



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ONİKOMİKOZ TEDAVİSİNDE LAZERİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Şeyda SAKA

KAYSERİ-2016



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

ONİKOMİKOZ TEDAVİSİNDE LAZERİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Şeyda SAKA

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Demet KARTAL

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TTU-2016-6858 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2016

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR LİSTESİ	iii
GRAFİKLER, ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TIRNAK.....	3
2.2. TIRNAĞIN EMBRİYOLOJİSİ	3
2.3. TIRNAĞIN ANATOMİSİ	4
2.3.1. Tırnak Plağı	4
2.3.2. Tırnak matriksi	5
2.3.3. Tırnak yatağı.....	5
2.3.4. Proksimal tırnak kıvrımı.....	5
2.3.5. Hiponışyum	6
2.3.6. Lateral tırnak kıvrımları	6
2.3.7. Vasküler yapı.....	6
2.3.8. Tırnak büyümesi.....	7
2.4. TIRNAĞIN HİSTOLOJİSİ	8
2.5. ONİKOMİKOZ.....	8
2.5.1. Etiyoloji	8
2.5.2. Klinik.....	9
2.5.3. Sınıflama.....	9
2.5.4. Onikomikoz şiddet indeksi	11
2.5.5. Tanı	12
2.5.6. Tedavi	13
2.6. LAZERLER	16
2.6.1. Tanım.....	16
2.6.2. Tarihçe.....	16
2.6.3. Çalışma prensibi	16

2.6.4. Atım şekilleri	17
2.6.5. Lazer-doku etkileşimi	17
2.6.6. Lazer parametreleri.....	18
2.6.3. Nd: YAG lazerler	19
2.6.3.1. Vasküler Lezyonlarda Kullanımı	20
2.6.3.2. Epilasyonda Kullanımı	20
2.6.3.3. Cilt Yenilemede Kullanımı	20
2.6.3.4. Dövmelerde Kullanımı	20
2.6.3.5. Diğer kullanım alanları	21
2.6.3.6. Yan etkileri	21
3. MATERYAL VE METOD	22
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	22
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	22
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	23
3.2. DİREKT MİKROSKOPİ	24
3.3. SKORLAMA	24
3.4. FOTOĞRAFLAMA.....	24
3.5. LAZER UYGULAMASI.....	24
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	41
ONAY.....	49

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Tırnak büyümesini etkileyen durumlar	7
Tablo 2.	Onikomikoz etkenleri.....	9
Tablo 3.	Onikomikoz şiddet indeksi	11
Tablo 4.	FDA tarafından onaylanan lazer sistemleri.....	15
Tablo 5.	Dermatolojide kullanılan lazer tipleri, dalga boyları ve hedef kromoforları	19
Tablo 6.	Hastaların demografik özellikleri	27
Tablo 7.	Uygulama ve plasebo gruplarının cinsiyet, yaş, hastalık tipi, mikroskobik bulguları ve başlangıç hastalık şiddeti yönünden karşılaştırılması.....	28
Tablo 8.	OSI değerlerinin uygulama ve plasebo gruplarında karşılaştırılması	28
Tablo 9.	6. ve 1. Seans arasındaki yüzde değişimlerinin daha önce alınan tedaviler ve nativ sonuçlarına göre karşılaştırılması	
Tablo 10.	Onikomikozda Nd: YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar	37

GRAFİKLER, ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1. Tırnak anatomisi.....	4
Grafik 1. Uygulama grubunda 1. ve 6. seans OSI skorlarının şiddet sınıflaması.....	32
Grafik 2. Plasebo grubunda 1. ve 6. seans OSI skorlarının şiddet sınıflaması	33
Resim 1. 10 nolu hasta, uygulama grubu, tedavi öncesi (A) ve sonrası (B)..	29
Resim 2. 18 nolu hasta, uygulama grubu, tedavi öncesi (C) ve sonrası (D).	29
Resim 3. 20 nolu hasta , uygulama grubu, tedavi öncesi (E) ve sonrası (F)	30
Resim 4. 16 nolu hasta, plasebo grubu, tedavi öncesi (G) ve sonrası (H).....	30
Resim 5. 17 nolu hasta, plasebo grubu, tedavi öncesi (I) ve sonrası (İ).....	31

KISALTMALAR

C	: Continuous wave (Devamlı dalga)
C. albicans	: Candida albicans
CYP2C9	: Sitokrom P450 2C9
CYP2D6	: Sitokrom P450 2D6
CYP3A4	: Sitokrom P450 3A4
DLSO	: Distal lateral subungual onikomikoz
E. Coli	: Escherichia coli
E. floccosum	: Epidermophyton floccosum
Er	: Erbium: yttrium-aluminium-garnet
F. oxysporum	: Fusarium oxysporum
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
HIV	: Human immundeficiency virüs (insan immünyetmezlik virüsü)
Hz	: Hertz
J/cm ²	: Joule/cm ²
kg	: kilogram
KOH	: Potasyum hidroksit
KTP	: Potasyum titanil fosfat
LP	: Long pulse (uzun atımlı)
mg	: miligram
mm	: milimetre
msn	: milisaniye
Nd	: Neodymium-doped yttrium aluminium garnet
nm	: Nanometre
ns	: nanosaniye
OSI	: Onychomycosis severity index (Onikomikoz şiddet indeksi)

P	: Pulsed (Atımlı)
PAS	: Periyodik asit shift
PCR	: Polimeraze chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
QS	: Q-switched (Q anahtarlı)
Quasi-C	: Psodocontinuous wave (Yalancı devamlı dalga)
S. aureus	: Staphylococcus aureus
T. rubrum	: Trichopyhton rubrum

ONİKOMİKOZ TEDAVİSİNDE LAZERİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Onikomikoz erişkinlerdeki en sık tırnak hastalığıdır. Tedavide altın standart sistemik antifungal ajanlardır ancak tedavi önemli oranda rekürrens ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda sistemik antifungal ilaçlar yan etkileri ve ilaç etkileşimleri nedeniyle her olguda kullanılamamaktadır. Araştırmamızda onikomikoz tedavisinde düşük yan etki profili nedeniyle son yıllarda öne çıkan 1064 nm Nd:YAG lazerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine tırnak bozukluğu şikayeti ile başvuran, klinik olarak onikomikoz düşünülen ve 24 saatlik KOH ile incelemede mantar elemanları saptanan hastalar dahil edildi. Hastaların tutulum olan tırnaklarından bir kısmı uygulama bir kısmı plasebo grubu olarak seçildi. Uygulama grubuna ayda bir kez akım 30-50 j/cm², atım süresi 45 ms, spot çapı 6 mm olmak üzere uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer uygulandı. Plasebo grubuna ise tırnak üzerine 3*8*0,3 cm ölçülerinde opak beyaz yüzeyli mukavva konularak aynı dozda uygulama yapıldı. Her seans öncesi fotoğraflama ve skorlama (OSI, onikomikoz şiddet indeksi) yapıldı. Mikolojik inceleme 24 saatlik KOH inceleme ile 3. ve 6. aylarda yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 28 hasta dahil edildi, 5 hasta tedaviye devam etmediği için çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 23 hasta çalışmayı tamamladı. 23 hastanın onikomikoz saptanan toplamda 89 tırnağından 48 tırnak uygulama grubuna, 41 tırnak plasebo grubuna dahil edildi. Uygulama grubunda tedavi sonu OSI skoru ortalaması başlangıç OSI skoru ortalamasına göre anlamlı derecede düşüktü (p<0,05). Aynı zamanda OSI skorlarında her değerlendirmede bir öncekine göre anlamlı düşme mevcuttu (p<0,05). Plasebo grubunda başlangıç ve tedavi sonu OSI skorları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). 6 ay sonunda OSI skorları, uygulama grubundaki tırnakların %4,16'sında %50 nin üzerinde azalma, %33,3'ünde %25-50 arasında azalma, %62,5 'unda %25 in altında azalma gösterdi. Plasebo grubunda ise, %95,1'inde %25'in altında azalma veya

artma, %4,8'inde %25'in üzerinde artma gözlendi. 6 ay sonunda uygulama grubundaki tırnakların % 29,2'sinde, plasebo grubunun ise % 4,9'unda 24 saatlik KOH ile incelemede negatif sonuç elde edildi.

Sonuç: Bu çalışma bize 1064 nm uzun atımlı Nd: YAG lazerin onikomikoz tedavisinde plaseboya göre etkili olduğunu göstermektedir.

EVALUATION OF LASER EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

ABSTRACT

Background:: Onychomycosis is a nail disease that is mostly encountered among adults. The gold standard in the treatment is the antifungal agents but the treatment ends up with recurrence at a large number. At the same time, systemic antifungal medicines can not be used in each case due to their side effects and drug interactions. The aim of this study is to evaluate the efficiency of 1064 nm Nd:YAG laser that came to the forefront in recent years due to its side effect profile in the treatment of onychomycosis.

Material and method: The population of the study is composed of the patients who applied to Erciyes University, Polyclinic of Dermatological and Venereal Diseases due to nail disorder and who are thought to be clinically onychomycosis and who identified with fungal elements as a result of 24-hour KOH examination. Among the nails of the patients which are ecliptic, some of them were selected as implementation and some of them were selected as placebo. The application group was given long-pulse 1064 nm Nd:YAG laser once a month with 30-50 j/cm² current, 45 msn pulse duration and 6 mm spot diameter. For placebo group, a cardboard having an opaque white surface at the size of 3*8*0,3 cm have been put on the nail and an implementation has been made at the same dosage. Photography and scoring (OSI, onychomycosis severity index) have been implemented before each session. Mycological examination has been made at the 3rd and 6th months with 24-hour KOH examination.

Results: 28 patients have been included in the study. 5 patients have been excluded from the study since they were unable to continue the treatment. In conclusion, 23 patients concluded the study. On 23 patients, 48 of 89 nails of the patients which were identified with onychomycosis have been included in the implementation group and 41 nails have been included in placebo group. OSI score average of the implementation group after treatment have been found as low at a meaningful level in comparison with the beginning OSI score ($p<0,05$). At the same time, a considerable reduction has been found in each evaluation in OSI scores in comparison with the previous one ($p<0,05$).

Any considerable difference has not been found in OSI scores of the placebo group in the beginning and at the end of the treatment ($p>0,05$). At the end of the sixth month, OSI scores decreased by more than 50% in 4,16% of the nails in implementation group, decreased by 25-50% in 33,3% of the nails, and decreased below 25% in 62,5% of the nails. In placebo group, a reduction or rise has been observed below 25% in 95,1% of the nails whereas a rise above 25% has been observed in 4,8% of the nails. At the end of the sixth month, negative result has been found in 29,2% of the nails in the implementation group and in 4,9% of the placebo group according to 24-hour KOH examination.

Conclusion: This study revealed the fact that 1064 nm long-pulse Nd:YAG laser is more effective than placebo in the treatment of onychomycosis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Onikomikoz erişkinlerdeki en sık tırnak hastalığıdır. Tüm tırnak hastalıklarının %50 sini oluşturur¹. Prepubertal dönemde nadirdir, sıklığı yaşla artar². En sık etken *Trichophyton rubrum*'dur. Olguların az bir kısmında ise diğer dermatofitler, nondermatofit küfler ve *Candida* türleri de etken olabilmektedir.

İlk bakışta sadece kozmetik bir problem gibi görünse de kişinin hayatını zorlaştıran, psikososyal durumunu etkileyen önemli bir hastalıktır³. Ayrıca tırnak dokusunda yaptığı deformasyon, özellikle diyabetik, immünsüpresif hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar için giriş kapısı oluşturmakta, selülit, osteomyelit, diyabetik ayak ülserleri gibi şiddetli tablolara neden olabilmektedir⁴⁻⁵.

Tedavide topikal antifungal ilaçların (sikloproks olamin, amorolfin) tırnağa penetrasyonları çok iyi olmadığından başarı oranları düşüktür⁶. Sistemik antifungallerin kullanılamadığı durumlarda ve hafif hastalık varlığında tek başına kullanılabilir.

Tedavide sistemik antifungal ajanlar daha yüksek başarı oranları (%65-78)⁷ ile ilk seçenek olarak yer almaktadır. Terbinafin, itakonazol, flukonazol bu amaçla kullanılan antifungal ajanlardır. Ancak karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yapabilmeleri, ilaç etkileşimlerine açık olmaları kullanımlarını sınırlandırmaktadır⁸.

Tüm yüzeysel dermatofit enfeksiyonları içinde onikomikoz tedavisi en zor olanıdır⁹. Tedavi uzun süreli ve zahmetlidir, tedavi sonrası rekürrens %40-70 gibi yüksek

oranlarda görülmektedir¹⁰. Bütün bunlar onikomikoz tedavisinde yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Lazer onikomikoz tedavisinde 1980'lerde kullanılmaya başlanmış¹¹, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmasının ardından kullanımı hız kazanmıştır. Literatürde onikomikozda Nd: YAG lazerin uygulandığı çalışmalarda mikolojik kür oranları %15,2'den¹² % 100'e¹³ kadar değişkenlik göstermektedir. Çalışmaların birçoğunda kontrol grubunun olmaması, tedavi rejimlerinin farklılık göstermesi, vaka sayısının azlığı, sistemik antifungallerle karşılaştırmalı çalışmaların olmaması lazerin hala tartışılan bir tedavi yöntemi olarak kalmasına yol açmaktadır.

Bu prospektif kontrollü çalışmanın amacı 1064 nm Nd: YAG lazer uygulanan tırnakları kontrol grubu tırnaklar ile karşılaştırarak 1064 nm Nd: YAG lazerin onikomikoz tedavisindeki etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TIRNAK

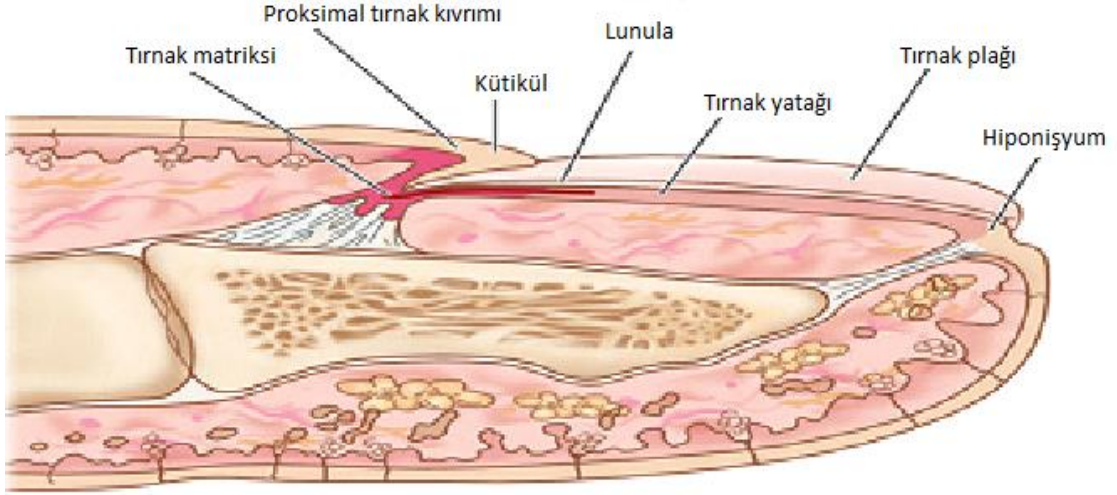
Tırnak sert keratinden oluşan el ve ayak parmaklarının distal dorsal yüzeylerini örten özelleşmiş yapıdır¹⁴. Ana görevi parmakların distal kısmını korumak, kavramayı ve ince hareketleri kolaylaştırmak, yürüme fonksiyonu için biyomekanik katkıda bulunmaktır. Bunun yanında kaşıma ve estetik görünüme katkı sağlama gibi sekonder fonksiyonları da vardır¹⁵.

2.2. TIRNAĞIN EMBRİYOLOJİSİ

Tırnak primordiumu intraterin 9. Haftada parmakların distal dorsal yüzeyinde transvers bir kabarıklık olarak belirginleşir. Fark edilebilir en erken yapı olan primer tırnak alanı 10. Haftada oluşur. Primordial matriks oluşumu intrauterin 13. Haftada lunula bölgesindedir¹⁶. Matriks primordiumu, primer tırnak alanının proksimal parçası ile etkileşerek proksimal ve ventrale doğru büyür ve proksimal tırnak kıvrımının invajinasyonunu oluşturur. 14. haftaya ulaşıldığında, matriks primordiumunun, tırnak matriksine differansiye olduğu yerlerde tırnak plağı, proksimal tırnak kıvrımının altında belirlemeye başlar. 17. haftaya kadar tırnak plağı büyüyerek neredeyse tüm tırnak yatağını kapatır. Tırnak plağı distal uçtan dışarı doğru büyüdükçe, havada kalmış distal kenar tarafından hiponişyum oluşturulur¹⁷. El tırnakları 32. haftada, ayak tırnakları ise 36. haftada parmak uçlarına ulaşır¹⁸.

2.3. TIRNAĞIN ANATOMİSİ

Tırnak, tırnak plağı adı verilen keratinize bir doku ve tırnak matriksi, tırnak yatağı, proksimal tırnak kıvrımı ve hiponişyum olmak üzere 4 özelleşmiş epitelden oluşur¹⁵.



Şekil 1. Tırnak anatomisi¹⁹

2.3.1. Tırnak Plağı

Tırnak plağı tamamen keratinize olmuş hücrelerden oluşan çok katmanlı bir yapıdır. Transparan, hafif konveks ve dikdörtgen şeklindedir. Tırnak yatağındaki dilate kapillerlerden dolayı pembe görünür. Tırnak plağının distal kenarı serbest iken proksimal ve laterallerde proksimal ve lateral kıvrımlar ile çevrilidir. El tırnaklarının proksimal kısmında beyaz opak yarım ay şeklinde bir alan görülür, bu bölgeye “lunula” adı verilir. Lunula tırnak matriksinin distal kısmını örter ve dermarke eder. Lunulanın şekli tırnak plağının serbest kenarının şeklini belirler. Tırnakların serbest kenarlarında ince, transvers beyazımsı bir bant görülür, buna “onikokorneal bant” adı verilir. Bu bölge tırnak plağı ve tırnak yatağının sıkı bağlantısının olduğu en distal bölgedir, çevresel ve mikrobiyal tehlikelere karşı önemli bir anatomik bariyer oluşturmaktadır²⁰.

Transvers ekseninde tırnak plağı dorsal, orta ve ventral tırnak plağı olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Dorsal tırnak plağı dış etkenlere en çok maruz kalan, orta tırnak plağı tırnağın asıl hacmini oluşturan tabakadır. Ventral tırnak plağı ise tırnak yatağındaki rete

ridgelerle ilişkili olan longitudinal ridgeler yardımıyla tırnak yatağına sıkıca bağlanmayı sağlayan kısımdır.

2.3.2. Tırnak matriksi

Tırnak matriksi granüler tabakası olmayan keratinize proliferatif bir epitelden oluşur. Tırnak matriksinin matürasyon ve diferansiasyonu tırnak plağını oluşturur. Longitudinal kesitlerde tırnak matriksi proksimal ve distal bölgelerden oluşur, proksimal matriks tırnak plağının dorsal kısmını, distal matriks ventral kısmını sentezler. Tırnak matriksi melanosit içerir, tırnak matriksinin hızlı çoğalmasının tersine melanositler genellikle durağandır, ancak fizyolojik ve patolojik pek çok durumda büyük miktarda melanin sentezlemeye başlayabilirler. Bu durum siyahilerde ve Asyalılarda Kafkas ırkına oranla daha sık görülür²⁰.

Matriksin büyük kısmı proksimal tırnak kıvrımının altında gizlidir, fakat distal 1/3 ü bazen “lunula” olarak adlandırılan yarım ay şeklinde bir yapı olarak tırnak plağının proksimal kısmından görülebilir^{21,22}.

2.3.3. Tırnak yatağı

Tırnak yatağı epiteli stratum granulosumdan yoksun birkaç hücre tabakasından oluşur ve lunuladan hiponişyuma kadar uzanır. Tırnak yatağının dermoepidermal yapısı girinti ve çıkıntılar gösterir. Tırnak yatağı kapillerleri bu girintilere uzunlamasına yerleşir. Aynı zamanda bu girintilerin uzunlamasına dizilimi yüzey alanını artırır ve tırnak plağının ventral yüzüne sıkı bağlanmayı sağlar. Tırnağın ventral yüzündeki bazı hücrelerin tırnağın tırnak yatağına bağlı kalacak şekilde büyümesine imkan verdiği düşünülür. Bu nedenle tırnak yatağı cerrahisi ılımlı onikoliz ve nadiren kalıcı tırnak distrofisi ile sonuçlanabilir²¹.

2.3.4. Proksimal tırnak kıvrımı

Proksimal tırnak plağının dörtte birlik bir kısmını örter ve çevreler. Proksimal tırnak plağına sıkıca yapışmış olan kütikül sayesinde buradaki bağlantı oldukça güçlüdür. Proksimal tırnak kıvrımının keratinizasyonu ile sürekli oluşan kütikül ortokeratotik ince bir tabakadan meydana gelir. Proksimal tırnak kıvrımının dorsal kısmı parmak derisi ile benzerlik gösterirken ventral kısmı proksimal matriks ile devamlılık gösterir.

Kütikül proksimal tırnak kıvrımını tırnak plağına bağlayan kornifiye epitelden oluşan ince bir banttır, bu bölgeye dışarıdan girişleri önler.

Proksimal tırnak plağı geliştirmekte olan tırnağın şekillendirilmesine yardımcı olur, matrikste orjin aldığı noktadan göreceli olarak daha ince ve oblik olarak büyümesini sağlar²⁰.

Proksimal tırnak kıvrımındaki dermal kapillerler normalde “fırkete” şeklinde düzenli damar yapıları olarak görülürler. Bu bölgenin dermoskopisi (kapilleroskopi) akrall mikrovasküler durumun değerlendirilmesine yardımcı olur. Özellikle bağ dokusu hastalıklarında ve embolik durumlarda damarların görünümü değişmektedir ve yüksek tanısal değeri vardır¹⁵.

2.3.5. Hiponişyum

Hiponişyum tırnak plağının distal serbest kenarında yerleşen deri ile devamlılık gösteren oluk şeklinde bir yapıdır. Distal tırnak ünitesini çevresel etkilere korur, hiponişyumda parçalanma onikolize yol açabilir ve patojenlerin penetrasyonuna izin verir. Hiponişyum normalde tırnak plağının serbest kenarı altındadır, tırnak yiyenlerde ya da tırnağın çok kısa kesildiği durumlarda görünür hale gelir. Bu epitel plantar ya da volar cilde çok benzerdir ve granüler tabaka oluşumu yoluyla keratinize olur. Kornifiye olmuş hiponişyal hücreler subungual aralıkta özellikle ayak tırnaklarında birikir²⁰.

2.3.6. Lateral tırnak kıvrımları

Tırnak yatağının lateral kenarlarında kendi üzerine katlanıp lateral tırnak kıvrımlarını oluşturan derin oluklar vardır. Bu oluklar tırnağın yumuşak dokulara bağlanmasını sağlar, tırnak plağını korur ve doğru yönde büyümesini sağlar.

2.3.7. Vasküler yapı

Tırnağın dijital arterlerden kaynaklanan zengin bir vasküler desteği vardır, iki dorsolateral ve iki ventrolateral dijital arter proksimal tırnak kıvrımı ve pulpadaki anastomozlar yoluyla bağlantılıdır. Bu sayede geçici perfüzyon defekti durumunda bile tırnak büyümesi devamlı olarak sağlanır.

Benzersiz bir anatomik özellik tırnak ünitesinin proksimal tırnak kıvrımı dışında tüm bölgelerinde oluşan arteriovenöz anastomozlardır. Bunlar tırnak yatağının altındaki dermiste yoğun olarak bulunurlar.

Tırnak perfüzyonunun devamlılığını sağlayan bir başka yapı glomus cisimleridir. Glomus cismi modifiye düz kas hücreleri ve arteriovenöz anastomozlar içeren kapsüllü oval bir yapıdır. Soğuk maruziyetinde arterioller kontrakte olurken glomus cisimleri dilate olur ve parmağın periferine yeterli kan desteği sağlarlar¹⁵.

2.3.8. Tırnak büyümesi

El tırnakları ayda 1,8-4,8 mm, ayak tırnakları ayda 1,3-1,8 mm uzar. El tırnağı 4-6 ayda ayak tırnağı 12-18 ayda yenilenir²⁰.

Birçok fizyolojik ve patolojik durum, ilaç maruziyetleri tırnak büyüme hızını etkileyebilir. Bu durumlar Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tırnak büyümesini etkileyen durumlar¹⁵

	Büyümeyi yavaşlatan	Büyümeyi hızlandıran
Yaş	İleri yaş	Genç yaş
Gece/gündüz	Gece	Gündüz
Mevsim	Kış	Yaz
Antomik yer	Ayak parmağı Başparmak Küçük parmak	El parmakları Orta parmaklar
Fizyolojik durumlar		Gebelik
Ekstrakutanöz hastalıklar	Ateş Kötü beslenme Denervasyon İmmobilizasyon Enfeksiyon	Hipertiroidi Arteriovenöz şantlar
Kutanöz hastalıklar	Onikomikoz	Psoriasis, Pitriasis rubra pilaris
İlaçlar	L-dopa Kalsiyum D vitamini Metotreksat Azatiopürin Etretnat/asitretin	Itrakonazol Etretnat/asitretin (psoriatik hastalarda)

2.4. TIRNAĞIN HİSTOLOJİSİ

Tırnak kıvrımlarının epiteli pilosebase ünitte yoksun normal deri epiteli şeklindedir. Tırnak plağı ölü kornifiye hücrelerden oluşmuştur, Hematoksilen-Eozin boyası ile soluk pembe leke şeklinde görülür.

Tırnak yatağı 2-3 sıra hücreden oluşan stratum granulosumdan yoksun ince bir epitelden ibarettir. Tırnak yatağının distal kısmında tırnak plağına sıkıca bağlanmış parakeratotik hücreler görülür¹⁴. Tırnak yatağı epitelinin rete ridgeleri normal epidermise göre daha az belirgindir, cildin genelinde bulunan rete ridgeler yumurta kabını andırır biçimde iken tırnak yatağında tamamen paralel rete ridgeler mevcuttur²³. Tırnak yatağının altında bağ doku, periosteum ve kemik bulunur.

Tırnak matriksi granüler tabakası olmayan papiliform germinatif epitelden oluşur. Tırnak matriks keratinizasyon bölgesi histolojik kesitlerde eozinofilik bant (keratojen bölge) şeklinde ayırt edilebilir. Bu alanda, tırnak matriks keratinositleri nükleer parçalanma ve sitoplazma yoğunlaşması gösterir²⁰.

2.5. ONİKOMİKOZ

Onikomikoz tırnak plağı, tırnak yatağı ve tırnak matriksinin mantar enfeksiyonudur. Tinea unguium tırnağın dermatofit enfeksiyonu için kullanılan bir terimdir. Erişkindeki en sık tırnak hastalığıdır, bütün tırnak hastalıklarının %50 sini oluşturur¹. Avrupa ve Amerikada toplum bazlı çalışmalarda prevalansı %4,3, hastane bazlı çalışmalarda % 8,9 olarak bulunmuştur²⁴ ve bu prevalans yaşla artar. Prepubertal dönemde nadirdir ve tersine 70 yaşın üstündeki insanların %60'ı enfektedir². Predispozan faktörler ileri yaş, travma, immünsüpresyon, diyabet, HIV, vasküler hastalıklar, lenfödem, tırnak distrofisi, tinea pedis, hiperhidrozis, psoriazistir²⁵.

2.5.1. Etiyoloji

En sık etken dermatofitlerdir, mayalar ve nondermatofit küfler de etken olabilmektedir. Bütün türler içinde en sık onikomikoz etkeni olan tür *T.rubrum*'dur²⁶. Onikomikoz etkenleri Tablo- 2 de listelenmiştir.

Tablo 2. Onikomikoz etkenleri²⁷

Etken türü	Etkenler
Dermatofitler (%80-90)	Trichophyton rubrum (en sık) Trichophyton mentagrophytes variete interdigitale Trichophyton mentagrophytes variete Mentagrophytes Trichophyton tonsurans Microsporum türleri Epidermophyton floccosum
Non dermatofit küfler(%2-10)	Acremonium Aspergillus türleri Alternaria türleri Cladosporium carrionii Fusarium türleri Geotrichum candidum Lasiodiplodia theobromae Onyhcocola anadensis Scopulariopsis brevicaulis Scytalidium dimidiatum Scytalidium hyalinum
Mayalar (%2-11)	Candida albicans Candida parapsilosis Candida guilliermondii

2.5.2. Klinik

Başlangıç bulgusu tırnak plağında rengi beyaz-sarıdan kahverengi-siyaha kadar değişen çizgi ve lekelerdir. Enfeksiyon ilerledikçe subungual hiperkeratoz, onikoliz, tırnak plağında kalınlaşma gibi bulgular ortaya çıkar².

2.5.3. Sınıflama

4 major tipi vardır:

1-Distal-lateral subungual onikomikoz

2- Beyaz süperfisyal onikomikoz

3- Proksimal subungual onikomikoz

4-Kandidal onikomikoz

Total distrofik onikomikoz, tüm onikomikozların son dönemini tanımlamada kullanılan bir terimdir. Tırnağın tümü kalın ve distrofiktir, tırnak ufalanır, kaybolur, yerine keratozik tırnak artığı bulunan kalın anormal tırnak yatağı bırakır⁶.

1. Distal-lateral subungual onikomikoz

Tırnağın en sık görülen mantar enfeksiyonu şeklidir. En sık etken *T. Rubrum*'dur. Fungal elemanlar sıklıkla hiponişyumdan penetre olarak tırnak plağı ve tırnak yatağını invaze eder. Enfeksiyon tırnağın distal ucu ya da tırnağın yanlarından beyaz-sarı veya kahverengi renkte bir renk değişikliği olarak başlar. Enfeksiyon ilerledikçe subungual hiperkeratoz, diskolorasyon, onikoliz ve tırnak distrofisi gelişir. Zamanla tüm tırnak etkilenir²⁸.

2. Beyaz süperfisyal onikomikoz (*Leuconychia mycotica*):

Fungal patojenler tırnak plağının yüzeyini invaze eder, tırnak yüzeyinde opak ve sınırlı bir bölge halinde başlar. Daha sonra tırnak yatağı boyunca yayılarak grimsi beyazımsı lekeler oluşturmaya başlar. En sık başparmakta görülür ve en sık etken *T. mentogrophytes*'tir^{6,14}.

3. Proksimal subungual onikomikoz:

En nadir görülen tiptir, lunulada beyaz bir leke şeklinde başlar. Tırnak plağının büyümesi ile distale doğru ilerler. Subungual hiperkeratoz, proksimal onikoliz, lökonişi ve proksimal tırnak plağı yıkımı görülebilir. En sık etken *T. rubrum*'dur⁶. İmmünsüprese hastalarda, özellikle HIV pozitiflerde daha sık görülür²³.

4-Kandidal onikomikoz:

Başlangıçta tırnak plağında longitudinal beyaz çizgiler şeklinde başlar. Ciddi vakalarda sarı kahverengi diskolorasyon, kalınlaşmış tırnak yatağı, onikoliz, subungual hiperkeratoz görülebilir². Çoğunlukla paronişi ile birlikte, lateral ve proksimal tırnak kıvrımlarında eritem, ödem, hassasiyet görülebilir. El tırnaklarında ve kadınlarda daha sıktır⁶.

2.5.4. Onikomikoz şiddet indeksi

2011 yılında Carney ve arkadaşları tarafından Psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) model alınarak geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. Onikomikozdan etkilenen alanının büyüklüğü, matrikse uzaklığı, subungual hiperkeratoz ve dermatofitoma varlığı esas alınarak oluşturulmuştur. Skorlama yapılırken tutulan tırnak alanı (%1-10=1, %11-25=2, %26-50=3, %51-75=4, %76- 100=5), hastalığın matrikse yakınlığı (tırnağın distal ucundan itibaren tutulum; <1/4=1, 1/4-1/2=2, 1/2-3/4=3, >3/4=4, matriks tutulumu=5) değerlendirilerek elde edilen skorlar çarpılır. Üzerine, 2 mm den kalın subungual hiperkeratoz veya dermatofitoma olup olmadığı (yok=0, var=10) değerlendirilerek elde edilen skor eklenir. Skor 1-5 arasında ise hafif onikomikoz, 6-15 arasında orta şiddetli onikomikoz ve 16-35 arasında ise şiddetli onikomikoz olarak sınıflandırılır²⁹.

Tablo 3. Onikomikoz şiddet indeksi (OSI)

Etkilenme alanı	Matrikse uzaklık	Puan
0	-	0
1-10	<1/4	1
11-25	1/4-1/2	2
26-50	1/2-3/4	3
51-75	>3/4	4
76-100	Matriks tutulumu	5

*Etkilenme alanı ve matriksten uzaklık değerlendirmesinden elde edilen skorlar çarpılır, subungual hiperkeratoz veya dermatofitoma varlığında çarpıma 10 puan eklenir.

2.5.5. Tanı

Onikomikoz ayırıcı tanısı çok geniş bir hastalıktır, bu nedenle tanıda sadece klinik yeterli değildir. Tanı mikolojik bir laboratuvar testi ile doğrulanmalıdır³⁰.

Potasyum hidroksit (KOH) preparatı ile direk bakı yönteminde tırnağın altından proksimaline doğru ilerleyerek kazıntı materyali alınır. Daha nadir görülen yüzeysel veya proksimal tırnak tutulumunda, enfekte görünümlü bölgeden alınan kazıma materyali lam üzerinde toplanır. Lam üzerinde toplanan materyal, bir araya getirilip bir lamel ile örtülür, kenarından, damlalıkla % 10- 30'luk KOH damlatılır. Hazırlanan örnek, KOH'un keratini eritmesi ve selülozdan oluşan mantar yapılarının görülebilir hale gelmesi için içinde ıslak sünger bulunan bir petri kutusu içinde 15-30 dakika bekletilir. Takiben önce x10'luk büyütme ile daha sonra x40'luk büyütme ile incelenir ve hifa, maya ve psödohifa yapılarının varlığı değerlendirilir.

Bir diğer yöntem 24 saatlik KOH ile muamele sonrası direk mikroskopi yöntemidir. Bu yöntemde tırnağın distal kısmın kesilip parça halinde içerisinde KOH bulunan bir cam tüpte 24 saat bekletilir, tırnağın tümüyle erimesi sağlandıktan sonra santrifüj edilip çöküntü lama yayılarak incelenir³¹.

Potasyum hidroksit (KOH) preparatı ile direk bakı pratik ve ucuz bir yöntemdir, hifa, septa, maya ayırımı yapar ancak etkenin türünü belirlemez. Duyarlılığı yapılan çalışmalarda %40 ile %96 arasında değişmektedir³⁰⁻³⁴. 24 saatlik KOH ile muamele sonrası direk mikroskopi yönteminin duyarlılığı, standart KOH ile direk mikroskopi yöntemine göre daha yüksektir^{32,35}.

Kültür için Sabouraud dekstroza agar besiyeri olarak kullanılır. Materyal besiyerine ekildikten sonra 28- 30 derecede veya oda ısısında inkübe edilir. Mayalar 48 saatte ürerken, dermatofitlerin üremesi 1- 3 haftayı almaktadır. Saprofit mantarların üremesini önlemek için sikloheksimid, bakterilerin üremesini önlemek için de kloramfenikol ilave edilir. Onikomikoz tanısında mantar kültürü halen altın standart olarak kabul ediliyor olmasına rağmen diğer yöntemlerle mantar tanısı konan olguların ancak %43-50'sinde kültürde üreme elde edilebilmektedir³⁰. Fungal kültür etkenin türünü belirlemede oldukça yardımcıdır, özgüllüğü çok yüksektir, ancak duyarlılığı çok düşüktür^{30,32,34,35}.

Histopatolojik tanı için distalden kesilerek alınan tırnak örneği %10 formalin ile fikse edilerek doku takibi işlemlerine tabi tutulur ve parafin bloklara alınır. 3-4 mikronluk ince kesitler alınarak PAS boyama yapılır. Tırnak plağı içerisinde kırmızımsı noktalar, iplik benzeri yapıların varlığı araştırılır. Histopatolojik incelemenin duyarlılığı KOH ile mikroskopik inceleme ve kültüre göre daha yüksektir, hızlı tanı verir ancak pahalı bir yöntemdir²⁷. Klinik şüphenin yüksek olduğu ancak direk bakı ve kültürün negatif çıktığı durumlarda kullanılabilir²⁶.

Bunların dışında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), immunfloresan boyamalar, in vivo konfokal mikroskopi, enzim analiz yöntemleri tanı için kullanılan diğer yöntemlerdir³⁵.

2.5.6. Tedavi

Onikomikoz ilk bakışta yalnızca kozmetik bir problem gibi görünse de kişilerin yaşam kalitesini düşürmesi³⁶, selülit⁴ ve diyabetiklerde ayak ülserlerine neden olması⁵ göz önüne alındığında tedavi edilmesi gereken önemli bir hastalıktır. Bununla birlikte kronik, inatçı bir doğası vardır. Sistemik ajanlarla tedavi başarısızlığı hastaların %25-40'ında görülebilmektedir. Hastalığın tekrarlama da sık görülen bir durumdur. Literatürde %40-70 arasında tekrarlama oranları bildirilmiştir¹⁰.

Tedavide topikal antifungal cilalar (sikloproks olamin ve amorolfın) tırnak dokusuna penetrasyonları çok iyi olmadığı için sonuçlar çok başarılı değildir⁶. Yeni geliştirilen topikal antifungaller (efinakonazol ve tavaborol) ile ilgili yapılan çalışmalar da mikolojik kür oranları eski topikal antifungallere göre daha yüksek olsa da aralarında anlamlı fark olmadığını göstermiştir³⁷. Monoterapi olarak önerilebileceği durumlar kısıtlıdır. Sistemik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda, tırnağın % 80 inden az tutulum olduğunda, matriks tutulumunun olmadığı olgularda, süperfisyal beyaz onikomikozda, erken distal lateral subungual onikomikozda (longitudinal çizgilenme yoksa) tek başına kullanılabilir¹⁰.

Bir diğer tedavi seçeneği %40 ya da %20 üre ile atravmatik tırnak abrazyonudur. Bu yöntem bu preparatların oklüzyonla uygulanması ile gerçekleştirilir. Kısa vadede etkilidir ancak, büyük olasılıkla diğer tedaviler ile kombinasyon halinde kalıcı etki

gösterir. Topikal ya da sistemik antifungal tedavi öncesinde rutin olarak önerilmektedir. Lazer tedavisi öncesi kullanımının da oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir³⁸.

Sistemik antifungal tedavide ilk seçenek Terbinafin ve İtrakonazoldur. Terbinafin, alilamin grubu fungusidal bir antifungaldir. Mantar hücre zarında, skualen epoksidaz enzimin inhibisyonu ile ergosterol sentezini engelleyerek etki gösterir. Onikomikozda 250 mg/gün dozunda el tırnaklarında 6 hafta ayak tırnaklarında 12 hafta süreyle kullanılır. Terbinafinin itrakonazolden daha etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir^{37,39}. Ancak karaciğer yetmezliği, allerjik reaksiyonlar, ciddi nötropeni, depresif semptomlar, tat ve koku duyusu bozuklukları yapabilmesi, CYP2D6 enzim inhibisyonu nedeniyle ilaç etkileşimlerine açık olması ve Candida türlerine itrakonazol kadar etkili olmaması kullanımını sınırlandırmaktadır⁸.

İtrakonazol, azol grubu fungostatik bir antifungaldir. Sitokrom P- 450 enzim sistemine bağlı lanosterol 14- alfa demetilaz enzimini inhibisyonu ile ergosterol oluşumunu engelleyerek etki gösterir. Onikomikozda ayda bir hafta 400 mg/gün şeklinde el tırnaklarında 2 hafta, ayak tırnaklarında 3 hafta süreyle kullanılmaktadır. Terbinafinden daha geniş spektrumludur, dermatofitlere, bazı non-dermatofit küflere ve kandida türlerine etkilidir. Deri ve mukozalarda birikmesi nedeniyle pulse tedavi yapılabilmektedir. Pulse tedavinin sürekli tedaviden daha etkin olduğu gösterilmiştir⁴⁰. Gastrointestinal sistemden emilimi mide asiditesi azaldığında bozulur, antiasit ilaçlarla birlikte kullanımı söz konusu ise 2 saat ara ile kullanılmalıdır. Periferik nöropati, karaciğer enzimlerinde artış, ventriküler disfonksiyon yapabilmesi, CYP3A4 inhibisyonu yapması nedeniyle çok sayıda ilaç etkileşimine açık olması kullanımını sınırlandırmaktadır⁸.

Flukonazol, düşük dozlarda, 14- alfa demetilaz enzim inhibisyonu ile ergosterol sentezini engeller. Yüksek dozlarda ayrıca hızlı bir fungal hücre zarı hasarı yaparak fungusidal etki de yapabilmektedir. Onikomikozda haftada 150-450 mg/gün dozunda el tırnaklarında 6 hafta, ayak tırnaklarında 9 hafta süreyle kullanılmaktadır. Etkinliği terbinafin ve itrakonazolle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Ancak pediatrik onikomikozlu olgularda başarı ile kullanılmıştır ve pediatrik yaş grubundaki farmakokinetiği iyi bilinmektedir⁸. Aynı zamanda haftada bir uygulanması kullanım

kolaylığı sağlamaktadır. Yüksek dozlarda (450 mg/hafta) etkinliği artmaktadır³⁸. Potent bir CYP2C9 inhibitörüdür, ılımlı CYP3A4 inhibisyonu da yapmaktadır, ilaç etkileşimleri söz konusu olabilmektedir. Azollere karşı hipersensivite öyküsü, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanımı önerilmemektedir⁸.

Griseofulvin (500 mg/gün) onikomikoz tedavisinde hala onaylı olsa da günümüzde kullanılmamaktadır. İkinci kuşak triazoller (vorikonazol, posakonazol, ravukonazol, albakonazol) geniş spektrumlu ve güçlü etkilidir, standart tedaviye cevap vermeyen, immünsüpresif olgularda kullanılabilir¹⁰.

Onikomikoz tedavisinde lazerin kullanımı hala tartışmalıdır. Bazı lazerlerin kullanımı bu endikasyonda FDA tarafından onaylanmıştır⁴¹⁻⁴⁸. FDA bu tedaviyi “sağlıklı tırnak gelişiminde geçici artış sağladığı” için onayladığını belirtmiştir. Bundan sonra onikomikozda lazerin kullanımı yaygınlaşmış, birçok çalışma yapılmıştır, büyük çoğunluğunda etkili olduğuna dair sonuçlar bulunmuştur^{13,49-55}. Ancak büyük ölçekli ve randomize kontrollü çalışmaların azlığı, oral antifungallerle karşılaştırmalı çalışmaların olmaması rutin tedavide yer alması için henüz erken olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte önemli bir komplikasyonunun olmaması nedeniyle ileri yaş, immünsüpresif, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir⁸.

Tablo 4. FDA tarafından onaylanan lazer sistemleri⁵⁶

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

2.6. LAZERLER

2.6.1.Tanım

Lazer, uyarılmış radyasyon yayılımının ışık amplifikasyonu (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) tanımının başharflerinden oluşan bir akronimdir. Lazerler tek yönlü, tek fazlı, tek renkli, dağılmadan birbirine paralel giden ışın demetleri oluşturan cihazlardır.

2.6.2. Tarihçe

1917 yılında Albert Einstein kuantum teorisi kapsamında “uyarılmış ışığın absorpsiyonu” teorisini ortaya koymuş⁵⁷ ve bu görüş doğrultusunda lazer fikri Charles Townes tarafından ortaya atılmıştır⁵⁸. Ardından 1959 yılında Theodore Maiman yakut kristalini kullanarak ruby lazeri geliştirmiştir⁵⁹. Lazerlerin Dermatoloji alanında ilk kullanımı ise Goldman tarafından gerçekleştirilmiştir^{60,61}.

Anderson ve Parrish tarafından 1980 yılında öne sürülen ‘selektif fototermoliz’ teorisi ile lazerlerdeki gelişim hızlanmış, kullanım alanları da hızla artmaya başlamıştır⁶².

2.6.3. Çalışma prensibi

Lazerin temel çalışma prensibi atomların yüksek enerji düzeyinden düşük enerji düzeyine kendiliğinden geçerken oluşturdukları rastgele yönlü fotonları, atomları eşit enerjideki başka bir fotonla etkileştirerek oluşturmak ve böylece aynı yön ve fazda fotonlar elde ederek uyumlu bir ışık huzmesi oluşturmaktır(Uyarılmış ışımaya)⁵⁷.

Bütün lazer sistemleri 4 temel bileşenden oluşur:

1-Işık üretimini uyarmak için gerekli gaz, sıvı veya katı ortam

2-Ortamı uyarmak için gerekli enerji kaynağı

3-Amplifikasyonu destekleyen ve optik boşluklar oluşturan aynalar

4-Bir iletim sistemi⁶³

2.6.4. Atım şekilleri

Lazerler continuous (devamlı), pulsed (atımlı) ve pseudocontinuous (yalancı devamlı) olmak üzere 3 farklı modda ışık vermektedir. Devamlı modda çalışan lazerler, düşük güçte devamlı bir ışık oluşturmakta ve modları mekanik bir kapak ile ya da elektriksel olarak değiştirilerek atım oluşturabilmektedir. Yalancı devamlı lazerler temelde atımlı lazerler olmalarına rağmen frekansları çok hızlı olduğundan devamlı dalga lazerler gibi davranırlar. Atımlı lazerler ise pik gücü sürekli lazerlerden çok daha yüksek olan aralıklı atımlar yaparlar^{64,65}. Atımlı lazerler atım sürelerine bağlı olarak uzun atımlı (long-pulsed, mikrosaniye) ve kısa atımlı (short-pulsed, nanosaniye) olmak üzere ikiye ayrılırlar. Q anahtarlı (Q-switched) lazerler ise enerjiyi tek ve yoğun bir atıma nanosaniyeler içinde konsantre etme ilkesi ile çalışırlar. Lazer ortamında elde edilen fotonlar çok yüksek derecede güç elde edilene kadar optik kavitede hapsedilir, 10-40 nanosaniye (ns)'lik tek tek atımlar halinde boşaltılır⁶⁶. Özellikle pigment lezyonların ve dövme tedavisinde etkilidirler.

2.6.5. Lazer-doku etkileşimi

Lazer ışınları deriden yansiyabilir, iletilebilir, saçılabilir ya da derinin kromoforları tarafından emilebilir⁶⁷. Dokuda istenen etki ancak emilme durumunda mümkün olur. Kromoforlar maddeye renk veren ve belli dalga boyundaki ışığı absorbe edebilen atom grubudur⁶⁴. Derideki primer kromoforlar hemoglobin, melanin ve sudur. Su görünebilir spektrumda ışık absorbe etmez ancak kızılötesi ışınları anlamlı olarak absorbe eder. Er: YAG ve karbondioksit lazerler kızılötesi ışın üreterek dokudaki suyu hedefler, epidermis ve dermiste hasar oluşturur. Dermatolojide kullanılan lazer tipleri ve hedefledikleri kromoforlar Tablo 4'te verilmiştir.

Lazer enerjisi dokuda fototermal, fotoakustik veya fotokimyasal etkilere yol açar. Dermatolojide kullanılan çoğu tıbbi lazer hedefe yönelik fototermal hasar prensibi ile çalışır⁶⁷. Lazer tarafından üretilen fotonlar doku kromoforları tarafından absorbe edilir, ısı oluşturur, ısı iletimi yoluyla dağılır, ancak yeterli enerji soğuma hızından (termal relaksasyon zamanı) daha hızlı gönderilirse ısı hedefte birikir ve selektif hasar oluşturur. Bu şekilde ışınlama sürelerini ve verilen enerji miktarını kontrol ederek ısı birikiminin

yalnızca istenen hedefte olması ve komşu yapıların en az derecede hasar görmesi sağlanabilir. Bu selektif fototermoliz tanımlaması Anderson ve Parrish tarafından ortaya atılmıştır ve son zamanlarda lazer doku ilişkilerinin temelini oluşturmaktadır⁶².

2.6.6. Lazer parametreleri

Dalgaboyu: Dalgaboyu lazer-doku etkileşiminde oldukça büyük bir öneme sahiptir, hedef kromoforu ve derinliği etkiler. Her kromoforun maksimum emilim gösterdiği belirli bir dalgaboyu vardır ve lazerlerde ideal dalgaboyu hedef kromoforda maksimum emilim gösterirken diğer kromoforlar tarafından minimum emilim gösterendir. Dalgaboyu uzadıkça nüfuz edilen derinlik artar, ayrıca hedeften etrafa saçılma oranı da azalır⁶⁷.

Atım süresi: Lazer ışınının hedef ile temas süresinin uzunluğudur. Etkili ve güvenli lazer uygulaması için hedef dokunun termal relaksasyon zamanından (kromoforun aldığı ısıнын %50'sini çevre dokuya aktarması için geçen süre) daha kısa süren atımlar yapılmalıdır. Termal relaksasyon zamanı hedefin büyüklüğüne göre değişkenlik gösterir. Büyük hedeflerde bu süre daha uzunken küçük hedeflerde daha kısadır, bu nedenle küçük hedeflerdeki atım süresi daha kısa olmalıdır⁶⁷.

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

Akım: Birim alana verilen enerji miktarıdır, J/cm² olarak ifade edilir. Atımlı lazerlerde söz konusu olan bir parametredir.

Spot çapı: Spot çapı, hedef lezyona uygulanan lazer ışın demetinin kalınlığını ifade eder. Daha geniş spot çapı ile uygulama yapıldığında hem daha geniş bir yüzey etkilenir hem de saçılma azalacağından lazer ışınları daha derine ulaşır⁶⁸.

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

İrradyans: Devamlı dalga üreten lazerlerde kullanılan bir parametredir ve birim alana verilen güç anlamındadır. W/cm² olarak belirtilir.

Tablo 5. Dermatolojide kullanılan lazer tipleri, dalgaboyları ve hedef kromoforları⁶³.

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

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

2.6.3. Nd: YAG lazerler

1961 yılında Johnson tarafından geliştirilmiş olup Leon Goldman tarafından ilk defa 1973 yılında dermatolojide kullanılmaya başlanmıştır. Yayınlanmış ilk bilimsel çalışma 1986 yılında vasküler lezyonların Nd: Yag lazerlerle tedavisi ile ilgilidir⁶⁹.

Nd: YAG lazer daha uzun dalga boyundan dolayı daha derine penetre olur (5-6 mm) ve derindeki, kalın lezyonların tedavisinde daha etkilidir. Derinin üç kromoforu tarafından da düşük derecede absorbe edilir. Bu nedenle doğru parametrelerle oldukça geniş endikasyonlarda kullanılabilir⁷⁰.

2.6.3.1. Vasküler Lezyonlarda Kullanımı

Vasküler lezyonların tedavisinde oldukça geniş bir endikasyon alanı vardır. Uzun atımlı şekli yüzeyel kılcal damarlar, bacak retiküler venleri, Port wine lekesi, venöz lake ve hemangiom gibi vasküler tümöral lezyonlarda kullanılabilir. Uzun atım süreleri düşük akımda büyük vasküler lezyonlar için, kısa atım süreleri yüksek akımda küçük vasküler lezyonlar için daha etkilidir⁷¹.

2.6.3.2. Epilasyonda Kullanımı

Epilasyon lazerlerinin güvenli ve etkili olabilmesi için epidermisteki melanini hasarlamadan kıl folikülündeki melanini hedeflemesi gerekir. Kısa dalga boylu epilasyon lazerleri bunu gerçekleştirmek için çeşitli epidermal soğutma teknikleri kullanırlar. Nd:YAG gibi uzun dalga boylu lazerlerde ise, melaninin 1064 nm'deki düşük absorpsiyonu, epidermal melanistlerin etkilenme olasılığını azaltır, ancak kıl foliküllerinde selektif fototermoliz için yeterlidir. Özellikle koyu ten renkli hastalarda uzun atımlı Nd:YAG lazer epilasyon için güvenle kullanılabilir⁷².

2.6.3.3. Cilt Yenilemede Kullanımı

1064 nm'de suyun absorpsiyonu da düşüktür, bu nedenle Nd:YAG lazerler ablatif lazerler gibi epidermal hasar yapmazlar, bunun yerine dermiste volümetrik bir ısınma meydana getirirler. Bu da fibroblast aktivasyonu ve yeni kollajen yapımı ile sonuçlanır. Daha güvenli ve kolay kullanım sağlayan, iş gücü kaybı oluşturmeyen Nd:YAG lazer, uygun epidermal soğutma yöntemleri ile cilt yenilemede de kullanılabilir⁷².

2.6.3.4. Dövmelerde Kullanımı

Q anahtarlı şekilde siyah ve mavi dövmelerde etkilidir. Çift frekanslı biçimde ise 532 nm ışın üretir ve kırmızı dövmelerde etkili olmaktadır⁷³.

2.6.3.5. Diğer kullanım alanları

Hipertorfik skar ve keloid tedavisinde yine nonspesifik dermal ısınma, inflamasyon ve yeni kollajen sentezi uyarımı ile etki eder. Koike ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada Nd: YAG lazerin hipertrofik skarda keloide göre daha etkili olduğunu saptamışlardır⁷².

Akne rozase tedavisinde kollajen oluşumunu artırarak, damar hasarı sayesinde eritemi azaltarak etki eder. Ayrıca rozase patogenezinde önemli olan P maddesini azalttığı gösterilmiştir⁷⁴.

Verrü tedavisinde damar hasarı ve ısı oluşumu ile etki göstermektedir. Literatürde %46-100 arasında başarı oranları bildirilmiştir⁷⁵.

Onikomikozda etki mekanizması net olmamakla birlikte çeşitli görüşler mevcuttur. Protein denaturasyonu ve fungal apoptozis ile sonuçlanan lokal hipertermi oluşumu, lazer ışığının mantar hücre duvarındaki melanin tarafından absorpsiyonu sonucu selektif fototermoliz, lazer dalga boyu ya da termal etki ile tırnak büyümesini hızlandırma, keratin denaturasyonu yoluyla tırnak yatağı ortamını değiştirip mantarın konak hücreye afinitesinin değişmesi ya da konağın immün cevabını tetiklenmesi bunlardan birkaçıdır¹². Yapılan çalışmalarda %50'nin üzerinde vakada lazer tedavisinin etkili olduğu tespit edilmiştir^{12,76}.

2.6.3.6. Yan etkileri

1 mm den daha büyük hedeflerde pigmentasyon yaygın bir yan etkidir, zamanla solar. Uzamış eritem görülebilir, genellikle bir-iki ayda solar. Hipopigmentasyon, skar ve ülserasyon nadirdir. İşlem çok ağrılı olma eğilimindedir. Soğutma epidermal koruma ve ağrı kontrolünün yanı sıra termal yaralanma ve skar riskini azaltmak için çok önemlidir^{71,77}.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları anabilim dalında yürütüldü. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na 2016/353 onay numarası ile kabul edildi ve Erciyes Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2016-6858 proje numarası ile desteklendi. Ağustos 2015 ve Haziran 2016 tarihleri arasında Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine tırnak bozukluğu şikayeti ile başvuran ve onikomikoz tanısı alan 18-75 yaş arası hastalar çalışmaya davet edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden, “çalışmaya alınma” ve “çalışma dışı bırakılma” kriterlerine uyan 28 onikomikozlu hasta çalışmaya dahil edildi. 5 hasta birkaç uygulamadan sonra tedaviye devam etmediği için çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 23 hasta çalışmayı tamamladı. 23 hastanın onikomikoz saptanan toplamda 89 tırnağından 48 tırnak uygulama grubuna, 41 tırnak plasebo grubuna dahil edildi. Yapılan çalışmanın amacı, yöntemin yan etkileri hakkında tüm hastalara bilgi verilerek tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı onamları alındı.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1- 18-75 yaş arası olmak

2- Direkt bakı ile doğrulanmış tırnak mantarı tanısı olmak

3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- 1-Son 3 ayda topikal antifungal kullanımı
- 2-Son 6 ayda sistemik antifungal kullanımı
- 3-Gebelik
- 4-Otoimmün hastalık varlığı
- 5-Diğer tırnak hastalıklarının varlığı (liken, psoriazis gibi)
- 6- Tırnakta inflamatuvar durumların varlığı
- 7-Periferik arter hastalığı
- 8-Venöz hastalık
- 9-Diabetes mellitus
- 10- Tek tırnak tutulumu olması

Çalışma protokolü: İlk başvuruda hastaların tutulum olan tüm tırnaklarının OSI (Onikomikoz şiddet indeksi) skorları hesaplandı. Fotoğraflama dijital fotoğraf makinesi (Canon EOS-450D; Canon Corp., Tokyo, Japan) ile yapıldı. Hazırladığımız standart form hastaların kimlik bilgileri, yaş, cinsiyet, travma, ailede tırnak mantarı öyküsü, ek hastalık, ilaç kullanımı, daha önce onikomikoz için alınan tedaviler sorularak dolduruldu. Tutulmuş olan tırnak sayısı ve ait oldukları ekstremitelere kaydedildi. Hastaların tutulum olan tırnakları her iki ekstremitede ise bir ekstremitede uygulama, bir ekstremitede plasebo grubu olarak seçildi. Tek ekstremitede tutulumunda toplam tutulan tırnak sayısı çift ise uygulama ve plasebo grubu eşit sayıda seçildi, tek ise uygulama grubu plasebo grubundan bir fazla olarak seçildi. Toplamda 89 tırnağın 48'i uygulama, 41'i plasebo grubu olarak seçildi. Uygulama grubu tırnaklara ayda bir kez olmak üzere toplam 6 kez 30-50 j/cm², 45 msn, 6 mm 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uygulaması yapıldı. Plasebo grubu tırnaklarda ise tırnak üzerine 3*8*0,3 cm ölçülerinde

opak beyaz yüzeyli mukavva konularak aynı dozda uygulama yapıldı. Her seansta skorlama (OSI) ve fotoğraflama ile klinik değerlendirme yapıldı. Mikrobiyolojik değerlendirme ilk tanı anında, 3. ayda ve 6. ayda 24 saatlik KOH inceleme ile yapıldı.

3.2. DİREKT MİKROSKOPİ

Hastaların etkilenmiş olan tırnağı ve tırnak çevresi, olası bakteriyel ve fungal kontaminasyonun engellenmesi amacıyla % 70 alkol ile temizlendi. Örnekler, tırnağın serbest distal ucunun, steril makas ile kesilmesi ve subungual hiperkeratozun debridmanı ile elde edildi. Örnek steril ve kuru bir tüpe konuldu. Ardından %20 KOH solüsyonu tüpe eklendi ve 24 saat bekletildikten sonra lam-lamel arasına konularak fungal elemanların varlığı araştırıldı. Hifa, psodohifa ve maya saptanan örnekler pozitif olarak kabul edildi.

3.3. SKORLAMA

Skorlama için Onikomikoz Şiddet İndeksi (Onychomycosis Severity Index) kullanıldı. Skor 1-5 arasında ise hafif onikomikoz, 6-15 arasında orta şiddetli onikomikoz ve 16-35 arasında ise şiddetli onikomikoz olarak sınıflandırıldı²⁹.

3.4. FOTOĞRAFLAMA

Fotoğraflama her seansta, aynı ortamda, standart formatta, 40 cm uzaklıktan, dijital fotoğraf makinesi (Canon EOS-450D; Canon Corp., Tokyo, Japan) ile yapıldı.

3.5. LAZER UYGULAMASI

Lazer kaynağı olarak, atım süresi 45 milisaniye, akımı 30-50 Joule/cm² arasında değişen, spot genişliği 6 mm olan Alma lasers® marka Lovely II model Nd: YAG lazer sistemi kullanıldı. Lunula da dahil olmak üzere bütün tırnak plağı horizontal ve vertikal düzlemde taranacak şekilde uygulama yapıldı. Tırnak büyüklüğü ve kalınlığına göre her geçişte 2-5 atış yapılmak üzere 2 dk ara ile 2 geçiş yapıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada tekrarlı ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Friedman analizi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare analizinin Exact yöntemi kullanıldı. Frekans ve yüzdeler ortalama ve standart sapma veya medyan ile 25.-75. persentiller olarak ifade edildi. Verilerin analizi IBM SPSS 22.0 paket programı (International Business Machines Corp, Armonk, NY,USA) ile yapıldı. $p<0,05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 23 onikomikozlu hastanın 10'u kadın (%43,5) 13'ü erkek (%56,5) idi. Yaşları 29 ile 75 arasında değişiyordu, yaş ortalamaları $47,65 \pm 10,52$ idi. Hastaların 13'ünün (% 56,5) ek hastalığı yoktu, ikisinde meme kanseri (%8,7), 4'ünde hipertansiyon (%17,4), birinde (%4,3) astım ve hipotiroidi, birinde (%4,3) hepatit B taşıyıcılığı, birinde kas hastalığı (%4,3), birinde epilepsi (%4,3) mevcuttu. Bunlardan 7'si mevcut ek hastalığı için ilaç kullanıyordu, 3'ü ilaçsız takipte idi. Hastaların yalnızca birinde (%4,3) travma öyküsü mevcuttu. 17 hastada (%73,9) ailede tırnak mantarı öyküsü mevcuttu. Hastaların 14'ü (%60,9) daha önce onikomikoz tedavisi almamıştı. İkisi (%8,7) 3 aydan daha önceki dönemde tırnak cilası, 3'ü (%13) 6 aydan daha önceki dönemde sistemik antifungal, 3'ü (%13) 6 aydan daha önceki dönemde hem tırnak cilası hem sistemik antifungal ilaç kullanmıştı. 1 hasta (%4,3) 3 aydan daha önceki dönemde topikal antifungal krem kullanmıştı. 24 saatlik KOH ile inceleme sonucunda 9 hastanın (%39,1) tırnak nativ preparatında hifa, 7 hastanın (%30,4) preparatında maya elemanları görüldü. 7 hastada (%30,4) ise hem hifa hem maya elemanları birlikte gözlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Ek hastalık	İlaç	Travma	Aile öyküsü	Önceki tedavi	Nativ
1	53	Erkek	HT	Var	Yok	Yok	Tırnak cilası + Sistemik antifungal	Miks
2	47	Erkek	Yok	Yok	Yok	Var	Tırnak cilası + Sistemik antifungal	Maya
3	48	Kadın	Astım+ Hipotiroidi	Var	Yok	Var	yok	Hifa
4	35	Erkek	Kas Hastalığı	Yok	Yok	Yok	yok	Miks
5	46	Kadın	Yok	Yok	Yok	Var	Tırnak cilası	Maya
6	56	Erkek	Yok	Yok	Yok	Var	yok	Hifa
7	63	Erkek	Yok	Yok	Yok	Var	yok	Hifa
8	34	Kadın	Yok	Yok	Yok	Var	yok	Hifa
9	35	Erkek	Yok	Yok	Var	Var	yok	Hifa
10	52	Erkek	Yok	Yok	Yok	Var	Sistemik antifungal	Miks
11	52	Erkek	Yok	Yok	Yok	Yok	Topikal antifungal krem	Hifa
12	57	Erkek	HT	Var	Yok	Yok	yok	Hifa
13	32	Kadın	Yok	Yok	Yok	Var	Tırnak cilası + Sistemik antifungal	Maya
14	48	Kadın	HT	Var	Yok	Var	yok	Miks
15	43	Kadın	Meme Ca	Var	Yok	Var	Sistemik antifungal	Maya
16	42	Erkek	Yok	Yok	Yok	Yok	yok	Miks
17	52	Erkek	HBV Taşıyıcılık	Yok	Yok	Var	Tırnak cilası	Hifa
18	44	Kadın	Meme Ca	Var	Yok	Var	yok	Maya
19	53	Erkek	Yok	Yok	Yok	Var	yok	Miks
20	50	Kadın	Yok	Yok	Yok	Var	yok	Miks
21	75	kadın	HT	Var	Yok	Yok	yok	Maya
22	29	Erkek	yok	Yok	Yok	Var	Sistemik antifungal	Hifa
23	50	Kadın	Epilepsi	Yok	Yok	Var	yok	Maya

Uygulama grubundaki 48 tırnağın 42'si (%87,5) distal lateral subungual onikomikoz, 6'sı (%12,5) total distrofik onikomikoz, Plasebo grubundaki 41 tırnağın 36'sı (%87,8) distal lateral subungual onikomikoz, 5'i (%12,2) total distrofik onikomikoz idi.

Uygulama ve plasebo grupları arasında yaş ve cinsiyet, hastalık tipi ve mikroskopik bulgular açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Uygulama ve plasebo gruplarının başlangıçtaki hastalık şiddetleri karşılaştırıldı, uygulama grubundaki şiddet skoru kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,05$). (Tablo-7).

Tablo 7. Uygulama ve plasebo gruplarının cinsiyet, yaş, hastalık tipi, mikroskopik bulguları ve başlangıç hastalık şiddeti yönünden karşılaştırılması

		Uygulama (n:48)/ yüzde(%)	Plasebo (n:41)/ yüzde(%)	Toplam(n:89)/ yüzde(%)	P değeri
Cinsiyet	Kadın	19 (%39,6)	17 (%41,5)	36 (%40,4)	0,857
	Erkek	29 (%60,4)	24 (%58,5)	53 (%59,6)	
Yaş	Yaş ortalaması	46,9±9,5	48,5±10,4	47,6±9,9	0,453
Hastalık tipi	DLSO	42 (%87,5)	36 (%87,8)	78 (%87,6)	0,965
	Total Distrofik	6 (%12,5)	5 (%12,2)	11 (%12,4)	
Mikroskopik bulgular	Hifa	20 (%41,7)	18 (%43,9)	38 (%42,7)	0,697
	Maya	8 (%16,7)	9 (%22)	17 (%19,1)	
	Miks	20 (%41,7)	14 (%34,1)	34 (%38,2)	
Hastalık şiddeti	Şiddetli	44 (%91,7)	29 (%70,7)	73 (%82)	0,032*
	Orta	3 (%6,3)	7 (%17,1)	10 (%11,2)	
	Hafif	1 (%2,1)	5 (%12,2)	6 (%6,7)	

Toplam 6 seans uygulama sırasında hesaplanan OSI skorları seanslar arasındaki farklılıkları değerlendirebilmek amacıyla karşılaştırıldı. Uygulama grubunda OSI skorları arasında anlamlı fark varken ($p<0,001$), plasebo grubunda anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo-8) (Resim1,2,3,4 ve 5).

Tablo 8. OSI değerlerinin uygulama ve plasebo gruplarında karşılaştırılması

Seans sayısı	Hasta (n:48)	Kontrol (n:41)
1	35 (26-35)	25 (9-35)
2	30 (22-35)	25 (9-35)
3	26 (19-30)	26 (9-35)
4	22 (16-30)	26 (9-35)
5	22 (15,25-30)	26 (9-35)
6	21 (14-30)	25 (9-35)
p değeri	<0,001*	0,251

Veriler medyan ile 25.-75. persentiller olarak ifade edildi.



Resim 1. 10 nolu hasta, uygulama grubu, tedavi öncesi (A) ve sonrası (B).



Resim 2. 18 nolu hasta, uygulama grubu, tedavi öncesi (C) ve sonrası (D).



Resim 3. 20 nolu hasta , uygulama grubu, tedavi öncesi (E) ve sonrası (F)



Resim 4 . 16 nolu hasta, plasebo grubu, tedavi öncesi (G) ve sonrası (H)



Resim 5. 17 nolu hasta, plasebo grubu, tedavi öncesi (I) ve sonrası (İ)

Uygulama grubundaki 48 tırnağın OSI skorlarına bakıldığında 6 ay sonunda 2'sinde(%4,16) %50 nin üzerinde azalma,16'sında (%33,3) %25-50 arasında azalma, 30'unda (%62,5) %25 in altında azalma gözlemlendi. Plasebo grubunda ise, 39 tırnakta(%95,1) %25'in altında azalma/artma, 2 tırnakta(%4,8) %25'in üzerinde artma gözlemlendi.

Sistemik tedavi alan ve almayanlar arasında tedavi cevabının farklı olup olmadığını değerlendirebilmek amacıyla OSI skorlarının 1. ve 6. seans arasındaki yüzde değişimleri bu iki grupta karşılaştırıldı. Sistemik tedavi alanlar ile almayanlar arasında OSI skoru değişimleri açısından anlamlı fark bulunmadı.($p>0,05$)

Nativ sonuçlarına göre tedavi cevabının değişip değişmediği OSI skorlarının 1. ve 6. seans arasındaki yüzde değişimleri hifa, maya ve miks gruplarında karşılaştırılarak değerlendirildi. Gruplar arasında OSI skoru değişimleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-9).

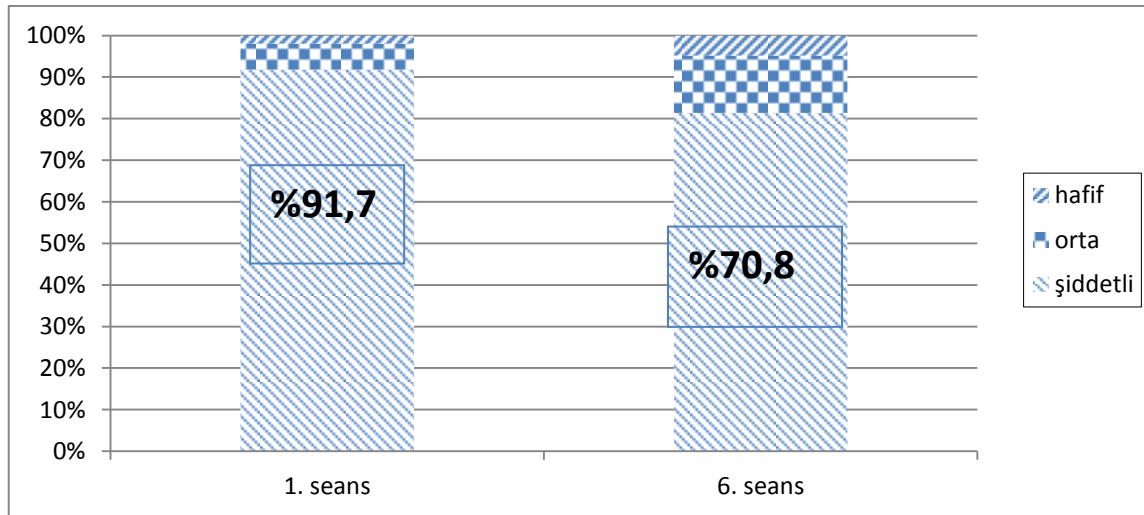
Tablo 9. 6. ve 1. Seans arasındaki yüzde değişimlerinin daha önce alınan tedaviler ve nativ sonuçlarına göre karşılaştırılması

		6. ve 1. Seans arasındaki yüzde değişimi	P değeri
Önceki tedavi	Sistemik tedavi alan (n:19)	7,96±24,9	0,451
	Sistemik tedavi almayan(n:70)	9,63±12,44	
Nativ	Hifa (n:38)	8,36±12,22	0,822
	Maya (n:17)	9,31±25,4	
	Miks (n:34)	10,28±13,44	

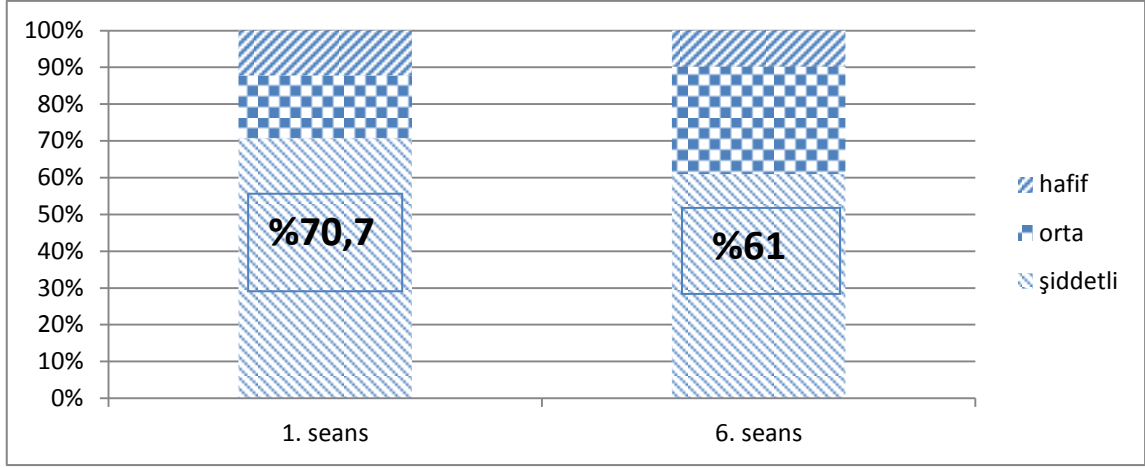
Veriler ortalama ile standart sapma olarak ifade edildi.

Mikrobiyolojik incelemede 3 ay sonunda 48 tırnağın 8'inde(%16,7) 6 ay sonunda uygulama grubundaki 48 tırnağın 14'ünde (%29,2) negatif sonuç elde edildi. Plasebo grubunda ise 6 ay sonunda 2 tırnakta(%4,9) negatif sonuç elde edildi.

Uygulama ve plasebo gruplarının tedavi sonu OSI skoru şiddetindeki değişimleri değerlendirildi. Uygulama grubundaki 10 tırnakta (%20,8) hastalık şiddeti şiddetliden orta ve hafife geriledi. Plasebo grubunda 4 tırnağın (%9,8) hastalık şiddeti şiddetliden ortaya gerilerken 1 tırnağın (%2,4) şiddetinin hafiften ortaya ilerlediği görüldü.



Grafik 1. Uygulama grubunda 1. ve 6. seans OSI skorlarının şiddet sınıflaması



Grafik 2. Plasebo grubunda 1. ve 6. seans OSI skorlarının şiddet sınıflaması

Uygulama sırasında hastalarda ağrı dışında yan etki gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

Onikomikoz, dermatofitlerin, mayaların ve non-dermatofit küflerin etken olabildiği, sık görülen, kronik, inatçı bir hastalıktır. Kozmetik problem oluşturmalarının yanında tırnak şeklini ve yapısını bozarak bölgeye enfeksiyon girişine zemin hazırlaması, yaşam kalitesini düşürmesi, umumi kullanılan yerleri kontamine etmesi nedeniyle tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide düşük başarı oranları, uzun tedavi süreleri, sistemik ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri, rekürrensın sık görülmesi gibi olumsuzluklar yeni tedavi arayışlarını da beraberinde getirmiştir. Literatürde onikomikoz tedavisinde lazer kullanımı ile ilgili çok sayıda in vitro ve klinik çalışma mevcuttur^{51-55,78-90}.

İn vitro çalışmalarda, çoğu çalışma lazerin fungal büyümeyi inhibe ettiğini göstermiştir ancak aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur⁷⁸. Yapılan çalışmalarda Nd:YAG lazerin *C. Albicans* karşı fungisidal etki gösterdiği rapor edilmiş⁷⁹, Nd:YAG lazerin^{80,13}, 870 nm kızılötesi titanyum safir lazerin⁸¹ *T. rubrum* proliferasyon oranını düşürdüğü gösterilmiştir. Benzer şekilde diod lazerin, fizyolojik sıcaklıklarda, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *C. albicans* ve *T. rubrum* üzerine fungisidal ve bakterisidal etkisi gösterilmiştir⁸². Paash ve arkadaşları uzun atımlı Nd:YAG lazerin çeşitli mantar türleri üzerine proliferasyon oranını düşürücü etkisi olduğunu göstermiş, ancak bu etki için sıcaklığın 50 derece üstüne çıkması gerektiğini belirtmişlerdir⁸³. Vila ve arkadaşları Nd:YAG lazerin *C. albicans* ve *F. oxysporum* biofilmlerinde, hücre canlılığını *C. Albicans* için % 45-60, *F. Oxysporum* için %92-100 azalttığını gözlemlemişlerdir⁸⁴.

Bunların aksine Hees ve arkadaşları Nd:YAG lazerin *T. rubrum* proliferasyonu üzerine etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir⁷⁸. Carney ve arkadaşları çalışmalarının in vitro

ayağında büyüme yavaşlaması için de fungisidal etki için de sıcaklığın 50 derecenin üzerine çıkması gerektiğini ve 1064 nm Nd:YAG lazer uygulamasının *T. rubrum* kolonilerinde proliferasyon inhibisyonu yapmadığını göstermişlerdir⁸⁵.

Klinik çalışmalarda da benzer şekilde görüş ayrılığı mevcuttur. Mikolojik kür oranları %15,2 ile %100 arasında değişmektedir. 56 hastada yapılmış randomize kontrollü karşılaştırmalı bir çalışmada tüm hastalara mekanik debritleme uygulanmış, bir gruba 1064 nm Nd:YAG lazer uygulaması yapılmış, bir gruba topikal tedavi verilmiş ve bir gruba lazer ve topikal tedavi birlikte verilmiş, lazer grubunda %15,2, topikal tedavi verilen grupta %4,5, iki tedavinin birlikte verildiği grupta % 22,5 mikolojik kür elde edilmiştir¹².

Hollmig ve arkadaşları 12 hasta ve 10 kontrolden oluşan 22 hastayı dahil ettikleri çalışmada hasta grubuna 1064 nm Nd:YAG lazer uygulamışlar, kontrol grubuna hiçbir uygulama yapmamışlardır. Hasta grubunda %33, kontrol grubunda %20 mikolojik negatiflik elde etmişler ancak hasta ve kontrol grupları arasında klinik ve mikolojik etki açısından bir fark saptamamışlardır⁸⁶.

Carney ve arkadaşları 10 hastada yaptıkları çalışmalarında tırnakların % 28,6'sında mikolojik negatiflik saptamışlar ancak klinik cevap ile uyumlu olmadığı için kür kabul etmemişlerdir⁸⁵.

Kim ve arkadaşları, 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uyguladıkları 13 hastalık bir çalışmada farklı doz uyguladıkları iki grupta %41 ve %42 mikolojik negatiflik elde etmişler⁵², Wanitphakdeedecha ve arkadaşları ise 35 hastada %51,9 mikolojik negatiflik elde etmişlerdir⁸⁷.

Hochman ve arkadaşları 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uygulanan 8 hastanın 7'sinde mikolojik negatiflik elde etmiş, tedavi sonrası kültürün pozitif olduğu tek hastada da tırnaklarını derinlemesine törpüleme öyküsü olduğunu belirtmiştir⁸⁸.

Kalokasidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Q anahtarlı 1064 nm Nd:YAG lazer uygulanan hastaların %95,4'ünde mikolojik negatiflik saptanmıştır⁵¹.

Galvan Garcia ve arkadaşları 1064 nm Nd:YAG lazer uygulanan 120 hastanın tanı ve tedavi takibinde KOH ile direk mikroskopi yöntemini kullanmış, tedavi sonunda hastaların tamamında mikolojik negatiflik elde edildiğini belirtmişlerdir⁷⁶.

Çalışmamızda mikolojik kür oranı % 29,2 bulundu. Bu oran, Kim ve ark¹², Hollmig ve ark⁸⁶, Carney ve ark⁸⁵ çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Klinik çalışmalar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Klinik iyileşmeyi değerlendirme yöntemi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Değerlendirme için OSI kullanan Kalokasidis ve arkadaşları, 131 hastanın 106'sında (%80,9) OSI skorlarında %25'ten fazla iyileşme olduğunu belirtmişlerdir⁵¹. Çalışmamızda bu oran %37,5 bulundu. Çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının sebepleri arasında uygulanan lazer tipi ve dozu olabileceği gibi Kalokasidis ve arkadaşlarının tüm hastalara tedavi öncesi mekanik debritleme uygulaması da olabilir.

Değerlendirme için OSI kullanan bir başka çalışma Kim ve arkadaşlarının 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uyguladıkları çalışmadır, hastaların %36,8 ila 57,1'inin şiddetli onikomikoz sınıfında iken orta veya hafif sınıfına gerilediği belirtilmiştir⁵². Carney ve arkadaşları ise 1064 nm Nd:YAG lazer uyguladıkları çalışmada hiçbir tırnakta OSI şiddet sınıfında gerileme olmadığını belirtmişlerdir⁸⁵. Bizim çalışmamızda ise uygulama grubu tırnakların %20,8'inde şiddet sınıflamasında gerileme gözlemlendi.

Klinik ve mikolojik tam kür elde eden çalışmalardan biri Kozarev ve arkadaşlarının 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uyguladıkları ve 6 ay sonunda %100 klinik ve mikolojik kür elde ettikleri çalışmadır. Yine bu çalışmada da lazerin etkinliğini artırmak amacıyla debritleme uygulandığı belirtilmiştir¹³. El-Tatawy ve arkadaşları 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer yaptıkları hastaların tamamında %75'ten fazla klinik iyileşme ve %90 mikolojik kür rapor etmişlerdir⁵³. Kimura ve arkadaşları 1064 nm Nd:YAG lazer ile yaptıkları çalışmalarında tam kür oranını %51 olarak vermişlerdir⁵⁴. Moon ve arkadaşları ise 1064 nm uzun atımlı Nd:YAG lazer uyguladıkları çalışmada tam kür oranını %9,3⁵⁵, Noguchi ve arkadaşları %8,3⁸⁹ olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tam kür elde edilemedi. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tırnaklarının tamamının ayak tırnağı olduğunu göz önüne aldığımızda takip süremizin kısalığı tam kür elde edemememize neden olmuş olabilir.

Tablo 10. Onikomikozda Nd: YAG lazerin kullanıldığı klinik çalışmalar

ÇALIŞMA/YIL	TEDAVİ PROTOKOLÜ	HASTA/TIRNAK SAYISI	AKIM (j/cm ²)	TÇAPI	FREKANS (Hz)	ATIM SÜRESİ	DEBRİTMAN	TOPIKAL	SONUÇ
Kozarev ve ark,2010	1 hafta ara ile 4 seans	72/194	35-40	4	1	35 msn	+	-	%100 mikolojik negatiflik
Kozarev ve ark,2011	1 hafta ara ile 4 seans	162/413	35-40	4	1	35 msn	+	-	%98,8 mikolojik negatiflik
Hochman ve ark,2011	3 hafta ara ile 2-3 seans	8/12	223	2	-	0.65 ms	-	+	%87,5 mikolojik negatiflik
Kimura ve ark,2012	4-8 hafta arayla 1-3 seans	13/37	14	5	5	0,3ms	-	-	-
Zhang ve ark,2012	1 hafta ara ile 4-8 seans	33/154	240-324	3	1	30 msn	-	-	%79-82 mikolojik negatiflik
Kalokasidis ve ark,2013	4 hafta ara ile 2 seans	131/?	14	2,5	5	9/109 sn	+	-	%95,4 mikolojik negatiflik
Carney ve ark,2013	1 hafta ara ile 4 seans, 1 ay sonra 5. seans	10/14	16	5	2	0,3	-	-	%28,6 mikolojik negatiflik
Noguchi ve ark,2013	4 hafta ara ile 3 seans	12/12	10	6	2	0,5 msn	-	-	-
Hees ve ark,2013	4 hafta ara ile 2 seans	10/20	25,5-50	1,5-3	-	100mikro sn- 40 msn	-	-	%65 mikolojik negatiflik
Moon ve ark,2014	4 hafta ara ile 5 seans	13/43	5	6	5	0,3 msn	-	-	%69,8 mikolojik negatiflik
Galvan garcia ve ark,2014	1 seans	120/733	0,6	3	3	-	-	-	%100 mikolojik negatiflik
Hollmig ve ark,2014	2 hafta ara ile 2 seans	12/57	5	6	6	0,3msn	-	-	%33 mikolojik negatiflik
Wanitphakdee decha ve ark,2015	1 hafta ara ile 4-8 seans	35/64	35-45	4	1	30-35 msn	-	-	%51,9 mikolojik negatiflik
El-Tatawy ve ark,2015	1 hafta ara ile 4 seans	40/?	35-40	4	1	35 msn	-	.*	%90 mikolojik negatiflik
Lu ve ark, 2015	1 hafta ara ile 4-8 seans	34/96	35-80	4	1	35 msn	-	.*.*	%41,3 mikolojik negatiflik
Kim MS ve ark,2016	1 hafta ara ile 8 seans	13/40	16-225	2-5	5-10	0,3-0,6 msn	-	-	%41-42 mikolojik negatiflik
Kim TI ve ark,2016	4 hafta ara ile 3-4 seans	56/217	0,2	1,5	30	0,1 msn	+	- ***	%15,2 mikolojik negatiflik

* Debritleme+ topikal tedavi 2. gruba verilmiş. Lazer topikal tedaviden üstün bulunmuş.

** Topikal tedavi 2. Gruba verilmiş, lazer ile arada anlamlı fark bulunmamış.

*** Topikal tedavi 2. ve 3. gruba verilmiş. Lazer topikal tedaviden üstün bulunmuş.

Literatür incelendiğinde kontrollü çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir. Hollmig ve arkadaşları hasta ve kontrol grupları arasında fark olmadığını belirtmişler⁸⁶, benzer şekilde Lu ve arkadaşları 1064 nm Nd: YAG lazer yapılan grup ile topikal antifungal kullanan grup arasında klinik ve mikolojik açıdan anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir⁹⁰. Aksine Kim ve arkadaşları¹², El-Tatawy ve arkadaşları⁵³ lazerin topikal tedaviden etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda uygulama yapılan grupta OSI skorlarında plasebo grubuna göre anlamlı şekilde azalma tespit edildi.

Çalışmamızda onikomikozun Nd:YAG lazerle tedavisinde literatürdeki birçok çalışmaya göre oldukça düşük başarı oranı tespit ettik. Düşük başarı oranının temel nedeni takip süresinin kısalığı olabilir. Çünkü küratif tedavilerden sonra bile ayak tırnaklarında tırnak plağının tamamen düzelmesi 18 ayı bulabilmektedir. Bu nedenle etkinliği değerlendirirken tırnak proksimalindeki değişiklikleri baz almak daha faydalı olabilir. Takip süresinin uzatılması başarı oranını artırabilir. Ayrıca diğer çalışmalarda topikal antifungal, %40 üre preparatı ile ya da mekanik olarak debritleme uygulamaları, doz ve tedavi aralıklarının farklılığı ve Hees ve arkadaşlarının⁷⁸ söz ettiği gibi “çalışmaların firma destekli olmasının yazarları daha olumlu sonuç almaya teşvik etmesi” daha yüksek başarı oranlarını beraberinde getirmiş olabilir.

Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda KOH ile inceleme ve beraberinde kültür tanı ve takip metodu olarak kullanılmıştır. Az bir kısmında ise histopatoloji ve PCR bu yöntemlerden birine ek olarak kullanılmıştır. KOH ile inceleme yöntemini tek başına kullanan yalnızca iki çalışma tespit ettik^{54,76}. Biz çalışmamızda 24 saatlik KOH ile direkt mikroskopik inceleme yöntemini tercih ettik. 24 saatlik KOH ile inceleme yönteminin standart KOH ile inceleme yöntemine³⁵ ve kültüre³⁰ göre duyarlılığı çok daha yüksektir. Ancak bunun yanında tedavi takibinde tek başına kullanımının aslında canlı olmayan kırık ve şişmiş hifalar dolayısıyla yanlış pozitifliklere yol açabileceği belirtilmiştir⁹¹. Bu açıdan KOH ile incelemenin kültür ile konfirme edilmemiş olması çalışmamızın sınırlılıkları arasında sayılabilir.

Çalışmanın diğer sınırlılıkları olarak takip süresinin kısalığı, hasta ve kontrol gruplarının klinik şiddet yönünden farklılık arz etmesi, vaka sayısının azlığı sayılabilir.

Literatürdeki çalışmalara kıyasla çalışmanın üstün yönü plasebo kullanımıdır. Çalışmamız bu alanda yapılan ilk plasebo kontrollü çalışmadır. Plasebo grubunda uygulama sırasında tırnağın üzerine yerleştirilen beyaz opak mukavva lazer ışığını yansıtmakta ancak ısıya yalıtkan olmadığı için ısının ne oranda tırnak plağına iletildiği bilinmemektedir. Bu anlamda kullandığımız plasebo yönteminin tam olarak plasebo olup olmadığı tartışılabilir. Ancak dokunma ve ağrı duyusunun hissedildiği bir lazer uygulamasında daha ideal bir plasebo yöntemi bulmak zordur, nitekim literatürde bu alanda plasebo yöntemi kullanan başka bir çalışma tespit edemedik. Plasebo grubu ile hasta grubunun tedavi cevapları arasında anlamlı fark olması, kontrol grubunda ağrı hissedilmemesi plasebo yönteminin görece uygunluğunu gösterir niteliktedir.

Sonuç olarak çalışmamız onikomikozda 1064 nm Nd:YAG lazer tedavisinin etkili olduğu ancak çalışma süresi baz alındığında tek başına yeterli olmadığı tezini desteklemektedir. Aralıklı uygulamaların uyum kolaylığı getirmesi, önemli yan etkisinin bildirilmemiş olması nedeniyle özellikle sistemik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda faydalı olabilir. Bu alanda yapılacak prospektif, kontrollü, daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1- Uygulama grubunda tedavi sonu OSI skoru ortalaması başlangıç OSI skoru ortalamasına göre anlamlı derecede düşüktü. Aynı zamanda OSI skorlarında her değerlendirmede bir öncekine göre anlamlı düşme mevcuttu. Plasebo grubunda başlangıç ve tedavi sonu OSI skorları arasında anlamlı fark yoktu.

2- 6 ay sonunda OSI skorları, uygulama grubundaki tırnakların %4,16'sında %50 nin üzerinde azalma,%33,3'ünde %25-50 arasında azalma, %62,5 'unda %25 in altında azalma gösterdi. Plasebo grubunda ise, %95,1'inde %25'in altında azalma/artma, %4,8'inde %25'in üzerinde artma gözlemlendi.

3- 6 ay sonunda uygulama grubundaki tırnakların % 29,2'sinde , plasebo grubunun ise % 4,9'unda 24 saatlik KOH incelemede negatif sonuç elde edildi.

KAYNAKLAR

- 1- Mügge C, Haustein UF, Nenoff P. Causative agents of onychomycosis—a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;10(3):218-28.
- 2- Prawer St, Prawer Sc, Bershow A. Superficial Fungal Infections. Soutor C, Hordinsky M, ed. *Clinical Dermatology*. 1st ed. 2013 ;71-87.
- 3- Szepietowski JC, Reich A. Stigmatisation in onychomycosis patients: a population-based study. *Mycoses*. 2009 ;52(4):343-49.
- 4- Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology.* 2004;209(4):301-307.
- 5- Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1202-1207.
- 6- Tüzün Y, Serdaroğlu S. Derinin mantar hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, ed. *Dermatoloji*. 3'üncü baskı. İstanbul, 2008;341-82.
- 7- Gupta AK. Management of toe onychomycosis: What is the potential for improving efficacy of treatment? *Clin Dermatol* 2002;20:607-9.
- 8- Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clinics in Dermatology.* 2013; 31: 544–54.
- 9- Yüksel SE, Aytimur D, Ertam İ. Onikomikoza güncel yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006;16:50-58.
- 10- Ameen M, Lear JT, Madan V, Mustapa MFM, Richardson M. British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Onychomycosis 2014. *Br J Dermatol.* 2014; 171(5):937-58.
- 11- Borovoy M, Fuller TA, Holtz P, Kaczander BI. Laser surgery in podiatric medicine--present and future. *J Foot Surg.* 1983 Winter;22(4):353-7.
- 12- Kim TI, Shin MK, Jeong KH, Suh DH, Lee SJ, Oh IH, Lee MH. A randomised comparative study of 1064 nm Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser and topical antifungal treatment of onychomycosis. *Mycoses*, 2016; doi:10.1111/myc.12534.

- 13- Kozarev J. Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *J Laser Health Acad.* 2010;1:1–8.
- 14- B. Martin. Nail Histopathology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(7):564-78.
- 15- Paus R, Peker S, Sundberg JP. Biology of Hair and Nails. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ed. *Dermatology*. 2'inci baskı. Mosby, 2008; 965-86.
- 16- Zaias N, M.D. Embryology of the Human Nail. *Arch Dermatol.* 1963;87(1):37-53.
- 17- Uysal A, Oltulu F, Kocatürk D, Özdil B. Deri ve deri eklerinin embriyolojik gelişimi. *Güncel Dermatoloji Dergisi.* 2016;1:1-10.
- 18- Moore KLP, Torchia TVN, Mark G. The developing human: clinically oriented embryology. 10. baskı: Elsevier Health Sciences; 2015. 437-55.
- 19- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Lefell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine;7th edition.
- 20- Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A. Onychomycosis, the current approach to diagnosis and therapy. 2'inci baskı. Boca Raton, 1999; 13-15.
- 21- Rich P. Nail Surgery. In : *Dermatology*, 2nd ed, Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini EP (Eds), Mosby, New York, 2006; 2260.
- 22- Haneke E. Surgical anatomy of the nail apparatus. *Dermatol Clin* 2006; 24: 291.
- 23- James WD, Berger TG, Elston DM (Ed). *Skin: Basic structure and function. Andrew's disease of the skin*. 10th ed. Canada: Saunders 2006, 1-13.
- 24- Sigurgeirsson B, Baran R: The prevalence of onychomycosis in the global population—a literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1480–91.
- 25- Wollina U, Nenoff P, Haroske G, Haenssle HA. The Diagnosis and Treatment of Nail Disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 509–18.
- 26- Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology - an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014 Mar;12(3):188-209.
- 27- Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2013; 88(11):762-70.
- 28- Gül Ü. Derinin Yüzeyel Dermatofit Enfeksiyonları. *Ankara Med J*, 2014, 14(3): 107 – 13.

- 29- Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, Elewski B. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. Arch Dermatol. 2011 Nov;147(11):1277-82.
- 30- Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, et al: Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 2003;49:193-7.
- 31- Aydıngöz İE, Akkaya AD, Aker F, Adaleti R. (2006). Elli olguluk bir seride onikomikoz tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. Türkderm, 2006; 40(1):20-22.
- 32- Borkowski P, Williams M, Holewinski J, et al: Onychomycosis: an analysis of 50 cases and a comparison of diagnostic techniques. J Am Podiatr Med Assoc 2001;91:351-5.
- 33- Ceren E, Ekmekci TR, Sakız D, et al: Onikomikoz tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. Turkderm 2008;42:91-93.
- 34- Yurtoğlu F, Yıldız L, Şentürk N, et al: Onikomikozda tanı yöntemlerinin karşılaştırılması: kontrollü prospektif çalışma. Turk J Dermatol 2011;5:48-52.
- 35- Erkan F, Kaçar SD, Özügüz P, Aşık G, Tokyol Ç, Karaca Ş. Onikomikoz tanısında kullanılan beş farklı yöntemin etkinlik ve maliyet karşılaştırması. Türkderm 2014; 48: 21-5.
- 36- Lubeck DP, Patrick DL, McNulty P, Fifer SK, Birnbaum J. Quality of life of persons with onychomycosis. Qual Life Res.1993;2:341-8.
- 37- Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Network Meta-Analysis of Onychomycosis Treatments. Skin Appendage Disord 2015;1:74–81.
- 38- Nenoff P1, Krüger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G. Mycology – an update Part 3: Dermatophytes: topical and systemic therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2015 May;13(5):387-410.
- 39- Yin Z, Xu J, Luo D. A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. J Dermatolog Treat. 2012;23:449-452.
- 40- Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals. Sporanox capsules (Itraconazole) label information. 2012. Accessed May 30, 2012.

- 41- Pinpointe USA. 510(k) Summary K093547. PinPointe FootLaser, Pinpointe USA Inc. [Internet]. FDA 510(k) Premarket Notification Database; 2010. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/K093547.pdf. Accessed October 24, 2011.
- 42- Cutera Inc. 510(k) Summary K103626. GenesisPlus, Cutera Inc. [Internet]. FDA 510(k) Premarket Notification Database; 2011. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103626.pdf. Accessed October 24, 2011.
- 43- Light Age Inc. 510(k) Summary K110370. Q-Clear, Light Age [Internet]. FDA 510(k) Premarket Notification Database; 2011. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K110370.pdf. Accessed October 24, 2011.
- 44- Blueshine. 510(k) Summary K110375. GOLD, Blueshine. [Internet]. FDA 510(k) Premarket Notification Database; 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K110375.pdf. Accessed 31 May, 2012.
- 45- Sciton Inc. 510(k) Summary K111483. JOULE ClearSense, Sciton Inc. [Internet]. FDA 510(k) Premarket Notification Database; 2011. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K111483.pdf. Accessed December 20, 2011.
- 46- Fotona Inc. 510(k) Summary K113702. XP Nd:YAG Laser System Family, Fotona Inc. [Internet]. FDA 510(k) Premarket Notification Database; 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K113702.pdf. Accessed 16 April, 2012.
- 47- Alma Lasers. 510(k) Summary K113810. Harmony, Alma Lasers Inc. [Internet]. FDA 510(k) Premarket Notification Database; 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K113810.pdf. Accessed March 19, 2012.
- 48- Lutronic Corporation. 510(k) Summary K113843. Freedom Laser System, Lutronic Corporation. [Internet]. FDA 510(k) Premarket Notification Database; 2012. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K113843.pdf. Accessed October 1, 2012.

- 49- Hees H, Jäger MW, Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 12(4):322–29.
- 50- Bunert N, Homey B, Gerber PA. Onychomycosis : Successful treatment with a 1 064 nm Nd:YAG-Laser. *Hautarzt* 2013; 64(10): 716–8.
- 51- Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli M, Richert B, Fritz K. The effect of Qswitched Nd:YAG 1064 nm/532 nm laser in the treatment of onychomycosisin vivo. *Dermatol Res Pract* 2013; 2013: 379725.
- 52- Kim MS, Jung JY, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. The effectiveness of 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of severe onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2016 Oct;18(6):317-22.
- 53- El-Tatawy RA, El-Naby NMA, El-Hawary EE, Talaat RAZ. A comparative clinical and mycological study of Nd-YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26: 461–464.
- 54- Kimura U. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd:YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 496–504.
- 55- Moon SH, Hur H, Oh YJ, et al. Treatment of onychomycosis with a 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16:165–70.
- 56- Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2014; 29:823–29.
- 57- Zur Quantentheroie der Strahlung (On the Quantum Theory of Radiation). *Physol Z.*, Volume 18, 1917, pp 121-128.
- 58- Schawlow, A. L., & Townes, C. H. (1958). Infrared and optical masers. *Physical Review*, 112(6), 1940.
- 59- Maiman T. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature* 1960;187:493-4.
- 60- Goldman L, Blaney DJ, Kindel DJ, Kindel DJ Jr, Franke EK. Effect of the laser beam on the skin: preliminary report. *J Invest Dermatol* 1963;40:121-2.
- 61- Goldman L, Blaney DJ, Kindel DJ, Kindel DJ Jr, Franke EK. Pathology of the effect of the laser beam on the skin. *Nature* 1963;197:912-4.
- 62- Anderson RR, Parrish JA: Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983;220:524-7.

- 63- Hirsch JR, Wall TL, Avram MM, Anderson RR. Principles of Laser-Skin Interactions. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ed. Dermatology. 2'inci baskı. Mosby, 2008; 2089-98.
- 64- Brazzini B, Hautman G, Ghersetich I, Hercogova J, Lotti T. Laser tissue interaction in epidermal pigmented lesions. J Eur Acad Derm Venerol 2000;15:388-91.
- 65- Koç E, Dinçer D. Lazere Giriş ve Genel Bilgiler. Türk derm 2012; 46 Özel Sayı 1: 2-6.
- 66- Öztürkcan S, Bilaç C. Dermatolojide Lazer ve Işık Sistemi. Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics 2009;2(4):1-8.
- 67- Carroll L, Humphreys TR. LASER-tissue interactions. Clin Dermatol 2006;24(1):2-7.
- 68- Boord M. Laser in dermatology. Clin Tech Small Anim Pract 2006;21(3):145-9.
- 69- Rosenfeld H, Sherman R. Treatment of cutaneous and deep vascular lesions with the Nd: YAG laser. Lasers in Surgery and Medicine 1986;6:20-23.
- 70- Civaş E, Aksoy B, Aksoy HM. Nd: Yag Laser Treatment For Various Vascular Lesions. 1st ed. New York: Nova Publisher, Lasers and Electro-Optics Research Technology; 2010. p.2-20.
- 71- Nouri K. Handbook of Lasers in Dermatology. 1st.ed. Miami.FL;2014:77-94.
- 72- Kauvar ANB, Hruza GJ. Principles and practices in cutaneous laser surgery. 1st. Boca Raton, FL; 2005: 337-53.
- 73- James WD, Berger TG, Elston DM (Ed). Laser surgery and cosmetic dermatology. Andrew's disease of the skin. 10th ed. Canada: Saunders 2006, 1-13.
- 74- Salem SA, Abdel Fattah NS, Tantawy SM, El-Badawy NM, Abd El-Aziz YA. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythematotelangiectatic rosacea: comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. J Cosmet Dermatol. 2013 Sep;12(3):187-94.
- 75- Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM. Laser Treatment of Nongenital Verrucae: A Systematic Review. JAMA Dermatol. 2016 Sep 1;152(9):1025-34.
- 76- Galvan Garcia HR. Onychomycosis: 1064-nm Nd:YAG q-switch laser treatment. J Cosmet Dermatol 2014;13(3):232-5.

- 77- Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):1-31.
- 78- Hees H, Raulin C, Bäuml W: Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012, 10:913–917.
- 79- Meral G, Tasar F, Kocagoz S, Sener C. Factors affecting the antibacterial effects of Nd:YAG laser in vivo. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 197–202.
- 80- Vural E, Winfield HL, Shingleton AW, Horn TD, Shafirstein G. The effects of laser irradiation on *Trichophyton rubrum* growth. *Lasers Med Sci* 2008; 23: 349–53.
- 81- Manevitch Z, Lev D, Hochberg M, Palhan M, Lewis A, Enk CD. Direct antifungal effect of femtosecond laser on *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *Photochem Photobiol* 2010; 86(2): 476–9.
- 82- Bornstein E, Hermans W, Gridley S, Manni J. Near-infrared photoinactivation of bacteria and fungi at physiologic temperatures. *Photochem Photobiol* 2009; 85: 1364-74.
- 83- Paasch U, Mock A, Grunewald S et al. Antifungal efficacy of lasers against dermatophytes and yeasts in vitro. *Int J Hyperthermia* 2013; 29: 544–50.
- 84- Vila TVM, Rozental S, de Sa Guimaraes CMD. A new model of in vitro fungal biofilms formed on human nail fragments allows reliable testing of laser and light therapies against onychomycosis. *Lasers Med Sci* 2015; 30: 1031–39.
- 85- Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(4):578–582.
- 86- Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for the treatment of onychomycosis: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 911–17.
- 87- Wanitphakdeedecha R, Thanomkitti K, Bunyaratavej S, Manuskiatti W. Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. *J Dermatolog Treat*, 2016; 27(1): 75–79.
- 88- Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13: 2–5.

- 89- Noguchi H, Miyata K, Sugita T, et al. Treatment of onychomycosis using a 1064 nm Nd:YAG laser. *Med Mycol J.* 2013;54:333–39.
- 90- Lu S, Zhang J, Liang Y, Li X, Cai W, Xi L. The Efficacy and Prognostic Factors for Long Pulse Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser Treatment on Onychomycosis: A Pilot Study. *Ann Dermatol.* 2016 Jun;28(3):406-8.
- 91- Ghannoum M, Isham N, Catalano V. A second look at efficacy criteria for onychomycosis: clinical and mycologic cure. *Br J Dermatol.* 2014;170:182-87.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Özge Şeyda SAKA'ya ait "Onikomikoz Tedavisinde Lazerin Etkinliğinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../.....

Başkan : Prof. Dr. Mustafa Bora 

Üye : Prof. Dr. Mustafa Aksoy 

Üye : Doç. Dr. Deniz Karan 