimlerine açık olmaları kullanımlarını sınırlandırır. Son yıllarda, onikomikoz tedavisinde lazer ve fotodinamik tedaviler etkinliklerinin yanında ciddi bir yan etkileri olmaması nedeniyle günden güne yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada 1,064 nm Nd:YAG lazerlerin onikomikoz üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, dermatoloji polikliniğe başvuran, *potasyum hidroksid (KOH)* yayma ile onikomikoz tanısı almış, çalışmaya dahil olmayı kabul eden, 18-80 yaş arası 30 (otuz) adet onikomikoz hastası alınmıştır. Hasta tırnaklara, bir hafta arayla toplam 7 kez lazer uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası etkinliği değerlendirmek amacıyla, dermatoskopik ve makroskopik fotoğraflar çekilip, onikomikoz şiddet indeksi hesaplanmıştır. Mikolojik kürü belirlemek amacıyla, tedavi bitiminden 1 hafta sonra kontrol KOH inceleme yapılmıştır. Hastaların lazer uygulaması sırasında hissettikleri ağrı şiddetini saptamak için vizüel ağrı skalası kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 15'i (% 54) kadın, 13'ü (% 46) erkekti. Tırnakların % 73,5'inde onikomikoz şiddet indeksi skorlarında azalma olmadığı, % 26,5'inde ise azalma olduğu görüldü ($p=0,012$). Tedavi sonrası birinci haftada bakılan direk mikroskopide, 54 tırnağın 37'sinde (% 68,5) KOH incelemesi pozitif, 17'sinde (% 31,4) negatif idi. Mikolojik kür oranı % 31,4 olarak hesaplandı. Kadınların tırnaklarında erkeklere göre daha fazla mikolojik iyileşme olduğu görüldü ($p<0,001$). Vizüel ağrı skorları değerlendirildiğinde hastaların ilk seanslarda artan şekilde ağrı hissettiği, sonraki seanslarda ise bunun azaldığı görüldü.

Sonuç: 1,064 nm Nd:YAG lazerin onikomikoz tedavisinde tek başına etkili olmadığını düşünmekteyiz. Sistemik tedavilerin kontraendike olduğu hastalarda ve onikomikoz şiddet indeks skoru düşük olan hastalarda faydalı olabilir. Çalışmalarda belirli bir tedavi dozunun tedavi aralıklarının ve süresinin belli standarta bağlanmamış olması tedaviyi uygulayacak hekimler açısından kafa karışıklığına sebep olabilir. Bu nedenle tedavi şeklinin ve elde edilen yanıtın standardize olabilmesi açısından prospektif kontrollü uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Onikomikoz, Lazer, 1,064nm Nd:YAG

ABSTRACT

Evaluation of 1,064nm Nd:YAG Laser Treatment Effectiveness in Onychomycosis

Objective: Onychomycosis is a fungal infection of the nail plate or nail bed. Topical and oral antifungals, surgical or chemical excisions are the treatment options. 90% mycological cure is provided with oral treatments. However, their ability to rise liver function tests and susceptibility to drug interactions limits their use. In recent years, laser and photodynamic treatments in onychomycosis treatment have become widespread day by day because of not having serious side effects besides their activities. In this study, it was aimed to evaluate the effectiveness of 1,064 nm Nd: YAG lasers in onychomycosis.

Material and Method: 30 (thirty) patients between 18-80 years of age, who were admitted to dermatology polyclinic, diagnosed with onychomycosis by potassium hydroxide (KOH) and agreed to participate were included in the study. A total of 7 laser sessions were applied to the patient's nails at one week intervals. In order to evaluate the pre- and post-treatment activities, dermatoscopic and macroscopic pictures were taken and the onychomycosis severity index was calculated. To determine the mycological cure, a control KOH study was performed 1 week after the end of treatment. The visual pain scale was used to detect the severity of pain the patients felt during laser application.

Results: Of the patients included in the study, 15 (54%) were female and 13 (46%) were male. It was seen that 73.5% of the nails had no decrease in onychomycosis severity index scores and 26.5% of them had decreased ($p=0.012$). In the first week after treatment, KOH was positive in 37 nails (68.5%) and negative in 17 nails (31.4%) of the total 54 nails. Mycological cure rate was calculated as 31.4%. It was observed that females had more mycological improvement in their nails than males ($p<0.001$). When the visual pain scores were evaluated, it was seen that the patients felt increasing pain in the first sessions and decreased in the following sessions.

Conclusion: We think that the 1,064 nm Nd: YAG laser alone is not effective in the treatment of onychomycosis. It may be useful in patients with systemic treatments contraindicated and patients with low onychomycosis severity index score. The fact that the treatment intervals and duration of a given treatment dose in studies are not bound to a certain standard which can lead to confusion in terms of practicing physicians. For this reason, there is a need for prospective controlled long-term studies to standardize treatment methods and response.

Key words: Onychomycosis, Laser, 1,064 Nd:YAG

1. GİRİŞ

Onikomikoz, deri ve deri yapılarında görülen mantar hastalıklarının %30'unu kaplayan, tırnak yatağının mantar hastalığıdır.¹⁻³ *Trichophyton rubrum* (*T.rubrum*) % 80 klinik izolasyon oranı ile onikomikozda en sık görülen patojendir.⁴ Onikomikoz sadece tırnağın görüntüsünü etkilemekle kalmayıp, sekonder enfeksiyonlara da sebep olabilir. Onikomikozu tedavi etmek her zaman zor olmuştur; topikal antifungaller, oral antifungaller ve cerrahi veya kimyasal olarak tırnağın alınması gibi konvansiyonel tedavilerin bazı kısıtlamaları bulunur.⁵ Tırnağın sert yapısı nedeniyle topikal antifungal ilaçlar (siklopiroks olamin, amorolfın) lezyon içine çok zor penetre olabilir. Bu da ilacın etkinliğini fazlasıyla düşürür, tedavi süresini uzatır ve hasta uyumunu azaltır.³ Oral tedaviler ile % 90 oranında mikolojik kür sağlanır.⁶ Ancak karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yapabilmeleri, ilaç etkileşimlerine açık olmaları kullanımlarını sınırlandırır.⁷ Bu yüzden onikomikozdan en çok etkilenen orta ve ileri yaş grubundaki hastalarda tedavi kısıtlanır. Cerrahi veya kimyasal olarak tırnağın alınması ise tırnağın görüntüsünü, dolayısıyla hasta yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkilerken, diğer bir yandan da kolaylıkla rekürens gelişebilmektedir.³

Yukarıda belirtilen konvansiyonel yöntemlerle onikomikoz tedavisinde yeterli başarıya ulaşılamaması nedeniyle, araştırmacılar ve klinisyenler daha etkili, daha pratik ve güvenilir tedavi yöntemleri aramaktadır. Son yıllarda, onikomikoz tedavisinde lazer ve fotodinamik tedaviler etkinliklerinin yanında ciddi bir yan etkileri olmaması nedeniyle özellikle yaşlılar, immun sistemi baskılanmış hastalar ve karaciğer ile böbrek hastalığı olanlar arasında günden güne yaygınlaşmaktadır.⁸⁻¹⁰

Hali hazırda, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onikomikoz tedavisinde onaylanan lazerler, uzun atımlı *neodmiyum-doped yttrium aluminum garnet* (Nd:YAG) 1064-nm, Q-anahtarlı Nd:YAG 1064- ve 532-nm Nd:YAG lazerler, karbon-dioksit (CO₂) lazerler ve yakın kızıl ötesi diode lazerlerdir.⁸

Bu çalışmayla 1064-nm Nd:YAG lazerlerin onikomikoz üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

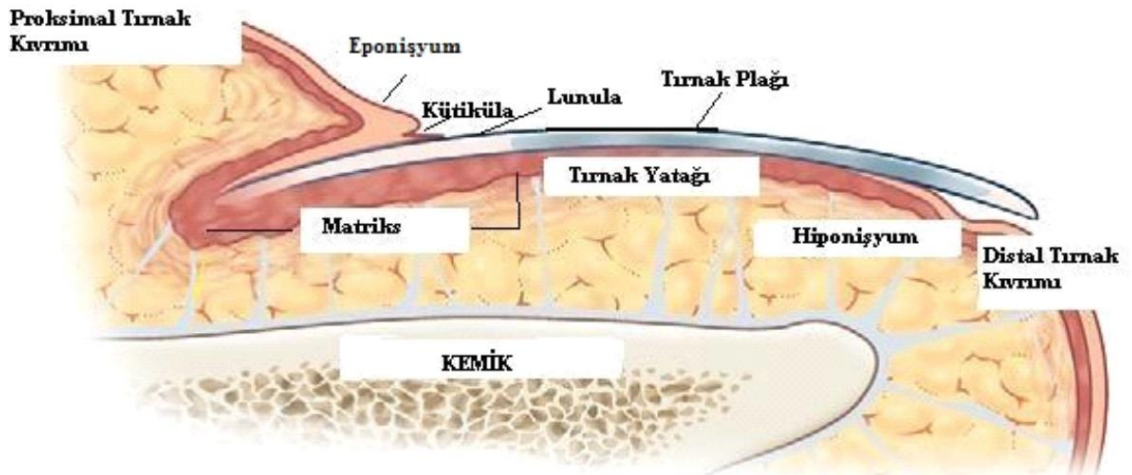
2.1. Tırnak

Tırnak en büyük deri ekidir. Periyodik olmayan bir şekilde hayat boyu büyümeye devam eder. Büyümesi hormon bağımsızdır. Tırnakların şekli ve büyüklüğü parmaktan parmağa değişmektedir ki bundan en büyük sorumlu olan yapı terminal falankslardaki kemik yapının şekli ve büyüklüğüdür.¹¹

Tırnakların, ellerin estetik görüntüsüne katkıda bulunması dışında, distal falanksları koruma, ince hareketleri ve kavramayı kolaylaştırma gibi görevleri bulunur. Ayak tırnakları ise yürümek için biyomekanik katkıda bulunur.¹²

2.2. Tırnağın Anatomisi

Tırnak matriksi, tırnak plağı, tırnak yatağı, hiponişyum, eponişyum ile bu yapıları çevreleyen proksimal ve lateral tırnak kıvrımları ile kemik ve yumuşak doku yapılarının hepsine tırnak ünitesi denir.¹³



Şekil 1. Tırnak ünitesi anatomisi¹³

2.2.1. Tırnak Plağı

Tırnak plağı, yaşam boyu üretimi devam eden tamamen keratinize bir yapıya sahiptir.¹⁴ Tırnak matriksinin maturasyonu ile keratinizasyonu sonucu oluşur ve tırnak

yatağına sıkıca yapışır. Proksimal ve lateral kısımlardan tırnak kıvrımları ile çevrilidir. Uç kısımdan ise, tırnak plağı alttaki dokudan ayrılarak hiponişyumu oluşturur.

Tırnak plağı dikdörtgen şekilli, translüsen ve transparant bir yapıya sahiptir. Hem longitudinal hem de transvers açılardan kıvrımlı bir yapıya sahiptir. Tırnak plağının yüzeyi düzdür, sıklıkla yaşla birlikte artan hafif bir longitudinal çizgilenme gösterir.

Tırnak plağı beyaz renge sahip serbest kısmı dışında homojen pembe renktedir. Pembe renk tırnak yatağındaki kan damarlarından kaynaklanmaktadır.

El tırnaklarının proksimal kısımlarında, özellikle başparmakta belirgin olarak görülen, beyaz, opak, yarım ay şekilli matriksin görünen kısmı olan lunula yer alır. Bu alanda tırnak plağının alttaki epitele olan yapışıklığı daha zayıftır. Tırnakların %90'ında onikokorneal bant denilen distalde ince transvers beyaz bir bant görülür.^{15,16} Bu alan çevredeki tehlikelere karşı önemli bir anatomik yapı olarak görev görür ve bozulması onikolizle tırnak plağının ayrılmasına sebep olur. Onikokorneal bant, tırnak plağından 1,0 - 1,5mm'lik pembe bir bant olan onikodermal bant ile ayrılır.

Transvers kesitlerde tırnak plağı 3 bölüme ayrılır. 1- Dorsal tırnak plağı, 2- Intermediate tırnak plağı ve 3- Ventral tırnak plağı.¹⁷ Dorsal ve intermediate kısım matriks tarafından üretilirken, ventral kısmı tırnak yatağı tarafından üretilir. Tırnak plağı proksimalden distale gittikçe kalınlaşır. Ayak başparmak tırnağının distal sınırındaki kalınlığı erkeklerde $1,65 \pm 0,43$ mm, kadınlarda $1,38 \pm 0,20$ mm'dir. El tırnakları ise ortalama erkeklerde 0,6 mm iken kadınlarda 0,5 mm ile daha incedir. Tırnakların kalınlığı, ilk iki dekatta belirgin olmak üzere, yaşla birlikte artar. Tırnak kalınlığı, tırnak yatağının ve matriksin uzunluğuna bağlıdır.¹⁸ Tırnakların incilmesi tırnak matriks hastalıklarının işareti iken, kalınlaşması tırnak yatağı hastalıklarının bir sonucudur.¹⁴

2.2.2. Proksimal Tırnak Kıvrımı

Tırnak plağının dorsal tarafına yapışıktır. Tırnak matriksinin tamamını veya bir kısmını örter. Örtmediği kısmı “lunula” olarak görülür. Tırnak plağı ile birleşerek tırnak matriksi üzerinde koruyucu bir tabaka oluştururlar. Burada oluşacak herhangi bir hasar, tırnakta kalıcı hasara sebep olabilir. Bu tabaka aynı zamanda matriksi ultraviyolelen de korur. Matriksin ultraviyolelen korunması, matrikste yer alan melanositlerin hasar görerek malignite gelişme riskini azaltır.

Proksimal tırnak kıvrımı aynı zamanda kutikula ile birleşerek, iritanlara, çözücülere ve diğer matriks hasarına ve dolayısıyla tırnak büyümesine zarar verebilecek ajanlara karşı yalıtım görevi görür.¹⁹

2.2.3. Tırnak Matriksi

Tırnağın altındaki doku, matriks (% 25) ve tırnak yatağı (% 75 - 80) olmak üzere ikiye ayrılır. Yüksek proliferasyon gösteren konveks şekilli epitelyal bir banttır.²⁰ Matriksin distal kısmı bazı tırnaklarda görünür ve buna “lunula” adı verilir. Lunula genellikle başparmakta yarım ay şeklinde görülür. Proksimal kısmı ise tırnak kıvrımından, distal interfalangeal eklem santral katlantısına kadar olan mesafenin ortalama % 50’sine kadar uzanır.¹⁹ Tırnak plağının % 80’i proksimal kısım tarafından üretilir. Matriksin proliferasyon aktivitesi, proksimalde daha fazladır. Bu nedenle tırnak proksimalden oluşup, distale doğru ilerlerken konveksliğini kazanır.²⁰

2.2.4. Tırnak Yatağı

Lunulanın distal hattından hiponişyuma kadar uzanır ve tırnak plağı boyunca izlenir. Tırnak kaldırıldığı zaman longitudinal uzanımlı epidermal çıkıntılar açığa çıkar. Tırnak yatağındaki damarlar da aynı eksen de dizilim gösterir. Bunların aşınması ile ortaya çıkan splinter hemorajiler, bu damarların dizilimini en iyi gösteren durumdur.

Tırnak yatağı dermisi, sebace veya follikuler eklentisi olmadan, altındaki periosteuma sert kollajenöz bir tutunma gösterir. Tırnak yatağının distal sınırında ise ter bezleri görülebilir.¹⁹

2.2.5. Hiponişyum

Distal kıvrım ve tırnak plağı arasında uzanan bir yüzeyden çok bir boşluk olarak izlenir.¹⁹ Hiponişyumun bütünlüğü, sağlıklı tırnak yatağının tırnak plağı ile adezyonu için önemlidir. Tırnağı yabancı cisimlerin ve kirlerin penetrasyonuna ve keratini sindiren patojenlerin invazyonuna karşı korur.²⁰

2.2.6. Vasküler Yapı

Tırnak, zengin bir kanlanmaya sahiptir. İki dorsal, iki volar dijital arter oksijenlenmiş kanı tırnağın her iki yanına getirir. Distal interfalangeal eklem seviyesinde bu dorsal ve volar arterler anastomoz yapar. Daha da distalde, dorsal dallar diğer tarafın dallarıyla anastomoz yaparak proksimal tırnak kıvrımı ve matriks seviyesinde arkları oluşturur. Bu damarlar, matriks ve proksimal tırnak kıvrımından oblik bir şekilde geçip, tırnak yatağına paralel uzanan kapillerleri oluşturur.

Arterler, glomus cisimcikleri ile birleşerek termoregülasyon görevi yapar. Düşük sıcaklıklarda kasılarak, daha fazla kanın kapillerlere geçmesini ve ılık kan desteğini sağlar.²⁰

2.2.7. Tırnak Histolojisi

Tırnak kıvrımlarının epiteli, normal deriden pilosebace ünitenin olmamasıyla farklılık gösterir. Tırnak plağı, biyopsilerde yalnızca kornifiye ölü hücrelerden oluşması ve hematoxilen eozin ile soluk pembe boyanması ile kolay olarak tanınır. Tırnak yatağı, stratum granulozum içermeyen 2 ya da 3 tabakalı ince bir epitelden oluşur. Normal epidermise göre daha az girinti ve çıkıntılar içerir. Tırnak yatağının altında ise konnektif doku, periosteum ve kemik vardır. Matriks, granüler tabaka içermeyen papiliform germinatif epitelden oluşur. Onikokeratinizasyon süreci olarak bilinen işlem süresinde, matriks epiteli keratinize olur.

Fizyolojik olarak tırnakta melanosit içeren tek yapı matriks ve çok az miktarda tırnak yatağıdır. Tırnak matriksindeki melanositlerin sadece yarısı melanin üretirken, tırnak yatağındakiler ise inaktiftir.²¹

2.3. Onikomikoz

Onikomikoz, tırnak yatağını, tırnak plağını ve matriksi tutabilen, tırnağın kronik mantar enfeksiyonudur.⁴ Dermatofitler, mayalar ve non-dermatofit küfler etken olabilmektedir. Tinea unguium, tırnağın dermatofit enfeksiyonu için kullanılan terimdir. Tüm tırnak hastalıklarının % 50'sini kaplamaktadır ve genel popülasyonun % 10'unu etkilemektedir. Kentsel alanlarda yaşayan erişkinlerde izlenen erkek kadın oranı 1,5:1'dir.²² Ayak tırnakları, el tırnaklarına göre, yavaş büyüme hızı, azalmış kan akımı,

sürekli kapalı kalması ve nemli ortam nedeniyle daha fazla etkilenmektedir.²³ Predispozan faktörler; ileri yaş, diyabet, Down sendromu, psoriasis, HIV enfeksiyonu, periferik vasküler bozukluklar, periferik nöropatiler, podiatrik anomaliler, spor yapma ve travmatik tırnak hastalıklarıdır.²²

2.4. Etiyoloji

Antrofilik dermatofitler, özellikle *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton mentagrophytes variete interdigitale*, en sık etkenlerdir. *Aspergillus spp.* ve *Scopulariopsis breviculis* gibi non dermatofit küfler, primer veya sekonder patojenler olabilmektedir. Diğer izole edilen küfler ise; *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.* ve *Neoscytalidium spp.* dir. Non dermatofit küflerin dünya çapında yaklaşık prevalansı % 10-15 arasındadır. *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis* gibi mayalar ise tırnak enfeksiyonlarında üçüncü sırada yer almaktadır. Bunlar daha çok immünsüpresyon ve diyabet gibi predispozan faktörler varlığında görülmektedir.²⁴

2.4.1. Sınıflandırma

Onikomikoz, morfolojik pattern ve tırnağı invazyon şekline göre sınıflara ayrılır. Sınıflandırma, tanı koyma, beklenen tedavi yanıtı ve prognozu öngörme açısından bir çerçeve oluşturulmasını sağlar.²³

Beş sınıfa ayrılır: ²⁴

- i. Distal ve Lateral Subungal Onikomikoz:
- ii. Beyaz Süperfisiyel Onikomikoz
- iii. Proksimal Subungal Onikomikoz
- iv. Endoniks Onikomikoz
- v. Total Distrofik Onikomikoz

2.4.1.1. Distal ve Lateral Subungal Onikomikoz

Mantar elemanları hiponişyumdan geçer ve tırnak plağının altını invaze ederek proksimale doğru yayılır. Distal ve lateral subungal onikomikoz (DLSO) çoğunlukla bir veya her iki ayak başparmak tırnağını etkiler ve genellikle tinea pedis ile ilişkilidir. Tırnak plağında sarı-beyaz renk değişikliği, onikoliz ve distal subungal hiperkeratoz görülür. Daha az sıklıkta ise, kahverengi, siyah veya turuncumsu renkte onikolitik bir

tırnak görülebilir. Dermatofitlere bağlı gelişen DLSO'da ayrıca hifaların birikimi ile oluşan, antifungal ajanların güçlükle etki ettiği, eksizyon ve sistemik tedavi gerektiren dermatofitomlar görülebilmektedir. DLSO, *Tricophyton rubrum*'un melanoides varyantı veya *Neoscytalidium dimidiatum* veya *Aspergillus niger* gibi melanin üreten patojenlerden kaynaklandığı zaman tırnağın siyah renk değişikliği (fungal melanonişi) ile ilişkili olabilmektedir.²⁴

2.4.2.2. Beyaz Süperfisiyel Onikomikoz

Fungal elemanlar tırnak plağının dorsalini invaze eder ve kolaylıkla kazınabilen beyaz opak şekilde görülen koloniler oluştururlar. Klasik olarak, tırnak plağına penetre olmadan en yüzeyel tabakasına kolonize olan *Tricophyton interdigitale*'ye bağlı gelişir. Fakat *Fusarium spp.* ve diğer küfler de daha derin tırnak invazyonu ile birlikte beyaz süperfisiyel onikomikoza sebep olabilmektedir.

 nterdijital tinea pedis (atlet ayağı) ile sıklıkla birlikteliği vardır.²⁴

2.4.2.3. Proksimal Subungal Onikomikoz:

Fungal elemanlar tipik olarak tırnak plağının ventral yüzünde yerleşir ve proksimal lökonişi görülür. Dermatofitlere bağlı proksimal subungal onikomikoz (PSO)  ok nadir görülür ve HIV enfeksiyonunun bir işareti olarak kabul edilir. PSO, tipik olarak *Aspergillus spp.* ve *Fusarium spp.* gibi non-dermatofit küflerin etkinliğinde ve periungal inflamasyon ile birlikte görülür.²⁴

2.4.2.4. Endoniks Onikomikoz

şiddetli tırnak plağı tutulumu ve tırnak yatağının tutulmaması ile karakterizedir. Klinik olarak etkilenmiş tırnakta lameller ayrılma ve süt beyazı renk değişikliği izlenir. Tırnak plağı güçlü bir şekilde tırnak yatağına tutunur ve hiperkeratoz veya onikoliz görülmez. etkenlerin *Tricophyton soudanense* veya *Tricophyton violaceum* olduğu bu tip enfeksiyon çok nadir olarak görülür.²⁴

2.4.2.5. Total Distrofik Onikomikoz

Total distrofik onikomikoz (TDO), DLSO ve PSO' nun uzun sürmesi ile sonuçlanan onikomikozların en son evresidir. Tırnak plağında tamamen kalınlaşma, kolayca ufalanma ve sarı renk değişikliği görülür.²⁴

2.5. Tanı

Onikomikoz tanısı mantar hifasının ve üremesinin gösterilmesi ve türünün belirlenmesi ile doğrulanır.²⁵ Çeşitli laboratuvar ve tanısal teknikler günümüzde kullanılmaktadır. Her birinin faydalı yönleri olduğu gibi sınırlamaları da vardır. Kesin tanıya sıklıkla birlikte kullanıldıklarında ulaşılır.²⁵

2.5.1. %10 Potasyum Hidroksid

Potasyum hidroksid (KOH) preparatının hazırlanması için, örnek tırnak yatağından ve tırnak plağının altından kazıntı materyali alınır. % 10-20'lik KOH damlatılır. Hazırlanan örnek keratini eritmesi ve fungal elemanların görülebilmesi için oda sıcaklığında 5-30 dakika arası bekletilir. Hifa, psödohifa veya sporların görülmesi tanıyı doğrular fakat etkenin türü hakkında bilgi vermez.²³

2.5.2. 24 Saatlik KOH

Kesilerek alınan tırnak materyali, % 15'lik KOH damlatılarak 24 saat bekletilir. Bu süre sonunda eriyen tırnak parçasından nativ hazırlanarak mikroskopta x10 ve x40 büyütmelemlerle incelenir.²⁶

2.5.3. Kültür

Kültür için alınan örnekler, patates dekstroza agar gibi besiyerlerine yerleştirilir. Antibiyotik eklenerek bakteriyel kontaminasyonun, sikloheksimid eklenerek saprofitik mantarların üremesi engellenir.

Dermatofitleri kültürde 1 hafta içinde pozitifleşse de, negatif olarak kabul etmek için 4 hafta süreyle 30 derecelik inkubasyonu beklemek gerekir.²⁷ Mantar kültürünün en önemli avantajı etkenin türünün belirlenmesidir.^{27,28} Bu nedenle KOH testinden daha

spesifik bir testtir.^{27,29} Fungal kültürlerin sensitivitesi ise uygun bir şekilde yapılmış KOH testinden daha düşüktür.^{27,30,31}

2.5.4. Histopatoloji

Periodik asit - Schiff (PAS) boyası, tırnak plağından elde edilen biyopsi materyalinde fungal polisakkaritleri gösteren histopatoloji boyasıdır. Yüksek sensitiviteye sahiptir ve mantar kültürü ile birlikte yapıldığında sensitivite % 96 ya ulaşır. Örnek tırnak plağının distalinden tırnak makasıyla tam kat kesilerek alınır. Alınan örnek formol içine koyulur, akabinde parafin bloklara alınır ve PAS boyası ile boyanır. PAS boyası sporların, hifa, psöдохifa ve mayaların görünmesini sağlar. Yüksek sensitivitesinin yanında PAS boyası 24 - 48 saat gibi kısa bir sürede sonuç verir. Başlıca dezavantajı etken türü hakkında sonuç vermemesidir. Ayrıca diğer konvansiyonel yöntemlerden çok daha pahalı bir yöntemdir.

Gomori methamine silver (GMS) boyası histopatolojide kullanılan bir diğer boyadır. GMS boyası dermatofitlerin gösterilmesinde en sensitif teknik olarak kullanılmakta ve PAS boyasına göre daha üstün olarak bilinmektedir.²⁷

2.5.5. Dijital Dermoskopi

Bir diğer adıyla onikoskopi, onikomikoz ve travmatik hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak için yakın zamanda tanımlanmış yeni patternleri ile tanıda kullanılmaya başlanan hızlı ve kolay bir yöntemdir. İlk olarak Piraccini ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.³² Piraccini ve arkadaşları onikomikoz tanısında iki spesifik pattern tanımlamışlardır. Bunlar; (1) sivri uçlu çentikli kenar ve (2) uzunlamasına çizgilerdir. Travmatik onikolizde ise “doğrusal kenar” ı tanımlamışlardır. Miriam ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise bu iki pattern yanında üçüncü olarak “distal irreguler sonlanma” tanımlanmıştır.³³ “Sivri uçlu çentikli kenar”ın sensitivitesi ve spesifitesi % 100, “uzunlamasına çizgilerin”in sensitivitesi % 86,5 spesifitesi % 100 olarak bildirilmiştir.³² Distal irreguler sonlanma ise onikomikoza spesifik bir pattern olarak bulunmamıştır.³³ “Doğrusal kenar” patterni travmatik onikoliz için % 100 sensitif ve spesifik olarak tanımlanmış, “siyah noktalar” ise ne onikomikoz ne de travmatik onikoliz için spesifik olarak bulunmamıştır.³²

2.5.6. Onikomikoz Şiddet İndeksi

Onikomikoz Şiddet İndeksi (OŞİ) ilk olarak Carney ve ark. tarafından 2011 yılında tanımlanan, onikomikoz şiddetini derecelendiren numerik bir sistemdir.³⁴ Skorumla yapılırken kullanılan klinik özellikler; tutulan tırnak alanı, matrikse olan yakınlığı, dermatofitom varlığı ve şiddetli subungal hiperkeratoz görülmesidir (>2mm).

Tablo 1. Onikomikoz şiddet indeksi

Tutulan Alan		Hastalığın matrikse yakınlığı		Dermatofitoma veya subungal hiperkeratoz varlığı >2 mm	
Etkilenen tırnak %	Puan	Distal kenardan itibaren tutulan miktar	Puan	var-yok	Puan
0	0	<1/4	1	Yok	0
1-10	1	1/4-1/2	2	Var	10
11-25	2	>1/2-3/4	3		
26-50	3	>3/4	4		
51-75	4	Matriks tutulumu	5		
76-100	5				

Hesaplama; (tutulan alan miktarı için verilen puan x hastalığın matrikse yakınlığı için verilen puan) + (dermatofitom veya subungal hiperkeratoz varlığı) şeklinde yapılmaktadır. Skor 1-5 arasında ise hafif onikomikoz, 6-15 arasında orta şiddetli onikomikoz ve 16-35 arasında ise şiddetli onikomikoz olarak sınıflandırılmaktadır.

2.6. Tedavi

Onikomikoz tedavisindeki esas amaç patojenlerin eradike edilmesi, sağlıklı tırnağı geri getirme, relaps ve rekürenslerin önlenmesidir.³⁵

Onikomikoz tedavisi klinik tipe, tutulan tırnak sayısına ve enfeksiyonun şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Oral tedavilerin potansiyel hepatotoksik olması ve diğer ilaçlar ile etkileşime girebilmesi, topikal ajanların ise sınırlı etkinlikte olması tedavilerin dezavantajlarıdır. Oral ve topikal tedavilerin birlikte kullanımı sıklıkla en iyi seçenektir.²⁴

2.6.1. Topikal Tedaviler

Topikal antifungaller monoterapi olarak kullanıldığında etkinliği, antifungallerin tırnak plağına penetrasyonu ve enfeksiyona neden olan fungusu etkileyecek minimum inhibitör konsantrasyonun üzerinde sürdürülebilir bir konsantrasyonda bulunabilmesi ile

sınırlanır. Yine de, siklopiroks ve amoralfin tırnak cilalarının onikomikozda etkili olduğu görülmüştür.⁷ Tırnak cilaları, transonikial su kaybını azaltır ve ilaca dirençli ve cansız olan konidiaların filizlenmesini tetikleyerek fungusun eradike edilmesine yardımcı olur ve onikomikozun rekürensini engeller.^{7,36} Topikal antifungaller ile monoterapi, beyaz süperfisiyel onikomikozda ve tırnağın % 50'sinden azının tutulduğu, tırnak matriksinin etkilenmediği distal subungal onikomikozda endikedir.^{7,37,38}

Topikal tedavi birkaç tırnak (üç veya dört) tutulumunda ve tırnakların ince olması, hızlı büyümesi nedeniyle çocuklarda da önerilmektedir.^{39,40}

2.6.1.1. Amoralfin

Fungal hücre membranının komponenti olan ergosterol biyosentezininden sorumlu iki enzimi inhibe eder. Bu inhibisyon ile dermatofitlere, non dermatofitlere ve mayalara karşı fungostatik (hücre büyümesinin inhibisyonu) ve fungisidal (hücre ölümü) etki gösterir. Yüzde 5'lik amoralfin tırnak cilası haftada bir veya iki 6 -12 ay arası uygulanır. Tırnak matriksi tutulumu olmayan erişkinlerdeki onikomikoz tedavisinde, % 60 - % 76 mikolojik kür ve % 38 - % 45 oranında tam kür sağladığı görülmüştür.⁴¹

2.6.1.2. Siklopiroksolamin

Çoklu mekanizmalarla hareket ederek antifungal ve antibakteriyel aktivite gösteren bir hidroksipiridondur. Üç değerlikli katyonlara (ör: Fe+3) bağlanarak bir çok metal bağımlı enzimleri (ör: sitokrom) inhibe eder. Protein ve nükleik asit sentez inhibisyonu yapar. Sonuç olarak fungisidal aktivite gösterir. Ayrıca antiinflamatuvar ve anti allerjik özelliğe sahiptir.^{42,43} Siklopiroks % 8'lik tırnak cilasının el ve ayak tırnaklarında günde bir kez sırasıyla 24 ve 48 hafta süreyle kullanılması önerilmektedir.⁴³

2.6.1.3. Efinakonazol % 10'luk ve Tavaborol % 5'lik Solüsyon

Dermatofitik onikomikozların tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni topikal antifungal ajanlardır. Efinakonazol Haziran 2014 yılında FDA tarafından, ayak basparmak tırnağı onikomikoz tedavisinde onay almıştır.^{24,44} Hafif-orta şiddetli distal lateral subungal onikomikoz tedavisinde günlük uygulanan yeni geliştirilen bir triazol

türevidir. Tavaborol % 5'lik solusyon ise onikomikoz tedavisinde ilk olarak Amerika'da onaylanan, faz 3 çalışmaları devam eden ve uzun süreli klinik yarar sağladığına inanılan bir topikal ajandır.^{45,46}

2.6.2. Sistemik Tedaviler

Sistemik antifungaller topikal tedavilere göre daha etkilidir. Fakat yan etki ve diğer ilaçlarla etkileşmesi açısından daha fazla risk taşımaktadır. Oral antifungal tedaviler, proksimal subungal onikomikoz (tırnak plağının en az %50'sinin tutulduğu, tırnak matriksi veya çoklu tırnak tutulumu olduğunda) ve topikal tedaviden 6 ay süre ile yanıt alınamadığı durumlarda önerilmektedir.^{7,36,38} Onikomikozda başlıca kullanılan oral tedaviler; terbinafin, itrakonazol ve flukonazoldür.

2.6.2.1. Terbinafin

Ergosterol sentez yolağında, skualen epoksidaz enzim inhibisyonu yaparak etki eden bir alilamindir. Fungusidal ve fungostatik etki gösterir.^{47,48} Erişkinlerde, el tırnaklarında 6 hafta, ayak tırnaklarında 12-16 hafta süreyle günlük 250 mg dozda kullanılmaktadır. Literatürde dermatofitik onikomikoz tedavisindeki, mikolojik kür % 70-79, tam kür % 38-59 oranlarında değişkenlik göstermektedir.⁷

2.6.2.2. Itrakonazol

Ergosterol biyosentez yolağında, lanosterol 14-alfa demetilaz enzim inhibisyonu yapan bir triazoldür. Bu inhibisyon ergosterolün yıkımı ve fungostatik aktivite ile sonuçlanır.⁴⁷ Deri ve mukozalarda birikmesi nedeniyle, itrakonazol genellikle intermittan tedavi protokolü ile kullanılmaktadır.⁴⁹ Onikomikoz tedavisinde pulse terapi (kısa sürede yüksek doz tedavi) olarak, 200 mg günde iki kez 1 hafta süre ile alınır ve diğer tedavi için üç hafta ara verilir. Genellikle, el tırnak mantarları için iki pulse, ayak tırnak mantarları için üç veya dört pulse uygulanır. Devamlı kullanılan itrakonazol tedavisinin tam kür oranı % 14, mikolojik kür oranı % 54 iken, aralıklı pulse tedavisinin tam kür oranı % 47, mikolojik kür oranı ise % 67 olarak rapor edilmiştir.⁷

2.6.2.3. Flukonazol

CYP450 bağımlı lanosterol 14 alfa-demetilaz enzim inhibisyonu yaparak ergosterol biyosentez yolağında demetilasyon basamağından sorumludur. İnhibisyonu, ergosterol yıkımı ve fungostatik aktiviteyle sonuçlanır. Onikomikozda, haftada 150 mg dozda, 6-9 ay süre ile el tırnaklarında, 9-18 ay süreyle ayak tırnaklarında kullanılmaktadır. Itrakonazol ve terbinafine göre daha düşük oranlarda kür sağlamaktadır. Terbinafin veya itrakonazolün kontraendike olduğu veya dermatofitik onikomikozlarda başarı sağlanamadığı durumlarda tercih edilmesi önerilmektedir.⁷

2.6.2.4. Griseofulvin

Kısıtlı tedavi alanı, direnç gelişimi ve uzun tedavi süresine rağmen hala bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Onlarca yıl, onikomikoz tedavisinin temelini oluşturmaktaydı.³⁸ Vorikonazol, revukonazol, posakonazol ve albakonazol ise yeni kullanılmaya başlanan alternatif tedavilerdir.^{38,50,51}

Sistemik konvensiyonel tedavilerden istenen başarı elde edilmemesi, klinisyen ve araştırmacıları daha etkili, daha pratik ve daha güvenli tedavi yöntemleri aramaya yönlendirmiştir. Son yıllarda onikomikozda lazer ve fotodinamik tedaviler, etkinliğinin yanında özellikle yaşlı ve bağışıklık sistemi yetersiz olan ve karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ciddi yan etkilerinin olmayışı nedeniyle popüler olmuştur.³ FDA tarafından onikomikoz tedavisinde onaylanan lazerler tabloda belirtilmiştir. FDA bu tedaviyi “sağlıklı tırnak gelişiminde geçici artış sağladığı” için onayladığını, lazerlerin kür sağlamadığını belirtmiştir.⁵²

Tablo 2. FDA tarafından onaylanan lazer sistemleri⁵²

1,320-nm Nd:YAG
1,064-nm Nd:YAG long-pulsed
1,064-nm Nd:YAG Q-switched
532-nm output mod Nd:YAG
630-680-nm output mode Nd:YAG
980-nm Diode
870/930- nm Diode

2.7. Lazerler

“LASER” kelimesi uyarılmış radyasyon yoğunlaştırılması ile güçlendirilmiş ışık (*Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation*) ifadesinin baş harflerinden oluşmaktadır.⁵³

İlk lazer 1959’da Mainman tarafından geliştirilen 694-nm dalga boyunda kırmızı ışık üreten Ruby lazerdir.⁵⁴ Lazer prensip ve kavramları ise 1917 yılında Einstein tarafından kuantum teorisinin bir parçası olarak ilk kez ortaya koyulmuştur.⁵⁵

1963 yılından itibaren, Dr. Leon Goldman yakut lazerlerin çeşitli kutanöz patolojilerin tedavisinde kullanılmasına öncülük etmiştir.⁵⁶⁻⁵⁸

1964 yılında karbondioksit (CO₂) ve Nd:YAG lazer, 1966 yılında dye lazer, 1975 yılında excimer lazer, 2004 yılında nonablatif fraksiyonel lazerler, 2007 yılında ablatif fraksiyonel lazerler üretilmiştir.⁵⁹

1980’li yıllarda Anderson ve Parrish tarafından “selektif fototermoliz” teorisi tanımlanması ise kutanöz lazer cerrahisinde devrim yaratmıştır.⁶⁰

Lazerin doku üzerinde istenen etkiyi oluşturmada rol alan faktörler, ışık dalga boyu, enerji yoğunluğu, ışının çapı, uygulama süresi ve aralıkları, dokunun optik özellikleridir.

Lazer ışığı diğer ışıkların aksine aynı dalga boyunda ve monokromatik (sadece tek bir renkten oluşan) özelliktedir.^{61,62} Bu özellik, lazer teknolojisinin klinik uygulamalarda kullanılmasında büyük öneme sahiptir. Çünkü kutanöz kromoforlar selektif olarak değişik dalga boylarında emilime uğrarlar.⁶³ Kromoforlar deriye renk veren ve belli dalga boyundaki ışığı emen atom grubudur. Derinin bilinen en önemli kromoforları hemoglobin, melanin, su ve karotendir.⁶² Spesifik dalga boyları penetre oldukları dokuyu etkiler. Kromoforların derinliği ve spesifik dalga boylarının kromoforlar tarafından absorpsiyonunun klinik uygulamalarda dikkate alınması gerekir.⁶³

Lazer ışığı doku ile dört yoldan etkileşebilir. Dokudan direk geçebilir (transmisyon), dışarıya yansıyabilir (refleksiyon), doku içinde dağılabilir veya dokudan emilebilir (absorpsiyon). Bu etkileşimler içinde dokuda istenen etkiyi oluşturan, doku tarafından absorbe edilen kısımdır. Lazer ışığı, doku tarafından absorbe edilir edilmez, ısı enerjisine dönüşür. Hedef dokudaki ısı artışı, iletim yoluyla çevre dokulara

yayıldığında termal hasarlanma ve doku yıkımına neden olmaktadır. İdeal olan, kromoforda hasar oluştururken, çevre dokunun bu etkiden korunmasıdır.⁶³

“Selektif fototermoliz” teorisi, çevre dokuda termal hasar yaratmadan, ışığın hedef dokudaki kromofor tarafından emilmesidir. Selektif fototermolizi sağlamak için, kullanılan lazerin ürettiği dalga boyunun hedef lezyondaki kromofor tarafından absorbe edilebilir olması gerekir. Termal enerjinin hedef kromoforun dışına yayılmasını engellemek için lazer ışığının atım süresinin kromoforun termal relaksasyon zamanından daha kısa olması gerekmektedir.⁶³

Lazer sistemleriyle elde edilen Elektromanyetik Radyasyon (EMR) dalgaları devamlı atımlı (continuous), yalancı devamlı atımlı (quasi-continuous) ve aralıklı atımlı (pulsed) olmak üzere üç farklı şekilde dokuya iletilir. Devamlı atımlı lazerlerin atımı sürekli olmasına rağmen tepe gücü düşüktür. Karbondioksit lazer ve argon lazerler bu tip lazerlerdir. 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. Bu lazerler, her atımda milisaniye (10-3 saniye) veya nanosaniye (10-9) süreyle atım yapmaktadırlar. Pulsed dye lazerler, diode lazer, ruby lazer ve alexandrite lazer aralıklı atım özelliğine sahip lazerlerdendir. Aralıklı atım yapan bir diğer lazer ise Q-anahtarlı 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. Dermatolojide kullanılan lazer tipleri ve kullanım alanları tablo da belirtilmiştir.⁵⁹

Tablo 3. Dermatolojide kullanılan lazer tipleri ve kullanım alanları

Lazer Tipi	Dalga Boyu	Kullanım Alanı
Görünür ışık veren sürekli dalgalı lazerler		
Argon lazer	418 mavi, 514nm yeşil	vasküler ve pigmentli lezyonlar
Argon iyon pompalayan lazer	577,585 nm sarı	vasküler lezyonlar
Cooper- Vapor lazer	578nm sarı, 511 nm yeşil	vasküler ve pigmentle lezyonlar
Kripton lazer	568 nm sarı, 521 ve 530 nm yeşil	vasküler ve pigmentle lezyonlar
Görünür ışık veren Atımlı Vasküler Lazerler		
Flashlamp-pumped dye lazer	585 nm- 595 nm sarı	vasküler lezyonlar, skar, stria
Potasyum titanil fosfatlı lazer (KTP)	523 nm yeşil	vasküler ve pigmentle lezyonlar

Tablo 3'ün devamı

Neodymiumyttrium Aleminyum Garnet (Nd:YAG)	1,064 nm infrared	vasküler ve pigment lezyonlar, epilasyon, tatuaj
Kısa Atımlı Süreli Pigment Lazerler		
Q Anahtarlı Ruby Lazer	694 nm yüksek yoğunlukta kırmızı	Pigmente lezyonlar, mavi-siyah- yeşil tatuaj
Frekansı katlanmış Q- Switched Nd:YAG	532 nm yeşil	Vasküler ve pigment lezyonlar mavi-siyah-yeşil tatuaj
Q Anahtarlı Aleksandrite Lazer	755nm infrared	Pigmente lezyonlar, mavi-siyah- yeşil tatuaj
Pulsed Dye Lazer (PDL)	510nm yeşil	Lentigo,efelid, turuncu yeşil tatuaj
Ksenon Klorid Excimer Lazer	308 nm sarı	Darbant UVB ye benzer etki
Uzun Dalga Boylu Uzun Atım Süreli Lazerler		
Uzun Atım Süreli Ruby Lazer	694 nm	Kutanöz lezyonlarda selektif hasar
Uzun Atım süreli Aleksandrite Lazer	755 nm	Kutanöz lezyonlarda selektif hasar
Pulsed diode Lazer	810 nm	Kutanöz lezyonlarda selektif hasar
Pulsed Nd:YAG	1,064 nm	Kutanöz lezyonlarda selektif hasar
Ablasyon Kesi Lazerleri		
Sürekli Dalgalı Karbondioksit (CO2) lazer	10,600 nm midinfrared	Cerrahide kanamasız kesi
Pulsed Scanned Co2 Lazer	10,600 nm infrared,2940 nm infrared	Cerrahi işlem, siringoma, akne skarları
Erbium yttrium aliminyum garnet (Er- YAG)	2,940 nm infrared	Fotoyaşlanma, akne skarları, küçük tümörler

2.7.1. Nd: YAG Lazerler

1,064-nm dalga boyu ile vasküler lezyonların tedavisinin temelini oluşturmaktadır. İlk olarak 1980'li yılların başında vasküler lezyonlarda kullanıldığı bildirilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁶ 1,064-nm dalga boyu en çok hemoglobin tarafından, aynı zamanda biraz su ve az miktarda da melanin tarafından absorbe edilir. Bu durum Nd:YAG lazerleri çok yönlü yaparken karmaşık hale getirmektedir. Vasküler lezyonları tedavi ederken, epidermal kromoforlar olan melanin ve su ile etkileşmeyi azaltmak için mutlaka etkili bir soğutma yapılmalıdır.

2.7.2. Vasküler Lezyonlarda Kullanımı

Nd:YAG lazerlerin, vasküler lezyonlarda kullanımıyla ilgili çok sayıda rapor bulunmaktadır. Bunlar; porto şarabı lekeleri, kabarık porto şarabı lekeleri, piyojenik granülomlar, venöz göllenmeler, yüzdeki spider telenjektaziler, ağsı yapıdaki varisler, infantlardaki hemanjiyomlar, yüz ve yüz dışı mavi damarlardır.⁶⁶

2.7.3. Vasküler Olmayan Lezyonlarda Kullanımı

2.7.3.1. Verruka

Verruka vulgaris Nd:YAG lazerler ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Han ve ark. tekrarlayan veya tedavi edilmemiş 369 olguyu dahil ettikleri çalışmada başarı oranlarını palmoplantar lezyonlarda % 44, diğer alanlarda % 96 olarak bildirildi.⁶⁷

2.7.3.2. Fotorejuvenasyon

1,064-nm dalga boyu, Q-anahtarlı, kısa atımlı veya uzun atımlı olmak üzere çeşitli modlarda kullanılabilir. Nd:YAG lazerler kısa atımlı fazda kullanıldığı zaman kontrollü doku ısınması gerçekleştirir. Bu mekanizma ile iletilen ısının kollajen üretimini sağladığı gösterilmiştir. Bu nedenle kısa atımlı veya Q-anahtarlı düşük akımda fotorejuvenasyon işlemlerinde kullanılmaktadır.⁶⁶

2.7.3.3. Skar Tedavisi

Hafif ve orta şiddetli atrofik akne skarlarının tedavisinde güvenli ve etkili bir alternatif tedavi seçeneğini oluşturur.⁶⁸ 6 aylık süre sonunda skar boyutunda % 40'lık azalma izlendiği bildirilmiştir.⁶⁹

2.7.3.4. Epilasyonda Kullanımı

Uzun atımlı 1064-nm Nd:YAG lazerlerin tüm cilt tiplerinde epilasyonda kullanımı güvenli ve etkilidir.⁷⁰

Lazerler ve yoğun atımlı ışık sistemleri (IPL) 600-1200 nm değişen dalga boyları ile, kıl shaftındaki melanin, kıl follikülündeki epitel ve yoğun pigmentli matriksi hedef alan, daha çok epilasyonda kullanılan sistemlerdir. Bu sistemler follikuler destrüksiyon yaparken epidermal melanin ile etkileşmektedir. Bu da koyu tenli kişilerde problem yaratmaktadır.

Nd:YAG lazerler ile epidermal absorpsiyonun follikuler absorpsiyona göre daha az olması nedeniyle bu lazerlerin koyu tenli kişilerde de en iyi seçenek olduğu gösterilmiştir.⁷¹

2.7.3.5. Dövmelerde Kullanımı

Q anahtarlı ruby, alexandrite ve Nd:YAG lazerler dövme silinmesinde yaygın olarak kullanılan lazerlerdir. Dövmelerin lazer ile tedavisi selektif fototermoliz kavramına dayanmaktadır. Dövmenin rengi ve deri tipi tedavide kullanılacak uygun lazer seçiminde önemlidir. 1,064 nm Nd:YAG lazerler en çok siyah ve koyu mavi renkli dövmelerde etkilidir.⁷²

2.7.3.6. Onikomikozda Kullanımı

Fungal elemanlarda selektif destrüksiyona yol açarak etki gösterdiği düşünülmektedir.⁷³ Diğer bir görüş ise 1,064-nm lazerin patojenin moleküllerini denatüre ettiği yönündedir.⁷⁴ Fakat patojendeki hangi molekülün hedef alındığı net değildir. Yapılan bir in vitro çalışmada ise *T. rubrum* kolonileri üzerinde inhibisyon etkisi olduğu gösterilmiştir.⁷⁵ Tedavide çeşitli lazer protokol ve parametreleri kullanılmaktadır fakat henüz optimal bir tedavi rejimi tanımlanmamıştır.⁷⁶

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, dermatoloji polikliniğe başvuran, *potasyum hidroksid (KOH)* yayma ile onikomikoz tanısı almış, çalışmaya dahil olmayı kabul eden, 18-80 yaş arası 30 (otuz) adet onikomikoz hastası alındı.

3.2. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- Basit (nativ) yayma ile tanı almış ve çalışmaya katılmaya onay vermiş olmak
- Proksimal subungal, distal subungal, distrofik, beyaz superfisiyel, endoniks, mikst, sekonder tip onikomikoz tipleri olması,
- Onikomikoz için uygulanan topikal tedavilerin en az 3 ay önce kesilmiş olunması,
- Onikomikoz için uygulanan sistemik tedavilerin en az 6 ay önce kesilmiş olunması.

3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Daha önce tırnağa lazer tedavisi almış olmak
- Cilt kanseri öyküsü
- Tırnağı etkileyen diğer deri hastalıklarının varlığı (Liken Planus, Psoriasis, bakteriyel enfeksiyon varlığı)
- Son 6 ayda sistemik antifungal kullanımı
- Son 3 ayda topikal antifungal kullanımı
- Aspirin, NSAİİ, antikoagülan tedavi alıyor olmak
- Diabetes mellitus ve periferik arter hastalığı olanlar
- Periferik nöropati hastalığı olanlar
- Koagülopati varlığı
- Vitiligo hastaları
- Gebelik ve laktasyon

3.4. Çalışma Protokolü

İlk başvuruda hastaların tutulan tırnaklarının klinik tipi belirlendi ve tırnaktaki bulgular (onikoliz, diskolarasyon, subungal hiperkeratoz, distrofik değişiklikler) kaydedildi. Tutulmuş olan tırnak ve ait oldukları ekstremiteler kaydedildi. Tutulum olan tüm tırnaklarının Onikomikoz şiddet indeksi (OŞİ) skorları hesaplandı ve hem makroskopik hem de dermoskopik fotoğrafları çekildi. Hastaların yaş, cinsiyet, travma, ailede tırnak mantarı öyküsü, ek hastalık, ilaç kullanımı ve daha önce onikomikoz için alınan tedaviler ile ilgili bilgileri olgu rapor formuna kaydedildi.

3.5. Onikomikoz Şiddet İndeksi

1. ve 8. hafta sonunda tedavi etkinliğini değerlendirmek için, skorlama yapıldı. Skorlamada, Onikomikoz Şiddet indeksi kullanıldı.

3.6. Fotoğraflama ve Dermatoskopik Değerlendirme

Tedavi öncesi ve sonrası hasta tırnakların tedaviye yanıtını gözlemlemek amacıyla fotoğrafları çekildi. Makroskopik fotoğrafları çekmek için Apple iPad 9.7 kullanıldı.

Onikomikoz tanısında kullanılan patternlerin tespiti amacıyla dermoskopik değerlendirme ve sonrasında fotoğraflama yapıldı. Dermatoskopik değerlendirmede DermLite DL4 Pigment-boost Plus el dermoskopu kullanıldı.

3.7. Lazer Uygulaması

Hasta tırnaklara 1 hafta aralıklarla, toplam 7 kez lazer tedavisi uygulandı. Uygulamada Cutera Excel HR lazer sistemi kullanıldı. Sistemdeki 1064-nm dalga boyu seçildi ve akım 16 Joule/cm², atım süresi 0.3 milisaniye, frekansı 5 Hz, 5 milimetre spot genişliği dozu ayarlandı. Lunula da dahil olmak üzere bütün tırnak plağı horizontal ve vertikal düzlemde taranacak şekilde uygulama yapıldı. Başparmak tırnaklarına 50 atım, diğer tırnaklara 30 atım uygulandı.

3.8. Vizüel Ağrı Skala (VAS) ile Ağrı Değerlendirilmesi

Hastaların lazer uygulaması sırasında hissettikleri ağrı şiddetini saptamak için vizüel ağrı skalası kullanıldı. VAS, hastaların kişisel değerlendirmelerinin saptanması

açısından oluşturulmuş bir skala olup bu skalaya göre hastalardan semptomları için 0 ile 10 arasında bir puan vermesi istenir. 10 puan hasta için en şiddetli ağrının karşılığı iken, 0 puan en az ağrının karşılığıdır. Her uygulamada hastalara ağrı şiddeti sorgulanarak, vizüel ağrı skalası dolduruldu.

3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 16.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median [minimum - maksimum] değerler ile belirlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenlerin dağılımı bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ise McNemar testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar, parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile; bağımlı gruplar arası farklılıklar ise Wilcoxon testi ile incelendi.

3.10. Etik Kurul Onayı

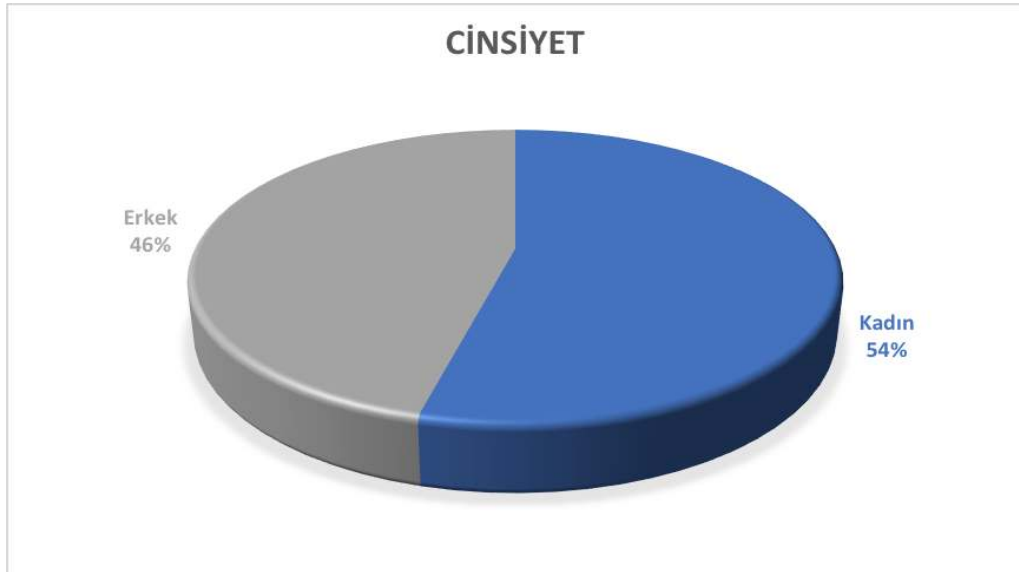
Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu (onay tarihi: 01.03.2018, karar no: 79/2) ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi İlaç Kurumu (sayı: 71146310-511.06- E.58159) tarafından onay alındı.

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından, TTU-2018-9836 no'lu proje ile desteklendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya uygun kriterlere sahip olup, onamı alınan 30 hasta dahil edildi. Hastaların iki tanesi kendi isteğiyle çalışmadan ayrıldı. Kalan hastaların 15'i (% 54) kadın, 13'ü (% 46) erkekti. Yaş aralığı 18-71 arasında olup medianı 39 idi. Hastalık süresi 0-20 yıl arası değişmekte, medianı ise 3 yıl idi. Hastaların 9'unun (% 32) spor yapma, 9'unun (% 32,1) sigara içme, 5'inin (% 18) ise manikür-pedikür yaptırma alışkanlıkları vardı. Hastaların 21'inin (% 75) ek hastalığı yoktu, birinde hepatit B taşıyıcılığı, birinde epilepsi, birinde hipotiroidi, birinde obsesif kompulsif kişilik bozukluğu, ikisinde huzursuz bacak sendromu, birinde hipertansiyon ve birinde meme kanseri öyküsü vardı.

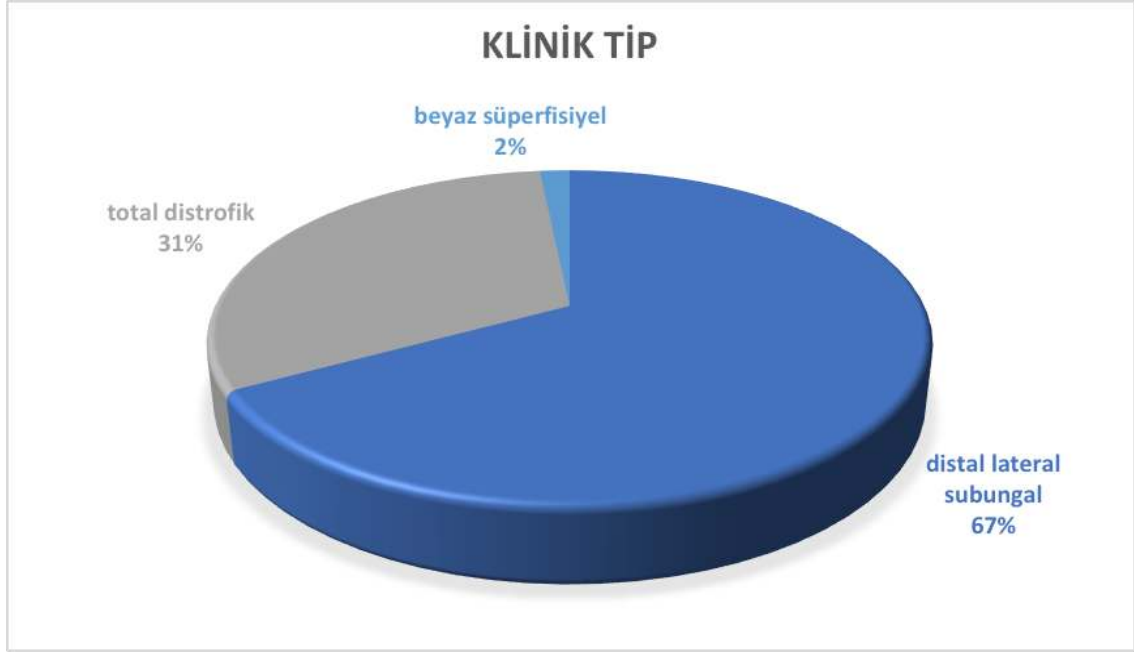
Hastaların 15'i (% 54) daha önce onikomikoz tanısı almıştı. Tanı alanların 13'ü daha önce tedavi almıştı. Bunların 9'u (% 69) 3 aydan daha önceki dönemde sadece tırnak cilası, 1'i (% 8) 6 aydan daha önceki dönemde sadece oral antifungal, 3'ü (% 23) hem tırnak cilası hem de oral antifungal tedavileri almıştı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 1'inin (% 3,5) deri tipi 2, 8'inin (% 28,5) deri tipi 3, 13'ünün (% 46,4) deri tipi 4, 6'sının (% 21,4) deri tipi 5 idi.



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

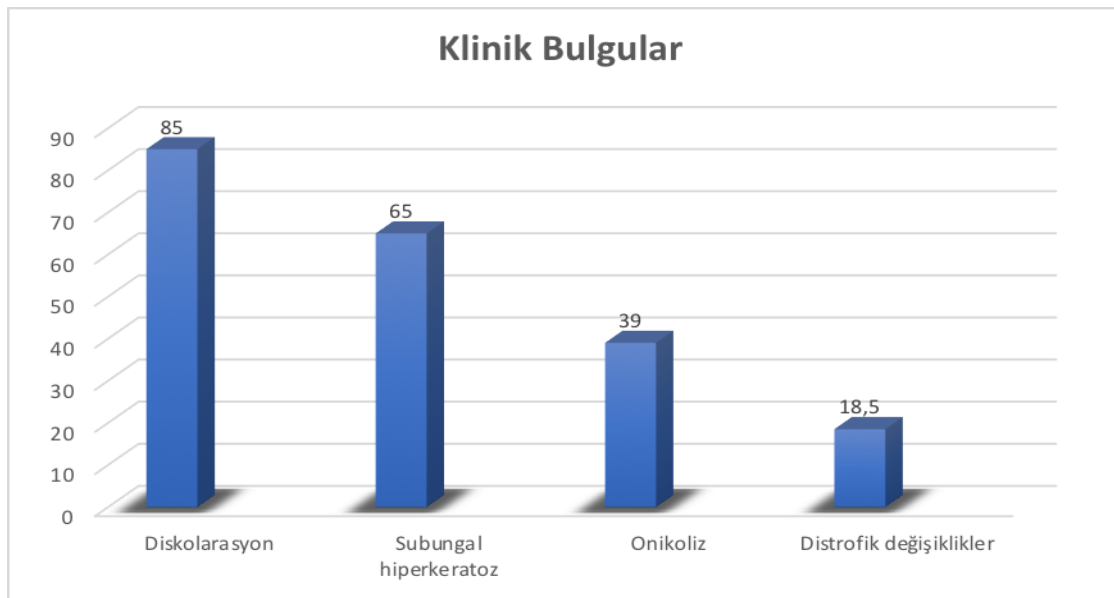
Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın onikomikoz tanısı alıp uygulama yapılan toplam tırnak sayısı 54 idi. Bunların 33'ü (% 61,1) ayak başparmak tırnağıydı.

Tırnakların 36'sı (% 67) distal-lateral subungal onikomikoz, 17'si (% 31,4) total distrofik onikomikoz, 1'i (% 1,6) superfisiyel beyaz onikomikoz idi.



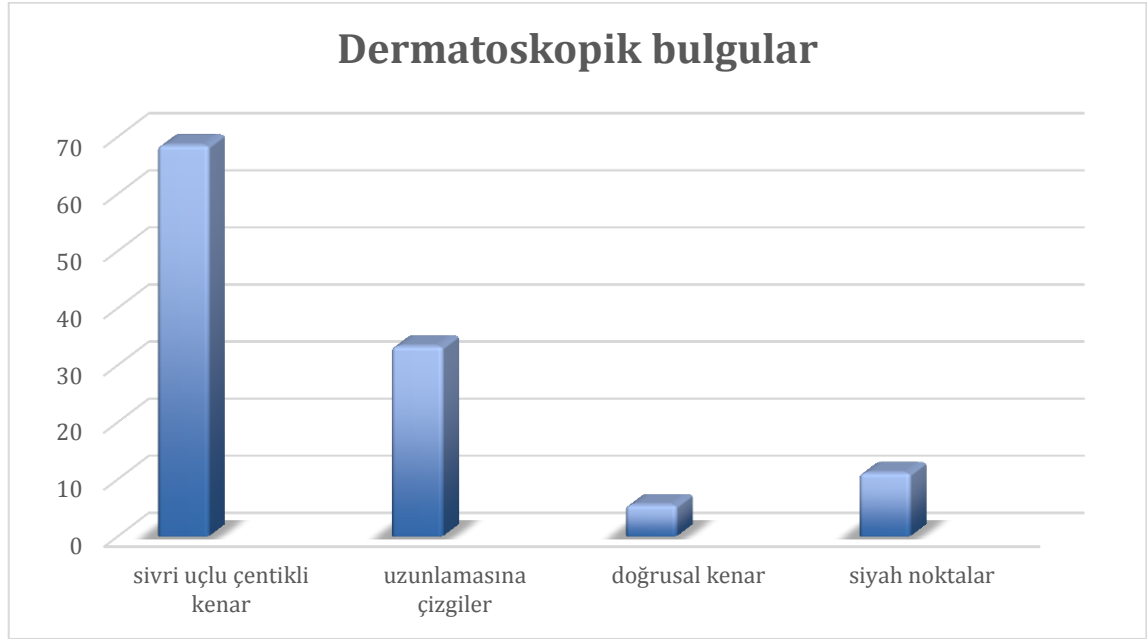
Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen tırnakların klinik tiplerinin dağılımı

Çalışmaya alınan 54 tırnağın 21'inde (% 39) onikoliz, 46'sında (% 85) diskolarasyon, 35'inde (% 65) subungal hiperkeratoz, 10'unda (% 18,5) ise distrofik değişiklikler vardı.



Şekil 4. Tırnakların klinik bulgularının dağılımı

Tırnaklar dermatoskopik olarak incelendiğinde 37'sinde (% 68,5) 'sivri uçlu çentikli kenar', 18'inde (% 33,3) 'uzunlamasına çizgiler', 3'ünde (% 5,5) 'doğrusal kenar' ve 6'sında (% 11,1) 'siyah noktalar' vardı.



Şekil 5. Tırnaklarda izlenen dermatoskopik bulguların dağılımı

4.1. Klinik Değerlendirme Sonuçları

Tedavi öncesi hesaplanan Onikomikoz Şiddet İndeksi, tırnakların 14'ünde 1-5 arası (hafif), 9'unda 6-15 arası (orta), 31'inde ise 16-35 arası (şiddetli) idi. Tırnakların tedavi sonrası OŞİ skorlarında tırnakların % 73,5'inde skorda azalma olmadığı, % 26,5'inde ise azalma olduğu görüldü ($p=0,012$).

4.2. Mikolojik Değerlendirme Sonuçları

8. haftada bakılan direk mikroskopide, 54 tırnağın 37'sinde (% 68,5) KOH incelemesi pozitif, 17'sinde (% 31,4) negatif idi. Mikolojik kür oranı % 31,4 olarak hesaplandı. Elli dört tırnağın 33'ü kadınların, 21'i erkeklerindi.

Kadın tırnaklarının 17'sinde (% 51,5) mikolojik iyileşme vardı, 16'sında (% 48,5) yoktu. Erkek tırnaklarının ise sadece 1'inde mikolojik iyileşme vardı ($p=0,0008$).

Çalışmaya dahil edilen tırnakların yaşa göre dağılımlarına bakıldığında 17'si 30 yaş altı, 33'ü 30-60 yaş arası, 4'ü ise 60 yaş üstü hastalara aitti. 30 yaş altı hastalara ait

tırnakların 4'ünde (% 76,5) , 30-60 yaş arası hastalara ait tırnakların 13'ünde mikolojik iyileşme görülürken, 60 yaş üstü hastaların ise hiçbirinde mikolojik iyileşme görülmedi (p=0,240).

Tedavi öncesi OŞİ skoru 1-5 arası olan 14 tırnağın 7'sinde (% 50), skoru 6-15 olan 9 tırnağın 1'inde (% 11,1), skoru 16-35 olan 31 tırnağın 9'unda (% 29) mikolojik iyileşme saptandı. (p=0,125).

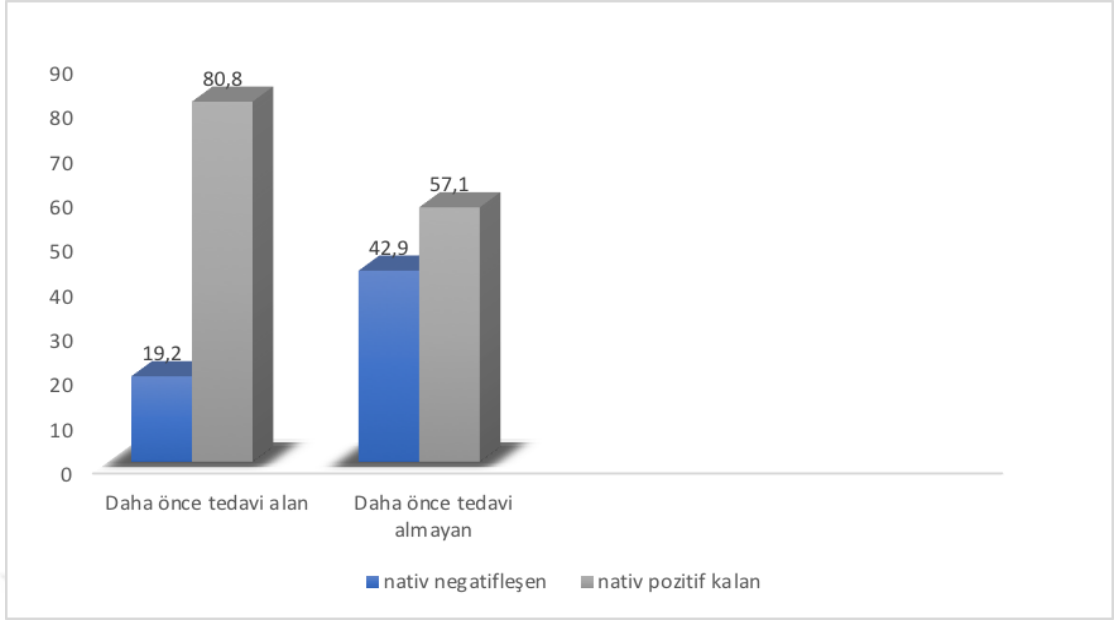
Distal lateral subungal tip onikomikoz olan 36 tırnağın 8'inde (% 22,2), distrofik tip onikomikoz olan 17 tırnağın 8'inde (% 47,1) ve superfisiyel beyaz tip onikomikoz olan tek tırnakta mikolojik iyileşme görüldü (p=0,056).

Çalışmaya dahil edilen tırnakların 33'ü başparmak tırnağı, 21'i ise diğer tırnaklardı. Başparmak tırnaklarının 6'sında (% 18,2) mikolojik iyileşme görülürken, diğer tırnakların 11'inde (% 52,4) mikolojik iyileşme görüldü (**p=0,008**).

Tablo 4. Cinsiyet, yaş, OŞİ, klinik form ve yerleşim yerine göre mikolojik iyileşme oranları

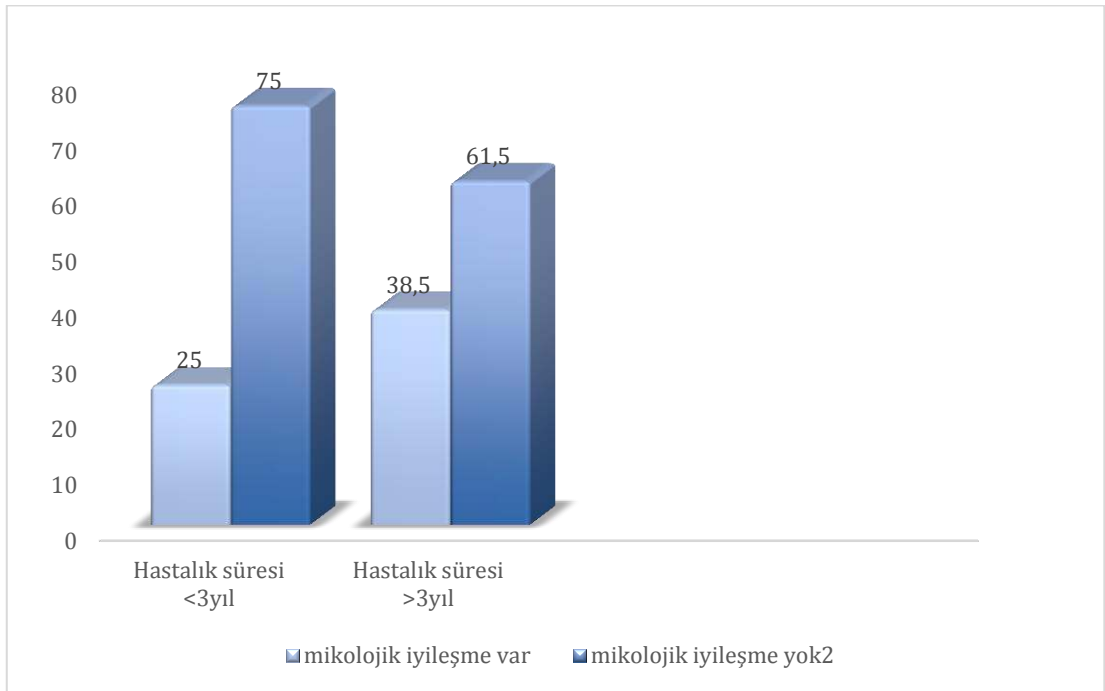
	Tırnak sayısı	Mikolojik İyileşme (%)		p değeri
		Yok	Var	
Cinsiyet				
Kadın	33	51,5	48,5	<0,001
Erkek	21	95,2	4,8	
Yaş				
<30	17	76,4	23,6	0,240
30-60	33	60,6	39,4	
>60	4	100,0	-	
OŞİ				
1-5	14	50,0	50,0	0,125
6-15	9	88,9	11,1	
16-35	31	71,0	29,0	
Klinik form				
Distal lateral subungual	36	77,8	22,2	0,056
Beyaz süperfisiyel	1	-	100,0	
Total distrofik	17	52,9	47,1	
Yerleşim				
Ayak baş parmağı	33	81,8	18,2	0,008
Ötekiler	21	47,6	52,4	

Daha önce tedavi alan 13 hastanın 26 tırnağındaki mikolojik iyileşme oranına bakıldığında, 5'inde (% 19,2) iyileşme olduğu, daha önce tedavi almayan 28 tırnağın ise 12'sinde (% 42,9) mikolojik iyileşme olduğu görüldü (p=0,062).



Şekil 6. Daha önce tedavi alan ve almayan tırnakların mikolojik iyileşme oranları

Hastaların 15'inin hastalık süresi 3 yıl ve daha kısa, 13'ünün ise 3 yıldan daha uzundu. 3 yıl ve daha kısa süre hastalığı olan 28 tırnağın 7'sinde (% 25) mikolojik iyileşme görülürken, 3 yıldan uzun süreli hastalığı olan 26 tırnağın 10'unda (% 38,5) mikolojik iyileşme görülmüştür ($p=0,287$).



Şekil 7. Hastalık süresiyle mikolojik iyileşme oranları

Sigara içme alışkanlığı olan 9 hastanın 17 tırnağının 8'inde (% 47,1) mikolojik iyileşme görülürken, sigara içmeyen 19 hastanın 37 tırnağının 9'unda (% 24,3) mikolojik iyileşme görüldü ($p=0,095$).

Tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) hastaların tırnaklarına bazı örnekler:



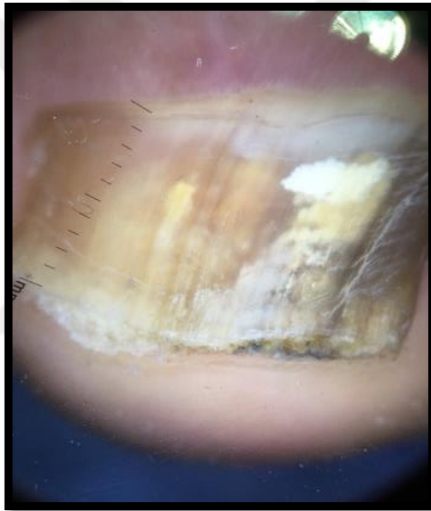
A



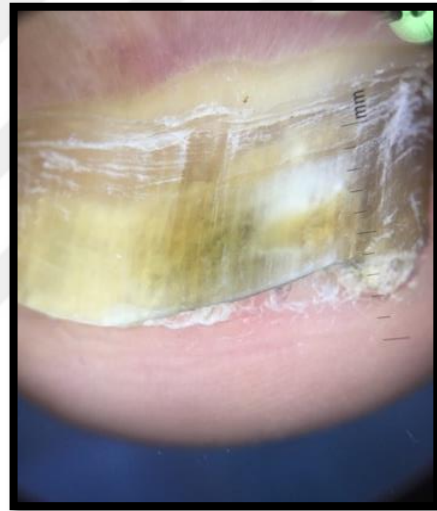
B



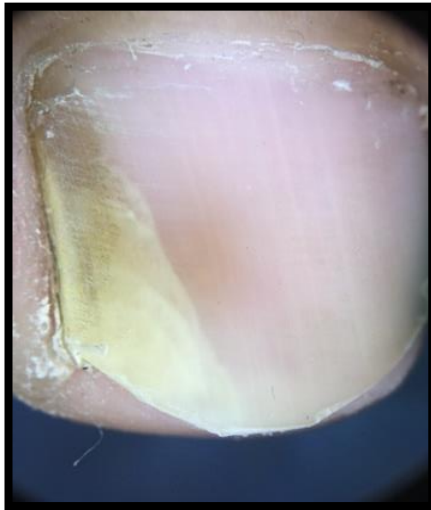
A



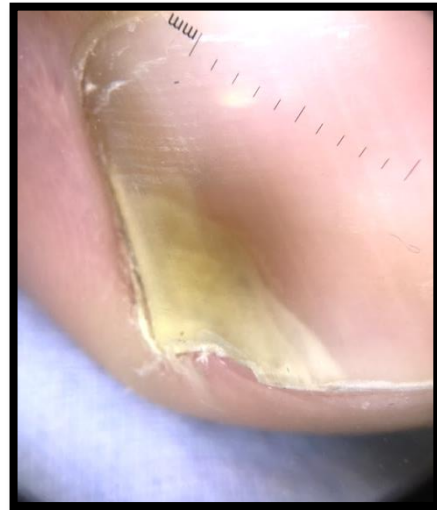
B



A

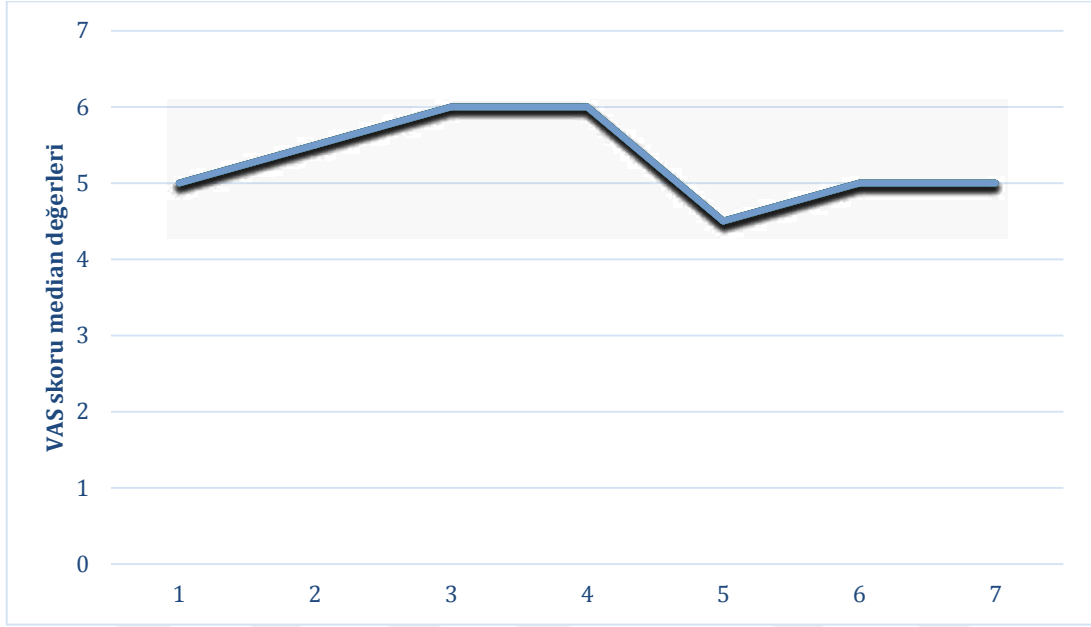


B



4.3. VAS Skorlarının Değerlendirilmesi

Wilcoxon işaretli sıra testi ile her seansta kaydedilen VAS skorları karşılaştırıldığında, ilk seanslarda hissedilen ağrıda artış olduğu, daha sonrakilerde azalma olduğu görüldü.



Grafik 1. Seanslara göre VAS skorunun gösterdiği değişim

5. TARTIŞMA

Onikomikozun lazer ile tedavisi dermatologlar ve genel popülasyon arasında, hızlı, kolay, güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi olarak anılmaktadır. Uzun atımlı 1,064 nm Nd:YAG lazerler ilk kez 2010 yılında FDA tarafından, “onikomikozlu tırnaklarda geçici olarak temiz tırnak gelişini sağlama” endikasyonu ile onaylanmış olmasına rağmen, lazerin tedavide etkinliği mantar türüne ve tutulum şiddetine bakılmaksızın, kılavuzlarda yıllardır kullanılan temel tedavi seçenekleri ile bir tutulmuştur.⁷⁷ Son dönemde onikomikoz tedavisinde çeşitli dalga boylarında, farklı zaman aralıklarıyla lazer tedavisi uygulanmaya başlanmıştır.

Lazer tedavilerinin mikroorganizmaları elimine etme potansiyeli bulunur.⁷⁸ Bu yönde yapılan in vitro çalışmalar vardır. Vural ve arkadaşlarının yaptığı in vitro bir çalışmada; *Tricophyton rubrum* ile elde ettikleri kolonileri çeşitli dalga boyu ve akım hızındaki lazer ışığına maruz bırakmışlardır. IPL, Er:YAG, KTP ve PDL lazer sistemlerini kullandıkları kolonilerde herhangi bir inhibisyon saptanmaz iken, 532 ve 1,064 nm Q-anahtarlı Nd:YAG lazer sistemleri yürüttükleri çalışmada bu iki dalga boyunun fungal isolatlar üzerinde inhibitör etkisinin olduğunu göstermişlerdir.⁷⁵ Lazer tedavisinin mantar büyümesi üzerine olan etkisini koloni büyüklüğü ve fungal büyüme hızını ölçerek analiz etmişler ve 1., 3. ve 6. günlerde yaptıkları ölçümlerde lazer tedavisi uygulanan kolonilerde uygulanmayanlara göre koloni çapında anlamlı bir azalma elde etmişlerdir. Q-anahtarlı Nd:YAG lazerlerin bu inhibitör etkisini ise büyük olasılıkla non spesifik termal hasara yol açmasına bağlamışlardır. Q-anahtarlı 532 nm Nd:YAG lazerlerin kırmızı pigment tarafından iyi absorbe edildiği bilinmektedir ki *T. rubrum* tarafından üretilen ksantomegnin içeriğinde kırmızı pigment bolca bulunmaktadır.⁷⁹ Bu kırmızı kromoforun bulunması, *T. rubrum*'un 532 nm'ye olan sensitivitesini açıklayabilir. 1,064 nm ksantomegninin absorbsiyon spektrumunun ötesinde olmasına rağmen mantar kolonileri üzerine benzer inhibisyon etkisi olduğunu gözlemlemişler, bunu da 1,064 nm'yi absorbe edebilen diğer bir kromofor olan melanine bağlamışlardır. Melaninin ise, *Tricophyton* türlerinin hücre duvarlarında bulunduğu bilinir.⁸⁰

Manevitch ve arkadaşlarının Femtosaniye lazerin *Trichopyton rubrum*a üzerine olan direk antifungal etkisini gösterdikleri diğer bir çalışmada ise kesilen tırnak parçaları üzerine lazer uygulaması yapılmış ve tırnakta gömülü olan mantar

elemanlarını direkt olarak eradike ettiği gösterilmiştir.⁸¹ Paasch ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir invitro çalışmada ise 808, 980 ve 1064 nm dalga boyunda lazerler kültür ve tırnak parçaları üzerine uygulanmış, uygulandıktan sonra fungal elemanlar başka bir agara transfer edilip 6 gün sürekle inkube edilmiş. Sonuçlara bakıldığında, sadece *C.guilliermondii* ve *T. interdigitale* türlerinin büyümesinde inhibisyon saptanırken, *Trichopyton rubrum*, *Microsporum gypseum*, *Candida parapsilosis* türlerinde sadece büyüme hızında azalma, *Candida albicans* türünde ise hiçbir etki gözlenmediği bildirilmiştir. Uygulama sırasında ısıнын 50°C üzerine çıktığı durumlarda patojenlerin büyümesinde bozulma olduğunu ve 1,064 nm ile 980 nm’de benzer sonuçlar aldıklarını vurgulamışlardır.⁸² Bir başka in vivo çalışmada ise 1,064 nm Nd:YAG lazerin *Candida albicans* türlerine fungisidal etki gösterdiği rapor edilmiştir.⁸³

Hees ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir in vitro çalışmada, 1,064 nm uzun atımlı Nd:YAG, q-anahtarlı 1064 nm Nd:YAG ve 532 nm KTP lazerler çeşitli dozlarda kullanılarak *T. rubrum* kolonileri üzerine etkinliğine bakılmış, mantar büyümesinde herhangi bir inhibisyon saptanmamıştır.⁸⁴

İn vitro çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, çelişkili sonuçlar dikkat çekmektedir. Lazerlerin fungal elemanlar üzerine olan etki mekanizması hakkında kesin bir sonuca varılamamaktadır. Lazerlerin onikomikoz üzerine olan etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmalara bakıldığında, bunlar da uygulama şekli ve elde edilen sonuçlar açısından çeşitlilik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda mikolojik kür oranları % 15,2 ile % 100 arası değişmektedir.⁷⁶⁸⁵ Yapılan başlıca çalışmalar tabloda özetlenmiştir.

Kim ve arkadaşları tarafından yapılan 56 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada bir gruba 1,064 nm Nd:YAG lazer uygulaması yapılmış, bir gruba lazer ve topikal tedavi birlikte verilmiş ve bir gruba da sadece topikal tedavi verilmiş, lazer grubunda % 15,2, iki tedavinin birlikte verildiği grupta % 22,5 mikolojik kür elde edilmiştir.⁷⁶

Galvan Garcia ve arkadaşlarının 120 hasta ve 773 tırnak dahil ettikleri, 1064 nm Nd:YAG lazer uygulanan çalışmalarında % 100 mikolojik ve klinik kür saptanmıştır.⁸⁵

Moon ve arkadaşlarının yaptıkları 43 tırnak dahil ettikleri çalışmada ise 4 tırnakta (% 9,3) mikolojik kür elde ettiklerini bildirmişlerdir.⁸⁶

Sha Lu ve arkadaşlarının, editöre mektup olarak bildirdikleri bir çalışmalarında ise, mikolojik kür oranlarını % 41,3 olarak belirtmişlerdir.⁸⁷

Karsai ve arkadaşlarının, 82 tırnak dahil ederek 2017 yılında yaptıkları prospektif kontrollü randomize çalışmalarında, kısa atımlı 1,064 nm Nd:YAG lazer uyguladıkları grup ve uygulamadıkları kontrol gruplarının hiçbirinde mikolojik kür elde etmediklerini bildirmişlerdir.⁷⁷

Wanithakdeedecha ve arkadaşları tarafından 35 hasta dahil ettikleri, uzun atımlı 1,064 nm Nd:YAG lazer kullanarak yaptıkları çalışmada 6 ay sonunda elde ettikleri mikolojik kür oranını % 51,9 olarak bildirmişlerdir.⁸⁸

Kim ve arkadaşları, 1,064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uyguladıkları 13 hastalık bir çalışmada farklı doz uyguladıkları iki grupta % 41 ve % 42 mikolojik negatiflik elde etmişlerdir.⁸⁹

Hees ve arkadaşları, kısa atımlı 1,064 nm Nd:YAG lazer kullanarak yaptıkları çalışmada 9 ay sonunda elde ettikleri mikolojik negatifliği % 65 olarak bildirmişlerdir.⁹⁰

Carney ve arkadaşları, 1,064 nm Nd:YAG lazer ile yaptıkları, 14 tırnak dahil edilen çalışmada, tırnakların % 28,6'sında mikolojik negatiflik saptamışlardır.⁹¹

1,064 nm Nd: YAG lazer kullanarak, 28 hasta ve 54 tırnak dahil ettiğimiz çalışmamızı bugüne kadar yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda mikolojik kür oranının farklı olmadığını gördük. Çalışmamızda 8. hafta sonunda mikolojik kür oranı %31,4 bulundu. Bu oran en fazla Carney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki mikolojik kür oranı ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamıza dahil edilen kadın ve erkeklerin sonuçlarına baktığımızda belirgin bir fark vardı. Kadınların tırnaklarında %48,5 mikolojik iyileşme görülürken, erkeklerde %4,8 olarak saptandı. Kadın ve erkeklerin tırnaklarında bu denli farklılık olması kadınların tırnak plağı kalınlığının daha az olması ile açıklanabilir.

Tablo 4. Onikomikozda Nd:YAG Lazer kullanılarak yapılan çalışmalar

Yazar	Hasta / Tırnak sayısı	Atım süresi	Spot genişliği (mm)	Akım hızı (J/cm2)	Frekans	Tedavi protokolü	Sonuçlar
Harris ve ark. ⁹² (2009)	-/14	-	-	-	-	-	Klinik düzelme: 3. ayda %79
Kozarev ve ark. ⁹³ (2010)	72/194	35ms	4	35~40	-	1 hafta arayla 4 kez	Klinik düzelme: 3.ayda %95,8

Tablo 4'ün devamı

Kozarev ve ark. ⁹⁴ (2011)	162/4 13	35ms	4	35~40	-	1 hafta arayla 4 kez	Mikolojik kür:3. Ayda %95,7, 6.ayda %98,8
Hochman ve ark. ⁹⁵ (2011)	8/12	0,65ms	2	223		3 hafta arayla 2-3 kez	Mikolojik kür:2. Veya 3. Seans sonunda %70
Weiss ve ark. ⁹⁶ (2011)	7/-	0,3ms	5	16	2	6 hafta arayla 2 kez	Klinik düzeltme:2. Seans sonunda %70
Zhang ve ark. ⁹⁷ (2012)	33/15 4	30ms	3	240 ~324	1	1 hafta arayla 4 veya 8 kez	Mikolojik kür: 24. Haftada %51 ~53
Kimura ve ark. ⁹⁸ (2012)	13/37	0,3ms	5	14	5	4-8 hafta aralıklarla 1-3 kez	Klinik düzeltme: 16 hafta sonunda %81
Carney ve ark. ⁹¹ (2013)	10/14	0,3ms	5	16	2	0,1,2,3,7. Haftalarda 5 kez	Mikolojik kür: %28,6 Klinik düzeltme: 24. Haftada %57,1
Noguichi ve ark. ⁹⁹ (2013)	12/-	0,5ms	6	10	2	4 hafta arayla 3 kez	Klinik düzeltme: 6 ay sonunda %50
Lee ve ark. ¹⁰⁰ (2013)	10/18	0,3ms	-	5	3,5	4 hafta arayla 3-8 kez	Mikolojik kür: 6. tedavi sonunda %88,9
Hees ve ark. ⁹⁰ 2014	10/20	100mikrosn -40msn	1,5-3	25,5-50	-	4 hafta arayla 2 seans	Mikolojik kür: %65
Hollmig ve ark. ¹⁰¹ (2014)	12/54	0,5ms	6	5	6	2 hafta arayla 2 kez	Mikolojik kür: 3. ayda %33
Moon ve ark. ⁸⁶ (2014)	13/43	0,3ms	6	5	5	4 hafta arayla 5 kez	Klinik ve mikolojik düzeltme sırasıyla: 6.ayda %100 ve %69
Xu ve ark. ¹⁰² (2014)	18/31	12ms	6	50 ~80	-	Mikolojik kür edilene kadar her hafta veya 24 hafta	Klinik ve mikolojik düzeltme sırasıyla:24. Haftada %65,4 ve %77,4
Galvan Garcia ve ark. ⁸⁵ (2014)	120/7 73	-	3	600	3	-	Klinik ve mikolojik düzeltme 9. ayda %100
El-Tatawy ve ark. ¹⁰³ (2015)	20/-	35ms	4	35 ~40	1	1 hafta arayla 4 kez	Klinik ve mikolojik düzeltme sırasıyla: 6. Ayda %100 ve %90
Wanitphak dee decha ve ark. ⁸⁸ 2016	35/64	30-35ms	4	35 ~45	1	1 hafta arayla 4- 8kez	Mikolojik kür: %51,9
Kim MS ve ark. ⁸⁹ (2016)	13/40	0,3-0,6ms	2-5	16 ~225	5- 10	1 hafta arayla 8 seans	Mikolojik kür: %41-42
Kim TI ve ark. ⁷⁶ (2016)	56/21 7	0,1ms	1,5	0,2	30	4 hafta ara ile 3-4 seans	Mikolojik kür %15,2

Tablo 4'ün devamı

Karsai ve ark.⁷⁷ (2017)	20/82	0,1ms	1,5	20	30	4-6 hafta arayla 4 kez	Mikolojik kür yok, klinik düzelme anlamli değil.
Zalacain ve ark. (2017)¹⁰⁴	-/156	-	3	35-40	1	15 gün arayla 3 kez	Mikolojik kür: %84,7

Bazı çalışmalarda klinik yanıtı değerlendirmek için Onikomikoz Şiddet indeksi kullanılmıştır. Kalokasidis ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmaya dahil edilen 131 tırnağın 125'inde OŞİ skorlarında %25'ten fazla iyileşme olduğu, hafif şiddetteki onikomikoz hastalarında en fazla mikolojik iyileşme saptandığı belirtilmiştir.⁷⁸ Hees ve arkadaşlarının çalışmasında ise şiddetli sınıftaki 3 tırnağın ve orta şiddetteki bir tırnağın OŞİ skorlarında gerileme olduğu görüldü. Sonuç olarak tırnakların %20'sinde OŞİ skorunda azalma olduğu hesaplandı.⁹⁰ Kim ve arkadaşlarının yaptığı, 1064 nm uzun atımlı lazer uyguladıkları çalışmada, hastaların %36,8 ila %57,1'inin OŞİ skorları şiddetli onikomikoz sınıfında iken orta veya hafif sınıfına gerilediği belirtilmiştir.⁸⁹ Karsai ve arkadaşlarının çalışması incelendiğinde ise, 1064 nm Nd:YAG lazer uyguladığı 52 tırnağın sadece 1 tanesinin OŞİ skorunda gerileme olduğu belirtilmiştir.⁷⁷ Öte yandan Carney ve arkadaşlarının 1064 nm nd:YAG lazer uyguladıkları çalışmada ise hiçbir tırnakta OŞİ skorunda gerileme olmadığı belirtilmiştir.⁹¹

Çalışmamızda tedavi öncesi ve 7 seans lazer tedavisi sonrasında onikomikoz şiddet indeksi hesaplandı. Tedavi sonrası tırnakların % 26,5'inde OŞİ skorlarında azalma saptadık. Hafif şiddette olan tırnaklarda mikolojik iyileşmenin en fazla olduğunu gördük. Çalışmamız bu yönüyle en fazla Kalokasidis ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir.

Beyaz süperfisiyel tip onikomikozların antifungal tedaviye en fazla yanıt verdiği bilinmektedir.¹ Çalışmamızda tek bir tane beyaz süperfisiyel tip onikomikoz olsa da mikolojik iyileşme tam olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki distal lateral subungal tip onikomikozlarda onikomikoz şiddet indeksinde total distrofik tip onikomikozlara göre daha fazla azalma görülürken, mikolojik kür oranlarına baktığımızda total distrofik tip onikomikozda daha fazla kür elde ettiğimizi gördük. Kim ve arkadaşlarının 1064 nm Nd:YAG lazer kullanarak yaptıkları çalışmalarında distal lateral subungal tip onikomikozların total distrofik tip onikomikozlara göre çok daha fazla tedaviye yanıt gösterdiğini belirtmişlerdir.⁷⁶ Kalokasidis ve arkadaşlarının çalışmasında da tedaviye yanıt distal lateral tip onikomikozlarda daha fazla görülmüştür.⁷⁸ Sadece direk

mikroskopi inceleme ile klinik yanıtın değerlendirilmesi direk mikroskopide görülen cansız hifalar nedeniyle yanlış pozitifliklere yol açabilmektedir.¹⁰⁵ TDO'larda daha fazla mikolojik kür elde etmemiz bu yanılsamadan dolayı olmuş olabilir. Bu yanlış pozitifliğin olmaması için yanıt değerlendirilmesinin tedaviden 3-6 ay sonra yapılması gerektiği belirtilmektedir.¹⁰⁵ Çalışmamızda tedavi yanıtını 8. haftada değerlendirmiş olmamız, sürenin kısa olması, çalışmamızın sınırlılıkları arasında sayılabilir. Ayrıca TDO'larda belirgin bir klinik yanıt olmaz iken mikolojik yanıtın yüksek bulunması yine yanlış pozitiflik elde etmiş olmamıza bağlanabilir. Bu nedenle tedavi başlangıcı ve sonunda kültür yöntemini kullanmamamız da çalışmamızın sınırlılıkları arasında sayılabilir.

Çalışmamızda her seansta hastalara hissettikleri ağrı düzeyi sorularak skora yapıldı. VAS skor sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların hissettikleri ağrının özellikle ilk 3 seansta artış gösterdiği sonraki seanslarda ise azaldığı görüldü. Tırnak mantarına uygulanan lazer tedavisinin yeni bir tedavi olması, hastalarda tedavi başlangıcında endişe yaratmış ve strese bağlı olarak daha fazla ağrı hissetmiş olduğu düşünüldü. Öte yandan hissedilen ağrının tedavi sonlarına doğru azalma göstermesi hem korkularını yenmiş olmalarına hem de tırnağa uygulanan lazerin yarattığı hissiyata alışmış olmalarına bağlanabilir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz klinik gözlem ve verilerimiz değerlendirildiğinde 1064 nm Nd:YAG lazerin onikomikozda tek başına etkili olmadığını düşünmekteyiz. Sistemik tedavilerin kontraendike olduğu hastalarda ve onikomikoz şiddet indeks skoru düşük olan hastalarda faydalı olabileceği görüşündeyiz. Çalışmalarda belirli bir tedavi dozunun tedavi aralıklarının ve süresinin belli standarta bağlanmamış olması tedaviyi uygulayacak hekimler açısından kafa karışıklığına sebep olabilir. Bu nedenle tedavi şeklinin ve elde edilen yanıtın standardize olabilmesi açısından prospektif kontrollü uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 8. haftada hesaplanan onikomikoz şiddet indeksi skorlarında tırnakların % 73,5'inde skorda azalma olmazken, % 26,5'inde skorun azaldığı görüldü ($p=0,012$).
2. Çalışmamızda mikolojik kür oranı % 31,4 olarak hesaplandı.
3. Kadınların tırnaklarında erkeklere göre daha yüksek oranda mikolojik iyileşme saptandı ($p<0,001$).
4. Başparmak tırnaklarında diğer tırnaklara göre daha yüksek oranda mikolojik iyileşme görüldü ($p=0,008$).
5. Hastaların ilk seanslarda artan şekilde ağrı hissettiği, sonraki seanslarda ise bunun azaldığı görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Grover C, Khurana A. An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses* **2012**; 55:541-551.
2. Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis. *Expert Opin. Pharmacother.* **2012**; 13:1131-1142.
3. Bhatta AK, Keyal U, Wang X, Gellén E. A review of the mechanism of action of lasers and photodynamic therapy for onychomycosis. *Lasers Med. Sci.* **2017**; 32:469-474.
4. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2014**; 28:1480-1491.
5. Pariser DM. Efficacy and Safety of Onychomycosis Treatments: An Evidence-Based Overview. *Semin. Cutan. Med. Surg.* **2015**; 34:46-50.
6. Iorizzo M, Piraccini BM, Rech G, Tosti A. Treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**; 2:435-440.
7. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin. Dermatol.* **2013**; 31:544-554.
8. Bhatta AK, Huang X, Keyal U, Zhao JJ. Laser treatment for onychomycosis: a review. *Mycoses* **2014**; 57:734-740.
9. Becker C, Bershow A. Lasers and photodynamic therapy in the treatment of onychomycosis: a review of the literature. *Dermatol. Online J.* **2013**; 19:19611.
10. Francuzik W, Fritz K, Salavastru C. Laser therapies for onychomycosis - critical evaluation of methods and effectiveness. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2016**; 30:936-942.
11. Haneke E. Anatomy, biology, physiology and basic pathology of the nail organ. *Hautarzt* **2014**; 65:282-290.
12. Tosti A, Piraccini BM. Biology of nails and nail disorders. *Br. J. Dermatol.* **2000**; 142.
13. Polat A, Kapıcıoğlu Y. Tırnak Embriyolojisi ve Anatomisi.
14. Tosti A, Piraccini BM. Chapter 89. Biology of nails and nails disorders. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.*

15. **Sonnex TS, Griffiths WA, Nicol WJ.** The nature and significance of the transverse white band of human nails. *Semin. Dermatol.* **1991**; 10:12-16.
16. **Perrin C.** The 2 clinical subbands of the distal nail unit and the nail isthmus. Anatomical explanation and new physiological observations in relation to the nail growth. *Am. J. Dermatopathol.* **2008**; 30:216-221.
17. **Dawber RP.** The ultrastructure and growth of human nails. *Arch. Dermatol. Res.* **1980**; 269:197-204.
18. **Johnson M, Shuster S.** Determinants of nail thickness and length. *Br. J. Dermatol.* **1994**; 130:195-198.
19. **de Berker D.** Nail anatomy. *Clin. Dermatol.* **2013**; 31:509-515.
20. **Haneke E.** Surgical anatomy of the nail apparatus. *Dermatol. Clin.* **2006**; 24:291-296.
21. **Martin B.** Nail histopathology. *Actas Dermosifiliogr.* **2013**; 104:564-578.
22. **Asz-Sigall D, Tosti A, Arenas R.** Tinea Unguium: Diagnosis and Treatment in Practice. *Mycopathologia* **2017**; 182:95-100.
23. **Westerberg DP, Voyack MJ.** Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician* **2013**; 88:762-770.
24. **Piraccini BM, Alessandrini A.** Onychomycosis: A Review. *J Fungi (Basel)* **2015**; 1:30-43.
25. **Gupta AK, Simpson FC.** Diagnosing onychomycosis. *Clin. Dermatol.* **2013**; 31:540-543.
26. **Erkan, F.** Onikomikoz tanısında kullanılan beş farklı yöntemin etkinlik ve maliyet karşılaştırması. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* **2014**; 48.
27. **Ghannoum M.** Examining the importance of laboratory and diagnostic testing when treating and diagnosing onychomycosis. *Int. J. Dermatol.* **2018**; 57:131-138.
28. **Elewski BE.** Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin. Microbiol. Rev.* **1998**; 11:415-429.
29. **Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L.** Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2003**; 49:193-197.
30. **Alberhasky RC.** Laboratory diagnosis of onychomycosis. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* **2004**; 21:565-578.

31. **Clayton YM.** Clinical and mycological diagnostic aspects of onychomycoses and dermatomycoses. *Clin. Exp. Dermatol.* **1992**; 17(1):37-40.
32. **Piraccini BM, Balestri R, Starace M, Rech G.** Nail digital dermoscopy (onychoscopy) in the diagnosis of onychomycosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2013**; 27:509-513.
33. **Jesús-Silva MA, Fernández-Martínez R, Roldán-Marín R, Arenas R.** Dermoscopic patterns in patients with a clinical diagnosis of onychomycosis-results of a prospective study including data of potassium hydroxide (KOH) and culture examination. *Dermatol Pract Concept* **2015**; 5:39-44.
34. **Carney C.** A New Classification System for Grading the Severity of Onychomycosis. *Arch. Dermatol.* **2011**; 147:1277.
35. **Queller JN, Bhatia N.** The Dermatologist's Approach to Onychomycosis. *J Fungi (Basel)* **2015**; 1:173-184.
36. **Flagothier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.** New insights into the effect of amorolfine nail lacquer. *Mycoses* **2005**; 48:91-94.
37. **Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S.** Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2000**; 42:217-224.
38. **Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A.** Today's treatments options for onychomycosis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **2010**; 8:875-879.
39. **Singal A, Khanna D.** Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **2011**; 77:659-672.
40. **Lecha M.** Treatment options--development of consensus guidelines. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2005**; 19(1):25-33.
41. **Gupta AK, Ryder JE, Baran R.** The use of topical therapies to treat onychomycosis. *Dermatol. Clin.* **2003**; 21:481-489.
42. **Bohn M, Kraemer KT.** Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2000**; 43:57-69.
43. **Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F.** Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs* **2010**; 70:2133-2152.
44. **Tosti A.** Efinaconazole solution 10%: topical antifungal therapy for toenail onychomycosis. *Cutis* **2013**; 92:203-208.

45. **Toledo-Bahena ME.** The efficacy and safety of tavaborole, a novel, boron-based pharmaceutical agent: phase 2 studies conducted for the topical treatment of toenail onychomycosis. *J. Drugs Dermatol.* **2014**; 13:1124-1132.
46. **Gupta AK, Hall S, Zane LT, Lipner SR, Rich P.** Evaluation of the efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, in the treatment of onychomycosis of the toenail in adults: a pooled analysis of an 8-week, post-study follow-up from two randomized phase 3 studies. *J. Dermatolog. Treat.* **2018**; 29:44-48.
47. **Elewski BE.** Mechanisms of action of systemic antifungal agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1993**; 28:28-34.
48. **Van Duyn Graham L, Elewski BE.** Recent updates in oral terbinafine: its use in onychomycosis and tinea capitis in the US. *Mycoses* **2011**; 54:679-85.
49. **Korting HC, Schöhlmann C.** The significance of itraconazole for treatment of fungal infections of skin, nails and mucous membranes. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **2009**; 7:11-20.
50. **Elewski B.** A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis. *Br. J. Dermatol.* **2012**; 166:389-398.
51. **Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, Raterink K.** A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2013**; 69:416-425.
52. **Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K.** Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers Med. Sci.* **2014**; 29:823-829.
53. **Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS.** Lasers in dermatology: four decades of progress. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2003**; 49:31-4.
54. **Maiman TH.** Stimulated Optical Radiation in Ruby. in *Essentials of Lasers* **1969**; 134-136.
55. PDF, The Quantum Theory of Radiation – IHEP, **1917**.
56. **Goldman L, Blaney DJ, Kindel DJ, Franke EK.** Effect of the laser beam on the skin. Preliminary report. *J. Invest. Dermatol.* **1963**; 40:121-122.
57. **Goldman L, Blaney DJ, Kindel DJ, Richfield D, Franke EK.** Pathology of the effect of the laser beam on the skin. *Nature* **1963**; 197:912-914.
58. **Goldman L, Rockwell RJ, Meyer R, Otten R.** Investigative studies with the laser in the treatment of basal cell epitheliomas. *South. Med. J.* **1968**; 61:735-742.

59. ... Lazere Giriş ve Genel Bilgiler. *Turkderm* **2012**; 46:2-6.
60. **Anderson RR, Parrish JA.** Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* **1983**; 220:524-527.
61. **Shokrollahi K, Raymond E, Murison MSC.** Lasers: Principles and Surgical Applications. *The Journal of Surgery* **2004**; 2:28-34.
62. **Stratigos AJ, Dover JS.** Overview of lasers and their properties. *Dermatol. Ther.* **2000**; 13:2-16.
63. **Carroll L, Humphreys TR.** LASER-tissue interactions. *Clin. Dermatol.* **2006**; 24:2-7.
64. **Parkin JL, Dixon JA.** Laser photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **1981**; 89:204-208.
65. **Fasano VA, Urchioli R, Lombard GF, Benech F, Ponzio RM.** Treatment of cerebral arterio-venous malformations with laser. *Neurol. Res.* **1984**; 6:127-132.
66. **Kaufman J.** Nd:YAG Laser. in *Laser Treatment of Vascular Lesions* (eds. Bard, S. & Goldberg, D. J.) **2014**; 1:94-106.
67. **Han TY.** Long-pulsed Nd:YAG laser treatment of warts: report on a series of 369 cases. *J. Korean Med. Sci.* **2009**; 24:889-893.
68. *Handbook of Lasers in Dermatology.* **2014.**
69. **Friedman PM.** Treatment of atrophic facial acne scars with the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser: six-month follow-up study. *Arch. Dermatol.* **2004**; 140:1337-1341.
70. **Tanzi EL, Alster TS.** Long-pulsed 1064-nm Nd: YAG laser-assisted hair removal in all skin types. *Dermatol. Surg.* **2004**; 30:13-17.
71. **Goldberg DJ, Silapunt S.** Hair removal using a long-pulsed Nd: YAG laser: comparison at Fluences of 50, 80, and 100 J/cm². *Dermatol. Surg.* **2001**; 27:434-436.
72. **Ho SG, Goh CL.** Laser tattoo removal: a clinical update. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* **2015**; 8:9-15.
73. **Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA.** A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg. Med.* **2014**; 46:117-124.
74. **Kozarev J, Mitrovica S.** Laser treatment of nail fungal infection. in *Proceedings of the Berlin Conference of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **2009.**

75. **Vural E, Winfield HL, Shingleton AW, Horn TD, Shafirstein G.** The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. *Lasers Med. Sci.* **2008**; 23:349-353.
76. **Kim TI.** A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis. *Mycoses* **2016**.
77. **Karsai S.** Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd: YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2017**; 31:175-180.
78. **Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli MG, Richert B, Fritz K.** The effect of Q-switched Nd: YAG 1064 nm/532 nm laser in the treatment of onychomycosis in vivo. *Dermatol. Res. Pract.* **2013**.
79. **Gupta AK, Ahmad I, Borst I, Summerbell RC.** Detection of xanthomegnin in epidermal materials infected with *Trichophyton rubrum*. *J. Invest. Dermatol.* **2000**; 115:901-905.
80. **Wu-Yuan CD, Hashimoto T.** Architecture and chemistry of microconidial walls of *Trichophyton mentagrophytes*. *J. Bacteriol.* **1977**; 129:1584-1592.
81. **Manevitch, Z.** Direct antifungal effect of femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *Photochem. Photobiol.* **2010**; 86:476-479.
82. **Paasch, U.** Antifungal efficacy of lasers against dermatophytes and yeasts in vitro. *Int. J. Hyperthermia* **2013**; 29:544-550.
83. **Meral G, Tasar F, Kocagöz S, Sener C.** Factors affecting the antibacterial effects of Nd:YAG laser in vivo. *Lasers Surg. Med.* **2003**; 32:197-202.
84. **Hees H, Raulin C, Bäuml W.** Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **2012**; 10:913-918.
85. **Galvan Garcia HR.** Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q-switch laser treatment. *J. Cosmet. Dermatol.* **2014**; 13:232-235.
86. **Moon SH.** Treatment of onychomycosis with a 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. *J. Cosmet. Laser Ther.* **2014**; 16:165-170.
87. **Lu S.** The Efficacy and Prognostic Factors for Long Pulse Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser Treatment on Onychomycosis: A Pilot Study. *Ann. Dermatol.* **2016**; 28:406-408.
88. **Wanithphakdeedecha R, Thanomkitti K, Bunyaratavej S, Manuskiatti W.** Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. *J. Dermatolog. Treat.* **2016**; 27:75-79.
89. **Kim MS.** The effectiveness of 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of severe onychomycosis. *J. Cosmet. Laser Ther.* **2016**; 18:317-322.

90. **Hees H, Jäger MW, Raulin C.** Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **2014**; 12:322-329.
91. **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**; 69:578-582.
92. **Harris DM, McDowell BA, Strisower J.** Laser treatment for toenail fungus. in *Photonic Therapeutics and Diagnostics V* 7161, 71610M (International Society for Optics and Photonics, **2009**.
93. **Kozarev J, Vizintin Z.** Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *J Laser Health Acad* **2010**; 1:1-8.
94. **Kozarev J.** ClearSteps--laser onychomycosis treatment: assessment of efficacy 12 months after treatment and beyond. *J Laser Health Acad* **2011**; 07.
95. **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.
96. **Weiss D.** month clinical results using sub-millisecond 1064 nm Nd: YAG laser for the treatment of onychomycosis. **2011**:3.
97. **Zhang RN.** Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. *Chin. Med. J.* **2012**; 125:3288-3291.
98. **Utako Kimura M, Kaori Takeuchi M, Ayako Kinoshita M, Kenji Takamori MD.** Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J. Drugs Dermatol.* **2012**; 11:496-504.
99. **Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M.** Treatment of onychomycosis using a 1064nm Nd:YAG laser. *Med. Mycol. J.* **2013**; 54:333-339.
100. **Lee YN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ.** 1,064 nm long-pulsed Nd: YAG laser for the treatment of onychomycosis. *Korean Journal of Medical Mycology* **2013**; 18:48-55.
101. **Hollmig ST.** 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**; 70:911-917.
102. **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**; 40:1201-1207.

- 103. 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. *J. Dermatolog. Treat.* **2015**; 26:461-464.
- 104. Zalacain A.** Clinical laser treatment of toenail onychomycoses. *Lasers Med. Sci.* **2017**; 21-98.
- 105. Ghannoum M, Isham N, Catalano V.** A second look at efficacy criteria for onychomycosis: clinical and mycological cure. *Br. J. Dermatol.* **2014**; 170:182-187.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı : Şenel BEYDOLA
Doğum Tarihi ve Yeri : 04.06.1989 – KIBRIS
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Yenibaraj mah. 68061 Sokak Hasan Diker Apt. 8/17
Seyhan/ADANA
Telefon : 0 535 920 79 36
Faks : -
E.posta : shenel.beydola@gmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dernek Üyelikleri : Türk Dermatoloji Derneği, Çukurova Deri ve
Zührevi Hastalıklar Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar : -