



**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ONİKOMİKOZDA TANI YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE MALİYET ANALİZİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Faruk ERKAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2012

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ONİKOMİKOZDA TANI YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE MALİYET ANALİZİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Faruk ERKAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR

AFYONKARAHİSAR 2012

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Onikomikozda tanı yöntemlerinin karşılaştırılması ve maliyet analizi

Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Faruk ERKAN

Tez Savunma Tarihi: 11.../...01/.2013

Tez Kabul Tarihi : 11.../...01/.2013

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR

İş bu çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Yrd. Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR

Üye

Yrd. Doç. Dr. Pınar ÖZUGUZ

Üye

Doç. Dr. Çiğdem TOKYOL

DEKAN

Prof.Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Seval DOĞRUK KAÇAR' a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Pınar ÖZÜĞÜZ'a, Sayın Doç. Dr. Çiğdem TOKYOL'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülşah AŞIK'a daha önce birlikte çalıştığım ve üzerimde çok büyük emekleri olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Şemsettin KARACA'ya, diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Faruk ERKAN

AFYONKARAHİSAR 2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
TABLolar ÇİZELGESİ.....	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TANIM	3
2.2. TIRNAĞIN YAPISI VE GELİŞMESİ	3
2.2.1. MATRİKS.....	4
2.2.2. TIRNAK PLAĞI.....	4
2.2.3. TIRNAK YATAĞI	4
2.2.4. TIRNAK KIVRIMLARI.....	5
2.2.5. HİPONİŞYUM VE ONİKODERMAL BANT.....	5
2.2.6. EPONİŞYUM VE KÜTİKULA	5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ	6
2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	9
2.5.1. DİSTAL SUBUNGUAL ONİKOMİKOZ (DSO)	9
2.5.2. PROKSİMAL SUBUNGUAL ONİKOMİKOZ (PSO).....	10
2.5.3. YÜZEYEL BEYAZ ONİKOMİKOZ (YBO).....	10
2.5.4. KANDİDAL ONİKOMİKOZ (KO).....	10
2.5.5. TOTAL DİSTROFİK ONİKOMİKOZ (TDO).....	11
2.6. TANI.....	11
2.6.1. KLİNİK BELİRTİLER.....	12
2.6.2. DİREK MİKROSKOPİK İNCELEME.....	13
2.6.3. KÜLTÜR İNCELEME	15
2.6.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	17
2.6.5. DİĞER TANI YÖNTEMLERİ.....	20
2.6.6. TÜR DÜZEYİNDE TANI.....	21
2.7. AYIRICI TANI.....	22
2.8. TEDAVİ.....	22
2.8.1. TOPİKAL TEDAVİ.....	23
2.8.2. SİSTEMİK TEDAVİ	24

2.8.3.CERRAHİ TEDAVİ	24
2.8.4. ONİKOMİKOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİLEŞİMLERİ.....	25
2.8.5. TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI	25
2.9. REKÜRENS	26
2.10. KORUNMA.....	26
2.11. KOMPLİKASYONLAR.....	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. STANDART KOH İLE DİREK MİKROSKOBİK İNCELEME	27
3.2. 24 SAATLİK KOH İLE DİREK MİKROSKOBİK İNCELEME	28
3.3. KÜLTÜR İNCELEME	28
3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	28
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	30
IV. BULGULAR.....	32
V. TARTIŞMA	44
VI. SONUÇ	50
VII. ÖZET	52
VIII. SUMMARY	53
IX. KAYNAKLAR	55

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo- I: Cinsiyete göre yaş ortalamalarının dağılımı	32
Tablo- II: Cinsiyetin onikomikoza göre dağılımı.....	33
Tablo- III: Tanı yöntemlerinin başarı-başarısızlık dağılımı.....	34
Tablo- IV: Tanı testleri maliyet-etkinlik analizi	34
Tablo- V: Tanı yöntemlerinin duyarlılık (başarı) oranları	35
Tablo- VI: Kültür tanı testini etkileyen faktörler	36
Tablo- VII: Eşlik eden sistemik hastalıkların hastalık süresi ve yaşa göre değerlendirilmesi.....	37
Tablo- VIII: Kültür tanı testinin hastalık süresi ve yaşa göre değerlendirilmesi ..	39
Tablo- IX: Standart KOH tanı testini etkileyen faktörler	40
Tablo- X: 24 saat KOH tanı testini etkileyen faktörler	41
Tablo- XI: Histopatolojik tanı testlerinden PAS'ı etkileyen faktörler	42
Tablo- XII: Histopatolojik tanı testlerinden GMS'yi etkileyen faktörler	43
Tablo- XIII: Onikomikozda tanı yöntemlerine yönelik çalışmaların karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1: Keratinöz yapılar içerisinde fungal hif ve spor yapıları (PAS x200)	29
Şekil-2: Keratinöz yapılar içerisinde fungal hif ve spor yapıları (GMSx 200)....	30
Şekil-3: PAS ve GMS pozitif onikomikoz hastasının klinik görünümü	30
Şekil-4: Eşlik eden sistemik hastalıkların hastalık süresi ve yaşa göre kestirim değerleri (Roc curve test)	38

KISALTMALAR

C. albicans: Candida albicans

CW: Calcoflour white

DDKM: Dermatofit Dışı Küf Mantarları

DLSO: Distal lateral subungual onikomikoz

DSO: Distal subungual onikomikoz

ESO: Endoniks subungual onikomikoz

GMS: Grocott-methenamin-silver

HE: Hemotoksilen ve Eozin

KMC: Kronik mukokutanöz kandidiyazis

KO: Kandidal onikomikoz

KOH: Potasyum hidroksit

PAS: Periyodik asid-schiff

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PSO: Proksimal Subungual Onikomikoz

T. rubrum: Trichophyton rubrum

YBO: Yüzeyel Beyaz Onikomikoz

I. GİRİŞ

Onikomikoz en sık görülen tırnak hastalıklarından biridir. Tüm tırnak bozukluklarının %50'ye yakını oluşturur. Onikomikozlara çoğunlukla dermatofitler ve daha az sıklıkta mayalar (*Candida* türleri) ve nondermatofitik küfler neden olmaktadır (1). *Trichopyton rubrum* başta olmak üzere dermatofitler onikomikozun en sık görülen etkenidir (2). Onikomikoz genellikle asemptomatiktir. Ancak tırnakta oluşan kozmetik bozukluklar sosyal ve mesleki hayatta bir takım problemlere yol açabilmektedir (3).

Onikomikoz tanısı için klinik şüphe yanında en az bir laboratuvar testinin pozitif olması gerekir (4-5). Distrofik tırnakların ayırıcı tanısının yapılması yanında potansiyel yan etkilere sahip ve maliyetli olan sistemik antifungal ilaçların doğru endikasyonda kullanımı ve onikomikozun gelişebilecek potansiyel komplikasyonlarının önlenmesi amacıyla tedaviye başlamadan önce tanı en uygun laboratuvar tanı yöntemleriyle konulmalıdır.

Uzun süreli antimikotik kullanımını gerektirmesi nedeniyle onikomikoz günümüzde tedavi maliyeti yüksek hastalıklardan biridir. Bunun yanında sistemik antifungal tedaviler potansiyel ilaç etkileşimleri, karaciğer enzimlerini yükseltmeleri gibi sistemik yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Ülkemizde onikomikoz tedavisinde sık kullanılan sistemik antifungal ilaçlar uzman hekimler yanında aile hekimleri ve pratisyen hekimler tarafından da yazılabilmektedir. Ancak tanı için gerekli laboratuvar yöntemlerinin uygulanması, uygun laboratuvar şartları yanında deneyimli personel eksiklikleri nedeniyle 1. basamak sağlık kuruluşlarında mümkün değildir.

Tanı yöntemleri arasında, direk inceleme, hızlı, kolay, ucuz ve etkin yöntemlerden biridir; ancak bu yöntemle etkenin cins veya tür ayrımı yapılamamaktadır. Standart olarak KOH solüsyonu içinde 1 saat bekletilen tırnak materyali, tırnağın sert ve kalın yapısından dolayı 24-saat bekletildiğinde daha iyi

neticeler alınır. Onikomikoz etkenlerinin türlerinin tanımlanabilmesi, ancak kültürde üretilmeleri ile mümkündür. Etkenin tanımlanması, epidemiyolojik verilerin yanı sıra etkin bir tedavi için de gereklidir. Ayrıca, özellikle dermatofit dışı küflerin neden olduğu tırnak enfeksiyonlarında etkenler, dermatofitoz tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlara dirençli olabileceklerinden, kesin tanı yapılmalıdır.

Histopatolojik inceleme ise fungal tırnak enfeksiyonlarının tanısında tamamlayıcı bir yöntem olarak diğer yöntemlerle tespit edilemeyen ve onikomikozdan kuvvetle şüphelenilen vakalarda tercih edilen bir yöntemdir (6). Periyodik asid-Schiff (PAS) boyama ile histopatolojik inceleme, mikotik tırnak enfeksiyonlarının tanısında tamamlayıcı bir yöntem olarak diğer yöntemlerle tespit edilemeyen ve onikomikozdan kuvvetle şüphe edilen olgularda tercih edilir (7). Grocott-Methenamin-Silver (GMS) boyama ile histopatolojik incelemesi, PAS boyamaya göre teknik olarak daha zahmetli olmasına rağmen oluşan açık yeşil zemindeki belirgin kontrast fungal elemanların görülmesini kolaylaştırdığı için tercih edilebilir (8). Onikomikoz tanısında ayrıca calcoflour white (CW) boyası ile immunfloresan inceleme, enzim analizleri, PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) gibi pekçok test kullanılabilir (4-5).

Onikomikozda tanı yöntemlerinin etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (9). Altın standart olarak değerlendirilen tanı yöntemi, çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bununla beraber literatür incelendiğinde tanı yöntemlerinin maliyet analizini yapan ancak bir çalışma bulunmuştur (10).

Bu çalışmada klinik olarak onikomikoz şüphesi olan tırnakların dermatofit, maya ve nondermatofit funguslarla olan enfeksiyonunun saptanmasında, potasyum hidroksit (KOH) preperasyonundan oluşan standart native preparat, 24 saatlik KOH maruziyeti sonrası native preperat, kültür, PAS boyama ve GMS boyama ile histopatolojik incelemelerin tanısal değerlerini karşılaştırmak ve tanı yöntemleri arasında uygun maliyeti hesaplamak amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Onikomikoz, tırnağın dermatofitler, nondermatofit küfler ve mayalarla oluşan mikotik enfeksiyonlarının genel adıdır. Tinea unguium ise tırnağın dermatofitlerle oluşan enfeksiyonudur (11).

2.2. TIRNAĞIN YAPISI VE GELİŞMESİ

İnsanların tırnağı, parmakların her birisinin distal dorsal yüzeyine yerleşmiş bir organ olup meydana getirdiği kompleks yapılarla beraber tırnak ünitesi adını alır. Tırnak enfeksiyonlarının patogenezinin anlaşılmasında, tırnak yapısı ve büyüme sürecinin bilinmesi oldukça yardımcıdır (12).

El tırnakları ayda 2-3 mm, ayak tırnakları ise 1-1,5 mm büyür. Bu nedenle el tırnaklarının yenilenmesi 4-6 ay, ayak tırnaklarının yenilenmesi 12-18 aylık bir zaman alır (12). Fizyolojik olarak; gündüz saatlerinde, gebelerde, gençlerde, yaz aylarında ve erkek cinsiyette, patolojik olarak; psoriasis, hipertiroidi, pitiriyazis rubra pilaris gibi hastalıklarda tırnak büyüme hızı artarken, onikomikoz, liken planus ve periferik arter hastalıklarında tırnak büyüme hızı azalır (13).

Tırnak yatağı ve matriksi bir yanda küçük dorsal diğer yanda büyük dorsal digital arter olmak üzere çift digital arterden köken alan zengin arteriyel kan akımına sahiptir. Distal falanks pulpası ana kaynaktan, dorsali aksesuar kaynaktan beslenir (14).

Tırnak ünitesinin altı ana yapısı vardır (15).

1-Tırnak matriksi

2-Tırnak plağı

3-Tırnak yatağı

4-Tırnak kıvrımları

5-Hiponişyum ve onikodermal bant

6-Eponişyum ve kütikula

2.2.1. MATRİKS

Matriks proksimal tırnak kıvrımının ön kısmına yerleşmiştir. Distalde lunulanın kenarına kadar devam eder. Tırnağın büyüme merkezi olup, proksimalden distale doğru devam etmektedir. Matriksin grimsi beyaz renkli yarım aya benzeyen görülebilen distal kısmı lunula olarak adlandırılır (15).

2.2.2. TIRNAK PLAĞI

Tırnak yatağı üzerinden distale doğru kayan sert, yarı saydam ve tırnak ünitesinin en geniş alanını kaplayan kısımdır. Altındaki kapiller yataktan dolayı pembe renkte görünmektedir. Tırnak plağı tırnak yatağına sıkı bir biçimde yapışık olarak bulunmaktadır. Dört kenarı olan tırnak plağı, tırnak kıvrımları ile örtülü olup bu kıvrımlara bir saat camı gibi oturmaktadır. Transvers kesitlerde intermediate, ventral ve dorsal olmak üzere üç yapı içerir. Dorsal ve intermediate tırnak plağı, dorsal matriks tarafından üretilir ve sıkı keratin içermektedir. Ventral tırnak plağı ise ventral matriks tarafından üretilmekte ve yumuşak keratin içermektedir. Tırnak plağının bu kısmı tırnak yatağı hastalıklarında göz önünde bulundurulmalıdır (15).

2.2.3. TIRNAK YATAĞI

Onikodermal bant ile lunulanın distal kenarı arasında kapillerlerden zengin bir bölge olarak sınırlanmıştır. Tırnak yatağının tırnak yapımına katkısı olmayıp tırnak plağına çok sıkı bir şekilde yapışmıştır. Tırnak plağı pembe renkte olmasına karşılık homojen bir renk göstermez (16).

2.2.4. TIRNAK KIVRIMLARI

Tırnak plağı kenarlarının, deri kıvrımlarıyla örtülmesi sonucu tırnak kıvrımları meydana gelir. Bir proksimal, iki tane de lateral tırnak kıvrımı mevcuttur. Proksimal tırnak kıvrımı, tırnak plağına sıkıca yapışmış olup, proksimal tırnak yatağını kapatarak çevreler ve tırnak plağının dörtte birini oluşturur. Proksimal tırnak kıvrımının ön kısımları kütikulaı oluşturmaktadır. Tırnak hastalıklarının çoğu bu bölgeyi tuttuğu için burası oldukça önemlidir (15).

2.2.5. HİPONİŞYUM VE ONİKODERMAL BANT

Tırnak yatağıyla tırnak plağının ayrılma çizgisi ile distal kıvrım arasında kalan epitel ve keratinize bölgeleri kaplayan bir boşluktur. Tırnak çok kısa kesilirse görülebilir. Tırnak plağı ile tırnak yatağının epitelleri arasında uzanan ön kütikül ise onikodermal bant olarak isimlendirilir. Burası hiponişyumun bir kısmı olarak da kabul edilebilmektedir (16).

2.2.6. EPONİŞYUM VE KÜTİKULA

Eponişyum proksimal tırnak kıvrımının ön epidermal gelişimi ile oluşur. Kütikula ise parmak dorsalindeki epidermin, tırnak plağına doğru olan uzantısıdır ve proksimal tırnak kıvrımının keratinizasyonu sonucu oluşmaktadır. Klinik olarak önemi olmayan eponişyum yüksek miktarda keratotiktir. Sıkı bir keratin tabakaya sahip olan kütikulanın fonksiyonu, proksimal tırnak kıvrımı altına mantar ve bakterilerin girişini önlemektir (15-16).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Tırnağın inflamatuvar hastalıkları içinde en yaygın olanı onikomikozdur. Toplumda görülme sıklığı %3-22 arasında olup, dermatofitozların %10-30'unu ve tüm tırnak bozukluklarının %15-50'sini oluşturmaktadır (17).

Kadın ve erkek arasındaki prevalans ise, kültürel değişkenlik ve yaşam biçimiyle ilişkili farklılıklar göstermekle beraber benzerdir. En yüksek prevalans (%4,7-21) ise ellibeş yaş ve daha üzeri popülasyonda görülmektedir. Yaşlılardaki

bu hassaslığın nedeni bulaşma riskinin daha yüksek olması ve tahminen yaşla ilgili istatistiklerden de kaynaklanabilir (18).

Mantar enfeksiyonunu kolaylaştıran bazı koşullar nedeniyle onikomikoz, kentlerde özellikle işçi, öğrenci, mahkum, sporcu ve ev hanımlarında daha sık görülmektedir. Fungal enfeksiyonu kolaylaştırıcı faktörler içinde mevcut tinea pedis enfeksiyonu, terleme, sıcaklık, sentetik ve nemli olan dar ayakkabılar, kötü hijyen, yüzme havuzları, ortak kullanılan banyolar, ellerin sürekli suyla teması, immünsüpresif ilaçlar, antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, manikür, pedikür ve kozmetikler gibi faktörler sayılabilir. Ayrıca diğer predispozisyon oluşturan durumlar sigara, periferik arter hastalıkları, diyabetes mellitus, immün sistemle ilgili bozukluklar, primer antikor yetersizlikleri ve AIDS gibi hastalıklar sayılabilir (19,20,21).

Onikomikozun epidemiyolojisinde ayrıca genetik de önemli bir faktör olarak gözükmemektedir. T. rubrum enfeksiyonu, aile fertleri arasında otozomal dominant (OD) kalıtım gösterebilmektedir. Onikomikozu olan 12 yaş altındaki çocukların yarısından fazlasında ebeveynlerinden en az birisinde T. rubrum'a bağlı tırnak enfeksiyonu tespit edilmiştir. Onikomikozu olan çocukların %46'sının enfeksiyon kaynağının anne ve babalar olabileceği ileri sürülmüş ayrıca çocuklarla ebeveynlerinde aynı mikroorganizma üretilmiştir. T. rubrum enfeksiyonunun sebep olduğu distal subungual onikomikozun (DSO) aile soyağacı çalışmaları sonucunda OD kalıtımla geçtiği gösterilmiştir. Bu sebeple anne ya da babadan en az birinde DSO olan çocuklarda pedigrî çalışmaları yapılması önerilir (22).

2.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Onikomikozu neden olan mantarlar dermatofitler, nondermatofitler, mayalar olmak üzere üç grupta toplanır (23). En sık neden olan dermatofitler eşeysiz üreme şekillerine göre üç grup (Trichophyton, Epidermophyton ve Mikrosporium) olup, bunlar arasında Trichophyton ve Epidermophyton türleri onikomikozu en sık sebep olmaktadır (6).

İnsanlarda yirmiden fazla dermatofit türü enfeksiyona sebep olmakla birlikte az bir kısmı onikomikoza neden olmaktadır. Etkenlerin %90'dan fazlasını dermatofitler, %1,7-6'sını kandidalar, %3-7,8'ini nondermatofit küfler oluşturmaktadır (24).

Mayalarla olan tırnak enfeksiyonlarında en sık tespit edilen etken *Candida albicans* (C. albicans) olup, daha çok el tırnaklarını tutarken, ayak tırnak enfeksiyonlarının ise %10'undan sorumludur (25). Genellikle paronişiye sekonder enfeksiyon oluşturmakla birlikte travma, sürekli su ile temas, kronik mukokutanöz kandidiyazis, Raynaud Hastalığı ve Cushing Sendromunda da sıklıkla görülmektedir (25).

Yaklaşık 35 tür nondermatofit küften onikomikoza %1,5-6 oranında sebep olan en iyi tespit edilmiş olan *Scytalidium dimittatum* (Hendersonula toruloidea) ve *S. hyalinum* türleri epidermis ve tırnaklarda ağır keratinizasyon yapar (26). Diğer nondermatofit küflerden bazıları *scopulariopsis*, *aspergillus*, *fusarium*, *acremonium*, *onychocola canadensis*, *pyrenochaeta unguis hominis*, *epicoccum*, *penicillium*, *exophiala*, *alternaria*, *curvularia* gibi suşlardır. *Trichosporon beigeli* gibi maya benzeri mantarlar da onikomikozda etken olabilmektedir (27-28).

Dermatofitler, keratinazlar ve diğer proteolitik enzimleri üretmektedirler. Enfeksiyon oluşmasında bu enzimlerin patogenezdaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Keratinin gerçek enzimatik sindiriminin olabileceğine yönelik kanıtlar mevcuttur. Bu gibi enzimler epidermal-dermal ayrılmaya neden olur. Sonuç olarak konağın immünolojik cevabı ve organizma tarafından üretilen enzimler dermatofitozların klinik görünümünden sorumludur (29).

Dermatofitler onikomikoz etkeni olarak tırnağa çevredeki epidermise ait bir alandan iki yolla girebilir. İlkinde, etken proksimal tırnak kıvrımını etkiler ve hifalar, tırnak plağının ventral tabakasında nispeten yumuşak keratinden tırnak köküne doğru yayılır. Diğer yol lateral oluklardan başlamaktadır. Her iki durumda da aktif olarak üreyen miçelyumlar, tırnağın proksimal kısmındaki yeni yapılmış yumuşak keratinde bulunurlar ve tırnağın distal ucuna ulaşan mantarlar çoğu zaman ölüdür (6).

Onikomikoza neden olan mantarlar stratum korneum veya epidermisin keratinize yapılarına yerleşerek tırnak enfeksiyonuna sebep olurlar. Patogeneizde ilk aşama, mantar artrokonidyasının stratum korneum ile temas ederek keratinositlere tutunmasıdır. Artrosporlar, mantarların asıl yayılma ve üreme şekilleridir. Bu dönemde keratinositlerde çoğalma ve penetrasyon olur. Normal serumun fungostatik etkisiyle mantar elemanları canlı epidermis katmanlarına penetre olamazlar. Serum inhibitör faktörü olan doymamış ferritin, dermatofitlere karşı korunmada önemli bir etkidir. Ayrıca dermatofitlerden salgılanan proteolitik, musinolitik, lipofilik enzimler özellikle keratinaz mantar tarafından tırnak dokusunun invazyonuna yardımcı olmaktadır (30).

Diğer bir majör vürülans faktörü olan mantarın hücre duvarındaki mannan, hem lenfoblast yapımını inhibe ederek konağın bağışıklık sistemini baskılar, hem de keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek persistan ve kronik enfeksiyonlar için olanak sağlar. Sonuç olarak da keratinositlere tutunma, penetrasyon ve konak yanıtı olayları ile gelişen patogeneze, mantara ait çeşitli ekzoenzimler, hücre duvarının mannan bileşiği ve konak hücresel bağışıklık yanıtı gibi birden çok faktörün eşlik ettiği kompleks bir tablo meydana gelmektedir (30).

Dermatofitler içerdikleri enzimler ve metabolizmalarındaki farklılıklar nedeniyle tutulum alanları değişkenlik gösterir. Örneğin, trikofitonlar deriyi, saçı ve tırnağı, mikrosporumlar saçı ve deriyi, epidermofitonlar ise deriyi ve nadiren tırnağı tutar (31).

Dermatofitler doğada, insanda, hayvanda, toprakta bulunmalarına ve bulaşma şekillerine göre 3 gruba ayrılır. İnsandan insana bulaşana antropofilik, hayvandan insana bulaşana zoofilik, topraktan hayvan ve insanlara bulaşanlara da jeofilik mantarlar denir (32).

Mayalar arasındaki kandida türleri normalde insan derisi ve mukoza florasında bulunabilen organizmalardır. Bazı hazırlayıcı şartların varlığında yüzeysel veya derin, akut veya kronik enfeksiyonlara neden olabilirler. Tırnakta mayaların oluşturduğu enfeksiyon patogenezi farklıdır. Daha çok el tırnaklarında görülen kandida onikomikoz sıklıkla perioniksis ile beraberdir. Proksimal ve

lateral kıvrımlar eritemli ödemli ve ağrılıdır. Mayalarda keratolitik enzimler olmadığı için daha yüzeyel yerleşirler (6). Nemli ortam tırnak kandidiyazisinde önemli bir predispozan faktördür (33).

Dermatofit Dışı Küf Mantarlar (DDKM)'a, bağlı oluşan onikomikoz sıklıkla daha önceden hastalıklı olan tırnakları veya yaşlı bireylerin tırnaklarını tutmaktadır. *H. toruloidea*, *S. brevicilius* hariç küfler tırnağı sekonder olarak tutarlar, asla primer patojen olmazlar (6). Bu mikroorganizmaları patojen olarak değerlendirirken dikkatli davranılmalı ve bu mantarların su, hava, toprak ve bitkilerden sıklıkla izole edildiği ve laboratuvarlarda kontaminant olarak bulunabildiği akılda tutulmalıdır. Fungal tırnak enfeksiyonlarının %1,45-17,6'lık bir bölümünü nondermatofitik onikomikozlar oluşturur (34).

2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Patojen ajanın tırnağı penetre etme şekline, klinik prezentasyon ve invazyon seyrine göre beş majör tipe ayrılmaktadır (35).

2.5.1. DİSTAL SUBUNGUAL ONİKOMİKOZ (DSO)

Klinikte en sık karşılaşılan formdur. Kendi içinde distal lateral subungual onikomikoz (DLSO) ve endoniks subungual onikomikoz (ESO) şeklinde ikiye ayrılmaktadır (26).

ESO tırnak yatağıyla birlikte tırnak plağının da tutulmasıyla karakterize, tırnağın süt beyazı renginde olduğu bir formdur. Tırnak plağında lameller çatlamalar meydana gelir. *T. soudanense* ve *T. violaceum* bu klinikten sorumlu etkenler olabilmektedirler (26).

Primer olarak distal tırnak yatağı ve hiponişyuma invaze olan mantar elemanları, tırnak matriksi altından proksimale doğru ilerlerler. Hafif bir enflamasyon ve bunun neticesinde de fokal parakeratoz ve subungual hiperkeratoz gelişir ki klinikte bu durum tırnakta kalınlaşma ve onikoliz şeklinde ortaya çıkar. Meydana gelen subungual aralık bakteriler ve mantarlar için rezervuar görevi görür. Bunların sonucunda tırnak plağında sarı-kahverengi değişiklik meydana gelir. Tırnak plağı ile tırnak yatağının çok şiddetli bir biçimde birbirinden

ayrıldığı durumlarda, tırnaklar kozmetik açıdan çok kötü bir görünüm alır. Enfeksiyon tırnak plağı altına yayıldığında onikolizle beraber paronişiye de neden olabilir (6-26).

2.5.2. PROKSİMAL SUBUNGUAL ONİKOMİKOZ (PSO)

Genel popülasyonda nadirdir, AIDS hastalarında sık görülür. Mantar proksimal tırnak kıvrımının ventral yüzünden girer ve lunulada beyaz leke şeklinde başlar (6). PSO, proksimal tırnak kıvrımındaki stratum korneumdan başlayıp, matriks altından ilerleyerek tırnak plağı altına yayılır. Enfeksiyon tırnak plağı içinde meydana gelse de yüzey sağlam kalır (6).

PSO, onikomikozun nadir görülen klinik şeklidir ve genellikle de *T. rubrum* ile meydana gelir. Daha az sıklıkla karşılaşılan etkenler ise *T. megninii*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans*, *E. floccosum*, *M. canis* ve *C. albicans*'tır (26). Özellikle AIDS'li, immün sistemi baskılanmış hastalarda, periferik damar hastalığı olanlarda sık görülür (26).

2.5.3. YÜZEYEL BEYAZ ONİKOMİKOZ (YBO)

Primer olarak tırnak plağı yüzeyinin tutulumuyla karakterize sıklıkla ayak tırnaklarıyla sınırlı, onikomikozun yaygın olmayan bir formudur (26). Başlangıçta tırnak plağı yüzeyinde iyi sınırlı, beyaz opak noktacıklar şeklinde görülür. Tırnak plağı yüzeyi tamamen mantarla tutulduğunda ise puntat koloniler meydana getirip yavaş yavaş birleşerek tüm yüzeyi tutabilir (26). Konağa ait faktörlerden; azalmış immün fonksiyon, genetik faktörler ve tırnak kalınlığı gibi lokal faktörler YBO'un şiddetini etkiler (36).

2.5.4. KANDİDAL ONİKOMİKOZ (KO)

Kandida türleri ile meydana gelen tırnak ve kıvrımlarının enfeksiyonu nadir olup özellikle mesleki açıdan elleri suyla sürekli temas eden kişilerde (çamaşırcı, aşçı ve bulaşıkçılarda) görülür. Baskın elde, başparmak ve orta

parmaklarda tutulum sık iken, ayak tırnak enfeksiyonları daha az sıklıkta görülmektedir (37).

Tırnak enfeksiyonunun kandidalarca oluşumunu kolaylaştıran çeşitli faktörler vardır. İleri yaş, tırnağın epitelyal yüzeyinin oklüzyon ve maserasyonu, hiperhidroz, travma, kronik el ekzeması, kronik granümatöz hastalık, kronik mukokutanöz kandidiyazis (KMK), lösemi ve çeşitli maligniteler, AİDS gibi immünsüpresif hastalıklar, kortikosteroidler, immünsüpresif ve sitotoksik ilaçlar, diabetes mellitus, Cushing sendromu gibi endokrin hastalıklar, Raynaud fenomeni ve diğer periferik vasküler hastalıklar KO açısından predispozan faktörlerdir (38).

2.5.5. TOTAL DİSTROFİK ONİKOMİKOZ (TDO)

Onikomikozun ayrıca diğer dört ana klinik şeklinin kombinasyonu ya da herhangi birinin sonucunda gelişebilen “end-stage (son dönem) onikomikoz” olarak da isimlendirilen total distrofik tipi vardır (39). Tüm onikomikoz tipleri tırnak plağının neredeyse tamamen harap olduğu TDO’ya ilerleyebilir (39).

2.6. TANI

Sistemik antifungal tedavinin maliyeti yüksektir ve ilaç etkileşimleri veya karaciğer enzimlerinde artış gibi istenmeyen yan etkiler gelişebilir. Ayrıca onikomikoza neden olan mantar suşlarının antifungal tedaviye yanıtları da aynı duyarlılıkta değildir. Bu yüzden sistemik antifungal tedaviye başlamadan önce onikomikoz tanısını doğrulayabilecek etkili ve duyarlı tanısal testlere ihtiyaç vardır (40). Şu an için direk mikroskopi ve fungal kültür kombinasyonu onikomikoz tanısında altın standarttır (41).

Direk mikroskopi en hızlı testtir fakat duyarlılığı düşüktür. Fungal kültürler ise zaman almaktadır ayrıca duyarlılıkları çok da yüksek değildir. PAS boyalı tırnak preparatlarında fungal türler tanımlanamaz ve muhtemel saprofitlerle patojenik mantar ayrımı yapılamaz. Yine de tek başına tırnakta mantar varlığının araştırılmasında en duyarlı testtir ve antifungal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir (42).

Onikomikoz tanısında başlıca kullanılan yöntemler şunlardır (43-44):

- 1-Klinik belirtiler
- 2-Direk mikroskopik inceleme
- 3-Mantar kültürü
- 4-Histopatolojik inceleme
- 5-Diğer tanı yöntemleri

2.6.1. KLİNİK BELİRTİLER

Subungual hiperkeratoz, tırnak plağının sarı-kahverengi renk değişikliği ve tırnağın lateral kenarı boyunca tırnak yatağından ayrılması yani onikolizis, başlıca onikomikozun klinik görüntüsüdür. Tırnak yüzeyinin beyaz kırılğan ufalanmış şekli, T. pedis öyküsü, ileri yaş, diyabetes mellitus, periferik vasküler hastalıklar, immünsüpresyon, hiperhidrozis ve travma sıklıkla tanıda yardımcıdır. Fakat bu belirtiler farklı hastalıklarda da görülebileceğinden aldatıcı olabilir. Sadece kliniğe dayanarak konulan tanı vakaların yaklaşık %70'inde doğru olmaktadır. Bu sebeple tanının kesinleştirilmesi için çeşitli laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç vardır (45).

Materyal elde edilmesi;

Doğru tanı elde edilebilmesi için örneklerin doğru alınması ve uygun biçimde laboratuvara ulaştırılması önemlidir. Klinik olarak onikomikozdan şüphelenilen tırnağın yüzeyindeki kontaminasyonu temizlemek amacıyla %70'lik alkolle temizlenmelidir (46).

Materyalin hem mikroskopik hemde kültürel incelenmesinde tırnakla birlikte çevre derinin de alınması mantarın üreme şansını artırır (6).

DSO, esas olarak tırnak plağından çok tırnak yatağının hastalığıdır. Bu sebeple subungual debris, tırnak plağının altından enfekte kısmın en proksimalinden alındığında en etkili sonucu vermektedir, çünkü canlı mantar elemanlarının en yoğun miktarda olduğu yer enfeksiyonun ilerleme yönü olan proksimal tırnak yatağıdır (46).

PSO'da tırnak plağı sağlam iken kütikula funguslar tarafından invaze olmuştur. Bu yüzden materyal sağlam tırnak yüzeyi traşlandıktan sonra lunulaya en yakın enfekte proksimal tırnak yatağından alınmalıdır (46).

YBO'da enfeksiyon tırnak plağı yüzeyini etkilediği için materyal bistüri veya keskin bir küretle beyaz alandan kazınarak alınabilir (46).

Labaratuvar analizi için materyal temininde en sık 15 numaralı bistüri ya da keskin bir küret kullanılabilir. Bunlara ilaveten tırnak makası, dental spatula, tırnak elevatörü, dental küret, punch biyopsi aleti veya kemik küreti de kullanılabilir. Subungual materyal temininde bistüri ve küretlerin başarısız olduğu ya da tırnak yatağını travmatize ettiği durumlarda kullanılabilen dental küretler, subungual materyali uygun bir biçimde alarak toz haline getirmektedir (47).

2.6.2. DİREK MİKROSKOPİK İNCELEME

Onikomikoz tanısında direk mikroskopi en hızlı ve en kolay uygulanabilen yöntemdir (47). Direk mikroskopi için en sık %5-40'lık KOH solüsyonu kullanılabilmeyle beraber %5 gliserol içinde sodyum hidroksit de kullanılabilir (48).

Klinik olarak onikomikozdan şüphelenilen tırnak önce kontaminasyonu önlemek için %70'lik alkol ile temizlenmelidir, daha sonra tutulum bölgesine göre örnek alınmalıdır. DSO'da serbest kenarın içine sokulan steril bir bistüri ile tırnak yatağına bakan ventral yüzeyden, PSO'da proksimal tırnak kıvrımına yakın olan bölgeden kazınarak alınmalıdır (6).

Maya enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, tırnak çevresindeki deri de enfekte olabileceğinden incelenecek materyal bu bölgelerden de alınmalıdır. Doğru sonuç için kazıntının tırnağın tam kalınlığınca alınması gerekmektedir (6).

Şüpheli tırnaktan alınan örnek, lam üzerine konularak üzerine KOH solüsyonundan 1-2 damla damlatılıp lamelle üzeri kapatılır. Sonra ya altından kaynatmadan hafifçe ısıtılarak ya da içinde nemli kurutma kağıdı olan bir petri kutusunda 30-60 dakika bırakılarak ışık mikroskopunda incelenir. KOH

solüsyonu, keratini eriterek ışık mikroskopunda mantar elemanları olarak hif ve sporları meydana çıkartır (47).

Hazırlanan preperatlar ışık mikroskopunda x10 objektifle daha sonra da x40 objektifle incelenerek hifler, yalancı hifler, mayalar ve sporların varlığı araştırılır (45). Direk mikroskopide dermatofitler uniform genişlikte şeffaf septalı, hiyalinli hif ve artrosporları ile görülür. *Candida* suşları ise kümeler halinde tomurcuklanan yuvarlak ya da oval maya hücreleri, hif ve psödohifler (septasız hifler) şeklinde görülebilir. Direk mikroskopide nondermatofit enfeksiyon da saptanabilir. Nondermatofit küfler için fungal filamentler ya da iplik benzeri hifler tanısaldır. *Scytalidium* hifleri uzun ve sinüslüdür, *scopulaoripsis* enfeksiyonunda ise tırnak plağında karakteristik kalın duvarlı kahverengi pigmentli septalı hifler saptanır (49).

Direk mikroskopide KOH solüsyonuna Parker's blue-black ink ya da chlorazol black E gibi boyalar ilave edildiğinde mantar hifalarının daha kolay görülmesi sağlanır. Kitin spesifik olan chlorazol black E, hifleri mavi-siyaha boyayarak görülmelerini artırabilir ve özellikle fungal elemanlar az miktarda ise değerlidir. Bu boya pamuk ya da elastik lifler gibi kontaminantları boyamadığı için yanlış pozitifliklerde önlenmiş olur. Parker's blue-black ink de hifaların görülmesini kolaylaştırır fakat kitine spesifik değildir (50).

Calcoflour White (CW) tekstil ve kağıt endüstrisinde beyazlatıcı olarak kullanılan boyadır. Selektif olarak mantar hücre duvarının majör kompenetlerinden olan selüloz ve kitini bağlayarak ultraviyole radyasyonuna maruz kaldığında mantar elemanlarının tebeşir beyazı şeklinde ya da parlak elma yeşili renginde floresans vermesine neden olmaktadır. Mantar elemanları için çok hızlı ve yüksek derecede hassas olan CW boyası, bu özelliğinden dolayı klinik mikrobiyoloji ve patolojide 1984'ten beri mantarlar açısından nonspesifik boya olarak tek başına ya da KOH solüsyonuyla beraber kullanılmaktadır. Bu boya sayesinde KOH incelemenin yorumlanmasındaki tutarsızlıklar ortadan kaldırılmış olur. Bu yöntem patolojlara mantar için doku kesitlerinin hızlı görüntülenmesine imkan verirken sonraki PAS ya da Gomori methenamine gümüş boyası ile boyanmayı da engellemez (50).

KOH solüsyonuyla birlikte %35 dimetil sülfoksit, %10 sodyum sülfid, bu amaçla alternatif olarak dimetil asetamide ya da formamide de kullanılabilir. Faz kontrast karanlık alan mikroskopisi de fungal elemanların daha iyi görülmesine neden olmaktadır. Kongo kırmızısı, metilen mavisi, laktofenol pamuk mavisi de kontrastı artırarak görüntüyü netleştirir. KOH'a PAS boyası eklenerek de pozitiflik oranı artırılabilir (50).

Direk mikroskopik incelemede diğer bir yöntem de hastanın tırnağının kalınlığınca kesilen parçanın KOH solüsyonu içinde 24 saat bekletilerek yumuşadıktan sonra incelenmesidir (51).

Homojenizasyon yönteminde ise tırnak makasıyla distal kısmından kesilen tırnak parçasının bir tüpe konularak üzerini örtünceye kadar %20 KOH solüsyonu eklenir. Bu tüp kaynamakta olan sıcak su kabında 20-30 dakika ya da kaynamayacak şekilde daha uzun bir süre tutulur ve homojenize olması sağlanır. Beş dakika santrifüj edilir ya da çalkalanarak lam üzerine bir miktar koyup lamelle kapattıktan sonra mikroskop altında incelenir (43). Ayrıca KOH solüsyonu içinde santrifüj edilmiş bu materyal PAS, chlorazol black E ya da CW boyası ile boyanarak da incelenebilir. Bu iki yöntemle yapılan native preperatta mantar elemanlarının daha yüksek oranda bulunduğu görülmüştür (6-43).

Yalnız YBO'da uygulanan bir yöntemde ise sedir yağı, tırnak üzerindeki beyaz lekelere damlatılır ve gümüş renkli iplikçikler yan yana sıralanmış biçimde ortaya çıkar. Bu ortaya çıkan yapılara büyüteçle bakıldığında ya tırnak eksenine dik olarak yerleşmiş olarak ya da dallanan yapılar şeklinde görülür. Anatomik olarak bu oluşumlar gaz içeren boşluklardır. Patognomonik olan bu iplikçikler başka hiçbir tırnak hastalığında görülmezler (6).

2.6.3. KÜLTÜR İNCELEME

Pozitif mikroskopik bulguların doğrulanması ve sebep olan fungus türünün saptanması için veya direk mikroskopide fungal elemanların tespit edilemediği durumlarda mantar kültürü yapılır (46). Kültür amacıyla alınan materyal, uygun besiyerlerine ekilir. Bu amaçla Saboraud'un dekstrozu agarı (SDA), patetesli

dekstroz agar (PDA), dermatofit test medium (DTM), Mycosel (Mycobiotic) agar, Littman's oxgall agar, inhibitör küf agar, Kimmig's agar gibi besiyerleri kullanılabilir (52).

SDA veya glikozlu agar mantar kültürleri amacıyla en sık kullanılan besiyerleridir. Bu besiyerlerine bakterilerin kontaminasyonunu önlemek için kloramfenikol, gentamisin, tetrasiklin kullanılırken, saprofitlerin kontaminasyonunu önlemek için ise sikloheksimid (aktidion) eklenebilir (46-52). Ancak sikloheksimidin eklenmesi, son zamanlarda onikomikoz etkenleri arasında sık sık bahsedilmeye başlayan küf veya maya türü mantarların da üremesini engelleyebilmektedir (6).

Mycosel agar, kloramfenikol ve sikloheksimid bulunduran modifiye SDA'dır. Aktidion, selektif olarak dermatofitleri tespit etmek amacıyla kullanılır ve çoğunlukla nondermatofitleri inhibe eder. Sikloheksimid içermeyen kültür ortamları çoğunlukla nondermatofit küfler ve mayaların tespit edilmesinde kullanılır (46-52).

DTM, antibakteriyal ajan, sikloheksimid ve pH indikatörü olarak fenol kırmızısı içeren diğer bir mantar kültürü seçeneğidir. Dermatofitler salgıladıkları alkalın metabolitleriyle pH'ı yükselterek 7-14 gün içerisinde besiyerini sarıdan kırmızıya dönüştürürler (46).

DTM, dermatofitlerin neden olduğu onikomikoz tanısında basit, ucuz, duyarlı, hızlı ve diyabetik hastalardaki onikomikozun tespitinde oldukça etkili ve başarılı bir testtir. Bununla beraber bazı mayaların ve siyah küflerinde renk değişikliğine sebep olarak yanlış pozitif sonuç verebilmesi, koloni morfolojilerinin tam olarak belirgin olmaması ve besiyeri renginin kırmızı olması nedeniyle birçok ayrıntıyı saklaması gibi dezavantajları bulunmaktadır (53).

Tırnak kültürlerinde sıklıkla mevcut olabilen nondermatofitlerin patojen olarak kabul edilebilmesi için bazı kriterler bulunmaktadır. Bunlar; aynı materyalden alınan ve tekrarlanan kültürlerde dermatofitlerin ürememesi, yirmi ekim alanından en az beşinde nondermatofitlerin üremesi ve direk mikroskopik incelemede hiflerin görülmesidir (54).

Mayaların kültür ortamında tespiti daha karmaşıktır. Kandida türleri için germ tüp testi, pirinç agar, sikloheksimidsiz Kimmig's agar ve özel bir kültür olan Albicans ID-2 kullanılabilir. En sık rastlanılan maya türü olan *C. albicans* kültürde düzgün beyaz koloniler oluşturur (48-52).

Mantar kültürü amacıyla biri 22-26 °C (oda ısısı), diğeri de 37 °C de olmak üzere çift ekim yapılır. Ekim yapılan besiyerleri en az 4 hafta süresince iki üç günde bir incelenir. Hızlı üreyen mantarlar bir haftanın sonunda, yavaş üreyenler 2-3 hafta içersinde, mayalar ise 48 saat içersinde kendilerine has koloniler oluşturmaktadır (52-54). Oluşan bu kolonilerin makroskopik olarak üreme hızları, büyüklükleri, yüzey renkleri ve şekilleri, besiyerlerine yayılan renkleri mantarların tanısı için gereklidir. Mikroskopik olarak makro ve mikrokonidiyaların yapıları ve hifaların şekilleri de tanı açısından önemlidir (52).

Üreme saptanan mantar kültürlerinde; üreme süresi, koloni morfolojisi ve koloni tabanındaki pigment oluşumu değerlendirilmelidir. Ayrıca, laktofenol pamuk mavisi ile preperat hazırlanıp ışık mikroskobunda makrokonidyum ve mikrokonidyumların şekil ve dizilim özellikleri yanında klamidospore ve hif yapıları incelenir (55).

Kültür ve KOH pozitifliği oranı %25-80 arasında değişmektedir. Genellikle en iyi laboratuvarlarda bile KOH ve kültür incelemesinde %30'a varan oranlarda yanlış negatiflik olabilmektedir (44-49). Yanlış negatifliğin en sık nedeni, materyalin hiç fungal hif bulundurmeyen enfekte tırnak kısmından elde edilmesidir (56). Diğer nedenleri arasında ise yetersiz ya da uygunsuz materyal alınması, kötü laboratuvar şartları, klinisyenin tecrübesi, kısıtlı zaman, KOH solüsyonunun eskimiş olması, uzun süre bekletilmiş olan materyalin kristalize olması, daha önceki fungal tedavinin etkisinin sürmesi, uygun olmayan kültür ortamı ve kültürün transportu esnasında çevresel faktörler sayılabilir (56).

2.6.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme klinik açıdan enfekte tırnakta mantarın bulunup bulunmadığını saptamada yardımcı olmaktadır (6). Tekrarlayan KOH inceleme ve

kültür negatifse mantar enfeksiyonunun varlığı tırnak yapısının histopatolojik incelemesiyle gösterilebilir (48). Onikomikozda histopatolojik inceleme için materyal tırnağın lateral longitudinal biyopsisi, punch biyopsi, tırnağın tedavi amaçlı eksizyonu ve tırnağın serbest ucunun tırnak makasıyla kesilmesiyle elde edilebilmektedir (57). Lokal anestezi altında yapılan lateral longitudinal tırnak biyopsisi, matriks, proksimal tırnak kıvrımı, tırnak yatağı, hiponişyum ve tırnak çevresini daha iyi göstermekle beraber ağrı, kalıcı tırnak distrofisi ve skar bırakma gibi dezavantajlarından dolayı pek tercih edilmez. Punch biyopside de benzer riskler bulunmaktadır (57).

Onikomikoz tanısında en çok tercih edilen histopatolojik inceleme yöntemi, tırnağın serbest kenarından tırnak makasıyla kesme biçiminde alınan tırnak materyalinin PAS boyasıyla boyanarak incelenmesidir (57). İlk olarak 1948’de Sagher, daha sonra 1963’te ise Achten ve Simonart tarafından kullanılan bu yöntemde, subungual debrisle beraber tırnak plağının serbest distal kenarından ve mümkün olduğu kadar proksimalinden en az 3 mm uzunluğunda tırnak parçasının kesilmesi önerilmektedir (49-57).

Histopatolojik inceleme için tırnak plağının standart tırnak makasıyla tırnak plağının distal serbest kenarından kesilen materyal, %10 formalinle fikse edilerek 60°C’de likid parafine gömülür, mikrotom ile 2 mikrometrelik ince kesitler alınıp PAS’la boyanarak hiflerin varlığı açısından değerlendirilir (49). PAS boyası mantar hücresi duvarındaki glikojen ve mukoproteinler gibi belli polisakkaritlerin varlığını göstererek fungal hiflerin parlak kırmızı ya da morumsu kırmızı görünmesini sağlar (49-57). Bu yöntemle kırmızı ile morumsu kırmızının değişik tonlarında boyanan mantar elemanları, ışık yeşili ile soluk renkte boyanan tırnak lamelleri arasında kolayca belirgin görülürler. Hifalar yüzeye paralel olan tırnak lamellerinin arasında görünürler, ventral tırnak ile tırnak yatağının stratum korneumu en sık etkilenen kısımdır. Epidermiste spongiyoz ve fokal parakeratoz görülürken dermiste minimal inflamatuvar infiltrasyon görülür (6). PAS’ın negatif olduğu durumlarda Gridley’s ve Grocott’s gibi boyamalar da nadiren kullanılabilir (48).

Tırnak plağının rutin olarak histopatolojik incelemesinde PAS boyama yeterlidir fakat KONCPA (KOH treated Nail Clippings Stained with PAS) yöntemi kullanılarak duyarlılık artırılabilir (43). KONCPA yönteminde hazırlanan örnekler 56°C de 3 ml %20'lik KOH içinde ısıtılır, sonra izotonik sodyum klorid solüsyonu ile yıkanarak 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra standart prosedüre göre PAS'la boyanır. PAS'la boyama fungal elemanların görülme şansını artırırken KONCPA yönteminde rutin KOH preperasyonundan daha fazla homojenize ve konsantre materyal içermektedir. KONC (KOH treated Nail Clippings) metodunda KOH içinde santrifüj edilmiş materyalin PAS haricinde floresan boya (KONCFLU) ya da chlorazol black E solüsyonunun (KONCBE) kullanılması da fungal elemanların görülmesinde oldukça etkili ve başarılıdır (43). Farklı çalışmalarda %10 formol kullanılarak 1,5 mikrometrelik veya 4 mikrometrelik kesitler alındığı da bildirilmiştir (48).

Hematoksilen ve eozin (HE) boyamada parakeratoz, plazma globülleri, bakteriler ve nötrofiller de görülebilir fakat parakeratoz ve plazma globülleri onikomikoz tanısı açısından çok anlamlıdır (58).

Materyaller Gomori methanamine gümüş boyasıyla da boyanabilir. Gümüş boyası daha komplike olmasına rağmen fungal hücre duvarını daha iyi göstermektedir (48). PAS boyası en az Gomori methenamine gümüş boyası kadar duyarlı bulunmuştur ve önemli ölçüde daha ucuzdur (59).

Histopatolojik inceleme basit, hızlı, ekonomik, ağrısız yöntem olmakla birlikte onikomikozda doğru tanı imkanını artırdığı gibi başta psoriasis olmak üzere diğer inflamatuvar tırnak hastalıklarının onikomikozdan ayırt edilmesinde de kullanılabilir (60).

Histopatolojik incelemenin primer dezavantajı, enfeksiyona neden olan mantar türünün saptanmasında yetersiz kalmasıdır. Histopatolojik inceleme, ne enfeksiyonun şekli ,ne de fungal hücrelerin canlılığının değerlendirilmesine izin verir. Bununla birlikte fungal invazyonu gösterdiğinden tedaviye karar vermede hatta tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılır. Tedavi tamamlandıktan sonra fungal elemanlardan tamamen temizlenen tırnakta parçalanmış, kırık, incelmış, içi

boş ve soluk hifler izlenir. Ayrıca histopatolojik incelemede farklı fungal elemanların saptanması mikst enfeksiyon mevcudiyetini de ortaya koyabilir (49-60).

2.6.5. DİĞER TANI YÖNTEMLERİ

Onikomikoz tanısında daha ileri araştırmalar açısından immünohistokimyasal, “dual flow sitometri”, PCR ve in vivo konfokal mikroskopi gibi moleküler biyoloji teknikleri kullanılabilir (61-62). Fungal enfeksiyonlarda moleküler yöntemler sadece mantarları tanımak amacıyla değil, tür tayini, epidemiyolojik tiplendirme ilaç direnci ve salgınları izlemek için de kullanılmaktadır (61-62).

İmmünohistokimyasal yöntem %10'luk Tween-40 solüsyonunda bekletilen tırnaktan 10-15 mikrometrelik kalınlıkta alınan örneklerde immünofloresan, immünoperoksidaz veya avidin-biotin yöntemlerini kullanarak immün olarak işaretlenmiş fungal etkenler ve spesifik antikorları karşılaştırarak, etkeni gösterir (63).

Flow sitometri; fungal proteinleri boyayan floresan izotiyosiyanat ile deoksiribonükleik asiti (DNA) boyayan propidium iyodit boyaları kullanılan ve sonuçta her bir fungal etken için spesifik olan hücre içi proteinleri, DNA miktarı ile hücre büyüklüğünü saptayan bir yöntemdir (63).

PCR yöntemi özellikle dermatofitlerin saptanmasında kullanılmaktadır. “Fingerprinting DNA band detection” yöntemi, türlerin ve alt türlerin tanımlanmasında oldukça basit ve yararlı bir yöntemdir (64). Tırnak mantarları için PCR yeni spesifik ve izafi olarak duyarlı bir testtir. KOH ile beraber kullanıldığında tek başına PAS boyamaya benzer pozitiflik oranlarına ulaşılabilir (65).

İn vivo konfokal mikroskopi ise hiçbir preperasyon gerektirmeden, canlı insan dokularını görüntüleyerek onikomikoz tanısında kullanılabilen diğer bir yöntemdir. İn vivo konfokal mikroskopi, sağlam dokular boyunca kesitler yaparak

tırnak plağındaki hiplerin ağı yapılarını ortaya çıkartan hızlı ve doğru tanı imkanı sağlayan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (62).

Wood ışığı; ilk kez 1903'de fizikçi Baltimore Robert tarafından keşfedilmiştir ve uzun dalga boylu ultraviyole ışığı olarak da bilinir. Karanlık bir odada dalga boyu 365 nm olan süzölmüş ultraviyole (wood ışığı) ile şüpheli olgular incelenir. Düşük duyarlılıkta bir yöntem olmasına karşılık, tanıya yardımcıdır. Klinik örnekler floresans veren bölgelerden alınmalıdır. *Microsporum audouinii*, *M. canis* ve *M. ferrugineum* gibi türlerin enfeksiyonu parlak yeşil renkte, favus etkeni *T. schönleinii* ise buz mavisi renkte flöresans verirken, *T. tonsurans*, *T. verrucosum* ve diğer türler ise flöresans vermez (66).

2.6.6. TÜR DÜZEYİNDE TANI

Tür düzeyinde tanı için mantar kültürü gereklidir. Bunun yanında üreaz tepkimesi, in vitro kıl delme deneyi, vitamin ve aminoasit gereksinimlerini belirleyen (*Trichophyton* agar 1-7) besiyerine ekim, pirinç besiyerinde üreme, arpa tanelerinin üzerinde üreme, tuz toleransı, sorbitol asimilasyonu ve bromkresol purple milk solid agar besiyerinde üreme, ısı toleransı, fermentasyon testleri, enzim aktivitesi, gaz likit kromatografisi gibi çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal tetlerin uygulanması ile tür düzeyinde tanımlamalar yapılabilir (67).

Ayrıca yine tür düzeyinde değerlendirme de filogenetik ve epidemiyolojik çalışmalarda da moleküler biyoloji teknikleri kullanılmaktadır. Molekül temelli yöntemler arasında en çok; Random Amplification of Poymorphic DNA (RAPD), PCR- Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR- RFLP), nükleotid dizi analizi, spesifik veya panfungal PCR, spesifik prob hibridizasyonu, Amplified Fragment Lenght Polymorphism (AFLP) ve İnternal Transcribed Spacer (ITS) gen bölgesi dizi analizleri yöntemleridir (68).

Moleküler tanı yöntemlerinde ümit verici gelişmeler kaydedilmiş olmasına karşılık bazen nondermatofit küf mantarları ile benzer DNA dizilerine rastlanmaktadır. Sonuç olarak bu yöntemler pahalı olup aynı zamanda rutin mikoloji laboratuvarları için uygun değildir (69).

2.7. AYIRICI TANI

Onikomikozisin klinik görüntüsü birçok hastalıkta da bulunabileceği için, onikomikoz ile bu hastalıkların ayırılması gerekir. Onikomikozun karışabileceği başlıca hastalıklar arasında psoriasis, liken planus, ekzema, travma, perioniksis, alopesi areata, pakionişi konjenita, darier hastalığı, eksfoliyatif dermatit, Norveç uyuzu, onikodistrofiler, onikogrifozis, onikotillomani, lökonişi, subungual ekzositozlar, tırnak yatağı tümörleri, digital müköz kist, sarı tırnak sendromu, yirmi tırnak distrofisi, beau çizgileri, Hipokrat parmağı, tuberoz sklerozun fibromları sayılabilir (70).

Ayrıca Raynaud hastalığı, hipertiroidizm, Reiter sendromunun tırnak bulgusu olan keratoderma blenorajika, idiyopatik onikolizis, skleroderma, keratoderma palmaris, pemfigus, sifiliz gibi tırnak kıvrımlarını etkileyen hastalıklarda da onikomikozla karışabilen distrofik tırnaklar gelişebilmektedir. Bütün bu olgularda kesin tanı ya mikolojik ya da histopatolojik olarak konur (71).

En sık görülen tırnak hastalıkları onikomikoz ve psoriasis olduğu için psöriatik tırnak en önemli ayırıcı tanıyı oluşturur. Pitting ve yağ damlası psoriasise daha özgü bulgular olsa da subungual hiperkeratoz, onikoliz, lökonişi ve onikodistrofi her iki hastalıktada görülebilen bulgulardır (45).

2.8. TEDAVİ

Özellikle diyabetes mellitus ve periferik vasküler hastalığı olanlarda selülit gibi komplikasyonlara neden olması, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve umumi banyoların kontamine olması nedeniyle halk sağlığı açısından onikomikozun tedavi edilmesi önerilmektedir. Hastaneye başvuranların önemli bir kısmında görülmesi ve iş gücü kaybına sebep olması açısından da tedavi edilmeyi gerekli kılar (72).

Tüm yüzeysel mantar enfeksiyonları içinde onikomikoz tedavisi en zor olanıdır. Kronik bir doğası vardır, eradikasyonu zordur ve rekürensle eğilimlidir. Antifungal tedaviye başlamadan önce mutlaka kesin tanı yapılmalıdır (72).

Onikomikozun tam olarak tedavisi ancak predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla mümkündür. Hastalar tedavilerini düzenli almaları konusunda ikna edilmelidir. Tedavi başarısı sadece antifungal ilacın özelliklerine ve klinik etkinliğe bağlı olmayıp, hasta uyumu ile de birebir ilişkilidir (73).

Onikomikoz tedavisinde tercihen dermatofitlere karşı fungusidal ve yüksek etkinlikte antifungal ajanlar kullanılmalıdır. Onikomikozun daha az yaygın nedeni olan maya ya da küflere karşı ise daha geniş spektrumlu antifungal ajanlar seçilmelidir (74).

Son yıllarda yeni ilaçların ortaya çıkması sonucu onikomikoz tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Tırnak hastalıklarının tipi, şiddeti, lokalizasyonu ve patojenin cinsi, tedavi şeklini belirlemede kullanılır (74).

2.8.1. TOPİKAL TEDAVİ

Topikal tedavide kullanılan antifungal ajanlar, tırnak plağına penetre olarak orada birikirler ve tırnak yüzeyinde yüksek konsantrasyonda bulunurlar (74). Topikal tırnak preparasyonları ile de klinik ve mikolojik kür elde edilmekle beraber bu sistemik tedaviyle kıyaslanacak kadar mükemmel değildir. Topikal ve sistemik tedavi kombinasyonu, kür oranını artırabilir veya sistemik tedavinin süresini kısaltabilir (74).

Topikal tedavi tek başına ya da sistemik tedaviyle kombine olarak kullanılabilir. Özellikle tırnak plağının %60'tan daha azının enfekte olduğu durumlarda, YBO'da, çok erken dönemdeki DLSO'da ya da sistemik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda tek başına kullanılabilir (75).

Bu amaçla kullanılan topikal ajanlar imidazoller (tiokonazol, bifonazol, izokanazol), allilaminler (naftifin, tolnaftat, terbinafin), amorolfen (morfolin), polien (nistatin), sikloproksolamin ile benzoik asit, benzoil peroksit, salisilik asit veya undecenoate gibi keratolitik özelliği olan antiseptik ve antifungal özelliklere sahip ajanlardır. Bunlar, solüsyon, boya ya da cila olarak kullanılabilirler (76).

2.8.2. SİSTEMİK TEDAVİ

Tırnak yüzeyinin %50'den fazlası etkilenirse sistemik antifungal tedaviye ihtiyaç duyulur (9, 10, 13).

Şu an ki mevcut antifungallerin hepsi ergosterol biyosentez yolu üzerinden etki etmektedir. Fungal hücre membranının hayati parçası olan ergosterolün inhibe edilmesi mantar hücresinin ölümüyle sonuçlanır. Onikomikoz tedavisinde kullanılan sistemik antifungal ajanlar arasında griseofulvin, azoller (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol) ve allilaminler (terbinafin) bulunmaktadır (77).

Onikomikoz tedavisinde iki ya da daha fazla ilaç kombinasyonu; etkinliği, hasta tolerabilitesini ve etki spektrumunun genişliğini artırır. Kombinasyon tedavisi monoterapiden çok daha etkilidir. Oral ilaçlar hızlıca tırnak yatağında birikirken topikal ilaçlar ise tırnak plağına lateral kenardan penetre olarak etkili olurlar. Özellikle amorolfın %5'lik tırnak cilası ile griseofulvin ya da terbinafinin kombinasyonu başarılı kür oranları sağlar. Buna benzer bir kombinasyon, sikloproksun %8 tırnak cilasıyla da yapılabilir Tiokonazol %28 tırnak solüsyonu ile griseofulvinin kombinasyonu ya da %1 izokonazol krem ile itrakonazol ya da griseofulvinin kombinasyonlarında kür oranlarını artırabilir. Bu kombinasyon tedavileriyle ayrıca oral tedavi dozunun azaltılarak hasta uyumunun ve toleransının da artmasına yardımcı olmaktadır (78).

2.8.3. CERRAHİ TEDAVİ

Bu yöntem ancak lokal, sistemik yada kombine tedavilerin yetersiz kalması veya bu tedavileri vermenin kontraendike olduğu durumlarda alternatif olarak uygulanabilecek bir tedavi şeklidir (73). Hiçbir tedavi yöntemi uygulamadan yalnız başına tırnak çekme işleminin onikomikoz tedavisinde yeri yoktur (79).

Onikomikozda kombinasyon tedavisi, tedavi süresi ve başarısızlığı azaltmasına rağmen tırnakta bulunan fungal hücrelerin büyüme mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasının, yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir (74).

2.8.4. ONİKOMİKOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİLEŞİMLERİ

Flukonazol ve itrakonazol sitokrom p-450 sistemini inhibe eden triazollerdir. Bu enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşebilirler. İtrakonazol ile birlikte kullanımı kontrendike olan ilaçlar; midazolam, sisaprid, pimozide, quinidine, dofetilide, triazolam, terfenadin, simvastatin, astemizole ve lovastatindir (80). İtrakonazol ile terfenadin birlikte alındığında terfenadinin plazma konsantrasyonu yükselir ve hayatı tehdit eden kardiyak ritim bozukluklarına neden olabilir. Fenobarbital, izoniazid, karbamezepin, fenitoin, rifampin gibi hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlar, itrakonazolun plazma seviyesinde azalma ve dolayısıyla antifungal etkisinde azalmaya neden olabilir. Tersine simetidin gibi bu enzimleri inhibe eden ilaçlar ise itrakonazolun plazma seviyesinde yükselmeye neden olabilirler (81).

Flukonazol sisaprid ile beraber kullanılmamalıdır. Terbinafin sitokrom p-450 CYP2D6 inhibe eden bir alilamindir. Bu sistem ile metabolize olan ilaçların terbinafin ile ilaç etkileşimi meydana getireceği bilinse de terbinafin açısından birlikte kullanımı kontrendike olarak belirtilen bir ilaç yoktur (80).

2.8.5. TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI

Onikomikozda tedavi başarısızlığının çok çeşitli sebepleri vardır. Bunlardan başlıcaları; hasta uyumsuzluğu, ilacın düşük Emilimi, immünsüpresyon, tırnak büyümesinin olmaması, tanı doğruluğunun olmaması, yetersiz antifungal kullanımı, hareketsiz konidyalardan varlığı, sekestre miçel paketlerinin varlığı veya dirençli fungal türlerin varlığıdır.

Ayrıca subungual hiperkeratozun 2 mm'den fazla olması, belirgin lateral tutulum, matriksin tutulduğu total distrofik onikomikozis, dermatofit dışı küflerin ve kandidaların neden olduğu tırnak tutulumu, paronişi varlığı, hastanın kullanmakta olduğu diğer mevcut ilaçlar, yetersiz periferik dolaşım, endokrinopatiler (diyabet, cushing hastalığı gibi) de tedavinin yetersiz ve başarısız olmasında etkilidirler (82).

2.9. REKÜRENS

Rekürrense katkıda bulunan sebepler; çok kalın tırnaklar, tüm tırnak ünitesinin yaygın tutulması, lateral tırnak hastalığı, aile öyküsü, iş ve hayat tarzı, tedavinin erken sonlandırılması veya uygun olmayan doz kullanılması, özellikle altta yatan artrit veya kemik anomalilerine bağlı olarak hatalı biyomekaniği olan yaşlılarda mevcut olan fiziksel travmadır (83).

2.10. KORUNMA

Predispozan faktörler tespit edilerek bunlarla mücadele edilmelidir. Hastalara tırnaklarını kısa ve temiz tutmaları açısından bilgilendirilmelidir. Oteller, hamamlar, saunalar, jimnastik salonları gibi fungal sporların sık olarak bulunabileceği yerlerde çıplak ayaklarla dolaşılmamalı, başkalarının giydiği ayakkabı ve terlikler kullanılmamalıdır. Hava alabilen ayakkabılar, naylon ve polyester olmayan saf pamuk veya yünden üretilmiş çoraplar seçilmelidir. Ailenin diğer fertleri de kontrol edilmeli gerekiyorsa tedavi edilmelidir (84).

2.11. KOMPLİKASYONLAR

Tırnakların fungal enfeksiyonları, hareketlerde kısıtlılığa ve periferik dolaşımında etkilenmesine sebep olabilir. Bunun sonucunda diyabetik ayakta iyileşmeyi engelleyebilir ve alevlenmeye sebep olabilir. Fungal, tırnak enfeksiyonları aynı zamanda ayaklarda tromboflebitin seyrini kötüleştirip selülite neden olabilir. Bunlara ilaveten ayak tırnağının mantar enfeksiyonları organizmalar için rezerv görevi görerek, enfeksiyonun diğer vücut bölgelerine yayılmasına veya diğer insanlara bulaşmasına sebep olabilir (85).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları, Mikrobiyoloji ve Patoloji Anabilim Dallarının işbirliği ile yapılmıştır ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan çalışma için onay alınmıştır. Hastalarının her birine çalışma anlatılmış ve yazılı onamları alınmıştır.

Bu çalışmaya, Şubat 2012-Ekim 2012 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve onikomikoz şüphesi olan 61 hasta arasında, dört tanı yönteminden (KOH ile standart native preperat, 24 saatlik KOH ile hazırlanan native preperat, fungal kültür, histopatolojik inceleme) en az birisi pozitif olarak değerlendirilerek onikomikoz tanısı konan 50 hasta alındı. Materyallerin temini sırasında çalışma koşullarının steril olmasına gereken özen gösterildi. Tüm incelemelerde değerlendiriciler diğer test sonuçlarına kör oldular.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri; el veya ayak tırnaklarında renk değişikliği ve şekil bozukluğu olanlar ve son iki aydır sistemik ya da topikal antifungal tedavi almayanlar idi. 18 yaş altındaki ve 75 yaş üzerindeki hastalar, psoriasis ve liken planus tanısı olan hastalar ile çalışma için onayı alınamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, tırnak şikayetlerinin niteliği, süresi, lokalizasyonu, daha önce tedavi alıp almadığı, sistemik hastalıkları, eşlik eden tinea pedis, tinea manum varlığı hasta rapor formuna kaydedildi. Çalışma sonunda klinik görünümle birlikte dört tanı yönteminden en az birisi pozitif olarak değerlendirilen hastalar onikomikoz tanısı aldı. Dört tanı yöntemi de negatif olarak değerlendirilen hastalar çalışmaya alınmadı.

3.1. STANDART KOH İLE DİREK MİKROSKOBİK İNCELEME

Klinik olarak onikomikoz düşünülen hastaların tırnaklarından materyal almadan önce mikroorganizmalar ve yabancı cisimlerce oluşmuş olabilecek kontaminasyonu uzaklaştırmak için tırnak ve çevreleri %70'lik etil alkolle temizlendi. Steril künt bir bistüriyle distal uçtaki tırnak plağı altından kazıntı

yapılarak elde edilen subungual debris temiz bir lam-lamel arasına konularak %15'lik KOH ile tespit edildikten sonra ısılatılmış gazlı bez bulunan steril petri kutusunda oda ısısında 30-45 dakika bekletildi. Bu süre sonunda elde edilen standart native preperat Olympus marka ışık mikroskopunda x10 ve x40 büyütmelemlerle incelendi. Muayene sonucu hifalar, sporlar, yalancı hifalar ve mayaların görülmesi durumlarında direk mikroskobi pozitif olarak kabul edildi.

3.2. 24 SAATLİK KOH İLE DİREK MİKROSKOBİK İNCELEME

Tırnağın %70'lik etil alkol ile temizlenmesinden sonra steril bir tırnak makası ile klinik olarak fungal enfeksiyon düşünülen bölgeden kesilen tırnak parçasının bir kısmı steril bir tüpe alındı ve materyalin üzerini örtecek kadar %15 KOH konularak 24 saat bekletildi. Bu süre sonunda erimiş tırnak parçasından native preperat hazırlanarak Olympus marka ışık mikroskopunda x10 ve x40 büyütmelemlerde mantar elemanlarının varlığı açısından incelendi.

3.3. KÜLTÜR İNCELEME

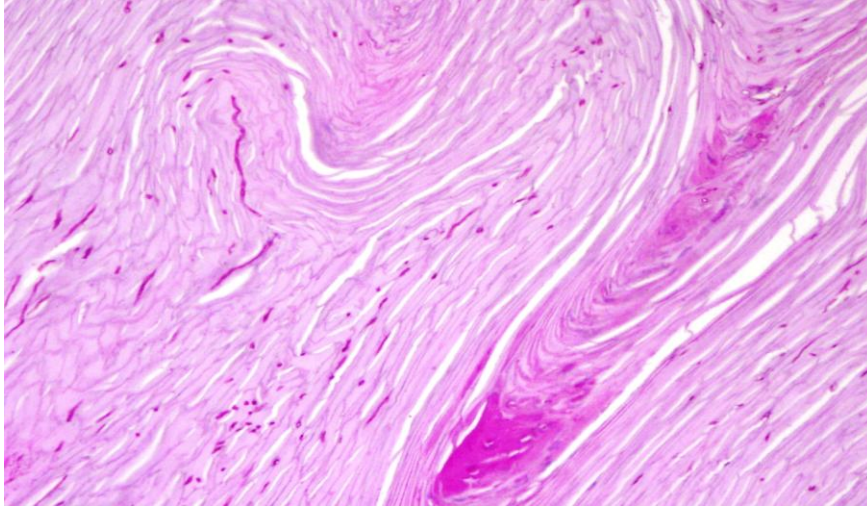
Hastaların tırnak plağı altından künt, steril bir bistüriyle kazınarak elde edilen subungual debris steril petri kabına alınarak bekletilmeden mikrobiyoloji laboratuvarına nakledildi. Burada çengelli steril öze yardımıyla alınan materyal SDA, PDA ve mycosel (mycobiotik) agara ekilerek etrafı parafilmle kaplandı. Etüvde 25°C de inkübasyona bırakıldı. Bu besiyerleri üreme açısından dört hafta boyunca haftada iki gün kontrol edilerek incelendi.

Koloni miçellerini incelemek için, ticari olarak temin edilen laktofenol pamuk mavisi kullanıldı. Konidyumları ve özgün hif yapılarını göstermek amacıyla selofan bant yöntemiyle besiyeri üzerine iyice bastırılıp çekildi. Ayrıca kesici, iğne uçlu öze yardımıyla test edilen besi yerinden agar bloğu, laktofenol pamuk mavisi damlatılmış temiz bir lam üzerine alındıktan sonra üzeri steril temiz lamel ile kapatıldı. Işık mikroskopunda x10 ve x40 büyütmelemlerde incelendi.

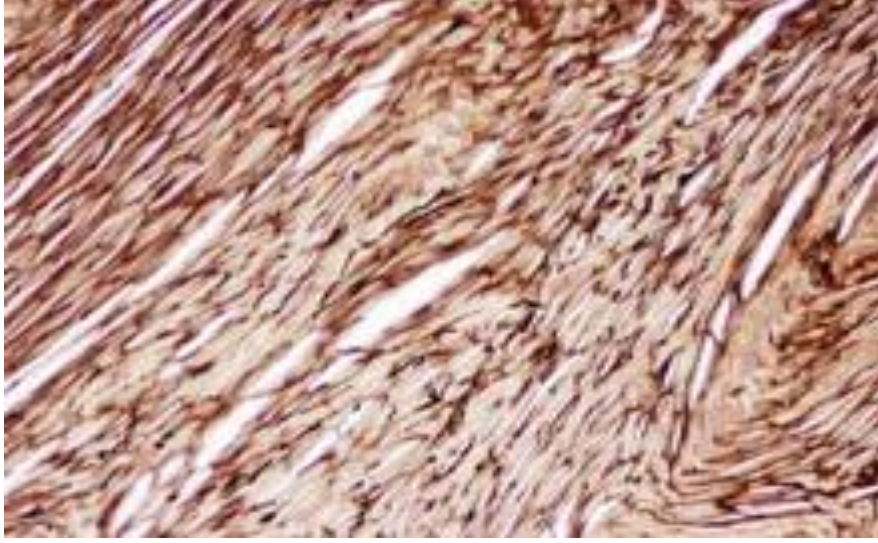
3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme için steril tırnak makasları kullanılarak distal tırnak plağı subungual debris de içerecek şekilde kesilerek %10 formalin içeren şişe içinde bekletilmeden patoloji laboratuvarına nakledildi. %10'luk

tamponlanmış nötral formalinde 24 saat tespit edildikten sonra %5'lik KOH solüsyonunda 18 saat bekletildi. Daha sonra formol, alkol, ksilol, parafin ile 15 saatlik rutin doku takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan Hematoksilen-eozin (HE), PAS ve GMS histokimyasal boyamaları için 3,5-4 mikronluk kesitler alındı. Kesitler HE ile boyanarak Olympus marka ışık mikroskopunda x40 ve x100 lük büyütmelelerde histopatolojik olarak, ayrıca PAS ve GMS boyamalar yapılarak x200 lük büyütmede fungal hif ve sporların varlığı açısından incelendi (Şekil1-2). PAS ve GMS boyamaları pozitif olan bir hastanın klinik görünümünde total distrofik onikomikoz izlenmektedir (Şekil 3).



Şekil-1: Keratinöz yapılar içerisinde fungal hif ve spor yapıları (PAS x200)



Şekil -2: Keratinöz yapılar içerisinde fungal hif ve spor yapıları (GMSx 200)



Şekil -3: PAS ve GMS pozitif onikomikoz hastasının klinik görünümü

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19 ile Medcalc 9 (Mariakerke, Belçika) programları kullanıldı. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu kolmogrov simirnov testi ile incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde non parametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız grupların birbiri ile karşılaştırılmasında independent t testi ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Sınır (*Cut-off*) değerleri hesaplanırken ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi analizi yapıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise pearson chi-square, chi-square ve Fisher's Exact testleri kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda (Ortalama $\pm$ SS) ve (Mediaan Range(Maximum-Minimum)) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise frekans (n) ve yüzdelere (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05'ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Onikomikoz ön tanısıyla çalışmaya alınan 61 hastanın 50 (%82)'sinde dört tanı yönteminden en az biri pozitif olarak saptanarak onikomikoz tanısı aldı. Bu 50 hastanın 14 (%28)'ü kadın, 36 (%72)'si erkekti. Kadınların yaş ortalaması $53,93 \pm 12,94$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması $52,67 \pm 15,66$ yıl ve tüm olguların yaş ortalaması $53,02 \pm 14,83$ yıl olup medyan yaşı 55, yaş aralığı 25-76 arasında değişmektedir (Tablo-I).

Çalışmaya alınan olguların onikomikoz lokalizasyonları incelendiğinde 45 (%90)'inde ayakta, 5 (%10)'inde ellerinde görülmüştür. Olguların daha önce aldıkları mantar tedavileri incelendiğinde olguların 43 (%86)'ü topikal tedavi almazken 7 (%14)'si tedavi almıştır. Olguların 44 (%88)'ü sistemik tedavi almazken 6 (%12)'si tedavi almıştır. Bunlardan sadece 3 (%6)'ü her iki tedaviyi almıştır.

Çalışmaya alınan olguların 28 (%56)'inde eşlik eden sistemik hastalıklar görülmezken, 22 (%44)'sinde sistemik hastalıklar görülmüştür.

Tablo- I: Cinsiyete göre yaş ortalamalarının dağılımı

	CİNSİYET		Toplam		Ortalama $\pm$ SS.	Medyan Range (Maximum-Minimum)
	KADIN (n=14)	ERKEK (n=36)				
Yaş (Yıl)	$53,93 \pm 12,94$	$52,67 \pm 15,66$			$53,02 \pm 14,83$	55 (76-25)
Independent Samples Test		- SS: Standart Sapma				

Cinsiyetin onikomikoz lokalizasyonuna göre dağılımı değerlendirildi (Tablo-II).

Onikomikozun cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,611$).

Ayak onikomikoz olanların görülme sıklıkları incelendiğinde; 12 (%26,7)'si kadın iken, 33 (%73,3)'ü erkek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Ayak onikomikozu erkeklerde daha sık görülmektedir. El onikomikoz olanların görülme sıklıkları incelendiğinde; 2 (%40)'si kadın iken, 3 (%60)'ü erkek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,655$). Her iki cinsiyette de ayak onikomikozu daha sık görülmektedir.

Tablo- II: Cinsiyetin onikomikoza göre dağılımı

	CİNSİYET			
	KADIN		ERKEK	
Onikomikoz Lokalizasyonu	n (satıra göre %)	(sütuna göre %)	n (satıra göre %)	(sütuna göre %) P
Ayak	12 (%26,7)	(%85,7)	33 (%73,3)	(%91,7) 0,002**
El	2 (%40)	(%14,3)	3 (%60)	(%8,3) 0,655

Fisher Exact Test

En az bir testin pozitifliğinin istatistiksel olarak altın standart alındığı çalışmamızda tanı yöntemlerinin başarı-başarısızlık dağılımı değerlendirildi (Tablo-III).

Tanı yöntemleri incelendiğinde standart KOH inceleme, 24 saatlik KOH inceleme ve histopatolojik incelemeler (PAS-GMS) başarı-başarısızlık dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), kültür için başarılı-başarısızlık dağılımı arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tanı yöntemlerinin tanı koyma oranları 50 olgu için sırasıyla değerlendirildiğinde; kültür 50 olgudan 24 (%48)'üne, standart KOH inceleme 34 (%68)'üne, 24 saatlik KOH inceleme 40 (%80)'üne, histopatolojik incelemelerden PAS 34 (%68)'üne doğru tanı koyabilmiştir. Dört tanı yönteminin de pozitif olduğu 10 (%20) hasta vardı. Histopatolojik incelemelerden GMS için 2 olgu gümüş boyası ile artefaktlı boyandığı için çalışma dışı bırakılmış olup 48 hasta üzerinden 32 (%66,7)'sine doğru tanıyı koymuştur. Histopatolojik incelemelerden PAS ve GMS arasında anlamlı bir fark olmadığı için PAS testinin sonuçları diğer testlerle karşılaştırma da kullanılacaktır.

Tablo- III: Tanı yöntemlerinin başarı-başarısızlık dağılımı

		n	%	P
Kültür	Negatif	26	52,0	0,777
	Pozitif	24	48,0	
	Toplam	50	100,0	
Standart Native	Negatif	16	32,0	0,011*
	Pozitif	34	68,0	
	Toplam	50	100,0	
24 Saatlik Native	Negatif	10	20,0	0,001*
	Pozitif	40	80,0	
	Toplam	50	100,0	
PAS	Negatif	16	32,0	0,011*
	Pozitif	34	68,0	
	Toplam	50	100,0	
GMS	Negatif	16	33,3	0,021*
	Pozitif	32	66,7	
	Toplam	48	100,0	

Chi Square Test

Tanı testleri maliyet-etkinlik açısından incelendi (Tablo-IV).

Maliyet-etkinlik ilişkisine göre incelendiğinde de en ucuz ve en başarılı test 24 saatlik native iken en pahalısı histopatolojik incelemeler (PAS-GMS)'dir.

Tablo- IV: Tanı testleri maliyet-etkinlik analizi

	Maliyet (10/12/2012)	Etkinlik
Kültür	20 TL	%48,00
Standart Native	12 TL	%68,00
24 Saatlik Native	12 TL	%80,00
PAS	60 TL	%68,00
GMS	60 TL	% 66,70

Tanı testlerinin başarıları incelendiğinde (Tablo-V). %80 doğru tanı oranı ile en başarılısı 24 saatlik KOH inceleme daha sonra %68 doğru tanı oranıyla standart KOH inceleme ve histopatolojik inceleme iken en başarısız ise %48 doğru tanı oranıyla kültürdür.

Tablo- V: Tanı yöntemlerinin duyarlılık (başarı) oranları

	Sensitivite (Duyarlılık) %
Kültür	48
Standart native	68
24 saatlik native	80
PAS	68
GMS	67

Kültür tanı testini etkileyen faktörler incelendi (Tablo-VI).

Kültür tanı testi ile topikal tedavi, sistemik tedavi, cinsiyet, eşlik eden hastalıklardan T.pedis, onikomikoz lokalizasyonu, hastalık süresi ve yaş faktörlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki/fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sadece kültür ile eşlik eden sistemik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,042$).

Kültür testi negatif olanların 11 (%42,3)'inde eşlik eden sistemik hastalık görülmezken 15 (%57,7)'inde eşlik eden sistemik hastalık görülmüştür. Kültür testi pozitif olanların 17 (%70,8)'sinde eşlik eden sistemik hastalık görülmezken 7 (%29,2)'sinde eşlik eden sistemik hastalık görülmüştür.

Kültür tanı testi, eşlik eden hastalığı olan olguları daha çok negatif olarak değerlendirirken eşlik eden hastalığı olmayan olguları pozitif olarak değerlendirmiştir.

Tablo- VI: Kültür tanı testini etkileyen faktörler

		KÜLTÜR		P
		NEGAT�F	POZ�T�F	
		n (satıra göre %) (sütuna göre %)	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	
Topikal Tedavi	Alanlar	23 (%53,5) (%88,5)	20 (%46,5) (%83,3)	0,697
	Almayanlar	3 (%42,9) (%11,5)	4 (%57,1) (%16,7)	
Sistemik Tedavi	Alanlar	24 (%54,5) (%92,3)	20 (%45,5) (%83,3)	0,409
	Almayanlar	2 (%33,3) (%7,7)	4 (%66,7) (%16,7)	
Cinsiyet	Kadın	7 (%50) (%26,9)	7 (%50) (%29,2)	0,860
	Erkek	19 (%52,8) (%73,1)	17 (%47,2) (%70,8)	
T.pedis	Yok	20 (%54,1) (%76,9)	17 (%45,9) (%70,8)	0,624
	Var	6 (%46,2) (%23,1)	7 (%53,8) (%29,2)	
Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar	Yok	11 (%39,3) (%42,3)	17 (%60,7) (%70,8)	0,042
	Var	15 (%68,2) (%57,7)	7 (%31,8) (%29,2)	
Onikomikoz Lokalizasyonu	Ayak	24 (%53,3) (%92,3)	21 (%46,7) (%87,5)	0,661
	El	2 (%40) (%7,7)	3 (%60) (%12,5)	
Hastalık Süresi (Ay)		Median Range		0,160
		(Maximum-Minimum)		
Ya� (Yıl)	Ortalama�SS	56,92�15	48,79�13,71	0,052

Pearson Chi Square Test - Fisher Exact Test - SS: Standart Sapma

Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar: Diyabet-Astım-Tansiyon-Vasküler Hastalıklar

T.manus ile kültür arasındaki ilişki, T.manus'un veri dağılımı analiz için uygun olmadığından analiz d    bırakıldı.

Eşlik eden sistemik hastalıkların varlığı hastalık süresi ve yaşa göre değerlendirildi (Tablo-VII).

Eşlik eden sistemik hastalığı olanların hastalık süresi medyanı (96 (300-6) ay) eşlik eden sistemik hastalıkları olmayanların hastalık süresi medyanından (24 (360-2) ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktür ($p=0,013$).

Eşlik eden sistemik hastalıkları olanların ortalama yaşı ($61,45 \pm 10,19$ yıl) eşlik eden sistemik hastalıkları olmayanların ortalama yaşından ($46,39 \pm 14,66$ yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır ($p<0,001$).

Tablo- VII: Eşlik eden sistemik hastalıkların hastalık süresi ve yaşa göre değerlendirilmesi

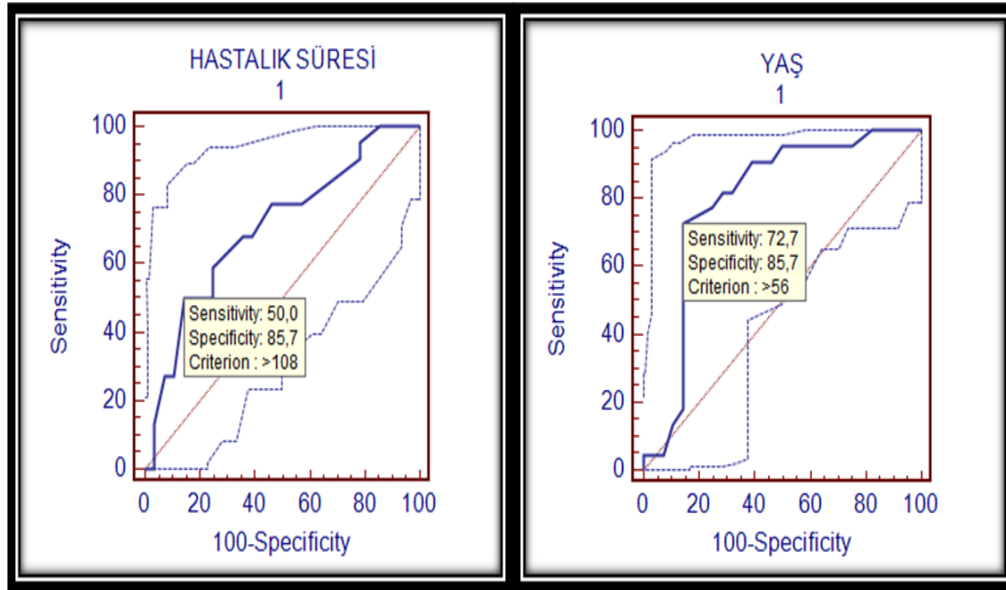
		Hastalık Süresi (Ay)	Yaş (Yıl)
		Median Minimum)	Range(Maximum- Ortalama $\pm$ SS
Eşlik Eden	YOK	24 (360-2)	46,39 $\pm$ 14,66
	VAR	96 (300-6)	61,45 $\pm$ 10,19
Sistemik Hastalıklar			
p		0,013	0,001

İndependent Samples Test - Mann Whitney U Test - SS: Standart Sapma

Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar: Diyabet-Astım-Tansiyon-Vasküler Hastalıklar

Eşlik eden sistemik hastalıkların hastalık süresi ve yaşa göre birer kestirim değeri hesaplandı (Şekil-4).

Eşlik eden sistemik hastalıkların olduğu duruma göre belirlenen kestirim değerleri hastalık süresi için >108 ay, sensitivitesi 50% , spesivitesi 85,7% eğri altında kalan alan $0,705 \pm 0,0757$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$). Yaş için >56 yıl, sensitivitesi 72,7% , spesivitesi 85,7% eğri altında kalan alan $0,797 \pm 0,0659$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).



Şekil -4: Eşlik eden sistemik hastalıkların hastalık süresi ve yaşa göre kestirim değerleri

(Roc curve test)

Kültür tanı testi hastalık süresi ve yaşa göre değerlendirildi (Tablo-VIII).

Belirlenen kestirim değerlerine göre hastalık süresi ile kültür arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($P=0,048$). Kültür testi negatif olanların 15 (%57,7)'inde hastalık süresi ≤ 108 ay, 11 (%42,3)'inde >108 ay dır. Kültür testi pozitif olanların 20 (%83,3)'sinde ≤ 108 ay , 4 (%16,7)'ünde >108 ay dır. Kültür tanı testi, hastalık süresi ≤ 108 ay olan olgular da daha çok pozitif olarak değerlendirirken hastalık süresi >108 ay olan olguları negatif olarak değerlendirmiştir.

Belirlenen kestirim değerlerine göre hastalık süresi ile kültür arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,038$).

Kültür testi negatif olanların 12 (%46,2)'sinde yaşı ≤ 56 yıl, 14 (%53,8)'ünde yaşı >56 yıl'dır. Kültür testi pozitif olanların 18 (%75)'inde yaşı ≤ 56 yıl, 6 (%25)'sında yaşı >56 yıl dır. Kültür tanı testi, yaşı ≤ 56 yıl olan olguları daha çok pozitif olarak değerlendirirken yaşı >56 yıl olan olguları negatif olarak değerlendirmiştir.

Tablo- VIII: Kültür tanı testinin hastalık süresi ve ya a göre değerlendirilmesi

		KÜLTÜR		P
		NEGAT�F	POZ�T�F	
		n (satıra göre %) (sütuna göre %)	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	
Hastalık Süresi (Ay)	≤108	15 (%42,9) (%57,7)	20 (%57,1) (%83,3)	0,048
	>108	11 (%73,3) (%42,3)	4 (%26,7) (%16,7)	
Ya� (Yıl)	≤56	12 (%40) (%46,2)	18 (%60) (%75)	0,038
	>56	14 (%70) (%53,8)	6 (%30) (%25)	

Pearson Chi Square Test - Fisher Exact Test - SS: Standart Sapma

Standart KOH mikroskopik inceleme tanı testini etkileyen faktörler incelendi (Tablo-IX).

Standart KOH testi ile topikal tedavi, sistemik tedavi, cinsiyet, eşlik eden hastalıklardan T. pedis, onikomikoz lokalizasyonu, eşlik eden sistemik hastalıklar, hastalık süresi ve ya  faktörlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki/fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo- IX: Standart KOH tanı testini etkileyen faktörler

		STANDART KOH		p
		NEGATİF	POZİTİF	
		n (satıra göre %) (sütuna göre %)	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	
Topikal	Alanlar	13 (%30,2) (%81,3)	30 (%69,8) (%88,2)	0,507
Tedavi	Almayanlar	3 (%42,9) (%18,7)	4 (%57,1) (%11,8)	
Sistemik	Alanlar	12 (%27,3) (%75)	32 (%72,7) (%94,1)	0,052
Tedavi	Almayanlar	4 (%66,7) (%25)	2 (%33,3) (%5,9)	
Cinsiyet	Kadın	4 (%28,6) (%25)	10 (%71,4) (%29,4)	0,746
	Erkek	12 (%33,3) (%75)	24 (%66,7) (%70,6)	
T.pedis	Yok	13 (%35,1) (%81,2)	24 (%64,9) (%70,6)	0,423
	Var	3 (%23,1) (%18,8)	10 (%76,9) (%29,4)	
Eşlik Eden	Yok	10 (%35,7) (%62,5)	18 (%64,3) (%52,9)	0,525
Sistemik Hastalıklar	Var	6 (%27,3) (%37,5)	16 (%72,7) (%47,1)	
Onikomikoz	Ayak	16 (%35,6) (%100)	29 (%64,4) (%85,3)	0,163
Lokalizasyonu	El	0 (%0) (%0)	5 (%100) (%14,7)	
Median				
Hastalık Süresi (Ay)	Range (Maximum-Minimum)	90 (240-7)	36 (360-2)	0,138
Yaş (Yıl)	Ortalama±SS	53,88±14,29	52,62±15,28	0,783

Pearson Chi Square Test - Fisher Exact Test - SS: Standart Sapma

Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar: Diyabet-Astım-Tansiyon-Vasküler Hastalıklar

T.manus ile 24 saatlik native arasındaki ilişki, T.manus'un veri dağılımı analiz için uygun olmadığından analiz dışı bırakıldı.

24 saatlik KOH mikroskopik inceleme tanı testini etkileyen faktörler incelendi (Tablo-X).

24 saatlik KOH mikroskopik inceleme ile topikal tedavi, sistemik tedavi, cinsiyet, eşlik eden hastalıklardan T. pedis, onikomikoz lokalizasyonu, eşlik eden sistemik hastalıklar, hastalık süresi ve yaş faktörlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki/fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo- X: 24 saat KOH tanı testini etkileyen faktörler

		24 SAATLİK NATİVE		p
		NEGATİF	POZİTİF	
		n (satıra göre %) (sütuna göre %)	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	
Topikal Tedavi	Alanlar	8 (%18,6) (%80)	35 (%81,4) (%87,5)	0,541
	Almayanlar	2 (%28,6) (%20)	5 (%71,4) (%2,5)	
Sistemik Tedavi	Alanlar	9 (%20,5) (%90)	35 (%79,5) (%87,5)	0,828
	Almayanlar	1 (%16,7) (%10)	5 (%83,3) (%12,5)	
Cinsiyet	Kadın	4 (%28,6) (%40)	10 (%71,4) (%25)	0,345
	Erkek	6 (%16,7) (%60)	30 (%83,3) (%75)	
T.pedis	Yok	9 (%24,3) (%90)	28 (%75,7) (%70)	0,197
	Var	1 (%7,7) (%10)	12 (%92,3) (%30)	
Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar	Yok	5 (%17,9) (%50)	23 (%82,1) (%57,5)	0,669
	Var	5 (%22,7) (%50)	17 (%77,3) (%42,5)	
Onikomikoz Lokalizasyonu	Ayak	10 (%22,2) (%100)	35 (%77,8) (%87,5)	0,593
	El	0 (%0) (%0)	5 (%100) (%12,5)	
Median				
Hastalık Süresi (Ay)	Range			0,661
	(Maximum-Minimum)	72 (240-7)	42 (360-2)	
Yaş (Yıl)	Ortalama±SS	53,3±16,18	52,95±14,7	0,948

Pearson Chi Square Test - Fisher Exact Test - SS: Standart Sapma

Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar: Diyabet-Astım-Tansiyon-Vasküler Hastalıklar

T. manus ile 24 saatlik native arasındaki ilişki, T. manus'un veri dağılımı analiz için uygun olmadığından analiz dışı bırakıldı.

Histopatolojik tanı testlerinden PAS 'ı etkileyen faktörler incelendi (Tablo XI).

PAS ile topikal tedavi, sistemik tedavi, cinsiyet, eşlik eden hastalıklardan T. pedis, onikomikoz lokalizasyonu, eşlik eden sistemik hastalıklar ve hastalık süresi faktörlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki/fark saptanmadı ($p>0,05$).

PAS testi sonucu negatif olan olguların yaş ortalaması ($45,81 \pm 12,7$ yıl) ile test sonucu pozitif çıkan olguların yaş ortalaması ($56,41 \pm 14,71$ yıl)'ndan istatistiksel olarak anlamlı derecede küçüktür ($p=0,017$). Test ileri yaştaki olguları pozitif çıkarmaktadır.

Tablo- XI: Histopatolojik tanı testlerinden PAS'ı etkileyen faktörler

		PAS		P
		NEGATİF	POZİTİF	
		n (satıra göre %) (sütuna göre %)	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	
Topikal	Alanlar	13 (%30,2) (%81,2)	30 (%69,8) (%88,2)	0,507
Tedavi	Almayanlar	3 (%42,9) (%18,8)	4 (%57,1) (%11,8)	
Sistemik	Alanlar	13 (%29,5) (%81,2)	31 (%70,5) (%91,2)	0,314
Tedavi	Almayanlar	3 (%50) (%18,8)	3 (%50) (%8,8)	
Cinsiyet	Kadın	6 (%42,9) (%37,5)	8 (%57,1) (%23,5)	0,305
	Erkek	10 (%27,8) (%62,5)	26 (%72,2) (%76,5)	
T.pedis	Yok	11 (%29,7) (%68,7)	26 (%70,3) (%76,5)	0,562
	Var	5 (%38,5) (%31,3)	8 (%61,5) (%23,5)	
Eşlik Eden	Yok	12 (%42,9) (%75)	16 (%57,1) (%47,1)	0,063
Sistemik Hastalıklar	Var	4 (%18,2) (%25)	18 (%81,8) (%52,9)	
Onikomikoz	Ayak	14 (%31,1) (%87,5)	31 (%68,9) (%91,2)	0,650
Lokalizasyonu	El	2 (%40) (%12,5)	3 (%60) (%8,8)	
Median				
Hastalık Süresi (Ay)	Range (Maximum-Minimum)	60 (300-2)	42 (360-3)	0,992
Yaş (Yıl)	Ortalama $\pm$ SS	45,81 $\pm$ 12,7	56,41 $\pm$ 14,71	0,017

Pearson Chi Square Test - Fisher Exact Test - SS: Standart Sapma
Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar: Diyabet-Astım-Tansiyon-Vasküler Hastalıklar
T. manus ile PAS arasındaki ilişki, T. manus'un veri dağılımı analiz için uygun olmadığından analiz dışı bırakıldı.

Histopatolojik tanı testlerinden GMS'yi etkileyen faktörler incelendi (Tablo-XII).

GMS ile topikal tedavi, sistemik tedavi, cinsiyet, eşlik eden hastalıklardan T.pedis, onikomikoz lokalizasyonu, eşlik eden sistemik hastalıklar ve hastalık

süresi faktörlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki/fark saptanmadı ($p>0,05$).

GMS testi sonucu negatif olan olguların yaş ortalaması ($45,81\pm12,7$ yıl) ile test sonucu pozitif çıkan olguların yaş ortalaması ($55,94\pm14,73$ yıl)'ndan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür ($p=0,023$). Test ileri yaştaki olguları pozitif çıkarmaktadır. PAS tanı testi ile benzer sonuçlar göstermektedir.

Tablo- XII: Histopatolojik tanı testlerinden GMS'yi etkileyen faktörler

		GMS		P
		NEGATİF	POZİTİF	
		n (satıra göre %) (sütuna göre %)	n (satıra göre %) (sütuna göre %)	
Topikal Tedavi	Alanlar	13 (%31,7) (%81,2)	28 (%68,3) (%87,5)	0,563
	Almayanlar	3 (%42,9) (%18,8)	4 (%57,1) (%12,5)	
Sistemik Tedavi	Alanlar	13 (%31) (%81,2)	29 (%69) (%90,6)	0,355
	Almayanlar	3 (%50) (%18,8)	3 (%50) (%9,4)	
Cinsiyet	Kadın	6 (%42,9) (%37,5)	8 (%57,1) (%25)	0,369
	Erkek	10 (%29,4) (%62,5)	24 (%70,6) (%75)	
T. pedis	Yok	11 (%31,4) (%68,7)	24 (%68,6) (%75)	0,646
	Var	5 (%38,5) (%31,3)	8 (%61,5) (%25)	
Eşlik Eden Sistemik Hastalılar	Yok	12 (%44,4) (%75)	15 (%55,6) (%46,9)	0,064
	Var	4 (%19) (%25)	17 (%81) (%53,1)	
Onikomikoz	Ayak	14 (%32,6) (%87,5)	29 (%67,4) (%90,6)	1
Lokalizasyonu	El	2 (%40) (%12,5)	3 (%60) (%9,4)	
Median				
Hastalık Süresi (Ay)	Range	60 (300-2)	42 (360-3)	0,930
	(Maximum-Minimum)			
Yaş (Yıl)	Ortalama $\pm$ SS	45,81 $\pm$ 12,7	55,94 $\pm$ 14,73	0,023

Pearson Chi Square Test - Fisher Exact Test - Ss: Standart Sapma
Eşlik Eden Sistemik Hastalılar: Diyabet-Astım-Tansiyon-Vasküler Hastalıklar
T. manus ile GMS arasındaki ilişki, T. manus'un veri dağılımı analiz için uygun olmadığından analiz dışı bırakıldı.

V. TARTIŞMA

Onikomikoz sık rastlanan mantar hastalıklarından birisidir. Tüm tırnak hastalıklarının %50'ye yakını, yüzeysel mantar hastalıklarının ise %30'unu oluşturur. Onikomikoz sıklığı %2 -30 arasında bildirilmektedir (86).

Sıklıkla kozmetik bir problem olarak değerlendirilen onikomikoz, bir yandan hastaların kendilerine olan güvenini azaltarak yaşam kalitesini bozarken, öte yandan çeşitli patojenlerin girişi için tehlikeli bir rezervuar görevi görerek özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir (87).

Yapılan çalışmalarda onikomikozun cinsler arasındaki dağılımı konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bazı çalışmalarda kadınlarda, bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha sık saptanmıştır (88). Bizim çalışmamızda da cinsler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat ayak onikomikozu erkeklerde daha sık saptanmış olup (%73,3) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. El onikomikozu açısından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların 45'inde (%90) ayak onikomikozu, 5'inde (%10) el onikomikozu saptanmış olup bu oran yapılan birçok çalışmada da benzer sonuçlar vermiştir (2-3). Kurtoğlu ve arkadaşlarının 2011 de ülkemizde yaptığı çalışmada da ayak onikomikozu el onikomikozundan fazla saptanmıştır (5).

Tanı yöntemlerinin tanı koyma oranları 50 olgu için sırasıyla değerlendirildiğinde; kültür 50 olgudan 24'üne, standart native 34 'üne, 24 saatlik native 40'ına, histopatolojik incelemelerden PAS 34'üne doğru tanı koyabilmiştir.

Yapılan çalışmalarda standart mikroskopik incelemelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ellis ve arkadaşları %10-40 (90), Gupta ve arkadaşları %63,3 (91), Gianni ve arkadaşları %59,3(86), Machler ve arkadaşları %75 (92), Borkowski ve arkadaşları %44 (93) oranında direk mikroskopi pozitifliği saptamışlardır. Kurtoğlu ve arkadaşları %50 (5), Ceren ve arkadaşları %85 oranında direk

mikroskopi pozitifliği saptamışlardır (4). Bizim çalışmamızda ise %68 olarak 34 vakada pozitif saptanmıştır. 16 hastada da negatif saptanmıştır.

Yanlış negatif mikroskopinin en sık nedeni, hiç fungal hif içermeyen enfekte tırnak kesiminin incelemeye alınmasıdır. Bunun yanı sıra önceden kullanılan topikal veya sistemik antifungal tedavi, tırnak materyalinin kalitesi ve miktarı, klinisyenin becerisi ve kullanılan KOH solüsyonunun kalitesi veya bozuk olması da etkilemektedir.

Standart KOH inceleme dışında pratikte fazla kullanılmayan, çok eskiden beri bilinen diğer bir yöntem olan tırnak kalınlığınca kesilen parçanın KOH solüsyonu içinde 24 saat bekletildikten sonra incelenmesine dayanmaktadır. Çalışmalarda bu yöntemle yapılan çok az klinik araştırma mevcuttur. Grover ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klinik olarak şüphelenilen 120 hastada nativ preparat, kültür ve histopatolojik sonuçlar karşılaştırılmıştır. Direk mikroskopik inceleme için örnekler bir gece %10 KOH çözeltisinde bekletilip incelenmiş olup %82,5 gibi yüksek bir oranda mantar elemanları tespit edilmiştir (38). Bizim çalışmamızda da bu oran %80 gibi yüksek bir oran tespit edilmiş olup Grover ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer sonuç elde edilmiştir.

Aynı şekilde Kurtoğlu ve arkadaşlarının 54 hastada yaptıkları bir çalışmada Standart KOH incelemenin olumlu olduğu tüm olgularda 24 saatlik KOH inceleme de olumluydu. Standart KOH incelemenin olumsuz olduğu 27 olgunun 10'unda (%37) 24 saatlik KOH incelemede direk mikroskobide fungal elemanlar görüldü (5). Bizim çalışmamızda da bu oran %80 gibi yüksek bir oran tespit edilmiş olup Grover ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer sonuç elde edilmiştir.

Kültür sonuçları bizim çalışmamızda %48 saptanmış olup yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Kurtoğlu ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada %25,9 (5) Ceren ve arkadaşları %20 (4) saptanmıştır. Bazı çalışmalarda çok yüksek izolasyon oranları saptanmıştır. Mehregan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %80 (60), Gianni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %80 (86), Suarez ve arkadaşlarının 18 hastada yaptığı bir çalışmada %94'e varan bir kültür pozitiflik oranı saptanmıştır (94).

Kültürde üreme olmaması tanıyı ekarte ettirmemekte olup, bu negatifliğin bazı nedenleri mevcuttur. Bunlar; 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 ve sistemik veya topikal antifungal alıyor olması ya da hastanın onikomikozla karışabilen psoriasis, liken planus, travma gibi başka bir tırnak hastalığının olması gibi nedenler sayılabilir.

Ayrıca çalışmamızda onikomikoz süresi 108 aydan kısa olan hastalarda, eşlik eden sistemik hastalığı olmayan hastalarda ve 56 yaşından küçük olan vakalarda kültür sonuçlarında daha fazla pozitiflik saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Dolayısıyla onikomikoz süresi 108 aydan kısa olan hastalarda, 56 yaşından küçük olan vakalarda eşlik eden kronik hastalığı olmayan hastalarda onikomikoz tanısında kültür tanı testini önermekteyiz.

Histopatolojik incelemenin PAS boyası ile yapıldığı çalışmalarda yüksek pozitiflik oranları tespit edilmiş olup bizim çalışmamızda %68 gibi bir oran tespit edilmiştir. GMS ile yaptığımız boyamada da %67 saptanmış olup 2 hasta çalışma dışı bırakıldığından %1 daha düşük saptanmıştır. Kermanshahi ve Rhatigan'ın PAS ve GMS'yi onikomikozda tanı koymak için karşılaştırdığı bir çalışmada GMS'yi daha üstün saptamıştır (8).

Ceren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %80 oranında pozitiflik saptanmış genel olarak yakın değerler tespit edilmiştir (4). Aydingöz ve arkadaşlarının yaptığı 50 olguluk çalışmada PAS boyası ile histopatolojik inceleme %90 duyarlılık oranıyla değerli bulunmuş; ancak yine de KOH ile direk mikroskopik incelemeye üstünlük sağlayamadığı belirtilmiştir (95).

Ayrıca çalışmamızda PAS ve GMS testi sonucu negatif olan olguların yaş ortalaması ile test sonucu pozitif çıkan olguların yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Testler ileri yaştaki olguları daha fazla pozitif çıkarmaktadır. Bu nedenle ileri yaştaki onikomikoz şüpheli olgularda PAS ve GMS tanı testlerini önermekteyiz.

Reisberger ve arkadaşlarının 350 hastanın 387 tırnağında yaptıkları bir çalışmada KOH, kültür ve histopatolojik tanı yöntemleri karşılaştırılmıştır. PAS %41, KOH %35,6, kültür ise %22,6 oranında sensitif tespit edilmiştir (49). Bizim çalışmamızda ise %68 saptanmıştır. Genelde çalışmalarda histopatolojik tanı testi daha sensitif çıkmasına rağmen bizim çalışmamızda 24 saatlik KOH daha sensitif saptanmıştır.

Tablo XIII'te değişik zamanlarda ve yerlerde yapılan çalışmalar ve tanı testlerinin yüzdeleri toplu olarak verilmiştir.

Tablo- XIII: Onikomikozda tanı yöntemlerine yönelik çalışmaların karşılaştırılması

Klinik çalışma	Pozitif test sonuçları(p/n)	Sensitivite %	Çalışma yöntemi
Suarez ve ark.	18/18	100	Bx
	17/18	94	Kültür
Mehregan ve ark.	15/15	100	Kültür
	12/15	80	Bx
Machler ve ark.	4/4	100	Bx
	4/4	100	Kültür
Lawry ve ark.	40/47	85	Bx
	27/47	57	KOH-PAS
	25/47	53	KOH-floresan boya
	25/47	53	KOH-chlorazol boya
	15/47	32	Mycosel kültür
	11/47	23	Littman oxgall kültür
Borkowski ve ark.	36/36	100	Bx
	16/36	44	KOH
	12/36	33	Kültür
Gianni ve ark.	102/112	91	KOH
	90/112	80	Kültür
	94/112	84	Bx
Weinberg ve ark.	78/93	84	Bx
	69/93	74	KOH
	76/93	82	Calcofluor White
	50/93	54	Kültür
Grover ve ark.	99/100	82,5	24 saat KOH
	47/120	39,1	Kültür
	14/15	93,3	Bx
Bizim çalışmamız	40/50	80	24 saat KOH
	24/50	48	Kültür
	34/50	68	Standart KOH
	34/50	68	PAS
	32/48	66,7	GMS

Çalışmaya alınan olguların 28 (56%)’inde eşlik eden sistemik hastalıklar görülmezken, 22 (44%)’sinde sistemik hastalıklar görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda eşlik eden sistemik hastalığı olanların hastalık süresi medyanı (96 (300-6) ay) eşlik eden sistemik hastalıkları olmayanların hastalık süresi medyanından (24 (360-2) ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük saptanmıştır. Eşlik eden sistemik hastalıkları olanların ortalama yaşı (61,45±10,19 yıl) eşlik eden sistemik hastalıkları olmayanların ortalama yaşından (46,39±14,66 yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktür. Bu bulgular sonucunda ileri yaşlarda ve onikomikoz süresi

uzun olan hastalarda sistemik hastalık mevcudiyeti açısından araştırılmasını önermekteyiz.

Tanı testlerinin maliyet etkinlik açısından karşılaştıran çok az çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda maliyet etkinlik açısından en faydalı test 24 saatlik KOH iken Lilly ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada standart KOH maliyet etkinlik açısından en faydalı test saptanırken, histopatolojik test ise en az maliyet etkin test saptanmıştır (10).

Uzun süreli antimikotik kullanımını gerektirmesi nedeniyle onikomikoz tedavisi maliyeti yüksek hastalıklardan biridir. Ülkemizde onikomikoz tedavisinde sık kullanılan sistemik antifungal ilaçlar uzman hekimler yanında aile hekimleri ve pratisyen hekimler tarafından da yazılabilmektedir. Onikomikoz tanısı konmadan verilecek sistemik antifungal tedavinin ülke ekonomisine getireceği maliyeti azaltmak amacıyla ucuz ve etkin tanı yöntemleriyle tanısı kesin olarak konduktan sonra verilecek tedaviyle bu maliyetlerin azalacağı ve ülke ekonomisine katkıda bulunulacağı kanaatindeyiz.

VI. SONUÇ

Bu çalışmada en az bir tanı yöntemi pozitif çıkan 50 hastadan alınan tırnak örnekleri standart nativ, 24 saatlik nativ, kültür ve histopatolojik yöntemler kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Tanı yöntemleri tanı koyma oranları 50 olgu için sırasıyla değerlendirildiğinde; kültür 50 olgudan 24 (%48)'üne, standart native 34 (%68)'ine, 24 saatlik native 40 (%80)'ine, histopatolojik incelemelerden PAS 34 (%68)'üne doğru tanı koyabilmişlerdir.

Mikroskopinin negatif olduğu vakalarda çalışma sonucumuza göre 24 saatlik KOH ve histopatolojik inceleme yapılması onikomikoz tanısını koymada başarılı saptanmıştır.

Bazı testlerin daha az başarılı saptanması o testlerin kullanılmaması gerektiği anlamına gelmemelidir. Kullanılan 4 yöntem de birbirini tamamlamaktadır.

Tanılar maliyet etkinlik açısından karşılaştırıldığında 24 saatlik KOH en ucuz ve etkin olan, histopatolojik tanı ise en pahalısı olarak saptanmıştır.

Kültür tanı testi, eşlik eden hastalığı olan olgularda daha çok negatif olarak sonuç verirken, eşlik eden hastalığı olmayan olgularda pozitif olarak değerlendirmiştir.

Kültür tanı testi, hastalık süresi ≤ 108 ay olan olguları daha çok pozitif olarak değerlendirirken hastalık süresi > 108 ay olan olguları negatif olarak değerlendirmiştir. Kültür tanı testi, yaşı ≤ 56 yıl olan olguları daha çok pozitif olarak değerlendirirken yaşı > 56 yıl olan olguları negatif olarak değerlendirmiştir.

Eşlik eden sistemik hastalığı olanlarda hastalık süresi, eşlik eden sistemik hastalıkları olmayanların hastalık süresine göre daha uzun bulunmuştur.

Eşlik eden sistemik hastalığı olanların ortalama yaşı, eşlik eden sistemik hastalıkları olmayanların ortalama yaşından daha büyüktür.

PAS ve GMS testi sonucu negatif olan olguların yaş ortalaması ise test sonucu pozitif çıkan olguların yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktür. Her iki test ileri yaştaki olgularda daha sık pozitif çıkmaktadır.

Onikomikozla ilgili farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ülkemizde yapılan bu çalışmada da benzer ve farklı sonuçlar saptanmıştır. Bazı çalışmalarda kadınlarda bazılarında erkeklerde daha fazla onikomikoz saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda eşit saptanmıştır.

Ayrıca mevcut çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da ayak onikomikozu el onikomikozundan fazla saptanmıştır. Ayak onikomikozunun erkeklerde fazla saptanıp, el onikomikozunun erkek ve kadınlar arasında eşit görülmesi çalışmanın farklı sonuçlarından biridir.

VII. ÖZET

Onikomikoz en sık görülen tırnak hastalıklarından biridir. Tüm tırnak bozukluklarının %50'ye yakını oluşturur.

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

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

Bu çalışmada kliniğimize tırnakta onikomikoz düşündüren klinik bulgularla başvuran hastalarda tanı testlerinin tanı koyma etkinlik oranları, maliyet etkinlik oranları, onikomikozu etkileyen faktörler ve dünyanın çeşitli yerlerinde bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Tanı yöntemleri tanı koyma oranları 50 olgu için sırasıyla değerlendirildiğinde; kültür 50 olgudan 24 (48%)'üne, standart native 34 (68%)'üne, 24 saatlik native 40 (80%)'ına, histopatolojik incelemelerden PAS 34 (68%)'üne doğru tanı koyabilmiştir. Bu sonuçlarda farklı yerlerde yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir.

Maliyet-etkinlik ilişkisine göre incelendiğinde de en ucuz ve en başarılı test 24 saatlik native iken en pahalısı histopatolojik incelemeler (PAS-GMS)'dir.

Onikomikoz dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Tanıyı doğru ve zamanında koymak ve etkin bir tedavi vermek hastaların hayat kalitesini önemli derecede artırmaktadır.

VIII. SUMMARY

COMPARISON OF DIAGNOSTIC METHODS IN ONYCHOMYCOSIS AND ANALYSIS OF COST EFFECTIVENESS

Onychomycosis is one of the most frequent nail diseases. It constitutes approximately 50% of all nail disorders.

Onychomycosis generally progress more easily in the presence of one or more of the factors such as elderliness, tinea pedis infection, immunodeficiency, genetic tendency, peripheral neuropathy, peripheral circulatory disorder, foot deformity, diabetes, smoking, narrow shoes and recurring trauma.

Onychomycosis is generall asymptomatic. However, cosmetic disorders in the nail can lead to some problems in social and professional life. Moreover, when normal structure of nails deteriorate, it may cause pain, ingrown nails and secondary bacterial infection and may restrict functions of hands and feet. Onychomycosis is a significant disease group as it has a chronic course, resistant to the treatment without spontaneous improvement.

In this study, we aimed to compare diagnostic sensitivity rates and cost effectiveness of diagnostic tests in patients admitted with clinical findings that suggest onychomycosis in nails, as well as to evaluate factors affecting onychomycosis and compare our findings with literature findings all around the world.

Diagnostic sensitivity rates of the diagnostic tests in 50 cases are as followed; culture made the correct diagnosis for 24 (48%) of 50 cases; standard KOH examination made the correct diagnosis for 34 (68%); 24-hour KOH examination made the correct diagnosis for 40 (80%) and histopathological examinations made the correct diagnosis for PAS 34 (68%). These results are similar to studies conducted in different areas.

Considering cost-effectiveness correlation, it is seen that the most cost-efficient test as well as the most successful test is 24-hour KOH examination whereas the most expensive test is histopathological examinations (PAS-GMS).

Onychomycosis is a widespread disease in our country and in the world. Making the correct diagnosis in time and efficient treatment increases the quality of life of the patients significantly.

IX. KAYNAKLAR

- 1-Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, et al. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2005;19 (Suppl 1):8-12.
- 2-Mugge C, Hausteil UF, Nenoff P. Causative agents of onychomycosis-a retrospective study. J Dtsch Dermatol Ges 2006;43:218-228.
- 3-Romano C, Gianni C, Difonzo EM. Retrospective study of onychomycosis in Italy:1985-2000. Mycoses. 2005;48:42-44.
- 4-Ceren E, Ekmekci TR, Sakız D, Köşlü A, Bayraktar B. Onikomikoz Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması. Turkderm 2008;42:91-93.
- 5-Kurtoğlu F, Yıldız L, Şentürk N, Aydın F, Özden MG, Cantürk T, Turanlı AY. Onikomikozda Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması: Kontrollü Prospektif Çalışma. Turk J Dermatol 2011;5:48-52
- 6-Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnağın mantar enfeksiyonları. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N. Tırnak hastalıkları. İstanbul, 1993;33-55.
- 7-Wilsmann-Theis D, Sareika F, Bieber T, Schmid-Wendtnier MH, Wenzel J. New reasons for histopathologic nail-clipping examination in the diagnosis of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:235-237.
- 8-Kermanshahi TR, Rhatigan R. Comparison between PAS and GMS stains for the diagnosis of onychomycosis. J Cutan Pathol 2010;37:1041–1044.
- 9-Shenoy MM, Teerthanath S, Karnaker VK, Girisha BS, Krishna Prasad MS, Pinto J. Comparison of potassium hydroxide mount and mycological culture with histopathologic examination using periodic acid-Schiff staining of the nail clippings in the diagnosis of onychomycosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74:226-229.
- 10-Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP, Khalil ZM, Nelson DB, Warshaw EM. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: a repeated-measure,

single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. *J Am Acad Dermatol* 2006;55: 620-6.

11-Bennet JC, Plum F,: Cecil Text Book Of Medicine, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 20. Baskı, 1996;22-14.

12-Murray SC, Dawber rpr. Onychomycosis of toenails: Orthopaedic and podiatric considerations. *Australas J Dermatol* 2002;45:105-112.

13-Yu H.j,Kwon M,Kim S,is slow nail growth a risk faktör for onychomycosis? *Clinical and Experimental Dermatology* 2004;29:415-418.

14-Dawber RPR, Baran R,Berkerde D. İn: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of Dermatology. 6th ed. Blackwell Science,1998:2815-2868.

15-Paus R, Peker S. Biology of the nail: Biology of hair and nails. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. *Dermatology*, 2003;1023-1032.

16-Baden HW, Kyedar JC. Biology of nails. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in general medicine*. New York, McGraw-Hill,1993;294-297.

17- Hay RJ, The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. *Br J Dermatol* 2001;138-145..

18- Richardson MD, Johnson EM. Fungal enfeksiyonlar. Blackwell Science, Oxford 2000;1-13.

19-Gupta AK. Ryder JE, Summerbell RC. The diagnosis of nondermatophyte mold onychomycosis. *İnt J Dermatol* 2003;42:272-273.

20- Macura AB, Pawlik B. Susceptibility to fungal infections of nails in patients with primary antibody deficiency. *Comp Imm Microb & Inf Diseases*. 2003;26:223-232.

21-Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psöriatics compared with non-psöriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:786-789.

- 22-Yıldıran ST. Dermatomikozlarda korunma ve kontrol. Ed. Özbal Y, Koç AN. Dermatomikoz etkenleri ve dermatomikozlar. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Simpozyumu: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2004;48:74-79, Kayseri.
- 23-Cohen PR, Scher RK. Tropical and surgical treatment of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1994;31:74-77.
- 24-İlkit M. Simpozyum: Yüzeyel mantar hastalıkları: Etkenler ve mikolojik özellikleri. Ed. Yeğenoğlu Y, Erturan Z. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2004; 48: 71-78, Bodrum.
- 25-Gülekon A. Simpozyum: Yüzeyel mantar enfeksiyonları. Dermatofit enfeksiyonlarında klinik özellikler. Ed. Kuştımur S, Kalkancı A. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2001; 39:79-89, Ankara.
- 26-Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. Br J Dermatol 1998;139:567-571.
- 27-Boisseau Garsaud AM, Desbois N, Guillermin ML, et al. Onychomycosis due to *Exophiala Jeanselmei*. Dermatology 2002;204:150-152.
- 28-Elmer BK, Elston DM, Libow LF. *Trichosporon beigeli* infection presenting as white piedra and onychomycosis in the same patient. Cutis 2002;70:209-211.
- 29-Martin AG, Kobayashi GS: Fungal diseases. With cutaneous involvement, "Dermatology in General Medicine, editör. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, McGraw-Hill, New York, 4.baskı, 1993:2421.
- 30-Kuştımur S. Dermatofitlerin patogenezi ve virülans faktörleri. Özbal Y, Koç AN.(Ed). 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Simpozyumu: Dermatomikoz etkenleri ve dermatomikozlar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2004;48:9-14, Kayseri.
- 31-Pişkin S. Dermatofit Enfeksiyonlarında Savunma Mekanizmaları ve Allerjik Reaksiyonlar. Türkiye Klinikleri J Int med Sci 2005;1: 12-15.

- 32-Weitzman I, Summerball RC, The dermatophytes. Clin Microbiol Rev 1995;8: 240-259.
- 33-Tümbay E. Candida türleri In: Ustaçelebi Ş. Ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. Baskı. Güneş Kitabevi,1999. 1081-6.
- 34-Gianni C, Romano C. Clinical and Histological Aspects of Toenail Onychomycosis Caused by Aspergillus spp. 34 cases treated with weekly intermittent terbinafine. Dermatology 2004;209: 104-110.
- 35-Campbell AW, Anyanwu EC, Morad M. Evaluation of the drug treatment and persistence of onychomycosis. Scientific World Journal 2004;4:760-77.
- 36- Gupta AK, Skinner AR. Onychomycosis in children: A brief overview with treatment strategies. Pediatr Dermatol 2004;21:74-79.
- 37-Gupta AK, Ryder JE, Baran R, Summerbell RC. Nondermatophyte onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:257-268.
- 38-Grover C, Reedy BSN, Chaturvedi KU. Onychomycosis and the diagnostic significance of nail biopsy. J Dermatol 2003;30:116-122.
- 39-Mahoney MJ, Bennet J, Olsen B. The diagnosis of onychomycosis. Dermatol Clin. 2003;21: 463-467.
- 40-Seebacher C, Brasch J, Abeck D, et al. Onychomycosis. Mycoses. 2007;50:321-327.
- 41-Rajpar SF, Abdullah A. Management of onychomycosis and awareness of guidelines among dermatologist. Br J Dermatol. 2006;154:1074-1080.
- 42-Wilsman-Theis D, Sareika F, Bieber T, et al. New reasons for histopathological nail-clipping examination in the diagnosis of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Ven. 2010;5:1-3.
- 43-Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, Martin S, et al. Methods for diagnosing onychomycosis: A comparative study and review of the literature. Arch Dermatol 2000;136:1112-1116.

- 44-Fletcher CL, Hay JR, Smeeton NC. Onychomycosis: the development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing historical and clinical features. *Br J Dermatol* 2004;150:701-705.
- 45-Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York, 2000;313-318.
- 46-Daniel CR, Elewski EB. The diagnosis of nail fungus infection revisited. *Arch Dermatol*. 2000;136:1162-1164.
- 47-Berg D, Erickson P. Fungal skin enfections in children new developments and treatments. *Postgraduate Medicine* 2001;110:83-85.
- 48-Giannici C, Morelli V, Cerri A, Greco C, et al. Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis. *Dermatology*. 2001;202:283-288.
- 49-Reisberger EM, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic-acid-schiff-stained nail clippings. *Br J Dermatol*. 2003;148:749-754.
- 50-Toraman ZA. Simpozyum:Doğrudan tanı yöntemleri ve önemi. Ed. Yeğenoğlu Y, Erturan Z. 3.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 2003;166-175.
- 51-Heikkila H. Isolation of fungi from onychomycosis-suspected nails by two methods: clipping and drilling. *Mycoses* 1996;39:479-482.
- 52-Sanic A. Dermatofitler. Ed. Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, 1999; 1031-1043.
- 53-Jennings MB, Rinaldi MG. Confirmation of dermatophytes in nail specimens using in-office dermatophyte test medium cultures. *Podiatr Med Assoc* 2003;93:195-202.

- 54-Gupta AK, Cooper EA, MacDonald P, Summerbell RC. Utility of inoculum (Walshe and English Criteria) in clinical diagnosis of onychomycosis nondermatophytic filamentous fungi. *J Clin Microb* 2001;39:2115-2121.
- 55-Padhye AA, Summerbell RC. The dermatophytes. In: Hay R, Merz W, Eds. *Topley and Wilsons Microbiology and Microbial Infections. Mycology*, Vol 5, 10th edn. London: Arnold, 2005: 220-243.
- 56-Harvey CK, Richardson A. Techniques for obtaining specimens for culture to confirm onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2000;90:394-396.
- 57-Arrese JE, Pierard-Franchimont C, Pierard EG. Facing up to the diagnostic uncertainty and management of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1999;38:1-6.
- 58-Eliza Mayer, Ofer Ben Izhak, Reuven Bergman. Histopathological Periodic Acid-Schiff Stains of Nail Clippings as a Second-Line Diagnostic Tool in Onychomycosis. *Am j Dermatopathol* 2012;34:270-3.
- 59-Barak O, Asarch A, Horn T. PAS is optimal for diagnosing onychomycosis. *J Cutan Pathol* 2010;37:1038–1040.
- 60-Mehregan DA, Mehregan DR, Rinker A. Onychomycosis. *Cutis* 1997;59:247-8.
- 61-Koç AN. Simpozyum: Mantar enfeksiyonlarında rutin dışı tanı yöntemleri. Mantarlarda moleküler tanı yöntemleri. Ed. Yeğenoğlu Y, Erturan Z. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2003;46:105-10, Bodrum.
- 62-Hongcharu W, Dwyer P, Gonzalez S, Anderson RR. Confirmation of onychomycosis by in vivo confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:214-6.
- 63-Pierard GE; et al. New laboratory techniques for the diagnosis of onychomycosis. *Clin Courier* 1994;1:2-3.

- 64-Imhof A, Schaer C, Schoedon G, et al. Rapid Detection of pathogenic fungi from clinical specimens using lightcycler real-time fluorescence PCR. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2003;22:558-560.
- 65-Litz CE, Canagnolo RZ. Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis: a large, single-institute study. *Br J Dermatol* 2010;163:511-514.
- 66-Asawanonda P, Taylor CR. Wood's light in dermatology. *Int J Dermatol* 1999;38:801-7.
- 67-de Hoog GS, Guarro J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2.nd Ed. Press: Centraalbureau Voor Schimmelcultures Universitat Rovira; Virgili,2000;954-92.
- 68-El Fari M, Tietz HJ, Presber W, Sterry W, Graser Y. Development of an oligonucleotide probe specific for *Trichophyton rubrum*. *Br J Dermatol* 1999;141:240-5.
- 69-Shin JH, Sung JH, Park SJ, et al. Species identification and strain differentiation of dermatophyte fungi using polymerase chain reaction amplification and restriction enzyme analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2003;48:857-65.
- 70-Helms SE, Brodell RT. Resistant nail fungus. Are you fighting the real invader? *Postgraduate Medicine* 1999;105:217-218.
- 71-Roberts DT, Richardson MD, Dwyer PK, Donegan R: Terbinafine in chronic paronychia and *Candida* onychomycosis. *J Dermatol treat* 1992;3(Suppl.):39-42.
- 72-Özkan Ş, İzler F, Aydoğan T, Polat E. Yerel ve sistemik antimikotikler. *Galones* 1998;18:19-29.
- 73-Haneke E. "Treatment of onychomycoses" *Hautarzt*, 1993;44.
- 74-Evans EGV. The rationale for combination therapy. *Br J Dermatol* 2001;145:9-13.
- 75-Aksakal AB. Simpozyum: Yüzeyel mantar enfeksiyonları. Yüzeyel dermatofit enfeksiyonlarının tedavisi. Ed. Yeğenoğlu Y, Erturan Z. 3.Ulusal Mantar

Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2003;46:91-96, Bodrum.

76-Peksarı Y. Dermatomikozlarda sağaltım ilkeleri. Ed. Özbal Y, Koç AN. Dermatomikoz etkenleri ve dermatomikozlar. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Simpozyumu. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2004;48:66-73. Kayseri.

77-Gupta AK, Ryder JE. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:469-479.

78-Gupta AK, Ryder JE, Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:481-489.

79-Haneke E. Therapie der Nagelmykosen. Hautarzt 1993;44:335-346.

80-Darkes MJ, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: A review of its use in onychomycosis in adults. Am J Clin Dermatol 2003;4:39-65.

81-Bickers DR. Antifungal therapy: Potential interactions with other classes of drugs. J Am Acad Dermatol 1994;31:87-90.

82-Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol 2007;56:939-944.

83-Gupta AK, Ryder JE, How to improve cure rates for the management of onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:499-505.

84-Tosti A, Piraccini BM: Treatment of Onychomycosis. Dermatologic Therapy 1997;3:58-65.

85-Scher RK. Onychomycosis: a significant medical disorder. J Am Acad Dermatol 1996;35:2.

86-Gianni C, Morelli V, Cerri A, Greco C et al. Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis. Dermatology 2001;202:283-288.

- 87-Sehgal VN, Jain S. Onychomycosis: clinical perspective. *Int J Dermatol* 2000; 39: 241- 249.
- 88-Adhikari L, Das Gupta A, Pal R, Singh TS. Clinico- etiologic correlates of onychomycosis in Sikkim. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;522:194- 197.
- 89-Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, et al. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:193- 197.
- 90-Ellis HD. Diagnosis of onychomycosis made simple. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:3-8.
- 91-Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC. Onychomycosis. Classification and diagnosis. *J Eur J Dermatol* 2004;3:51-56.
- 92-Machler BC, Kirsner RS, Elgart GW. Routine histologic examination for the diagnosis of onychomycosis: An evaluation of sensitivity and specificity. *Cutis* 1998;61:217-219.
- 93-Borkowski P, Williams M, Holewinski B, Bakotic B. Onychomycosis: An analysis of 50 cases and comparison of diagnostic techniques. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001;91:351-355.
- 94-Suarez SM, Silvers DN, Scher RK, et al. Histologic evaluation of nail clippings for diagnosing onychomycosis. *Arch Dermatol* 1991;127:1517-1519.
- 95-Aydınöz İE, Akkaya AD, Aker F, Adalet R. Onikomikoz Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması. *Turkderm* 2006;40:20-2.