

Nd: YAG Lazer Onikomikoz Tedavisinde Etkili Midir?

Is Nd: YAG Laser Effective in the Treatment of Onychomycosis?

Serkan DÜZAYAK¹ ID Orhan ÖZGÖZTAŞI¹ ID

ÖZ

Amaç: Onikomikoz tırnak plağı ve subungual alanın tutulduğu bir fungal enfeksiyondur. Onikomikoz tedavisinde kullanılan topikal antifungal ajanların tedavi başarıları düşüktür. Sistemik antifungal tedavi daha etkilidir ancak hepatik ve renal toksisite riski, ilaç etkileşimleri gibi yan etkilere sahiptir. Bu çalışmamızda onikomikozlu hastaları tedavi etmek için 1064-nm long-pulsed (uzun atımlı) Nd:YAG lazerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: Hastalığın tanısı konulmuş 25 erkek, 25 kadın toplam 50 hasta tedaviye alındı. Duetto MT EVO uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer cihazı kullanıldı. Hastalar 4 hafta arayla toplam 3 seans tedavi edildi. 4 mm uygulama genişliği, 13 milisaniye atım süresi, 1 Hz tekrarlar hızı, 40 joule/cm² standart dozunda Nd:YAG lazer tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 1 ay sonraki KOH pozitiflikleri istatistiksel olarak karşılaştırılarak tedavi etkinliği değerlendirildi.

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

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

Anahtar Kelimeler: KOH testi; tırnak mantarı; uzun atımlı Nd:YAG lazer

ABSTRACT

Purpose: The treatment of onychomycosis is low. Systemic antifungal treatment is more effective but has adverse effects such as hepatic and renal toxicity risks and drug interactions. We aimed to evaluate the effectiveness of 1064nm long-pulsed Nd:YAG laser therapy to treat patients with onychomycosis in this study.

Material and Methods: 50 patients (25 males, 25 females) who were diagnosed with the disease were included in the study. A total of 50 patients, 25 were males and 25 were females. Duetto MT EVO branded which has long-pulsed and 1064 nm Nd:YAG laser device was used. Patients were treated for 3 sessions in total with 4 weeks interval. Standard dose Nd:YAG laser therapy was applied with 4 mm spot size, 13 milliseconds pulse duration, 1 Hz repetition rate, 40 joules/cm² fluence. The treatment efficacy was evaluated by comparing the KOH positivity before and after the treatment.

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

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

Key Words: KOH test; nail fungal infection; long pulsed Nd:YAG laser

Gönderilme tarihi: 08.11.2020, Kabul edilme tarihi: 21.12.2020

¹ Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Serkan DÜZAYAK, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye.
e-posta: serkanduzayak@hotmail.com.tr

GİRİŞ

Onikomikoz, tırnak plağı ve subungual alanın tutulduğu bir fungal enfeksiyondur. Kronik bir durum olan onikomikozun günümüzdeki tedavileri sıklıkla yetersiz olup memnun edici değildir. Onikomikoz tedavisinde kullanılan topikal antifungal ajanların hiperkeratotik tırnak plağına penetrasyonu zor olduğu için bu ajanlar subterapötik ilaç konsantrasyonunda kalırlar ve bu nedenle tedavi başarıları düşüktür. Sistemik antifungal tedavi daha etkilidir ancak uzun süre verilmeleri gerektiğinde hasta uyumunun zorlaşması ve artmış hepatik ve renal toksisite riski, uzamış tat kaybı ve nadiren de olsa potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ilaç etkileşimleri gibi yan etkilere sahiptir.¹ Bu durum daha etkili monoterapilere ya da mevcut tedavilere yardımcı bir yonteme ihtiyacı artırmaktadır. Non-farmakolojik tedavi olarak son yıllarda ultraviyole (UV) terapi, fotodinamik tedavi ve lazer cihazları ile tedavi onikomikozda kullanılmaktadır. Carbon dioxide lazer (CO₂), long-pulsed (uzun atımlı) ve short-pulsed (kısa atımlı) Neodymium:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer gibi lazerler daha az invazif olmaları, nispeten daha az sıklıkta tedavi gerektirmeleri ve daha az yan etkili olmaları gibi avantajlarından dolayı onikomikoz tedavisinde kullanılmaktadır. Nd:YAG lazer epidermisin altında 3-5 mm'ye kadar iletilebilir ve esasen cilt melanini ve hemoglobin tarafından absorbe edilir. Lazer deriye ulaştığında mantar hücre duvarındaki melanin tarafından seçici bir şekilde absorbe edildikten sonra lazer enerjisi, biyolojik molekülleri içeren titreşimsel ve rotasyonel enerjiye dönüştürülebilir. Böylece biyolojik moleküllerin termal hareketinin artırılması ve ışınlanan lokal dokuda sıcaklık artışı sağlanarak tırnak plaklarının ortalama sıcaklığı 43-51°C'ye yükselebilir. Bu sıcaklık; hücre dejenerasyonunun yeterli bir nedeni olmakla birlikte, hücrel proteinlerin oksidatif stresine, hücre apoptozunun oluşmasına, mikroorganizmaların %80-90'ının etkili bir şekilde ölmesini sağlar.²

Birçok araştırmacı, onikomikozda lazer tedavisinin güvenli ve etkili olduğuna inanmaktadır.³⁻⁵ Bazı araştırmacılar

onikomikoz tedavisinde long-pulsed 1064 nm Nd:YAG lazerle olumlu sonuçlar elde ederken, diğerleri de başarılı sonuçlar elde edemediklerini bildirmişlerdir.⁶ Bu çalışmada onikomikoz tedavisinde 1064-nm long-pulsed Nd:YAG lazerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

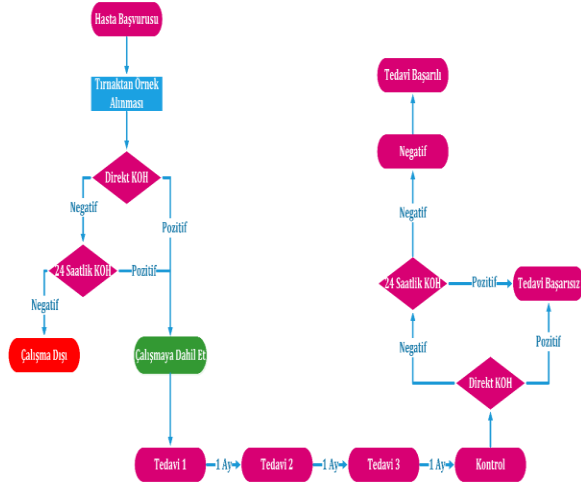
ARAÇLAR ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan çalışma için 22.02.2016 tarihinde 2016/54 karar numarası ile onay alındı. Hastalara çalışma anlatılarak yazılı onamları alınmıştır. Çalışmadaki hastaların tedavi protokolü Şekil 1'deki gibi tasarlanmıştır. Şubat 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve onikomikoz şüphesi olan [subungual hiperkeratoz, trakionişi, onikoliz, diskolorasyon ve frajilite (kırılganlık artışı) gibi klinik belirtilerin varlığı] hastaların tırnaklarından alınan örneklerle önce Potasyum Hidroksit (KOH) ile standart native preparat (direkt mikroskopik KOH) testi yapıldı. Test sonucu pozitif olanlar çalışmaya alındı. Test sonucu negatif olanlara ise 24 saatlik KOH ile hazırlanan native preparat testi uygulandı. Bu testin sonucunda da negatif bulunanlar çalışmaya alınmazken pozitif bulunanlar çalışmaya kabul edildi. Bu yöntemlerle mikolojik olarak onikomikoz tanısı konan 18 yaş üzeri 50 hasta çalışmaya alındı.

Araştırmaya paronişia, tırnak batması gibi ek patolojileri olanlar, psöriasis, liken planus vb. dermatozların iştirakli olduğu hastalar ve gebeler dahil edilmemiştir.

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



Şekil 1. Tedavi Protokolü

Teşhis ve Tedavi Yöntemi

Standart KOH ile Direkt Mikroskopik İnceleme

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

Tırnağın %70'lik etil alkol ile temizlenmesinden sonra steril bir tırnak makası ile klinik olarak fungal enfeksiyon düşünülen bölgeden kesilen tırnak parçasının bir kısmı steril bir tüpe alındı ve materyalin üzerini örtecek kadar %20 KOH konularak 24 saat bekletildi. Bu süre sonunda erimiş tırnak parçasından native preparat hazırlanarak

Nikon marka ışık mikroskopunda x10 ve x40 büyütmelemlerde mantar elemanlarının varlığı açısından incelendi.

Tedavi Protokolü

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

Tedavi Etkinliğin Değerlendirilmesi

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

İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 24.0 paket programı kullanıldı.⁷ Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile belirlendi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile test edildi. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hasta sayısı 50 olup; 25'i (%50) erkek, 25'i (%50) kadındır. Erkeklerin yaş ortalaması 39,92±13,11 yıl, kadınların ise 38,04±14,11 yıldır. Bireylerin %78'i (39) Distal Lateral Subungual Onikomikoz, %8'i (4) Yüzeysel Beyaz Onikomikoz, %8'i (4) Total Distrofik Onikomikoz, %4'ü (3) Kandidal Onikomikoz idi. Erkek bireylerin %46,2'si (18) ve kadınların %53,8'i (21) Distal Lateral Subungual Onikomikozlu, erkek bireylerin %75'i (3) ve kadınların %25'i (1) Yüzeysel Beyaz Onikomikozlu, erkek bireylerin %75'i (3) ve kadınların %25'i (1) Total Distrofik Onikomikozlu, erkek bireylerin %33'i (1) ve kadınların %66,7'si (2) Kandidal Onikomikozludur. Erkek bireylerin %24'ü (6) ve kadın bireylerin %44'ü (11) hastalık süresi 2 yıldan az, erkek bireylerin %52'si (13) ve kadın bireylerin %52'si (13) hastalık süresi 2-5 yıl arası iken erkek bireylerin %24'ü (6) ve kadın bireylerin %4'ünün (1) hastalık süresi 5 yıldan fazladır. Cinsiyetler arasında yaş, onikomikoz klinik tipi ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Tedavi öncesi direkt KOH testinin antifungal kullanım öyküsüne göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark vardır (p=0,002) (Tablo 1). Hastaların daha önce antifungal tedavi almadıklarında Direkt KOH testinin pozitif olma ihtimali artmaktadır. Daha önce tedavi almayan hastaların teşhisinin Direkt KOH ile tespiti 24 saatlik KOH testine göre daha kolay olmaktadır.

Tablo 1. Tedavi öncesi direkt Potasyum hidroksit testinin antifungal kullanım öyküsüne göre dağılımı.

	Direkt Potasyum hidroksit		P
	Pozitif	Negatif	
Daha önce antifungal kullanımı	Var	n 10 (%30,3)	0,002
	Yok	n 23 (%69,7)	
Toplam		n 33 (%100)	

Tedavi öncesi ve sonrası yapılan KOH testlerinin sonuçları incelendiğinde tedavi etkinliği açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,736) (Tablo 2). Çalış-

maya alınan hastalarda lazer tedavisi öncesi 33 hastada (%66) direkt KOH testi pozitif iken 17 hastada (%34) 24 saatlik KOH testi pozitif bulundu.

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

Tablo 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonraki Potasyum hidroksit testlerinin karşılaştırılması.

		Direk KOH	24 Saatlik KOH	Toplam	P
KÜR	n	3	1	4	
	%	9,1	5,9	8	
İkinci KOH	Direk KOH -, 24 Saatlik KOH +	n 5	4	9	0,736
	%	15,2	23,5	18	
	Direk KOH +, 24 Saatlik KOH +	n 25	12	37	
	%	75,8	70,6	74	
Toplam	n	33	17	50	
	%	100	100	100	

KÜR: Hem standart direkt Potasyum hidroksit hem de 24 saatlik Potasyum hidroksit tetkiki negatif olan olgular

Tedavi öncesi direkt KOH testinin pozitif olduğu 10 hastanın (%30,3) hastalık süresi 2 yıldan az, direkt KOH testinin pozitif olduğu 19 hastanın (%57,6) hastalık süresi 2-5 yıl, direkt KOH testinin pozitif olduğu 4 hastanın (%12,1) hastalık süresi 5 yıldan fazla bulundu. Tedavi öncesinde direkt KOH testinin negatif bulunmasıyla yapılan 24 saatlik KOH testinin pozitif olduğu 7 hastanın (%41,2) hastalık süresi 2 yıldan az, diğer 7 hastanın (%41,2) hastalık süresi 2-5 yıl, 3 hastanın (%17,6) hastalık süresi ise 5 yıldan fazla bulundu. Tedavi öncesi KOH testi (direkt KOH, 24 saatlik KOH) pozitifliğine göre hastalık süresi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,544) (Tablo 3).

Tablo 3. Tedavi öncesi Potasyum hidroksit testinin hastalık süresine göre dağılımı.

		İlk Potasyum hidroksit			P
		Direk KOH	24 Saatlik KOH	Toplam	
Hastalık Süresi	2 Yıldan Az	N	10	7	17
		%	30,3	41,2	34
	2-5 Yıl	N	19	7	26
		%	57,6	41,2	52
	5 Yıldan Az	N	4	3	7
		%	12,1	17,6	14
Toplam		N	33	17	50
		%	100	100	100

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

Tablo 4. Tedavi öncesi Potasyum hidroksit testinin (Direkt ve 24 Saatlik) antifungal kullanım öyküsüne göre dağılımı.

		İlk Potasyum hidroksit			P
		Direk KOH	24 Saatlik KOH	Toplam	
Daha önce antifungal Tedavi	Almış	n	10	6	16
		%	30,3	35,3	32
	Almamış	n	23	11	34
		%	69,7	64,7	68
Toplam		n	33	17	50
		%	100	100	100

Çalışmada lazer tedavisi öncesi direkt KOH pozitif 25 hastada (%75,8) DLSO, 2 hastada (%6,1) YBO, 3 hastada (%9,1) TDO, 3 hastada (%9,1) KO mevcuttu. Tedavi öncesi direkt KOH testinin negatif olması nedeniyle yapılan 24 saatlik KOH testi sonucu pozitif bulunan 14 hastada

(%82,4) DLSO, 2 hastada (%11,8) YBO, 1 hastada (%5,9) TDO tespit edildi. Lazer tedavisi öncesinde hiçbir hastada proksimal subungual onikomikoz yoktu ve kandidal onikomikozların tamamı direkt KOH'da saptandı. Lazer tedavisi öncesi yapılan KOH testi pozitifliğine göre onikomikoz klinik tipleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,371$).

Tablo 5. Tedavi öncesi Potasyum hidroksit testinin onikomikoz tiplerine göre dağılımı.

		İlk Potasyum hidroksit			p
		Direk KOH	24 Saatlik KOH	Toplam	
Klinik Tip	Distal Lateral Subungual Onikomikoz	n	25	14	39
		%	75,8	82,4	78
	Yüzeyel Beyaz Onikomikoz	n	2	2	4
		%	6,1	11,8	8
	Total Distrofik Onikomikoz	n	3	1	4
		%	9,1	5,9	8
Kandidal Onikomikoz	n	3	0	3	
	%	9,1	0	6	
Toplam		n	33	17	50
		%	100	100	100

Üç hastaya ait tedavi öncesi ve lazer tedavisi sonrası 12. hafta fotoğrafları Şekil 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Tedaviden 1 ay sonra 4 hastada (%8) KOH testi negatif bulundu. 46 hastada (%92) ise KOH testi pozitif bulundu. Sonuç olarak tedavi sonrası KOH testi ile tedavi öncesi KOH testi pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p=0,736$).

En sık görülen tırnak hastalığı olan onikomikoz tüm yüzeyel mantar enfeksiyonlarının da %30'unu oluşturmaktadır.

Son yıllarda araştırmacılar tedavi başarı oranını ilerletmek, advers reaksiyonların insidansını azaltmak, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalara fayda sağlamak ve ilaç rezistan patojenlerden kaçınmak için ilaç tedavisinin yerine lazer tedavisi uygulamaya çalışmaktadırlar.⁸



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası üç hasta için tırnak görüntüleri.

Onikomikozis tedavisinde lazer kullanımı ile ilgili literatüre bakıldığında klinik olarak şüphelenilen vakalar lazer tedavisine alınmadan önce mikolojik olarak teyit edilmiştir.

Lazer tedavi etkinliğini saptayabilmek için tedavi öncesi ve tedavi sonrası duyarlılığı daha yüksek olan Standart KOH ve 24 saatlik KOH testleri ile çalışmayı gerçekleştirdik.⁹ Tedavi öncesi ve tedavi sonrası mikroskopik KOH sonuçlarını karşılaştırarak mikolojik kür olup olmadığını saptadık.

Onikomikoziste lazer çalışmalarının çoğu 1064 nm Nd:YAG long and short pulsed (uzun ve kısa atımlı) lazerler ile yapılmıştır.^{4,6,10-15} Hollmig ve ark.'nın¹² yaptığı bir randomize kontrollü çalışmada 27 hastaya 1064 nm Nd:YAG lazer ile iki hafta aralıklarla iki seans tedavi verilmiş, tedavi öncesinde kültür ya da PAS ile tanı doğrulanmıştır. Üç ayda tırnakları etkilenen bütün hastalar kültürle yeniden

değerlendirilmiş ve 12. ayda tedavi edilen grup için ek bir ölçüm ile tırnak klirensi (temizlenmesi) ölçülmüştür. Sonuçlar 3 ayda lazer ile tedavi edilen grupta %33 negatif bir kültür elde edildiğini, buna karşın kontrol grubunda bu oranın %20 olduğunu ve bu dönemde proksimal tırnak klirensinin daha fazla olduğunu, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. 12. ayda tedavi grubu ile kontrol grubu arasında ölçülen tırnak klirensi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştı. Yazarlar lazerin sadece onikomikozda geçici bir etkiye sahip olabileceğini öne sürdüler. Çalışmamıza göre hasta sayıları ve tedavi seans sayıları daha az, seans aralıkları daha kısa idi.

Kimura ve ark.¹⁵ 2012'de 13 hastada (37 ayak tırnağı) bir çalışma yürütmüş ve mikroskopik olarak onikomikozu doğrulanan distrofik tırnakların tedavisinde Cutera™ Nd:YAG long-pulsed (uzun atımlı) lazerin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada 5 mm uygulama genişliği (spot size), 0,3 ms atım süresi (pulse duration), 5 Hz tekrarlama hızı (repetition rate), 14 joule/cm² (fluence) dozunda 1064nm Nd:YAG lazer tedavisi uygulanmıştı. Tırnaklar 4-8 hafta aralıklarla iki veya üç seans tedavi edilmişti. Değerlendirilen başlıca sonuçlar temiz tırnak büyümesi (bir tırnak bulanıklık skoru kullanılarak) ve negatif mantar mikroskopisi (native preparat) idi. Hastaların çoğunda distal lateral subungual onikomikoz vardı (n=9). 16 haftalık çalışmanın sonunda 19 tırnak (%51) komplet temizlik (temiz tırnak ve negatif mikroskopi) gösterdi, 30 tırnak (%81) orta-tam düzelme gösterdi. Bu çalışmada seans aralığı ve seans sayısı net olmayıp hastaya göre karar verilmişti. Çalışmamızda ise seans aralığı ayda bir olup sabitti ve seans sayısı 3 idi. Hasta sayısı ise bizim çalışmamıza kıyasla çok daha düşüktü. Başarı oranının bizimkine kıyasla yüksek olmasının sebebi tekrarlama hızının yüksek olması olabilir.

Moon ve ark.¹³ çalışmasında onikomikozu kültür ve potasyum hidroksit (KOH) testi ile doğrulanan 43 ayak tırnağına ve 12 el tırnağına 4 hafta aralıklarla ClearSense™ Nd:YAG 1064-nm long-pulsed lazer sistemi kullanılarak 5 seans tedavi uygulanmıştı. Tedavi parametreleri 6 mm

uygulama genişliği (spot size), 0,3-200 ms atım süresi (pulse duration), 1-15 Hz tekrarlamaya hızı (repetition rate), 120 joule/cm² (fluence) dozunda idi. Çalışmanın başlangıcından 24 hafta sonra tırnaklar yüzey klirensi (klinik iyileşme) ve negatif mikroskopi (KOH) için değerlendirildi. Son tedaviden bir ay sonra 43 tırnağın 30'u negatif mikroskopiye sahipti. 4 tırnak tam iyileşme göstermişti (negatif mikroskopi ve tırnak plağında komplet görsel klirens). 8 hastanın >%80 tırnak klirensine ve 31 tırnağın tırnak yüzey alanında %50-80 klirensine ulaştığı bildirildi. Bu çalışmada lazer enerji değeri (fluence) çalışmamıza kıyasla çok yüksekti, atım süresi ve tekrarlamaya hızı ise çalışmamız ile benzer olup spot size 6 mm idi. Ayrıca seans sayısı da çalışmamıza göre daha fazla idi.

Noguchi ve ark.¹⁴ GentleYAG™ 1064 long-pulsed (uzun atım süreli) Nd:YAG lazer ile 12 mikolojik pozitif (kültür veya PCR ile konfirme edilen) hastanın tırnağını tedavi etmiştir. Ağır hastalığı olan tırnaklar hariç tutulmuştu (>%75 etkilenen yüzey alanı veya >3mm plak kalınlığı). Bu nedenle tedavi edilen grup sadece DLSO tipinde idi. Sadece etkilenen tırnak yüzeyi alanındaki değişikliklerle ölçülen görünür iyileşmenin takip edildiği bu çalışmada mikolojik iyileşme değerlendirilmemişti. 4 haftalık aralarla 3 seans tedavi verilmiş, ilk lazer tedavisinden sonra 3. ve 6. ayda tırnak yüzeyindeki değişikliğe bakılmıştı. 6. ayda 3 vaka > %70 iyileşme, 2 vakada %50-70 iyileşme, 1 vakada %30-50 iyileşme, 5 vakada hiçbir değişiklik görülmemiş 1 vaka ise daha kötüleşmişti. Tedavi parametreleri 6 mm uygulama genişliği (spot size), 0,5 ms atım süresi (pulse duration), tekrarlamaya hızı 2 Hz, 10 joule/cm² (fluence) dozunda idi. Yazarlar bu parametreler ile lazer tedavisinin topikal tırnak cilası tedavisinden daha iyi olmadığı sonucuna vardılar. Bu çalışmanın seans aralıkları ve seans sayısı çalışmamız ile benzer olup, tedavi parametrelerinde uygulama genişliği ve tekrarlamaya hızı benzerdi. Fakat değerlendirme ölçütü olarak çalışmamızdan farklı olarak mikroskopik değerlendirme yapılmamıştı. Bu çalışmada hasta sayısı çok az (n=12) tutulmuştu ve klinik olarak sadece DLSO hastaları çalışmaya dahil edilmişti.

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

Nd:YAG lazerin etkili olduğunu gösteren bir başka çalışmada kısa dönem sonuçları etkisiz bulunmuşken seans sayısı arttıkça uzun dönem sonuçlarının daha etkili olabileceği düşünülmektedir.¹⁶

Mevcut veriler gözden geçirildiğinde birtakım sorunlar ortaya çıkmaktadır. İlk olarak, lazer etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların sonuçlarının çeliştiği ve bu konuda yazarlar arasında fikir birliğinin olmadığı açıktır. Bu durum kısmen çalışma dizaynlarının heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Onikomikoz için kesin teşhis bazı çalışmalarda tek bir test sonucuna ^{6,10-12,15,17,18} diğerlerinde de mikroskopi, bazı testlerin kombinasyonuna dayandırılmıştır.^{5,14,19,20} Bugüne kadar yapılan çalışmalar, onikomikozda etkili bir iyileşmeyi (kür) neyin oluşturduğu ve nasıl ölçüldüğü konusundaki zorluğun altını çizmektedir. Mikolojik tedavi; kültür, mikroskop ve PAS boyaması gibi negatif mikolojik test bulgularına dayanan tırnak klirensi olarak tanımlanır. Ancak bir hasta bir dizi mikolojik testlere tabi tutulduğunda sonuçlar birbirinden farklı olduğunda bu durum komplike bir hal alır. Bununla beraber lazer tedavisi

sonrası kültürün negatifleşmesi tırnak görünümünde iyileşmeyle sonuçlanmayabilir. Tam iyileşme (komplet kür) ise mikolojik ve klinik iyileşmenin (tırnağın görsel olarak mantardan temizlenmesi) kombinasyonudur.

Göz önüne alınması gereken diğer bir faktör araştırmanın süresidir. Çoğu çalışma 12-24 hafta arasında sürerken,^{4,6,11,13,15,17-20} bir çalışma 36 hafta,¹⁰ başka bir çalışma ise 1-12 ay¹² arasında sürmüştür. Çalışmamızın süresi ise 12-13 hafta civarında olup literatür ile uyumluydu. Tartışmaya değer diğer konular tırnak kalınlığı ve enfeksiyonun ciddiyetini içermektedir. Onikomikoz tedavisinin herhangi bir tipinde artmış tırnak kalınlığı potansiyel bir engel oluşturmaktadır. Noguichi ve ark.¹⁴ tırnak kalınlığını ölçmüş ve tırnak kalınlığı 3 mm'den büyük olanları dışlamış ve 1064 nm lazerin sadece bu derinliğe kadar nüfuz edebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda ise Total Distrofik Onikomikoz da dahil olmak üzere diğer klinik tiplerdeki her seviye tırnak kalınlığına sahip hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarının olumsuz olmasının muhtemel sebepleri; kullandığımız lazer parametreleri üretici firmanın aplikasyon kartında belirlediği parametrelerden oluşmasıydı. Literatürde standart tedavi protokolleri olmamasına rağmen yapılan çalışmaların çoğunda çok daha yüksek enerjiler kullanılmıştı.^{4,13} Tedavi seans sayısı ve seans aralıkları süresinin farklı olmasıydı. Seans sayısı daha fazla ve seans aralığı 1-2 hafta olduğunda daha başarılı sonuçlar alınabilirdi.^{4,13} Çalışmamızda Nd:YAG lazerin etkinliğini araştırdığımız için monoterapi olarak lazer kullanıldı. Lazer tedavisi ile kombine olarak sistemik ya da topikal antifungal ajanın kullanılması ile tedavi başarılarımız artabilirdi.^{18,21} Çalışmamıza Total Distrofik Onikomikoz da dahil olmak üzere farklı tırnak kalınlığında hastalar dahil edildi. Literatürde bazı çalışmalarda 3 mm'den kalın olmayan ve sadece Distal Lateral Subungual Onikomikoz'lu hastaların dahil edildiği çalışmalarda sonuçlar daha başarılıdır.^{15,20}

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, fungal kültür testlerinin yapılmaması ve kontrol grubu olmamasıdır.

Sonuç olarak, Nd:YAG lazer bu parametrelerle uygulandığında sınırlı etkinliğe sahip olup, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için farklı lazer parametreleri ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Beyanname

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKÇA

1. Bueno JG, Martinez C, Zapata B, Sanclemente G, Gallego M, Mesa AC. In vitro activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. Clin Exp Dermatol. 2010;35(6):658-663.
2. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: A systematic review. Lasers Med Sci. 2014;29(2):823-829.
3. Helou J, Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R. Evaluation of Nd: YAG laser device efficacy on onychomycosis: A case series of 30 patients. Mycoses. 2016;59(1):7-11.
4. Zhang R na, Wang D kun, Zhuo F lin, Duan X han, Zhang X yan, Zhao J ying. Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. Chin Med J (Engl). 2012;125(18):3288-3291.
5. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. J Dermatolog Treat. 2016;27(2):167-172.
6. 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.
7. IBM Corp. IBM SPSS Statistics V24. Published online 2016.
8. 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.
9. Kurtoğlu F, Yildiz L, Şentürk N, et al. Comparison of diagnostic methods for onychomycosis: A controlled, prospective study. Turk Dermatoloji Derg. 2011;5(2):48-52.
10. Hees H, Jäger MW, Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft. 2014;12(4):322-329.
11. Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. J Cosmet Laser Ther. 2011;13(1):2-5.
12. Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet la-

- ser for the treatment of onychomycosis: A randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):911-917.
13. 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(4):165-170.
14. Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064nm Nd:YAG laser. *Japanese J Med Mycol.* 2013;54(4):333-339.
15. Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Hiruma M, Suga Y. 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(4):496-504.
16. Zhang RN, Zhuo FL, Wang DK, Ma LZ, Zhao JY, Li LF. Different Numbers of Long-Pulse 1064-nm Nd-YAG Laser Treatments for Onychomycosis: A Pilot Study. *Biomed Res Int.* 2020;2020, , Article ID 1216907.
17. Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010;100(3):166-177.
18. Lim EH, Kim HR, Park YO, et al. Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):918-923.
19. Waibel J, Wulkan AJ, Rudnick A. Prospective efficacy and safety evaluation of laser treatments with real-time temperature feedback for fungal onychomycosis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(11):1237-1242.
20. Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli MG, Richert B, Fritz K. The Effect of Q-Switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm Laser in the Treatment of Onychomycosis In Vivo. *Dermatol Res Pract.* 2013;2013:379725.
21. Bhatta AK, Keyal U, Huang X, Zhao JJ. Fractional carbon-dioxide (CO2) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):916-923.