



Onikomikoz ve Tedavi Yaklaşımları / Onychomycosis and Treatment Approaches

Merve GÜL¹; İhsan Hakkı ÇİFTÇİ²

1. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, 14mrvegl@gmail.com 

2. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ihciftci@sakarya.edu.tr 

Gönderim Tarihi | Recieved: 05.01.2021, Kabul Tarihi | Accepted: 17.02.2022, Yayın Tarihi | Publication date: 01.12.2022

Atıf | Reference: "Gül, M.; Çiftçi, İ.H. (2022). Onikomikoz ve Tedavi Yaklaşımları. Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK), 7 (3), s. 587-612. DOI:https://www.doi.org/ 10.25279/sak.1053918

Öz

Onikomikoz, tırnak hastalıklarının yaklaşık %50'sini oluşturan başlıca tırnak enfeksiyonlarından biridir. Hastaların tedavi uyumsuzluğu, yüksek maliyet, uzun tedavi süreleri ve hastalığın tekrarlama olasılığının yüksek olması gibi pek çok faktör onikomikoz tedavisinde zorluk yaratır. Doğru ve uygun maliyetli onikomikoz tedavisi için tanıyı doğru koymak da önemlidir. Farklı tanı yöntemleri kullanılsa da, en sık tercih edilen yöntem fungal kültürdür. Onikomikozun tedavisinde oral ve topikal tedavi yöntemleri ayrı ayrı veya kombine olarak uygulanabilir. Oral tedavide allilaminler ve azoller kullanılmakta olup, etkinlik yüksektir. Ancak hepatotoksik etki ve ilaç-ilaç etkileşimleri oral tedavi için büyük problemler yaratabilir. Topikal tedavide ise en sık siklopiroks, amorolfen, efinaconazole ve tavaborole kullanılır. Topikal tedavi yöntemi olarak farklı antifungaller çözeltiler veya bitkisel ekstratlar da kullanılmaktadır. Topikal ilaçların uygulanması daha kolaydır ve çok daha az yan etki gösterir, ancak tırnakların keratin açısından zengin yapısı yetersiz penetrasyona neden olur. Bu derlemede, onikomikoz, tanı yöntemleri ve tedavideki yeni yaklaşımların neler olduğu gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Onikomikoz, Tedavi, Tırnak, *Tinea unguium*

Abstract

Onychomycosis is one of the main nail infections, accounting for approximately 50% of nail diseases. Many factors create difficulties in the treatment of onychomycosis, such as treatment non-compliance, high cost, long treatment period, and the high probability of recurrence of the disease. It is also important to make an accurate diagnosis for the treatment of onychomycosis accurately and cost-effectively. Although different diagnostic methods are used, the most preferred method is fungal culture. In the treatment of onychomycosis, oral and topical treatment methods can be applied separately or in combination. Allylamines and azoles are used in the oral treatment and the efficiency is high. However, hepatotoxic effects and drug-drug interactions can create major problems for oral therapy. In topical treatment, ciclopirox, amorolfine, efinaconazole, and tavaborole are most commonly used. Different antifungals solutions or herbal extracts are also used as topical treatment method. Topical medications are easier to apply and have far fewer side effects, but the keratin-rich structure of the nails causes poor penetration. In this review, the diagnostic methods and new approaches in the treatment of onychomycosis are reviewed.

Keywords: Onychomycosis, Treatment, Nail, *Tinea unguium*

1. Giriş

Onikomikoz tırnakta oluşan fungal enfeksiyondur ve dermatolojik bir hastalıktır. Dermatofit türü mantarlar ana etken olsa da maya veya küf mantarları da etken olabilir. Dermatofitlerin yaptığı onikomikoz "tinea unguium" olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalık sadece tırnak yapısının tek katmanına -tırnak yatağı, tırnak plağı veya matrikse- tutunabileceği gibi hepsini kapsayan enfeksiyonlar da oluşturabilmektedir (Faergemann ve Baran, 2003; Karadağ Köse ve Güleç, 2016).

Onikomikoz tırnakta distrofik görünüme neden olan durumların yaklaşık %50 sinden sorumludur. Genellikle yaşlılık durumu, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, nöropati, periferik dolaşım bozukluğu, ayak deformiteleri, tinea pedis enfeksiyonları, diyabet, sigara, dar ayakkabı ve tekrarlayan travma gibi faktörlerin bulunması durumunda daha kolay gelişmektedir (Aksu, 2009).

Çoğu durumda, onikomikoz antropofilik dermatofitler, özellikle *Trichophyton spp.* ve *Epidermophyton floccosum* neden olur. *Scopulariopsis brevicaulis* ve *Aspergillus spp.* gibi dermatofit olmayan küfler (NDM), onikomikozda birincil patojen, kontaminant ajan veya ikincil patojen olarak yer alabilir (Aditya K. Gupta ve diğerleri, 2012). Etkilenen tırnaklardan izole edilen diğer küfler arasında *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*, *Alternaria spp.* ve *Neositalidium spp.* dermatofit olmayan küflerin yaptığı onikomikozun dünya çapında tahmini prevalansının %10-15 olabileceği bildirmiştir (Welsh, Vera-Cabrera ve Welsh, 2010). *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis* gibi mayalar, tırnak mantarı enfeksiyonunun üçüncü nedenini temsil eder ve yalnızca, immünosupresyon ve diyabet gibi predispozan faktörler olması durumunda ortaya çıkmaktadır (B. Piraccini ve Alessandrini, 2015). Ayak tırnakları, el tırnaklarından daha sık etkilenir: ayak tırnaklarının etkilendiği vakalarda onikomikoz bir veya birkaç tırnağı içerir ve kuru tip plantar tinea pedis sıklıkla görülmektedir (Pichardo-Geisinger ve diğerleri, 2014).

Onikomikotik bir tırnağın görünümü periungual ödem ile ilişkili sarı ila kahverengi renkte kalınlaşmış bir tırnak şeklindedir (Wulkan ve Tosti, 2013). Tırnak istilasının şekline bağlı olarak farklı klinik onikomikoz türleri vardır. Onikomikozun görülme sıklığı, klinik görünümü ve hangi etiyolojik ajan tarafından oluştuğu Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Onikomikozun Klinik Görünümü Ve Özellikleri (Aggarwal, Targhotra, Kumar, Sahoo ve Chauhan, 2020; Westerberg ve Voyack, 2013)

Tür	DLSO	PSO	SWO	ENDONYX	TDO
Sıklık	Orta klinik form	Yaygın olmayan	Vakaların %10	Yaygın olmayan	CMC'de birincil etkindir. Genelde ikincil etkindir.
Gelişim	İnvazyon bölgesi hiponikyumdur. Yani, onikodermal bandı bozan ve tırnağın tabanını tırnak yatağını enfekte eden tırnağın distal kısmı.	Proksimal tırnak yatağı ve kütikül penetrasyonu.	Dorsal tırnak plağı penetrasyonu.	Yüzeysel, yüzeysel istila eder ve tırnak plağının derinliklerine nüfuz eder.	Keratotik tırnak kalıntılarını tutan kalınlaşmış bir anormal tırnak yatağı bırakarak tahribat.
Klinik Görünüm	Onikoliz (tırnak yatağı tırnak plağından ayrılır) ve subungual alan kalınlaşır	Subungual hiperkeratoz, lökonychia, proksimal onikoliz ve tırnak ünitesinin yıkımı.	Dış tırnak plakalarında beyaz adalar görülür. Daha sonra bu adalar birleşir ve tüm tırnağa yayılır.	Tırnak plağının lamelleri ayrılır ve süt beyazı görünür	Tırnak plağının kalınlaşmıştır, opak ve sarı-kahverengi. İkincil tutulum söz konusu ise tırnak parçalanır ve kaybolur.
Etiyolojik Ajan	T. rubrum (en sık), T. mentagrophytes, T. tonsurans, epidermophyton floccosum	Trichophyton rubrum (sık), T. megnini, T. schoenleinii	Trichophyton interdigitale, Aspergillus spp, Acremonium spp, Fusarium spp, Candida spp.	Trichophyton soudanense, Trichophyton violaceum	Candida albicans,

DLSO: Distal ve Lateral Subungual Onikomikoz; PSO: Proksimal Subungual Onikomikoz; SWO: Yüzeysel Beyaz Onikomikoz; TDO: Total Distrofik Tırnak Onikomikoz; CMC: kronik mukokutanöz kandidiyazis

Tablodakilerin dışında tırnağa bağlı onikomikozun yaklaşık yarısı *Candida* türlerinden kaynaklıdır. *Candida* onikomikozu (CO), vajinal *Candida* florasından tırnakların kendi kendine aşılması nedeniyle kadınlarda daha sık bildirildiği düşünülmektedir. Aynı zamanda ev işleri sırasında sık sık su ve sabun kullanımının bu duruma ortam hazırladığı bildirilmiştir (Jayatilake, Tilakarantne ve Panagoda, 2009). CO klinik olarak, *Candida* Paronişi, *Candida* Granülomu ve *Candida* onikolizisi şeklinde görülebilir.

Onikomikozun klinik tanısı her zaman laboratuvar onayı gerektirir ve tedavisi, mantar türleri ve etkilenen tırnak sayısı gibi birçok faktöre bağlıdır (B. Piraccini ve Alessandrini, 2015). Uzun süreli tedavi ihtiyacından dolayı tedavi maliyeti yüksek hastalıklar arasında yer almaktadır. Bunun yanında sistemik antifungal tedaviler, ilaç-ilaç etkileşimleri ve sistemik yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır (Erkan ve diğerleri, 2014). Bütün bu nedenlerden dolayı onikomikozun türünün doğru tespit edilmesi ve doğru tedavi için uygun yöntemin belirlenmesi çok önemlidir. Bu derlemede, onikomikozun tanı yöntemleri ve tedavisindeki yeni yaklaşımların neler olduğu konuları gözden geçirilmiştir.

2. Örnek Alma

Yanlış negatif sonuçları önlemek ve kontaminantları ortadan kaldırmak için uygun numuneyi toplamak çok önemlidir. Örnek, hasta 2-4 hafta boyunca hem topikal hem de sistemik antifungal ilaçları bıraktığında alınmalıdır. İnce talaşlar veya küçük kırılmış tırnak numuneleri tercih edilir. Uzun süreli saklama durumunda, bakteri ve mantar sporlarının hızla çoğalmasını

önlemek için numuneler nemli ortamda tutulmamalı ve bir hafta içinde işlenmelidir (R. Kaur, Kashyap ve Bhalla, 2008).

Numunenin alınma yeri, klinik onikomikoz tipine bağlıdır. Distal tırnak plağının, patojenik mantarların büyümesini engelleyebilecek kontaminantları bulundurması sebebiyle buradan numune almaktan kaçınılmalıdır. Küret veya neşter yardımı ile etkilenen tırnak yatağından kazıma ile örnekler toplanır (Baran, Hay, Haneke, Tosti ve Piraccini, 2006). Farklı klinik varyantlarda numune toplama için tercih edilen yerler Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2: Örnek Toplama Bölgeleri (Singal ve Khanna, 2011)

Tür	Örnek Alma Yeri
DLSO	Tırnak plağının ve tırnak yatağının alt tarafından ilerleyen (vental bölge), kütiküle en yakın kenarından alınır.
PSO	Sağlıklı üst tırnak plağı kaldırılarak, enfeksiyonun bulunduğu daha derin kısımdan ve tırnak yatağından mümkün olduğunca lunulaya en yakın kısımdan kazıntı alınır.
SWO	Lökonychia'nın ufalanan bölgelerinden gelen yüzey kazıntılarının/talaşlarının, en dış yüzeyinden gelenleri atarak ve altındaki beyaz kalıntıları toplayarak örnek alınır.
Endonyx & TDO	Tırnak kırıkları örnek olarak toplanır.
CO	Tırnağın proksimal ve lateral kenarına en yakın yerden numune alınır.

DLSO: Distal ve Lateral Subungual Onikomikoz; PSO: Proksimal Subungual Onikomikoz; SWO: Yüzeysel Beyaz Onikomikoz; TDO: Total Distrofik Tırnak Onikomikoz; CO: kandida onikomikozu.

3. Tanı

Onikomikoz tanısı için mevcut laboratuvar yöntemleri arasında fungal (mantar) kültür, potasyum hidroksit (KOH) testiyle direk mikroskopi, periyodik asit-schiff (PAS) boyasıyla histopatolojik değerlendirme, kalkoflor boyasıyla (calcoflour White/CFW) immünofloresan mikroskopi, faz kontrastı sert x-ışını mikroskopisi, invivo konfokal mikroskopi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yer alır (Ceren, Ekmekçi, Sakız, Köşlü ve Bayraktar, 2008; Hsiao ve diğerleri, 2007; Liu, Lee ve Wong, 1993).

3.1. Fungal Kültür

Kültür, ilgili mantarı tanımlayabilen ve rutin olarak uygulanabilen mevcut tek tanı testi olarak kabul edilmektedir. Kültür için bildirilen duyarlılık %25 ila %80 arasında değişmektedir. Vakaların %30'una kadar, özellikle numune yetersiz olduğunda, numune distal kısımlardan alındığında veya kültür öncesi alınan numune iyice ezilmediğinde yanlış negatif sonuçlar verebilir (Lawry ve diğerleri, 2000; Weinberg, Koestenblatt, Tutrone, Tishler ve Najarian, 2003): Doğrudan mikroskopi negatif olsa bile numunenin yarısı mutlaka kültüre gönderilmelidir. Tırnak örneklerinin kültürlenmesi için kullanılan farklı ortamlar şunları içerir(Singal ve Khanna, 2011):

- Birincil ortam: sikloheksimid içeren çoğu NDM ve mayaların üremesini engelleyen besi yerleridir. Örneğin; Dermatophyte Selective Agar (DTM), BBL Mikosel Agar (BD, USA) ve DIFCO Mikobiyotik agar (Remel, USA) gibi seçici besi yerleri kullanılmaktadır.
- İkincil ortam: sikloheksimit içermeyen, NDM izolasyonuna izin veren Patates Dekstroz Agar (PDA), Sabouraud Glukoz Agar (SGA) ve Littman's Ovgall agar (LOA) gibi kültür ortamlarıdır. Bu ortamlar mayalar ve NDM dâhil tüm mantarların büyümesine imkan sağlayan

ortamlardır. Kontaminasyonun ortadan kaldırmak için SGA veya PDA'ya kloramfenikol, gentamisin gibi antibiyotik eklenebilir.

Dermatofit türlerini kesin olarak ayırt etmek için Patates Glukoz Agar (PGA) veya Üre Agar (UA) gibi ek özel kültür ortamlarına ihtiyaç duyulabilir. Kültürler üç ila dört hafta süreyle 25-30°C'de inkübe edilir ve haftalık olarak incelenir. Mantar kolonileri, büyüme paternleri, makro/mikrokonidyumların renk ve mikroskopik oluşumu veya diğer tipik büyüme özellikleri temelinde değerlendirilir (Seebacher ve diğerleri, 2007). Çoğu dermatofitin kolonileri genellikle 2 hafta içinde tamamen farklılaşır. Tüm plaklar minimum 2 hafta saklanmaktadır ve 3-6 hafta sonra üreme olmaması negatif olarak yorumlanmaktadır (Weinberg ve diğerleri, 2003).

3.2. Direkt Mikroskopi

Direkt mikroskopi, tırnaktaki mantar enfeksiyonunu doğrulamak için en hızlı ve en kolay tekniktir. Maya hücrelerini, dermatofit hiflerinden ve diğer küflerden ayırt edebilmektedir. Fakat mantar türlerini ve cansız mantarı, canlı mantardan ayırt edememektedir. Direkt mikroskopide, tırnağın keratin yapısı yıkılarak mantar yapılarını ortaya çıkarmak için numune %10-30 Potasyum hidroksit çözeltisine (KOH) veya %5 gliserol ile karıştırılmış NaOH çözeltisine yerleştirilebilir ve muamele sürecinde lipitleri emülsiyon haline getirmek için ısıtma önerilmiştir (Grover ve Khurana, 2012). Bunların alternatifleri olan %20 KOH ve %36 dimethyl sulfoxide (DMSO) içeren solüsyonla muamele işlemi, ısıtma olmadan hızlı mikroskopik tanıya ve numunelerin yeniden incelenebilmesi için daha uzun süre dayanmasına olanak sağlamaktadır (Baran ve diğerleri, 2006; Singal ve Khanna, 2011). Çoğunlukla klinik onikomikoz şüphesi olan pozitif bir KOH mikroskopisi tanı için yeterli olup %50 ila %80 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (Karimzadegan-Nia, Mir-Amin-Mohammadi, Bouzari ve Firooz, 2007; Weinberg ve diğerleri, 2003).

Hif veya artrokonidia yapılarının farklılıklarını görmek amacı ile bazı özel boyama yöntemleri kullanılmaktadır (Lim, 2011). Numuneler, klorazol siyahı veya Parkers mavisi mürekkebi ile zıt boyanabilmektedir (Shemer, Trau, Davidovici, Grunwald ve Amichai, 2007). Klorazol, pamuk veya elastik lifler gibi potansiyel kirleticileri boyamadan karbonhidratça zengin hücre duvarlarını boyayarak hifanın görünür olmasına katkı sağlamaktadır. Bu boyalara ek olarak floresan boya olan kalkoflor beyazı (CFW) boyası, mantarların hücre duvarında bulunan kitini de boyayan bir boyadır ve floresan mikroskopi ile inceleme gerektirmektedir. CFW %92 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahiptir. (Haldane ve Robart, 1990).

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Kültürden farklı olarak, histopatoloji canlı veya cansız organizmalar arasında ayırım yapamazken, tırnak plağı içinde patojen mantar varlığını kanıtlar (R. Kaur ve diğerleri, 2008). Histopatolojik değerlendirme aynı zamanda invazyon seviyesi ve düzeni hakkında da değerli bir ipucu vermektedir (Kermanshahi ve Rhatigan, 2010). Periyodik asit-schiff (PAS) boyama ile yapılan histopatolojik değerlendirme, mantarların tanısında en sık kullanılan üçüncü yöntemdir. Ayrıca tırnak biyopsisi ile yapılan çalışmalar sedef ve liken planusun neden olduğu mikotik olmayan onikodistrofiyi ayırt etmede de yararlıdır (Singal ve Khanna, 2011; Weinberg ve diğerleri, 2003). PAS boyama yöntemi mantar hücre duvarındaki glikojen ve mukoproteinleri boyamakta olup, KOH testi ile direk mikroskopiden %92 ve kültürden %59-80 daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (Weinberg ve diğerleri, 2003). Grocott Metenamin gümüşü ve CFW boyaları, PAS boyama yöntemine göre daha seçicidir fakat PAS

boyamanın bu iki boyamadan daha kolay uygulanabildiği bildirilmiştir (Weinberg ve diğerleri, 2003). Bununla birlikte, Nötr kırmızı (toluen kırmızısı, bazal kırmızı) gibi boyaların, canlı ve cansız organizmaları ayırt etmeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Arrese ve Piérard, 2003).

3.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Kültür, direk mikroskopi ve histopatoloji gibi geleneksel yöntemlerin belirsizlik derecesi göz önüne alındığında, PCR analizi gibi çeşitli moleküler teknikler tanı için kullanılmaktadır. PCR'nin hem tırnak örneklerinden hem de mantar kolonilerinden patojenik mantarları tanımlamak için geleneksel yöntemlere göre hızlı, dengeli ve doğru bir alternatif sağlayabileceği düşünülmektedir. Kültürü yapılmış mantar örneklerinin kolonilerinden alınan numuneler farklı PCR yöntemleri ile değerlendirilebilmektedir; arbitrary primed PCR, restriction fragment length polymorphism (RFLP), double-round PCR, real-time PCR ve PCR-direct sequencing gibi (Ebihara, Makimura, Sato, Abe ve Tsuboi, 2009). Etkilenen 550 tırnak örneğini değerlendiren bir çalışmada, PCR sırasıyla PAS (%54), KOH (%40) ve kültür (%22) ile karşılaştırıldığında tanıda %37'lik bir duyarlılık göstermiştir (Litz ve Cavagnolo, 2010). PCR'nin özgüllüğü çok iyidir, fakat kontaminasyon riskinin ve ölü mantar hücrelerinden DNA tespit ederek pozitif sonuç verebileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmiştir. Tanıda sık kullanılmamasının nedeninin mali kaygılardan kaynaklı olduğu bildirilmiştir (X. Li ve diğerleri, 2011).

3.5. Konfokal Lazer Tarama Mikroskopisi

Konfokal mikroskopi, bozulmamış dokulardan optik kesit almaya yarayan ve invaziv olmayan bir teknik olarak tanımlanmıştır. Cilt ve tırnak dokularını tespit etme veya boyama olmaksızın doğal hallerinde yüksek çözünürlük ve kontrastta görüntüleme yapma olanağı sunduğu bildirilmiştir (Hongcharu, Dwyer, Gonzalez ve Anderson, 2000). Onikomikozu saptamak için bu yöntemin %52.9–91.67 duyarlılığa ve %57.58–90.2 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Pahalı ve karmaşık olması nedeniyle rutin kullanım için uygun bulunmamıştır. Bu yöntemin zaman alıcı olabileceği ve yanlış teşhis oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (Krammer ve diğerleri, 2020).

3.6. Matris Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometrisi (MALDI-TOF MS)

MALDI-TOF MS yöntemi, mikroorganizmaların protein yapılarını iyonize ettikten sonra elektrik veya manyetik alandan geçirilerek protein profillerinin çıkarılmasına dayanmaktadır. Daha sonra bu profillerin grafik görüntülerinin sistem veri tabanındaki referans organizma ile uyumluluğu göz önüne alınarak, patojen mantarların tür bazında daha kısa sürede tanımlandığı bildirilmiştir. Rutin olarak kullanılabilen, konvansiyonel yöntemlere göre daha hızlı (24 saat içinde tanı), doğru tanımlama sağlayan (onikomikoz ve mantar olmayan tırnak bozukluklarını ayırt edebilmesi gibi) ve özellikle DNA dizileme gibi moleküler testlere göre daha ucuz olan bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Akpınar Kara, 2021; Grover ve Khurana, 2012). 155 tırnak örneği ile yapılan bir çalışmada geleneksel klinik tanı yöntemleri ile karşılaştırıldığında duyarlılığının %78,8 ve özgüllüğünün %48,3 olduğu bulunmuştur (Pfohler ve diğerleri, 2009).

3.7. Faz Kontrastı Sert X-Işını Mikroskopisi

Onikomikozun tanısı için senkrotron radyasyonu kullanan faz kontrast mikroskopları kullanılmaktadır. Senkrotron radyasyonu, parlaklığı ve yüksek uzaysal çözünürlüğü (70 nm'ye kadar) nedeniyle son derece küçük bir nesnenin net bir şekilde görüntülenmesine imkân sağlamaktadır (Lee ve diğerleri, 2010). Böylece dermatolojik örneklerin yapısı tam olarak görüntülenebilmektedir. Bu yöntem, fiksatif veya boya olmaksızın küçük yapıların gözlemlenmesine yardımcı olmaktadır (Kim ve diğerleri, 2008). Yapılan çalışmalara göre teşhis yöntemi olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir. Bu mikroskopi tekniğinin en büyük avantajı, tıpkı histopatolojide olduğu gibi, mantarların patojenik olduğunu göstererek tırnak plağındaki mantar istilasının doğrudan kanıtı olmasıdır (Lee ve diğerleri, 2010).

4. Onikomikoz Tedavisi

Onikomikoz tedavisi hastanın tedavi sürecine uyumu, onikomikozun klinik tipine, tutulan tırnakların sayısına ve enfeksiyonun ciddiyetine bağlıdır. Oral tedavilerin dezavantajı genellikle ilaç-ilaç etkileşimleri ve potansiyel hepatotoksisite ile sınırlı olmasıdır. Topikal antifungallerin dezavantajı ise keratinli tırnak plağının debridmansız tedavi edilmeye çalışıldığında, düşük etkinlik göstermesi olarak söylenebilmektedir. Hem oral hem de sistemik tedavinin kombinasyonu genellikle en iyi seçimdir (Baran ve Kaoukhov, 2005; B. Piraccini ve Alessandrini, 2015).

Klinik tedavi, genellikle tırnağın %80-100 normal bir görünüm kazanması ve tırnağın görünümündeki iyileşmeyi ifade etmektedir. Tam iyileşme, mikotik ve klinik iyileşmenin sağlanması şeklinde tanımlanabilmektedir (Scher ve diğerleri, 2007). Onikomikoz tedavisi için FDA onaylı oral antifungaller olarak griseofulvin, itrakonazol ve terbinafin kullanılırken, flukonazol ve ketokonazol bazı Avrupa ülkelerinde onay dışı tedavi olarak kullanılmaktadır. Amorolfın, siklopiroks, Efinaconazole ve tavaborole, onikomikoz tedavisi için onaylanmış topikal ilaçlardır (Aggarwal, Targhotra, Sahoo ve Chauhan, 2020). Onikomikoz tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlar ve doz rejimleri Tablo 3'te gösterilmektedir. Onikomikoz tedavisi, özellikle yaşlılarda tırnak çok yavaş büyüdüğü için birkaç ay gerektirmektedir. İlaç seçimi, onikomikozun tipine, ciddiyetine ve hastanın komorbiditelerine bağlıdır ve ciddi vakalarda seçim topikal antifungallerden yana olmaktadır (Aggarwal, Targhotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020; B. Piraccini ve Alessandrini, 2015).

Tablo 3: Reçetelenen İlaçların Doz Rejimleri (Aggarwal, Targhotra, Kumar, ve diğerleri, 2020; Westerberg ve Voyack, 2013)

İlaç Adı	Dozlama	Tedavi Oranları (%)		Hedef Organizma	Potansiyel Yan Etkiler
		Klinik	Mikotik		
Siklopirox %8 Solüsyonu (Tırnak Cılası)	Günde bir defa etkilenen tırnağa ve altına	6-9	26-36*	<i>Candida spp.</i> , dermatofitler	Periungual eritem, proksimal tırnak kıvrımında eritem, yanma hissi, tırnak şekli değişiklikleri, tırnak batması, tırnakta renk değişikliği
Flukonazol	3-6 ay el tırnağı, 6-12 ay ayak tırnağı için her hafta 100-300mg	41	48	<i>Candida spp.</i>	Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, döküntü



İtrakonazol	Aralıklı: Ayda, 1 hafta boyunca günde 2 kez 200 mg, 2 ay tırnaklar veya üç ay ayak tırnakları için Sürekli doz: 6 hafta (tırnaklar) veya 12 hafta (ayak tırnakları) boyunca günde bir kez 200 mg oral	70	63** 69***	<i>Candida spp</i> , dermatofitler, dermatofit olmayan küfler, <i>Aspergillus spp.</i>	Bulantı, kusma, hipokalemi, yüksek transaminaz ve trigliserit seviyeleri, döküntü
Terbinafin	Altı hafta (tırnaklar) veya 12 hafta (ayak tırnakları) boyunca günde bir kez 250 mg oral	66	76	Bazı mayalar, dermatofitler, dermatofit olmayan küfler	Gastrointestinal rahatsızlık, döküntü, baş ağrısı

*debridman ile beraber; **aralıklı dozlama; ***sürekli dozlama

Tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyen durumlar aşağıda sıralanmıştır (Singal ve Khanna, 2011):

- 1.Hastanın tedavi sürecine uyum sağlayamaması (Yanlış dozlama; Tedaviyi erken sonlandırma; Kaçırılan dozlar)
2. Etken tarafından tırnağın %50'den fazlasının tutulması.
- 3.Tırnak plağının lateral kısımlarında tutulum olması.
- 4.Subungal hiperkeratozun 2 mm den daha kalın olması.
- 5.Tırnakta beyaz/sarı veya turuncu/kahverengi çizgisel yapılar (dermatofitoma dâhil) bulunması.
- 6.Tedavi sürecinde ciddi yan etkilerin oluşması, zayıf tırnak büyümesi ve azalmış periferik dolaşım.
- 7.Scytalidium küf mantarı gibi tedaviye dirençli mantarların etken olduğu onikomikozlar.
- 8.Total distrofik onikomikoz (matriks tutulumu).

4.1. Oral Tedavi

Oral tedavinin maliyeti nispeten düşüktür ve kolayca temin edilebilmektedir. Oral antifungallerle elde edilen sonuçlar oldukça etkilidir, ancak uzun tedavi süresi, zayıf biyoyararlanım, ilaç-ilaç etkileşimleri ve hepatotoksik etkiler, pazardaki büyük yavaşlamaya neden olmaktadır (Kimura ve diğerleri, 2012; David T. Roberts, 1994). Proksimal tırnağa uzanan DLSO, dermatofitlere bağlı PSO ve beyaz yüzeysel onikomikoz (SWO) sistemik tedavi gerektirmektedir(B. Piraccini ve Alessandrini, 2015). Azol ve allilamin sınıflarındaki antifungaller, onikomikoz tedavisinde en yaygın kullanılan oral ilaçlardır. Azol sınıfı, İtrakonazol, Flukonazol ve Ketokonazol içermektedir. İlaç etkileşimleri ve hepatotoksisite nedeniyle ketokonazol nadiren reçete edilmektedir. Allilamin sınıfı ise terbinafin ile temsil edilmektedir (Westerberg ve Voyack, 2013). Flukonazol, İtrakonazol ve Terbinafin, tırnak enfeksiyonlarının %90'ından fazlasında ve ayak tırnağı enfeksiyonlarının yaklaşık %80'inde mikolojik bir tedavi sağlayarak tedavi başarısını artırmaktadır (B. Piraccini ve Alessandrini, 2015).

Azoller, ana antifungal sınıflarından biridir ve ergosterolün biyosentezi sırasında sitokrom-P450 14a-demetilazı inhibe ederek mantar hücrelerinin büyümesini engellemektedir (D.T.

Roberts, Taylor ve Boyle, 2003). **Allilamin** antifungallerinden terbinafin, doğada mantar öldürücü ve lipofilik olan antifungaldir (Aditya K. Gupta, Paquet ve Simpson, 2013). Ergosterolün biyosentez yolunda skualen epoksidazını inhibe ederek etki etmektedir. Dermatofitlere ve birçok dermatofit olmayan mantarlara karşı oldukça etkilidir (Tsunemi ve diğerleri, 2014). Yapılan çalışmalarda terbinafin diğer oral antifungallere kıyasla %80 (tırnak) ve %70 (ayak tırnakları) ile en yüksek mikolojik tedavi oranını gösterdiği görülmüştür (Clayton, 1989; Aditya K. Gupta ve diğerleri, 2013).

4.2. Topikal Tedavi

Onikomikoz tedavisinde çeşitli topikal ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanların kontrendikasyonları azdır ve ilaç-ilaç etkileşimi olmamaktadır (Westerberg ve Voyack, 2013). Topikal antifungallerin tırnak plağına nüfuz etmesi için özellikle transungual uygulamalarda bir araç veya tırnağı aşındırmak amacıyla formüle edilmiş kimyasallar gerekmektedir (Del Rosso, 2014). Transungual ilaç dağıtımı, çeşitli tırnak hastalıklarını tedavi etmek ve ilacın hedeflenen dağıtımını gerçekleştirmek için ilacın tırnaklar yoluyla verilmesini içeren bir sistemdir (Aggarwal, Targhotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020).

Onikomikozda topikal tedavi kullanılabilmesi için uygun koşullar aşağıdaki sıralanmıştır (Aditya K. Gupta, Fleckman ve Baran, 2000; Lecha, Effendy, Feuilhade de Chauvin, Di Chiacchio ve Baran, 2005):

1. Tırnak matriksinin tutulmamış olması.
2. DLSO'da tırnağın %50'den azının tutulmuş olması.
3. Yüzeysel beyaz onikomikozdan şikâyetçi olunması.
4. Tırnak lateralinde sarı doğrusal alanlar bulunmaması.
5. Dermatofitoma olmaması.
6. Etkenin *Aspergillus* dışı küf mantarlarından biri olması.
7. Kombine tedavinin planlanması.
8. Sistemik tedavi sonrası profilaktik tedavi planlanması.
9. Sistemik tedavi başlanmasının mümkün olmaması.
10. Hastanın sistemik tedavi almak istememesi.

Topikal tedavi, yüzeysel onikomikoz tedavisinde güçlü etki gösterir ve oral antifungaller ile birlikte kullanıldığında umut vadeci sonuçlar vermektedir (Aggarwal, Targhotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020). Şiddetli onikomikozda sistemik antifungaller, debridman veya tırnak avülsiyonu ile topikal tedavinin kombinasyonu tedavi süresini kısaltır ve iyileşme oranını artırmaktadır (H.-J. Tietz ve diğerleri, 2013). Fakat tırnak ünitesi penetrasyonunun zayıf olması, topikal antifungal ajanların kullanımını sınırlar. Zayıf penetrasyon sonucu relapslar ve yeniden enfeksiyonlar yaygındır ve hastaların en az % 20-25'inde görülür (Del Rosso, 2014).

Amorolfin bir morfolin antifungaldir ve doğada güçlüdür. NDM'lere, dermatofitlere ve mayalara karşı geniş bir aktivite spektrum göstermektedir (Aditya K Gupta, Ryder ve Baran,

2003). Delta 7,8-izomeraz ve 14-redüktazı inhibe ederek ergosterolün sentez yoluna etki etmektedir (Polak, 1992). FDA tarafından onaylanmamıştır ancak Avrupa'da onikomikoz tedavisi için erişilebilir durumda bulunmaktadır (Baran ve diğerleri, 2007). Ticari olarak temin edilebilen amorolfın %5 w/v tırnak cilası, 6-12 ay süreyle haftada bir kez uygulanan ve hafif vakalarda distal subungual onikomikoz tedavisinde kullanılan suda çözünmeyen bir solüsyondur ve 38-54 % iyileştirme oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Yan etkiler ağrı, yanma hissi ve tahriştir (Bohn ve Kraemer, 2000; Aditya K. Gupta ve diğerleri, 2013).

Siklopiroks, hidrokspiridon grubuna ait olan bir antifungaldir. Ayrıca NDM'lere, dermatofitlere ve bakterilere karşı geniş bir aktivite spektrumu göstermektedir (Bohn ve Kraemer, 2000). Mantarlara, besinlerin alımını ve oksidatif hasara yol açan proteinlerin sentezini etkileyen sitokromları inhibe ederek etki etmektedir (Belenky, Camacho ve Collins, 2013). FDA tarafından onaylanan siklopiroksun %8 w/v tırnak cilası piyasada mevcuttur. Su bazlı bir ciladır ve el ve ayak tırnakları için sırasıyla 24 ve 48 hafta boyunca günlük uygulama gerektirmektedir (Aggarwal, Targhotra, Kumar, ve diğerleri, 2020; Aditya K. Gupta, Daigle ve Foley, 2014). Bu cila ile mikolojik iyileşme oranının %29-36 ve tam iyileşme oranının %5-8 arasında olduğu bildirilmiştir (Aggarwal, Targhotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020). Yanık hissi, uygulama yerinde reaksiyon ve kızarıklık gibi yan etkiler göstermektedir (Kalokasidis, Onder, Trakatelli, Richert ve Fritz, 2013). 32 haftalık bir süre boyunca 2-16 yaş grubundaki 40 çocukla yapılan randomize klinik çalışmalarda %77'lik bir mikolojik iyileşme oranı görüldüğü bildirilmiştir (Friedlander, Chan, Chan ve Eichenfield, 2013).

Efinaconazol, triazol türevi olan bir antifungaldir. FDA tarafından 2014 yılında %10 tırnak solüsyonu olarak onaylanmıştır. Ergosterolün biyosentez yolu sırasında oluşan 14, α -demetilazı inhibe ederek mantar hücrelerinin büyümesini engellemektedir. NDM'lere, dermatofitlere ve *Candida*'ya karşı geniş bir aktivite spektrumu göstermektedir. Tam kür oranı olarak %15-17'lik ve mikolojik kür oranı olarak %53-55'lik oran elde etmek için 48 haftalık günlük uygulama önerilmektedir (Boni E. Elewski ve diğerleri, 2013; Mahoney, Bennet ve Olsen, 2003). Uygulama yerinde alerjik reaksiyon, dermatit gibi yan etkiler gösterdiği ve hamile kadınlarda kontrendike olduğu bildirilmiştir (Boni E. Elewski ve diğerleri, 2013). Yapılan çalışmalarda efinaconazol'un onikomikoz şikâyeti beş yıldan az olan hastaları tedavi etmede başarılı olduğu ve 1655 hastanın %40'ından fazlasının iyileşmesi tedavi başarısı olarak kabul edildiği bildirilmiştir (Shari R Lipner ve Scher, 2015).

Tavaborole, benzoksaborol sınıfına ait olan bir antifungaldir. Amino-açıl transfer RNA sentetaz üzerinde etki ederek protein sentezini inhibe etmektedir. Geniş aktivite spektrumu vardır ve bu nedenle NDM'lere, dermatofitlere ve mayalara etki edebilmektedir (Rock ve diğerleri, 2007). 2014 yılında FDA, 48 hafta boyunca günlük olarak uygulanacak %5'lik bir tavaborole tırnak solüsyonunu onaylamıştır (S. R. Lipner, Friedman ve Scher, 2017). Yapılan çalışmalarda tavaborole çözeltisinin %5'lik çözeltisi ile %6,5-9,1'lik tam bir kür oranı ve %31-36'lık mikolojik iyileşme oranı elde edilebildiği bildirilmiştir. Gebe kadınlarda kontrendikedir ve yan etkileri arasında dermatit, eritem ve pul dökülme yer almaktadır (Boni E. Elewski ve diğerleri, 2015; S. R. Lipner ve diğerleri, 2017).

Onikomikoz Tedavisinde Diğer Reçetesiz Tedavi Yöntemleri

TDT 067 etiketli terbinafin tırnak solüsyonu ve terbinafin sprey gelecekte iyi tedavi alternatifleri olabilir (Dominicus, Weidner, Tate ve Kroon, 2012; B.E. Elewski ve diğerleri, 2013). Terbinafinin farklı formülasyonlar ile denemeleri devam etmektedir. Faz 2

denemelerinden geçen terbinafinli diğer formülasyonlar arasında MOB-015 ve TMI-358 bulunmaktadır (Aggarwal, Targhotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020; B. M. Piraccini ve Gianni, 2013). Hafif ila orta derecede distal subungual onikomikoz tedavisi için %10'luk topikal terbinafin çözeltisi olan MOB - 015'in iki faz 3 çalışması yayınlanmıştır (Vlahovic ve Gupta, 2021). MOB-015'in faz 3 sonuçlarına göre hafif ve orta dereceli DLSSO tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Aditya K. Gupta ve diğerleri, 2021).

Luliconazole, dermatofitlere karşı güçlü aktiviteye sahip bir azol antifungaldir. Luliconazole ayrıca geniş spektrumlu bir antifungaldir ve nispeten daha yeni bir ajandır ve çeşitli çalışmalarda diğer azol antifungallerinden daha aktif olduğu bulunmuştur ve lokalize dermatofitoz için günde bir uygulama gerektirmektedir. 24 kişilik çalışmada 12 kişide olumlu sonuç alınmıştır (Jones ve Tavakkol, 2013; M. Kaur, Gupta, Mahajan ve Gill, 2020).

Çay ağacı yağı (*Melaleuca alternifolia*) iki çalışmada değerlendirilmiştir. Bir deneme olumlu olmasına rağmen, her iki çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde çay ağacı yağının önemli fayda göstermediği bildirilmiştir (Aditya K. Gupta ve Skinner, 2004; Westerberg ve Voyack, 2013). Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada ise farklı esansiyel yağlarla beraber kullanılmasıyla tüm hayvanlarda iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Fakat çay ağacı yağının tek başına diğer topikal tedaviler kadar etkili olamadığı bildirilmiştir (Flores, Beck ve da Silva, 2016; Zuzarte, Lopes, Pinto ve Salgueiro, 2021).

Topikal mentollü merhem 18 hastayı içeren küçük bir çalışmada kullanılmıştır. 48 hafta sonra, %28'inde mikotik ve klinik iyileşme, %56'sında kısmi klirens ve %17'sinde iyileşme olmadığı bildirilmiştir (Derby, Rohal, Jackson, Beutler ve Olsen, 2011). Daha çok uçucu yağlarla birlikte formüle edilerek denenmiş ve denemelerde yaklaşık %30luk iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (Flores ve diğerleri, 2016).

Yıllankökü özü (*Ageratina pichinchensis*), ayçiçeği ailesinin bitkilerinden elde edilen bir antifungaldir. Doğrulanmış onikomikozu olan 96 hastayı içeren randomize bir çalışmada tırnaklara altı ay boyunca yıllankökü özü veya siklopiroks uygulandığı, yıllankökü ekstraktı alan hastaların %59'unda ve siklopiroks alanların %64'ünde mikotik iyileşme meydana geldiği bildirilmiştir. Klinik iyileşme sırasıyla hastaların %71'inde ve %81'inde görülürken, iki tedavi arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir (Romero-Cerecero ve diğerleri, 2008). Sadece yıllankökü özü kullanılarak yapılan bir çalışmada %12 ve %16'lık konsantrasyona sahip ekstratlar kullanıldığında her ikisi içinde %100'lük bir tolere edilebilirliğin söz konusu olduğu bildirilmiştir (Romero-Cerecero ve diğerleri, 2009).

Oktenidin dihidroklorür (OCT-D), kullanımı kolay olan ve güvenilir, kimyasal olarak stabil, yanıcı olmayan, direnç geliştirmeyen, insan ve çevre için düşük toksisiteye sahip olduğu bilinen bir solüsyondür. OCT-D mikrobiyal hücre zarı ve hücre duvarı üzerinde spesifik olmayan bir şekilde etki eden geniş spektrumlu aktiviteye sahip antifungaldir (Silva-Neves ve diğerleri, 2021). Suda %2'lik fenoksietanol ve %0.1'lik oktenidin sabit bir kombinasyonu ile hazırlanan solüsyon, bazı Avrupa ülkelerinde yetişkinler ve çocuklar için mukozal antiseptik olarak ruhsatlandırılmıştır (Bührer ve diğerleri, 2002). Propan-1-ol ve propan-2-ol gibi alifatik alkollerle veya antiseptik sabun gibi deterjanlarla kombinasyon halinde cilt antiseptisi için kullanılmaktadır. Tek bir madde ve sulu solüsyon olarak fenoksietanol ile oktenidin (OPE) onaylanmış bir kombinasyonu olarak ya da alifatik alkoller, gliserol, fenoksietanol içermeyen deterjanlarla oktenidin kombinasyon halinde yaralar ve mukoza üzerinde antiseptisi sağlamış olduğu bildirilmiştir (Hübner, Siebert ve Kramer, 2010).

OCT-D, kateterle ve ortopedik implantla ilgili enfeksiyonlardan elde edilen izolatlara karşı yüksek antibiyofilm aktivitesi olduğu gösterilmiştir. OCT-D yara bakımı için koruyucu içermeyen bir irrigasyon solüsyonu olarak tek başına veya fenoksietanol (Octenisept/OPE) ile kombinasyon halinde antiseptik olarak kullanılmaktadır (Dettenkofer ve diğerleri, 2002). Bir in vitro antimikrobiyal çalışmada, oktenidin dihidroklorürün, *T. rubrum* ve *T. interdigitale*'nin klinik suşlarına ve ayrıca *C. parapsilosis* ve *C. albicans*'a karşı fungisidal aktivite gösterdiği ortaya koyulmuştur (A.K. Gupta ve diğerleri, 2020; Westerberg ve Voyack, 2013). Nadir olarak onikomikozu neden olabilen *Aspergillus* cinsindeki mantarlar için OCT-D, fungisidal aktiviteye sahip değildir (Silva-Neves ve diğerleri, 2021).

OCT-D'nin, tırnak tolere edilebilirliği küçük bir grupta incelenmiştir; 15 hasta topikal olarak etkilenen tırnakları günde iki kez 10 dakika süreyle OPE uygulanarak 6 hafta boyunca tedavi edilmiştir ve OPE'nin *Pseudomonas* tırnak enfeksiyonunun tedavisi için iyi tolere edilen, güvenli ve etkili bir terapötik seçeneği temsil ettiği sonucuna varıldığı bildirilmiştir (Rigopoulos ve diğerleri, 2009). Aynı şekilde OCT-D'nin sağlam cilt üzerindeki olumsuz etkilerinin, Yeni Zelanda beyaz tavşanları kullanılarak değerlendirildiği bir çalışma yapıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada hayvanların sağlıklı derisine 1. günde 4 kez ve 2-6. günlerde günde iki kez %2'lik OCT-D solüsyonu uygulanmış. Toksik etkiler, sırasıyla %4 propan-2-ol veya su içeren klorheksidin solüsyonu ile tedavi edilen gruplarla karşılaştırılmıştır. OCT-D ile tedavi, açık alan ve labirent testindeki sonuçlarda hiçbir belirgin davranış değişikliğine veya yan etkiye yol açmazken, klorheksidin davranış değişikliklerine neden olmuştur (Hübner ve diğerleri, 2010). Test grubundaki bazı hayvanlar, kontrollere benzer şekilde 'minimal' ve 'hafif' eritem göstermiştir. Ağır bağışıklığı baskılanmış hastalarda santral venöz kateter yerleştirme yerlerinin bakımı için kullanılan OCT-D iyi cilt tolere edilebilirliği ile oldukça etkili bulunmuştur (A. Tietz ve diğerleri, 2005).

Uzun yıllardır bilinen OCT-D, cilt, mukoza zarları ve yaralarda profilaktik olarak ve ayrıca büyüyen bir uygulama alanında terapötik olarak kullanılmak üzere yerleşik bir antiseptik olduğu ve klorheksidin, PVP-iyodin (Polivinilpirolidon-iyodin) veya triklosan gibi klasik antiseptiklerin yerini alabileceği düşünülmektedir (Koburger, Hubner, Braun, Siebert ve Kramer, 2010). OCT-D'nin yara bakımı uzmanları arasındaki popülerliği, iyi klinik sonuçlara, kolay ve ağrısız uygulamaya ve lokal toleransa dayanmaktadır. OCT-D ile sık sık anılan fenoksietanol, kolaylıkla temin edilebilen kombinasyonları ile vajinal uygulamalar ve ağız çalkalama sularının yanı sıra yarı sıvı preparatlar ve pansumanlarda kullanılmaktadır (Hübner ve diğerleri, 2010).

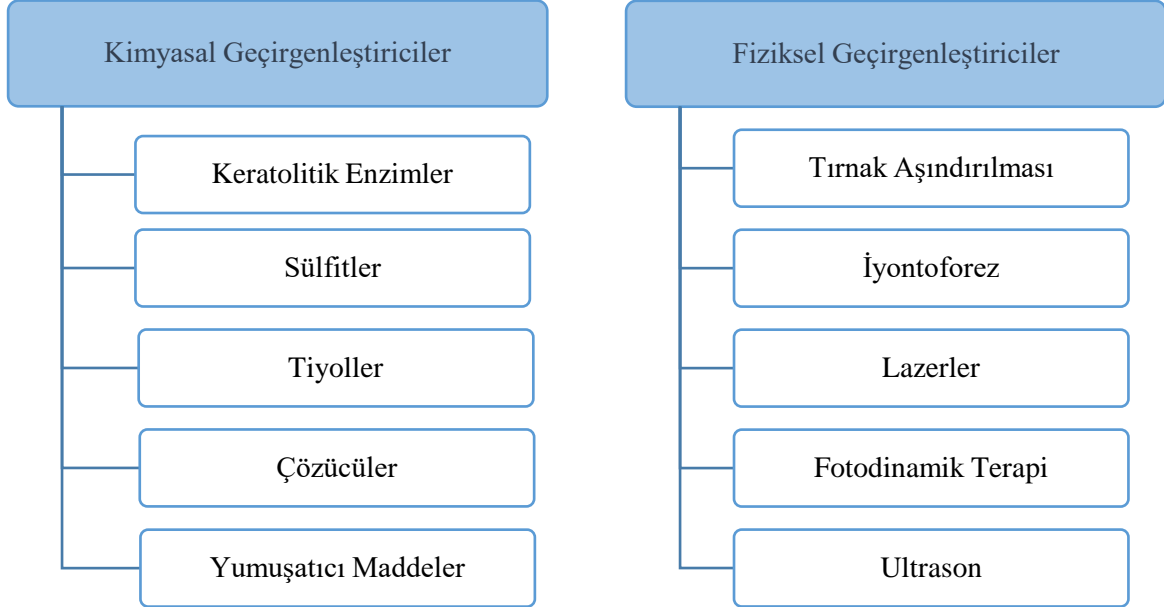
İn vitro, in vivo ve klinik çalışmalarla iyi tanımlanmış olsa da, OCT-D ile ilgili daha fazla araştırma yapılmalıdır. Özellikle doku bileşenleri ile etkileşim, diğer anti-enfektif maddelerle etkileşim ve örneğin burun, göz, tırnak ve periton gibi yeni uygulama alanları halen araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

4.3. Topikal İlaç Pentrasyonu

Onikomikoz tedavisinde kullanılan topikal ajanların tırnağın içine nüfuzunu artıran uygulamalar düşük kür oranını artırmak ve yüksek nüksetme oranını düşürmek için gerekmektedir. **Şekil 1**'de gösterildiği gibi, ilacın tırnağa nüfuz etmesini arttırmak için farklı fiziksel ve kimyasal geçirgenleştiriciler kullanılmaktadır.

Keratinolitik (Papain ve benzeri) enzimler, ilacın nüfuzunu artıran keratin tabakasını hidrolize ederek tırnak plağının yapısını değiştirmektedir. Bu enzimler ile muamele edilen tırnak zarları

artan ilaç akışı yani artan geçirgenlik katsayısı göstermiştir. Tırnak zarındaki kalıcı hasar, enzimin ön tedavi için bir formülasyon olarak kullanılabilmesini düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada, tırnak kupürleri 1 gün papain solüsyonunda inkübe edildikten sonra 10 gün salisilik asit solüsyonunda bekletildiğinde, tırnağın ilaç geçirgenliğini artırdığı gözlemlenmiştir (Gradišar, Friedrich, Krizaj ve Jerala, 2005; Mohorčić, Torkar, Friedrich, Kristl ve Murdan, 2007).



Şekil 1. Transungual İlaç Dağıtımını Arttırma (İyileştirme) İçin Geçirgenleştiriciler/Güçlendiriciler

Sülfidler, ilacın akışını artıran ve ayrıca tırnak plağının bariyerini azaltan tırnaklarda bulunan disülfid bağını kırarak etki etmektedir. Sodyum sülfid, geçirgenleştirici olarak kullanıldığında 5,6-karboksifloroseinin nüfuz edebilirliğini artırdığı bildirilmiştir (Aggarwal, Targotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020).

Tiyoglikolik asit, piriton, merkaptolan ve N-asetil-1- sistein gibi tiyoller tırnak plağı keratininde bulunan disülfidleri azaltarak etki etmektedir. Bu azalma geri dönüşümsüzdür ve tırnaktaki geçirgenliği artırdığından, tiyoller tırnaklara tedavi edici formülasyonun uygulanmasından önce veya formülasyona dâhil edilerek kullanılır. N-asetil-1-sistein, oksikonazol formülasyonunda kullanıldığında, ilaç salımı miktarını ve tırnaklarda tutulan doz miktarını artırdığı bildirilmiştir (Van Hoogdalem ve diğerleri, 1997). Ayrıca, geçirgenleştirici olarak tioglikolik asit kullanılan bir çalışmada kafeinin tırnaktan geçişini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada vorikonazol tırnak cilasına %5 tiyoglikolik asit eklenmesi, ilacın geçirgenliğinin artmasıyla sonuçlanmıştır (Khengar, Jones, Turner, Forbes ve Brown, 2007; Tandel, Agrawal ve Wankhede, 2012).

Çözücüler ilaç formülasyonuna eklenerek transungual geçirgenliğin artmasında rol oynamaktadır. Örneğin DMSO bir çözücü olarak kullanılırsa tırnaklardaki lipid konsantrasyonunu değiştirmekte ve keratin yapısında değişikliklere neden olmaktadır (Aggarwal, Targotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020). Bir çalışmada DMSO kullanımının, tırnaklarda ketokonazol, salisilik asit ve üre penetrasyonunu artırdığı gözlemlenmiştir (Hui ve

diğerleri, 2002). Tırnakların yapısı suyun çözücü gücünden etkilenmektedir. Su tırnakların nemlenmesine ve şişmesine neden olmaktadır. Fakat yapılan bir çalışmada, artan su içeriği ile ilaç penetrasyonu artmamıştır, bu da suyun penetrasyonu arttırmak için önemli bir parametre olmadığını göstermektedir (Naumann ve diğerleri, 2014).

Tırnak yumuşatıcı maddeler olarak salisilik asit ve üre, keratin denatürasyonu ve çözücülüğü ile tırnağın yapısını bozan etkiye sahip olmasından dolayı tırnak yumuşatıcı gurubunda yer almaktadırlar. Bu etkiler, disülfid bağlarını parçalayarak ve ilacın nüfuz etmesini desteklemektedir (Baran ve Kaoukhov, 2005). Yapılan çalışmalarda N-(2-merkaptopropionil) ve üre birlikte kullanıldığında geçirgenlikte bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Mohorčić ve diğerleri, 2007). Başka bir çalışmada ise üre, N-asetil-1-sistein ile birlikte kullanıldığında, tırnaktaki itrakonazol miktarında 94 kat artışa neden olduğu bildirilmiştir (Angelo, Borgheti-Cardoso, Gelfuso, Taveira ve Gratieri, 2016).

Tırnak aşındırma Tırnak plağının incelmeye ve onikomikozun mantar öldürücü aktivitesinin yavaşlamasına neden olan, tırnak yüzeyinin zımpara yardımıyla aşındırılmasını içermektedir. Bu sayede hasta şikâyetinin az olduğu, uygun maliyetli ve daha az zaman alıcı tedavi uygulanabilmektedir. Yan etkisi ve dezavantajı ağrı yaratması ve başarı oranının düşük olması olarak bildirilmiştir (Aggarwal, Targhotra, Kumar, ve diğerleri, 2020).

İyontoforez sistemi 2 elektrot ve güç kaynağından oluşmaktadır. Moleküllerin geçişini teşvik etmek için küçük miktarda akım uygulanmaktadır. Bu yöntemde hasta şikâyeti azdır, uygun fiyatlıdır, tırnak yapısına etki etmemektedir. Dezavantajları, ağrı gibi olumsuz yan etkiler, uzun vadeli etkisinin ve güvenliğinin belirlenmemiş olmasıdır (Aggarwal, Targhotra, Kumar, ve diğerleri, 2020; Aggarwal, Targhotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020).

Nd: YAG lazer, 870-930-nm aralığında kullanılan lazerler gibi lazerler (tümü FDA tarafından onaylanmıştır, mikolojik değil, tırnağın kozmetik görünümünü iyileştirmek için kullanılır) ile yapılan küçük klinik deneyler, %87.5'e varan yüksek mikolojik tedavi oranları göstermektedir (B. Piraccini ve Alessandrini, 2015; Zhang ve diğerleri, 2012). Bunun yanı sıra penetrasyonu arttırmak için de kullanılmaktadır. Avantajları rahatsızlık vermemesi, tırnakları çevreleyen dokular üzerinde etkisinin olmaması, yüksek etkinlik. Dezavantajları ise yüksek maliyet, foto yaşlanma, uzun süreli mikrobiyolojik ve klinik etkilerin belirlenmemiş olması olarak sıralanabilir (Y. Li, Yu, Xu, Zhang ve Zhao, 2014; Van Hoogdalem ve diğerleri, 1997).

Fotodinamik terapi (PDT) tırnak mantarlarının kimyasal olarak yok edilmesine yol açan bir ışığa duyarlılaştırıcı ve bir ışık kaynağının kullanımını içermektedir. Bu yöntem mantarın yok olmasına yol açan oksijen türleri oluşturmaktadır (Ledon, Savas, Franca, Chacon ve Nouri, 2014). En yaygın kullanılan ışığa duyarlılaştırıcılar şunlardır: fenotiyazin boyalar (metilen mavisi ve toluidin mavisi), porfirinler, 5-Aminolevulinik asit (ALA) ve metil-aminolevulinat (MAL). Geçici ağrı ve yanma gibi olumsuz yan etkiler söz konusudur. Optimum ışık kaynağı ve tedavi sayısı/sıklığı henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle standart bir yöntem gibi değerlendirmek için daha fazla klinik deneye ihtiyaç duyulmaktadır (Aggarwal, Targhotra, Sahoo, ve diğerleri, 2020; B. Piraccini ve Alessandrini, 2015).

Ultrason Sonik dalgalar, tırnaklarda penetrasyonu artıran mikro gözenekler oluşturmaktadır. Geçirgenliği arttırmak için 100-400 nm arasında değişen ultraviyole radyasyon kullanılmaktadır. Non-invaziv olması ve yeniden enfeksiyonu önlemesi avantajları olarak sayılabilirken, dezavantajları olarak maliyetinin çok olması, etkinliğinin ve güvenliğinin belirlenmemiş olması sayılabilmektedir (Angelo ve diğerleri, 2016).

4.4. Kombine Tedavi

Kombine tedavide amaç antifungal ilaçların farklı etki mekanizmalarını uyum içinde kullanarak faydalanmaktır (Baran ve Kaoukhov, 2005; Karadağ Köse ve Güleç, 2016). Oral antifungal ilaçlarla, amorolfın veya sikloproks tırnak cılasının birlikte kullanımı hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır (Aditya K. Gupta ve diğerleri, 2014). Terbinafin, itrakonazol ve flukonazolün güvenlik profili iyidir ve onikomikoz tedavisini geliştirmek için topikal tırnak cıaları ile birlikte kullanılabilir. Kombine tedaviler klinik uygulamada yaygın olarak reçete edilmektedir (Lecha ve diğerleri, 2005). Örneğin, sadece terbinafin veya terbinafin ve sikloproks cila tedavilerini karşılaştıran 80 hastalık bir çalışmada; Sadece terbinafin alan grupta mikolojik iyileşme %65 iken, kombinasyon tedavisi alanlarda %89 olarak saptanmıştır. Sistemik ve topikal tedavinin birlikte kullanımının tedavi süresini de kısalttığı bildirilmiştir (Baran ve diğerleri, 2007; Karadağ Köse ve Güleç, 2016).

Proflaksi

Onikomikoz tedavisi sonrası rekürens oranları %10-50 arasında değişmektedir (Lecha ve diğerleri, 2005). Özellikle oral tedavi sonrası nüksler ve yeniden enfeksiyon nadir değildir (iyileşen hastanın %20'sine kadar) (B. Piraccini ve Alessandrini, 2015). Bunun azaltılması ya da engellenmesi için şunlar önerilmektedir (A.K. Gupta ve diğerleri, 2020; Westerberg ve Voyack, 2013):

Ayaklar serin ve kuru tutulmalıdır.

Hava almayan ayakkabılardan kaçınılmalıdır.

Halka açık ve ıslak alanlarda parmak arası terlik kullanılmalıdır.

Kullandığınız çoraplar atılmalı veya sıcak suyla yıkanmalıdır.

Travmayı önlemek için tırnaklar kesilmelidir.

Ayaklara ve tırnaklara profilaksi uygulanmalıdır

Aile üyelerini onikomikoz veya tinea pedis tedavisini/muayenesi yaptırılmalıdır.

Uygun tedavi ve tedaviye uyum konusunda danışmanlık alınmalıdır.

Ayakkabılar mantar önleyici, ozon veya UV ile temizlenmelidir.

5. Sonuç ve Öneriler

Onikomikozun invaziv olması ve tedavi süresinin uzun olmasına sebep olan inatçı doğası nedeniyle yüksek nüks oranı, hasta-tedavi uyumsuzluğu ve artan maliyet ile tedavisi zordur. Tinea pedis ve onikomikoz hayatı tehdit edici hastalıklar olmadığından çoğu hasta tarafından önemsenmez. Ancak bulaştırıcı olması nedeniyle toplum sağlığı yönünden önemlidir. Onikomikozun kronik olması, tedavilere karşı yüksek direnç göstermesi ve sık tekrarlaması nedeniyle dünya çapında sağlık ve kozmetik görünüm açısından ciddi olumsuz etkiye sahiptir. Özellikle kadınlarda kozmetik kaygılardan dolayı tedavi ihtiyacı uyandıran onikomikozun yan etkisi olmayan veya daha az yan etkisi olan, uygun maliyetli ve hızlı terapötik etki gösteren yeni tedavi yolları daha geniş kapsamda tek tek ele alınmalıdır. Ayrıca, tırnak plağı boyunca



çözünen maddelerin taşınmasına yönelik daha fazla araştırmaya ve sonuç çıkarmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Aggarwal, R., Targhotra, M., Kumar, B., Sahoo, P. K. ve Chauhan, M. K. (2020). Treatment and management strategies of onychomycosis. *Journal de Mycologie Médicale*, 30(2), 100–949. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.100949>
- Aggarwal, R., Targhotra, M., Sahoo, P. K. ve Chauhan, M. K. (2020). Onychomycosis: Novel strategies for treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 4–7. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101774>
- Akpınar Kara, Y. (2021). The change of causative pathogens in toenail onychomycosis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(7), 2311–2316. doi:<https://doi.org/10.1111/jocd.13819>
- Aksu, O. (2009). Onikomikozda Klinik ve Mikolojik Araştırmalar. <https://docplayer.biz.tr/4372883-O-dkomdkozda-kld-dk-ve-mdkolojdk-arastirma.html> adresinden erişildi.
- Angelo, T., Borgheti-Cardoso, L. N., Gelfuso, G. M., Taveira, S. F. ve Gratieri, T. (2016). Chemical and physical strategies in onychomycosis topical treatment: A review. *Medical Mycology*, 55(5), 461–675. doi:<https://doi.org/10.1093/mmy/myw084>
- Arrese, J. E. ve Piérard, G. E. (2003). Treatment Failures and Relapses in Onychomycosis: A Stubborn Clinical Problem. *Dermatology*, 207(3), 255–260. doi:<https://doi.org/10.1159/000073086>
- Baran, R., Hay, R., Haneke, E., Tosti, A. ve Piraccini, B. M. (2006). Part 5: Mycological examination. *Onychomycosis: The Current Approach to Diagnosis and Therapy-Google Kitaplar içinde* (ss. 28–32). London: Martin Dunitz Ltd. https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=WdX_X08cyRoC&oi=fnd&pg=PA28&dq=Onychomycosis:+The+current+approach+to+diagnosis+and+therapy&ots=KA0IZPg2j9&sig=FCGiYMmaW2zpRy1pSTRv4AtmCx4&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false adresinden erişildi.
- Baran, R. ve Kaoukhov, A. (2005). Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19(1), 21–29. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00988.x>
- Baran, R., Sigurgeirsson, B., de Berker, D., Kaufmann, R., Lecha, M., Faergemann, J., ... Sidou, F. (2007). A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix invol. *The British journal of dermatology*, 157(1), 149–57. doi:[10.1111/j.1365-2133.2007.07974.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07974.x)



- Belenky, P., Camacho, D. ve Collins, J. J. (2013). Fungicidal Drugs Induce a Common Oxidative-Damage Cellular Death Pathway. *Cell Reports*, 3(2), 350–358. doi:<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.12.021>
- Bohn, M. ve Kraemer, K. T. (2000). Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(4), 57–69. doi:10.1067/mjd.2000.109072
- Bührer, C., Bahr, S., Siebert, J., Wettstein, R., Geffers, C. ve Obladen, M. (2002). Use of 2% 2-phenoxyethanol and 0.1% octenidine as antiseptic in premature newborn infants of 23–26 weeks gestation. *Journal of Hospital Infection*, 51(4), 305–307. doi:<https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1249>
- Ceren, E., Ekmekçi, T. R., Sakız, D., Köşlü, A. ve Bayraktar, B. (2008). Onikomikoz tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 5 Eylül 2021 tarihinde <https://app.trdizin.gov.tr/makale/T0RVd05UTXo=/onikomikoz-tanisinda-kullanilan-yontemlerin-karsilastirilmasi> adresinden erişildi.
- Clayton, Y. M. (1989). In vitro activity of terbinafine. *Clinical and Experimental Dermatology*, 14(2), 101–103. doi:10.1111/j.1365-2230.1989.tb00901.x
- Del Rosso, J. Q. (2014). The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 7(7), 10–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106353/> adresinden erişildi.
- Derby, R., Rohal, P., Jackson, C., Beutler, A. ve Olsen, C. (2011). Novel Treatment of Onychomycosis using Over-the-Counter Mentholated Ointment: A Clinical Case Series. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 24(1), 69–74. doi:10.3122/jabfm.2011.01.100124
- Dettenkofer, M., Jonas, D., Wiechmann, C., Rossner, R., Frank, U., Zentner, J. ve Daschner, F. D. (2002). Effect of Skin Disinfection with Octenidine Dihydrochloride on Insertion Site Colonization of Intravascular Catheters. *Infection*, 30(5), 282–285. doi:10.1007/s15010-002-2182-2
- Dominicus, R., Weidner, C., Tate, H. ve Kroon, H.-A. (2012). Open-label study of the efficacy and safety of topical treatment with TDT 067 (terbinafine in Transfersome®) in patients with onychomycosis. *British Journal of Dermatology*, 166(6), 1360–1362. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10766.x
- Ebihara, M., Makimura, K., Sato, K., Abe, S. ve Tsuboi, R. (2009). Molecular detection of dermatophytes and nondermatophytes in onychomycosis by nested polymerase chain reaction based on 28S ribosomal RNA gene sequences. *British Journal of Dermatology*, 161(5), 1038–1044. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09249.x
- Elewski, B.E., Ghannoum, M. A., Mayser, P., Gupta, A. K., Korting, H.-C., Shouey, R. J., ... Sigurgeirsson, B. (2013). Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: results from three randomized studies using double-blind vehicle-controlled and open-label active-controlled designs. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(3), 287–294. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04373.x



- Elewski, Boni E., Aly, R., Baldwin, S. L., González Soto, R. F., Rich, P., Weisfeld, M., ... Pollak, R. (2015). Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase-III studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(1), 62–69. doi:10.1016/j.jaad.2015.04.010
- Elewski, Boni E., Rich, P., Pollak, R., Pariser, D. M., Watanabe, S., Senda, H., ... Olin, J. T. (2013). Eflinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68(4), 600–608. doi:10.1016/j.jaad.2012.10.013
- Erkan, F., Dođruk Kaçar, S., Özuğuz, P., Aşık, G., Tokyol, Ç. ve Karaca, Ş. (2014). Onikomikoz Tanısında Kullanılan 5 Farklı Yöntemin Etkinlik ve Maliyet Karşılaştırması. *TURKDERM*, 48(1), 21–25. doi:10.4274/turkderm.36034
- Faergemann, J. ve Baran, R. (2003). Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *British Journal of Dermatology*, 149(suppl. 65), 1–4. doi:10.1046/j.1365-2133.149.s65.4.x
- Flores, F. C., Beck, R. C. R. ve da Silva, C. de B. (2016). Essential Oils for Treatment for Onychomycosis: A Mini-Review. *Mycopathologia*, 181(1–2), 9–15. doi:10.1007/s11046-015-9957-3
- Friedlander, S. F., Chan, Y. C., Chan, Y. H. ve Eichenfield, L. F. (2013). Onychomycosis Does Not Always Require Systemic Treatment for Cure: A Trial Using Topical Therapy. *Pediatric Dermatology*, 30(3), 316–322. doi:10.1111/pde.12064
- Gradišar, H., Friedrich, J., Krizaj, I. ve Jerala, R. (2005). Similarities and Specificities of Fungal Keratinolytic Proteases: Comparison of Keratinases of *Paecilomyces marquandii* and *Doratomyces microsporus* to Some Known Proteases. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(7), 3420–3426. doi:10.1128/AEM.71.7.3420-3426.2005
- Grover, C. ve Khurana, A. (2012). Onychomycosis: Newer insights in pathogenesis and diagnosis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 78(3), 263–269. doi:10.4103/0378-6323.95440
- Gupta, A.K., Stec, N., Summerbell, R. C., Shear, N. H., Piguët, V., Tosti, A. ve Piraccini, B. M. (2020). Onychomycosis: a review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(9), 1972–1990. doi:10.1111/jdv.16394
- Gupta, Aditya K., Daigle, D. ve Foley, K. A. (2014). Topical Therapy for Toenail Onychomycosis: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 15(6), 489–502. doi:10.1007/s40257-014-0096-2
- Gupta, Aditya K., Drummond-Main, C., Cooper, E. A., Brintnell, W., Piraccini, B. M. ve Tosti, A. (2012). Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: Diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66(3), 494–502. doi:10.1016/j.jaad.2011.02.038



- Gupta, Aditya K., Fleckman, P. ve Baran, R. (2000). Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(4), 70–80. doi:10.1067/mjd.2000.109071
- Gupta, Aditya K., Paquet, M. ve Simpson, F. C. (2013). Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clinics in dermatology*, 31(5), 544–554. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.011>
- Gupta, Aditya K. ve Skinner, A. R. (2004). Onychomycosis in children: a brief overview with treatment strategies. *Pediatric dermatology*, 21(1), 74–79. doi:<https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21117.x>
- Gupta, Aditya K., Surprenant, M. S., Kempers, S. E., Pariser, D. M., Rensfeldt, K. ve Tavakkol, A. (2021). Efficacy and safety of topical terbinafine 10% solution (MOB-015) in the treatment of mild to moderate distal subungual onychomycosis: A randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled phase 3 study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(1), 95–104. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.055>
- Gupta, Aditya K., Ryder, J. E. ve Baran, R. (2003). The use of topical therapies to treat onychomycosis. *Dermatologic Clinics*, 21(3), 481–489. doi:[https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(03\)00025-1](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(03)00025-1)
- Haldane, D. J. M. ve Robart, E. (1990). A comparison of calcofluor white, potassium hydroxide, and culture for the laboratory diagnosis of superficial fungal infection. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 13(4), 337–339. doi:[https://doi.org/10.1016/0732-8893\(90\)90027-S](https://doi.org/10.1016/0732-8893(90)90027-S)
- Hongcharu, W., Dwyer, P., Gonzalez, S. ve Anderson, R. R. (2000). Confirmation of onychomycosis by in vivo confocal microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 42(2), 214–216. doi:10.1016/S0190-9622(00)90128-2
- Hsiao, Y.-P., Lin, H.-S., Wu, T.-W., Shih, H.-C., Wei, S.-J., Wang, Y.-L., ... Yang, J.-H. (2007). A comparative study of KOH test, PAS staining and fungal culture in diagnosis of onychomycosis in Taiwan. *Journal of Dermatological Science*, 45(2), 138–140. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.09.006>
- Hübner, N.-O., Siebert, J. ve Kramer, A. (2010). Octenidine Dihydrochloride, a Modern Antiseptic for Skin, Mucous Membranes and Wounds. *Skin Pharmacology and Physiology*, 23(5), 244–258. doi:10.1159/000314699
- Hui, X., Shainhouse, Z., Tanojo, H., Anigbogu, A., Markus, G. E., Maibach, H. I. ve Wester, R. C. (2002). Enhanced Human Nail Drug Delivery: Nail Inner Drug Content Assayed by New Unique Method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(1), 189–195. doi:<https://doi.org/10.1002/jps.10003>
- Jayatilake, J. A. M. S., Tilakaratne, W. M. ve Panagoda, G. J. (2009). Candidal onychomycosis: A Mini-Review. *Mycopathologia*, 168(4), 165–173. doi:<https://doi.org/10.1007/s11046-009-9212-x>



- Jones, T. ve Tavakkol, A. (2013). Safety and Tolerability of Luliconazole Solution 10-Percent in Patients with Moderate to Severe Distal Subungual Onychomycosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(6), 2684–2689. doi:<https://doi.org/10.1128/AAC.02370-12>
- Kalokasidis, K., Onder, M., Trakatelli, M.-G., Richert, B. ve Fritz, K. (2013). The Effect of Q-Switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm Laser in the Treatment of Onychomycosis In Vivo. *Dermatology Research and Practice*, 2013, 1–10. doi:10.1155/2013/379725
- Karadağ Köse, Ö. ve Güleç, A. T. (2016). Onikomikoz Tanı ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji - Özel Konular*, 9(3), 13–19. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-onikomikoz-tani-ve-tedavisi-75519.html> adresinden erişildi.
- Karimzadegan-Nia, M., Mir-Amin-Mohammadi, A., Bouzari, N. ve Firooz, A. (2007). Comparison of direct smear, culture and histology for the diagnosis of onychomycosis. *Australasian Journal of Dermatology*, 48(1), 18–21. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2007.00320.x>
- Kaur, M., Gupta, A., Mahajan, R. ve Gill, M. (2020). Efficacy, safety, and cost evaluation of the topical luliconazole therapy versus topical clotrimazole therapy in patients with localized dermatophytosis in a tertiary care hospital: An observational study. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 10(4), 260. doi:https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_207_20
- Kaur, R., Kashyap, B. ve Bhalla, P. (2008). Onychomycosis - epidemiology, diagnosis and management. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 26(2), 108. doi:<https://doi.org/10.4103/0255-0857.40522>
- Kermanshahi, T. R. ve Rhatigan, R. (2010). Comparison between PAS and GMS stains for the diagnosis of onychomycosis. *Journal of cutaneous pathology*, 37(10), 1041–1044. doi:<https://doi.org/10.1111/J.1600-0560.2009.01468.X>
- Khengar, R. H., Jones, S. A., Turner, R. B., Forbes, B. ve Brown, M. B. (2007). Nail Swelling as a Pre-formulation Screen for the Selection and Optimisation of Ungual Penetration Enhancers. *Pharmaceutical Research*, 24(12), 2207–2212. doi:<https://doi.org/10.1007/s11095-007-9368-3>
- Kim, G. B., Yoon, Y. J., Shin, T. J., Youn, H. S., Gho, Y. S. ve Lee, S. J. (2008). X-ray imaging of various biological samples using a phase-contrast hard X-ray microscope. *Microscopy Research and Technique*, 71(9), 639–643. doi:<https://doi.org/10.1002/jemt.20601>
- Kimura, U., Takeuchi, K., Kinoshita, A., Takamori, K., Hiruma, M. ve Suga, Y. (2012). Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd:YAG laser using a 5 mm spot diameter. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, 11(4), 496–504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453588> adresinden erişildi.
- Koburger, T., Hubner, N.-O., Braun, M., Siebert, J. ve Kramer, A. (2010). Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(8), 1712–1719. doi:10.1093/jac/dkq212



- Krammer, S., Krammer, C., Vladimirova, G., Salzer, S., Ruini, C., Sattler, E., ... Hartmann, D. (2020). Ex vivo Confocal Laser Scanning Microscopy: A Potential New Diagnostic Imaging Tool in Onychomycosis Comparable With Gold Standard Techniques. *Frontiers in Medicine*, 7. doi:<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.586648>
- Lawry, M. A., Haneke, E., Strobeck, K., Martin, S., Zimmer, B. ve Romano, P. S. (2000). Methods for Diagnosing Onychomycosis. *Archives of Dermatology*, 136(9), 1112–1116. doi:10.1001/archderm.136.9.1112
- Lecha, M., Effendy, I., Feuilhade de Chauvin, M., Di Chiacchio, N. ve Baran, R. (2005). Treatment options - development of consensus guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 19(s1), 25–33. doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01284.x
- Ledon, J. A., Savas, J., Franca, K., Chacon, A. ve Nouri, K. (2014). Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers in Medical Science*, 29(2), 823–829. doi:<https://doi.org/10.1007/s10103-012-1232-y>
- Lee, O., Ha, S., Lee, G., Kim, J., Huang, J., Jin, K. ve Oh, C. (2010). Phase-contrast hard X-ray microscopy using synchrotron radiation for the diagnosis of onychomycosis. *Microscopy Research and Technique*, 73(12), 1110–1114. doi:<https://doi.org/10.1002/jemt.20857>
- Li, X., Tian, W., Wang, H., Chen, H., Shen, Y., Lv, G. ve Liu, W. (2011). Direct detection and differentiation of causative fungi of onychomycosis by multiplex polymerase chain reaction-based assay. *European Journal of Dermatology*, 21(1), 37–42. doi:<https://doi.org/10.1684/ejd.2010.1152>
- Li, Y., Yu, S., Xu, J., Zhang, R. ve Zhao, J. (2014). Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 13(10), 1258–1263. <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961614P1258X> adresinden erişildi.
- Lim, C. S.-H. (2011). New Contrast Stain for the Rapid Diagnosis of Onychomycosis. *Archives of Dermatology*, 147(8), 981–982. doi:10.1001/archdermatol.2011.208
- Lipner, S. R., Friedman, G. ve Scher, R. K. (2017). Pilot study to evaluate a plasma device for the treatment of onychomycosis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 42(3), 295–298. doi:<https://doi.org/10.1111/ced.12973>
- Lipner, Shari R ve Scher, R. K. (2015). Efinaconazole 10% topical solution for the topical treatment of onychomycosis of the toenail. *Expert review of clinical pharmacology*, 8(6), 719–731. doi:<https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1083418>
- Litz, C. E. ve Cavagnolo, R. Z. (2010). Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis: a large, single-institute study. *British Journal of Dermatology*, 163(3), 511–514. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09852.x>
- Liu, H. N., Lee, D. D. ve Wong, C. K. (1993). KONCPA: A New Method for Diagnosing Tinea unguium. *Dermatology*, 187(3), 166–168. doi:<https://doi.org/10.1159/000247235>



- Mahoney, J. M., Bennet, J. ve Olsen, B. (2003). The diagnosis of onychomycosis. *Dermatologic clinics*, 21(3), 463–467. doi:[https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(03\)00035-4](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(03)00035-4)
- Mohorčić, M., Torkar, A., Friedrich, J., Kristl, J. ve Murdan, S. (2007). An investigation into keratinolytic enzymes to enhance ungual drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 332(1–2), 196–201. doi:[10.1016/j.ijpharm.2006.09.042](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.042)
- Naumann, S., Meyer, J.-P., Kiesow, A., Mrestani, Y., Wohlrab, J. ve Neubert, R. H. H. (2014). Controlled nail delivery of a novel lipophilic antifungal agent using various modern drug carrier systems as well as in vitro and ex vivo model systems. *Journal of Controlled Release*, 180(1), 60–70. doi:[10.1016/j.jconrel.2014.02.013](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.02.013)
- Pföhler, C., Hollemeyer, K., Heinzle, E., Altmeyer, W., Graeber, S., Müller, C. S. L., ... Tilgen, W. (2009). Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: a new tool in diagnostic investigation of nail disorders? *Experimental Dermatology*, 18(10), 880–882. doi:[10.1111/j.1600-0625.2008.00838.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00838.x)
- Pichardo-Geisinger, R., Mora, D. C., Newman, J. C., Arcury, T. A., Feldman, S. R. ve Quandt, S. A. (2014). Comorbidity of Tinea Pedis and Onychomycosis and Evaluation of Risk Factors in Latino Immigrant Poultry Processing and Other Manual Laborers. *Southern Medical Journal*, 107(6), 374–379. doi:[10.14423/01.SMJ.0000450705.67259.26](https://doi.org/10.14423/01.SMJ.0000450705.67259.26)
- Piraccini, B. ve Alessandrini, A. (2015). Onychomycosis: A Review. *Journal of Fungi*, 1(1), 30–43. doi:[10.3390/jof1010030](https://doi.org/10.3390/jof1010030)
- Piraccini, B. M. ve Gianni, C. (2013). Update on the management of onychomycosis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 148(6), 633–8. doi:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24442043/>
- Polak, A. (1992). Preclinical Data and Mode of Action of Amorolfine. *Dermatology*, 184(1), 3–7. doi:<https://doi.org/10.1159/000247588>
- Rigopoulos, D., Rallis, E., Gregoriou, S., Larios, G., Belyayeva, Y., Gkouvi, K. ve Katsambas, A. (2009). Treatment of Pseudomonas Nail Infections with 0.1% Octenidine Dihydrochloride Solution. *Dermatology*, 218(1), 67–68. doi:[10.1159/000171816](https://doi.org/10.1159/000171816)
- Roberts, D.T., Taylor, W. D. ve Boyle, J. (2003). Guidelines for treatment of onychomycosis. *British Journal of Dermatology*, 148(3), 402–410. doi:[10.1046/j.1365-2133.2003.05242.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05242.x)
- Roberts, David T. (1994). Oral therapeutic agents in fungal nail disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 31(3 Pt 2), 78–81. doi:[https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)81274-1](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)81274-1)
- Rock, F. L., Mao, W., Yaremchuk, A., Tukalo, M., Crépin, T., Zhou, H., ... Alley, M. R. K. (2007). An Antifungal Agent Inhibits an Aminoacyl-tRNA Synthetase by Trapping tRNA in the Editing Site. *Science*, 316(5832), 1759–1761. doi:[10.1126/science.1142189](https://doi.org/10.1126/science.1142189)



- Romero-Cerecero, O., Román-Ramos, R., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, J. E., Rojas-Bribiesca, G. ve Tortoriello, J. (2009). Clinical trial to compare the effectiveness of two concentrations of the *Ageratina pichinchensis* extract in the topical treatment of onychomycosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(1), 74–78. doi:10.1016/j.jep.2009.08.007
- Romero-Cerecero, O., Zamilpa, A., Jiménez-Ferrer, J. E., Rojas-Bribiesca, G., Román-Ramos, R. ve Tortoriello, J. (2008). Double-blind clinical trial for evaluating the effectiveness and tolerability of *Ageratina pichinchensis* extract on patients with mild to moderate onychomycosis. A comparative study with ciclopirox. *Planta medica*, 74(12), 1430–5. doi:<https://doi.org/10.1055/s-2008-1081338>
- Scher, R. K., Tavakkol, A., Sigurgeirsson, B., Hay, R. J., Joseph, W. S., Tosti, A., ... Elewski, B. E. (2007). Onychomycosis: Diagnosis and definition of cure. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56(6), 939–944. doi:10.1016/j.jaad.2006.12.019
- Seebacher, C., Brasch, J., Abeck, D., Cornely, O., Effendy, I., Ginter-Hanselmayer, G., ... Tietz, H.-J. (2007). Onychomycosis. *Mycoses*, 50(4), 321–327. doi:10.1111/j.1439-0507.2006.01351.x
- Shemer, A., Trau, H., Davidovici, B., Grunwald, M. ve Amichai, B. (2007). Collection of fungi samples from nails: comparative study of curettage and drilling techniques. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(2), 182–185. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02361.x
- Silva-Neves, V., Hugo, V., Alves, P., Amado, J. C., Pais-Vieira, C., Sousa, F., ... Pais-Vieira, M. (2021). Quality of life and therapeutic regimen management in onychomycosis patients and in vitro study of antiseptic solutions. *Scientific Reports*, 11(1), 12789. doi:10.1038/s41598-021-92111-4
- Singal, A. ve Khanna, D. (2011). Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 77(6), 659–670. doi:10.4103/0378-6323.86475
- Tandel, A. A., Agrawal, S. ve Wankhede, S. S. (2012). Transungual permeation of the voriconazole nail lacquer against *trichophyton rubrum*. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2(1), 25–26. doi:<https://doi.org/10.22270/jddt.v2i1.61>
- Tietz, A., Frei, R., Dangel, M., Bolliger, D., Passweg, J. R., Gratwohl, A. ve Widmer, A. F. (2005). Octenidine Hydrochloride for the Care of Central Venous Catheter Insertion Sites in Severely Immunocompromised Patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 26(8), 703–707. doi:10.1086/502606
- Tietz, H.-J., Hay, R., Querner, S., Delcker, A., Kurka, P. ve Merk, H. F. (2013). Efficacy of 4 weeks topical bifonazole treatment for onychomycosis after nail ablation with 40% urea: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study. *Mycoses*, 56(4), 414–421. doi:<https://doi.org/10.1111/myc.12037>
- Tsunemi, Y., Takehara, K., Miura, Y., Nakagami, G., Sanada, H. ve Kawashima, M. (2014). Screening for tinea unguium by Dermatophyte Test Strip. *British Journal of Dermatology*, 170(2), 328–331. doi:10.1111/bjd.12660

- Van Hoogdalem, E. ., Van den Hoven, W. ., Terpstra, I. ., Van Zijtveld, J., Verschoor, J. S. . ve Visser, J. . (1997). Nail penetration of the antifungal agent oxiconazole after repeated topical application in healthy volunteers, and the effect of acetylcysteine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 119–127. doi:10.1016/S0928-0987(97)00270-4
- Vlahovic, T. C. ve Gupta, A. K. (2021). Efinaconazole topical solution (10%) for the treatment of onychomycosis in adult and pediatric patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 1–13. doi:10.1080/14787210.2021.1939011
- Weinberg, J. M., Koestenblatt, E. K., Tutrone, W. D., Tishler, H. R. ve Najarian, L. (2003). Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(2), 193–197. doi:https://doi.org/10.1067/S0190-9622(03)01480-4
- Welsh, O., Vera-Cabrera, L. ve Welsh, E. (2010). Onychomycosis. *Clinics in Dermatology*, 28(2), 151–159. doi:10.1016/j.clindermatol.2009.12.006
- Westerberg, D. P. ve Voyack, M. J. (2013). Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *American family physician*, 88(11), 762–70. https://www.aafp.org/afp/2013/1201/p762.html?printable=afp adresinden erişildi.
- Wulkan, A. J. ve Tosti, A. (2013). Pediatric nail conditions. *Clinics in Dermatology*, 31(5), 564–572. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.06.017
- Zhang, R., Wang, D., Zhuo, F., Duan, X., Zhang, X. ve Zhao, J. (2012). Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. *Chinese medical journal*, 125(18), 3288–3291. doi:https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.18.017
- Zuzarte, M., Lopes, G., Pinto, E. ve Salgueiro, L. (2021). Are Natural Products an Alternative Therapy for Dermatophytosis? J.-P. B. Chaturvedi, P. Nenoff, A. K. Gupta ve C. Vişnu (Ed.), *Dermatophytes and Dermatophytoses içinde* (1. bs., ss. 473–519). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-030-67421-2_22
- Beyanlar:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir. Çalışma derleme türünde olduğu için etik kurul izni alınmamıştır. Çalışma her hangi bir kaynakta yayınlanmamıştır. Yazar katkıları: Fikir: İHÇ, Tasarım: MG; Denetleme: İHÇ; Veri Toplama veya İşleme: MG, İHÇ; Analiz/yorum: MG, İHÇ; Literatür taraması: MG; Yazı yazar MG, Eleştirel İnceleme: İHÇ.

Extended Abstract

Onychomycosis is an infection that accounts for approximately 50% of major nail diseases. It is the most common nail infection worldwide, causing discoloration and thickening of the affected nail plate. This disease was originally thought to be predominantly caused by dermatophytes; however, new research reveals that mixed infections and infections by non-dermatophyte molds (NDMs) are more common than previously thought, especially in warm climates.

Many factors create difficulties in the treatment of onychomycosis, such as treatment non-compliance, high cost, long treatment times, and the high probability of recurrence of the



disease. It is also important to make the correct diagnosis for the correct and cost-effective treatment of onychomycosis. In this article, onychomycosis disease is discussed in general; It is aimed to bring together types of onychomycosis, current diagnosis and treatment methods.

Direct microscopy with potassium hydroxide (KOH) and fungal culture are gold-standard techniques for diagnosing onychomycosis. However, high false-negative rates and delayed growth of dermatophytes in culture have prompted researchers to work on more accurate diagnostic methods such as histology and PCR.

Various treatment options are available for the treatment of onychomycosis, including oral antifungals, topical antifungals, and devices. Oral and topical treatment methods can be applied separately or in combination. Oral antifungals have higher recovery rates and shorter treatment times than topical treatments but have adverse side effects such as hepatotoxicity and drug interactions.

Terbinafine, itraconazole and fluconazole are the most widely used oral antifungals and work is ongoing for new therapeutic agents such as Fosravuconazole. Topical treatments such as efinaconazole, Tavborole, ciclopirox, and amorolfine have less serious side effects but generally have lower cure rates. At the same time, it requires much longer treatment regimens, as the drug must exceed the nail structure and reach the agent. Further research and conclusions on the transport of solutes through the nail plate are needed.

New topical formulations are being investigated as faster-acting alternatives to existing topical treatments. Despite promising developments in the treatment of onychomycosis, it is not yet sufficient that it exists.