

Onikomikoza Güncel Yaklaşım

CURRENT APPROACH TO ONYCHOMYCOSIS

Dr. Seciye Eda YÜKSEL,^a Dr. Derya AYTİMUR,^a Dr. İlgen ERTAM^a

^aDermatoloji AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Onikomikoz sık görülen dermatolojik hastalıklardan biri olup, tırnaklarda kalınlaşma, sertleşme, diskolorasyon ve onikoliz ile karakterizedir. Tırnak hastalıklarının yaklaşık olarak %50'sinden sorumludur. Hastaların %90'dan fazlasında etken olarak *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton mentagrophytes* saptanır. Onikomikoz; distal subungual, proksimal subungual, kandidal, beyaz süperfisyal ve total distrofik onikomikoz şeklinde sınıflandırılır. Onikomikozda ideal tanı metodu halen belirsizdir. Yaklaşık olarak %30 olan yalancı negatif kültür oranlarına rağmen, günümüzde tanı yöntemi olarak direk mikroskopi ve kültür kullanılmaktadır. Periodic-Acid-Schiff boyası ile histopatolojik inceleme, polimeraz zincir reaksiyonu da tanıda kullanılan yöntemlerdir. Tüm süperfisyal fungal enfeksiyonlar içinde onikomikoz tedavisi en zor olanıdır. Kronik bir doğası vardır, tedavisi zordur ve tekrarlamaya eğilimlidir. Sistemik tedavi hemen her zaman topikal tedaviden daha başarılıdır. Sistemik tedavide başlıca griseofulvin, itraconazol ve terbinafin kullanılır. Kombinasyon tedavileri tam iyileşme oranlarını artırır.

Anahtar Kelimeler: Onikomikoz, sınıflama, tedavi

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:50-58

Abstract

Onychomycosis is a common disorder which is characterized with thickness and discoloration of nails and onycholysis. It accounts for the half of the nail disorders. The most common causatives are *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*. These are responsible for approximately 90% of the onychomycosis. The classification is; distal subungual, proximal subungual, candidal, white superficial and dystrophic onychomycosis. Ideal diagnostic method is still ambiguous. Also approximately 30% false negative culture rates reported, nowadays the treatment choice of onychomycosis is microscopy and culture. Histopathologic evaluation, polymerase chain reaction and nail biopsies with Periodic-Acid-Schiff stain are on investigation. Among all of the superficial fungal infections; onychomycosis is the hardest to treat. It has chronic nature, eradication is difficult and have tendency to recur. Systemic treatment is almost all the time better than topical treatment. On systemic treatment the main drugs are; griseofulvin, terbinafine and itraconazole. Combination treatments increases the cure rates.

Key Words: Onychomycosis, classification, treatment

Onikomikoz sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir. Tırnaklarda kalınlaşma, sertleşme, diskolorasyon ve onikoliz ile karakterizedir. Tırnak hastalıklarının yaklaşık olarak %50'sinden sorumludur. %80'inde ayak tırnakları etkilenir. Daha çok yaşlılarda görülür ve iklim, coğrafya, göç gibi çeşitli faktörler sıklığını etkiler. Sıklıkla antropofilik dermatofitlerle, daha az oranda ise, mayalarla (*Candida* spp) ve nondermatofit küflerle oluşur.

En sık sorumlu olan iki dermatofit; *Trichophyton rubrum* (T. rubrum) ve *Trichophyton mentagrophytes* (T. mentagrophytes)'dir. Bu iki etken onikomikozların %90'dan fazlasından sorumludur.¹⁻⁵

Prevalansa yönelik yapılan çalışmalarda onikomikoz sıklığı %2 ile %20-30 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Fakat tüm çalışmalarda ortak kanı onikomikozun son 20 yılda belirgin bir ilerleme gösterdiği'dir.^{4,6}

Fungal tırnak invazyonunu başlatan faktörler; hastaya bağlı olabileceği gibi (parmaklarda dolaşım yetersizliği, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içme, onikomikozu olan ebeveyn veya çocuk, onikomikozlu eş, düzenli yüzme, tırnağa travma, tinea pedis vs.), dahili faktörlere (immunsupres-

Geliş Tarihi/Received: 22.03.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.11.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Seciye Eda YÜKSEL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Bornova, İZMİR
seciyeeda@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

yon, diyabet, psoriasis, HIV, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalık, osteoartiküler hastalık) de bağlı olabilir.⁶⁻¹¹

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

İleri yaş, genetik, sigara ve periferik arter hastalığı, diyabet (onikomikoz diyabetik hastaların 1/3'ünde görülür), AIDS gibi multifaktöriyel etkenler sorumludur.¹²

Sınıflama

Patojen ajanın tırnağı penetre etme şekline göre klinik sınıflandırma yapılır. Beş major klinik tip vardır.^{2,12-14}

1. Distal subungual onikomikoz (DSO):

- Distal ve lateral subungual onikomikoz (DLSO): En sık görülen tiptir. En sık patojenler dermatofitler (özellikle *T. rubrum*) ve tropikal bölgelerde *Scytalidium*'dur. Sıklıkla eş zamanlı tinea pedis (*T. pedis*) ile birlikte dir.^{4,13}
- Endonyx onikomikoz: Patojenin, tırnağın tüm katlarını invaze etmesi ile oluşur. Subungual hiperkeratoz olmaksızın sütsü lökonişi ile karakterizedir. *T. violaceum* veya *T. soudanense* en sık etkenlerdir.¹³

2. Beyaz süperfisial onikomikoz (BSO): Tırnak plağının dorsal yüzeyinde fungusun süperfisial lokalizasyonu ile karakterize bir onikomikoz formudur ve sadece tırnak plağını etkiler. Çoğunlukla dermatofitlerle meydana gelir, en sık da *T. mentagrophytes* var. interdigitale sorumludur. En sık ayak tırnaklarında görülür. DLSO'dan farklı olarak onikoliz ve eş zamanlı *T. pedis* genellikle görülmez. Tırnak plağında derin invazyon gösteren BSO tipleri; *Aspergillus* ve *Fusarium* sp. gibi küflerle oluşan BSO, çocuklarda *T. rubrum*a bağlı gelişen BSO, yenidoğanlarda kandidaya bağlı BSO ve HIV pozitif kişilerde *T. rubrum*a bağlı BSO'dur. BSO'nun şiddetini etkileyen konağa ait faktörler; azalmış immun fonksiyon, genetik faktörler ve tırnak plağı kalınlığı gibi lokal faktörlerdir.^{4,14,15}

Sağlıklı kişilerde dermatofitlere bağlı klasik BSO: Genel popülasyonda BSO prevalansı yaklaşık %1-2'dir. İnsidans yaşla birlikte artar. Etkile-

nen alanın mekanik debridmanı ardından mikolojik ve klinik iyileşme elde edilene kadar topikal antifungal uygulanması ile kolayca tedavi edilir. Tam iyileşme sıklıkla 6 ayda elde edilir.¹⁵

Küf etkenine bağlı BSO: Sıklıkla sağlıklı erişkinleri etkiler ve *T. pedis* ile ilişkili değildir. Süperfisial tırnak plağını invaze eden en sık küfler; *Fusarium* sp, *Aspergillus* sp ve *Acremonium* sp'dir.¹⁵

Çocuklarda BSO: *T. rubrum*un etken olduğu bu enfeksiyon puberte öncesi çocuklarda görülür. Klasik BSO gibi olmakla birlikte tırnak plağında diffüz tutulum yapar. Çocuklarda tırnak plağının inceliği nedeniyle tüm kat tutulur. Topikal tedavi genellikle yeterlidir. Vajinal kandidiazisli annelerden doğan prematür infantlarda, bu mayaya karşı geçici immünolojik eksiklik nedeniyle, birden fazla el ve ayak tırnağını tutan diffüz kandidal BSO görülür. Klinik olarak tırnak plağı opak ve diffüz sütsü beyazdır. Birkaç ay sonra immun sistemin tamamen gelişmesi ile birlikte spontan olarak geriler.¹⁵

HIV pozitif bireylerde BSO: HIV pozitif kişilerin yaklaşık %30'unda onikomikoz bulunur. CD4 hücre sayısı yaklaşık 450/ μ L'ye düştüğünde onikomikoz ortaya çıkar. En sık etken de *T. rubrum*'dur.¹⁵

3. Proksimal subungual onikomikoz (PSO):

HIV pozitif bireylerde en sık görülen onikomikoz tipidir. Paronişi olmaksızın, en sık *T. rubrum*'un etken olduğu onikomikoz tipidir. Eş zamanlı *T. pedis* enfeksiyonu sıktır.^{4,12,13}

4. Kandidal onikomikoz (KO):

KO, kadınlarda el tırnaklarında, erkeklerde ise ayak tırnaklarında daha sık olarak ortaya çıkar. En sık 50-70 yaşları arasında görülür. Tırnağın kandida mayaları ile enfeksiyonu, sekonder tırnak distrofisi ile birlikte kronik paronişi, distal tırnak enfeksiyonu, kronik mukokutanöz kandidiazis, sekonder KO formlarından biri ile karşımıza çıkar.^{4,16}

5. Total distrofik onikomikoz (TDO):

Tüm onikomikoz varyantları sonuçta tırnak plağının neredeyse tamamen harap olduğu total tırnak distrofisine ilerleyebilir.⁴

Etkenler

Onikomikoz etkeni funguslar, dermatofitler, küfler ve mayalardır. Çalışmalar onikomikozun %90'dan fazlasının iki dermatofitle; *T. rubrum* (tüm enfeksiyonların %71'i) ve *T. mentagrophytes* (%20) geliştiğini bildirmektedir. Mayalar içinde en sık görüleni *Candida albicans* (*C. albicans*)'dır. Maya enfeksiyonları en sık el tırnaklarını etkilemektedir. Saprofitik küfler, özellikle de *Scopulariopsis brevicaulis*, ayak onikomikozlarının yaklaşık %11'inden izole edilir. Fungal tırnak enfeksiyonlarının %1.45-17.6'lık bir bölümünü non-dermatofitik onikomikozlar oluşturur. Non-dermatofitik onikomikozlar içinde ilk sırada *Scopulariopsis* spp., ikinci sırada ise *Aspergillus* ailesi gelmektedir. *Aspergillus* spp. ile oluşmuş olan bir onikomikozu düşündüren klinik bulgular; tebeşir beyazı tırnak, laminanın hızlı tutulumu, püy olmaksızın ağırlı paronişidir.¹⁷

Tanı

Onikomikozda ideal tanı metodu halen belirsizdir. En az %30 civarında olan yalancı negatif kültür oranlarına rağmen günümüzdeki tanı seçimi direk mikroskopi ve kültürdür. Distal tırnak plağının histolojik incelemesi, invaziv tırnak hastalığı varlığını doğrulayan bir yöntemdir, fakat subungual onikomikoz tanısını da koyabilmek için histolojik inceleme sadece tırnak plağı ile sınırlı olmamalıdır. Tanıda nükleik asid bazlı identifikasyon teknikleri de kullanılabilir.^{3,18}

Onikomikoz tanısında PCR tekniği ile mikroskopi ve kültürün karşılaştırıldığı bir çalışmada, fungusun geleneksel metodlarla saptanamadığı vakalarda PCR'in değerli bir tanı aracı olabileceği belirtilmiştir.¹⁹

Yakın zamanda yapılan çalışmalar tırnak plağı biyopsilerinin (Bx/PAS) Periodic-Acid-Schiff (PAS) boyası ile incelenmesinin onikomikoz tanısında çok hassas bir tanı metodu olabileceğini göstermiştir. Bu yöntem hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olmasının yanı sıra onikomikoz tanı oranını kültür ve KOH preparat yöntemine kıyasla arttırabilir. Fakat mantarın canlılığının değerlendirilememesi, spesifik patojenin tam belirlenememesi nedeniyle mikolojik kültür yine de altın standarttır.²⁰⁻²²

Ayrırcı Tanı

Diğer deri hastalıkları ve sistemik hastalıklardaki tırnak değişiklikleri onikomikoz ile karışabilir.^{23,24}

Tedavi

Özellikle diyabet ve periferik vasküler hastalığı olanlarda sellülit gibi komplikasyonlara neden olması, yaşam kalitesini düşürmesi ve umumi banyoların kontamine olması nedeniyle kamu sağlığı açısından onikomikozun tedavi edilmesi önerilmektedir. Hastaneye başvuruların önemli bir kısmında görülmesi ve iş gücü kaybına neden olmasından dolayı tedavi edilmesi gerekir.⁴

Tüm süperfisial fungal enfeksiyonlar içinde onikomikoz tedavisi en zor olanıdır. Kronik bir doğası vardır, eradikasyonu zordur ve rekürrense eğilimlidir. Antifungal tedaviye başlamadan önce mutlaka kesin bir tanı elde edilmelidir.^{20,25,26}

Tedavinin primer amacı mikroskopta ve kültürde saptanan organizmanın eradikasyonu iken, sekonder amaç klinik iyileşmedir. Çalışmaların çoğunda mikolojik iyileşme oranları klinik iyileşme oranlarına göre %30 daha iyidir, klinik iyileşme oranları genelde %50'lerin altında kalmaktadır. Sistemik tedavi hemen her zaman topikal tedaviden daha başarılıdır. Topikal tedavi sadece BSO, muhtemelen çok erken DLSO ve sistemik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılır.⁴

Onikomikoz tedavisi hastanın yaşına ve periferik dolaşımın durumuna bağlı olarak güç olabilir. Klinisyen başlıca üç olasılık arasında seçim yapmalıdır; yeni tırnak cilaları ile topikal tedavi, sistemik tedavi ve tırnak plağının eksizyonu. En iyi tercih ise değişik tedavi seçeneklerinin kombinasyonudur.²⁷

Tedavi sonrası çorap ve ayakkabılar dezenfekte edilir. Ayrıca hastalıklı tırnağın travmatik olmayan yöntemlerle (ilaç vb.) kalınlığının inceltilmesi de önerilmektedir.⁵

Topikal Tedavi

Topikal preparatlar da, aktif antifungal ajan ya bir imidazol, bir allilamin veya polyene, ya da bir kimyasalla birlikte antifungal, antiseptik ve bazen benzoik asid, benzil peroksid, salisilik asid gibi

keratolitikler içeren ilaçlardır. Amorolfine tırnak cılası ile %50, tiokonazol tırnak solüsyonunu ile de %20 ile 70 arasında tam iyileşme oranları bildirilmiştir. Topikal ajanların sistemik antifungallerle kombinasyonu şiddetli onikomikoz vakalarında etkinlik oranlarını arttırabilir.^{4,28}

1999 yılında FDA (Food and Drug Administration) el veya ayakta lunula tutulumu olmayan, hafif-ılımlı onikomikozlu immun sistemi normal olan hastalarda tedavide %8 ciclopiroxolamine tırnak cılasının kullanımını onaylamıştır. Bu preparat onikomikoz tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk tırnak cılasıdır. Diğer ülkelerde ise, amorolfine tırnak cılası onikomikoz tedavisinde onaylanmış ve kullanılmaktadır. Ayak tırnağı onikomikozunda etkili olduğu bildirilen diğer topikal tedaviler; %28 tiokonazol solüsyon, butenafine %2 ve %20 üre krem, %40 üre içeren bifonazol %1 krem, fungoid tentür, parsiyel tırnak çekimi sonrası topikal mikonazol, klotrimazol %1 solüsyon, %100 Melaleuca alternifolia (çay ağacı) yağı, propylen glycol-üre-laktik asid solüsyon ve glutaraldehid'dir. Ayak onikomikozunda, oral veya topikal tedavi yöntemine alternatif veya ek olarak tırnak debridmanı veya çekimi de uygulanabilir. Debridman kimyasal veya mekanik olarak yapılabilir.⁸

Sistemik Tedavi

1950'lerde kullanılmaya başlanan ve bir döneme kadar onaylı tek ilaç olan griseofulvinle tam iyileşme oranı nadiren %40'ı geçer. Yeni ilaçlar tedavi süresini kısaltmış, minimum yan etkiler ile tam iyileşme oranlarını arttırmış ve uzun süreli remisyona sağlamıştır. İtrakonazol 1995'de, terbinafin 1996'da FDA onayı almıştır.²⁹

Griseofulvin: Zayıf fungostatiktir, nükleik asid sentezini inhibe ederek fungal hücre duvar sentezini inhibe eder. Çocuklarda onikomikoz tedavisinde kullanım için ruhsat almış tek antifungal ajandır, bir ay ve üzerindeki bebeklerde 10 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Emilimini arttırmak için yağlı gıdalarla alınmalıdır. Erişkinlerde önerilen doz 500 mg/gün'dür. Tedavi süresi el tırnaklarında 6-9 ay, ayak tırnaklarında ise 12-18 aydır.

Hamilelikte kontrendikedir. El tırnaklarının enfeksiyonunda mikolojik tam iyileşme oranları yaklaşık %70 iken, ayak tırnaklarında bu oran %30-40'dır. Terbinafin ve itrakonazole yapılan karşılaştırmalı çalışmalar griseofulvinin dermatofitlerin neden olduğu onikomikozda artık tedavi seçeneği olmadığını göstermiştir.⁴

Terbinafin

Fungal hücre duvarının bir komponenti olan ergosterol oluşumunda skualenin, skualen epokside dönüşüm basamağını, skualen epoksidazı inhibe ederek önleyen bir allilamindir. Sonuçta fungal hücre membranında ergosterol miktarı azalarak fungistatik etki, intrasellüler skualen akümülyasyonu ile de fungisidal etki ortaya çıkar. İn vitro, klinik çalışmaların sonucu ve muhtemelen de in vivo olarak şu anda en etkili antidermatofit ajandır. İn vitro olarak dermatofitlere mükemmel bir fungisidal aktivite, maya ve non-dermatofit küflere ise, değişken bir aktivite gösterir. Tedaviye başlanmasından bir hafta sonra tırnakta konsantrasyonu saptanabilecek düzeye ulaşır ve tedavi sonrası en az 30 hafta süreyle tırnakta kalır. Randomize çift kör çalışmalar ayak tırnaklarındaki dermatofit onikomikozunda 12-16 hafta süreyle uygulanan 250 mg/gün oral terbinafinin, itrakonazol, flukonazol ve griseofulvin tedavisinden daha etkili olduğu görülmüştür. Azollerin tersine, terbinafinin ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür ve iyi tolere edilir.³⁰

Dermatofitlerin etken olduğu 260 onikomikoz hastasında sürekli (250 mg/gün, 16 hafta) tedavi ile pulse (500 mg/gün 1 hafta, her 4 haftada 1, 16 hafta) terbinafin tedavisi karşılaştırılmıştır. Pulse tedavi rejiminin en az sürekli rejim kadar etkili olduğu, ayrıca %50 daha az maliyet ve daha iyi uyum ile tercih edilebileceği belirtilmiştir.³¹

Bir başka çalışmada *Aspergillus spp*'nin etken olduğu ayak onikomikozunda 3 pulse doz (her ay 1 hafta süreyle 500 mg/gün, 3 ay) terbinafin kullanılmış ve 12 ay sonraki izlemde klinik ve mikolojik iyileşme oranı %88 olarak saptanmıştır.¹⁷

*T.rubrum*ün etken olduğu DSO tedavisinde pulse terbinafin tedavisinin (250 mg/gün 7 ardışık gün, 2-4 ayda bir) etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, terbinafinin her 3 ayda bir 7 ardışık

gün şeklinde uygulanmasının etkili olduğu bildirilmiştir.³²

İtrakonazol

İtrakonazol bir triazol antifungaldir. Mayalara, dermatofitlere ve bazı dermatofit olmayan küflere karşı etkili bir ajandır. Laboratuar şartlarında dermatofitlere karşı terbinafin kadar etkili değildir. Altı ay sürekli günlük 100 mg dozda, itrakonazol tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada, onikomikozda bu sürekli tedavi rejiminin iyi bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.^{4,33}

DLSO'da itrakonazol pulse tedavisinin değerlendirildiği çalışmalarda etkili, iyi tolere edilebilen ve güvenli bir tedavi olduğu ve ayak onikomikozu olan hastaların yaşam kalitesini arttırabileceği belirtilmiştir. Klinik tam iyileşme oranları yaklaşık %80, mikolojik tam iyileşme oranları ise yaklaşık %90 olarak saptanmıştır. Onikomikozda itrakonazol pulse tedavi dozları ve sayılarını (siklus: 1 hafta süreli tedavi, 3 hafta tedavisiz dönem) karşılaştıran bir çalışmada (200 mg/gün 3 siklus, 200 mg/gün 6 siklus, 400 mg/gün 3 siklus) klinik cevap oranları 3 siklus uygulanan 400 mg/gün itrakonazol tedavisi ile en yüksek bulunmuştur.³⁴⁻³⁶

Dermatofite bağlı onikomikozda terbinafinin itrakonazol ile karşılaştırılması: Terbinafin 250 mgr/gün dozda elde 6 hafta, ayakta 12 hafta süreyle, itrakonazol ise; 12 hafta süreyle 200 mg/gün dozda sürekli tedavi veya alternatif olarak bir ayda yedi gün 400 mgr/gün (elde 2, ayakta 3 pulse) dozunda ruhsat almıştır.⁴

Ayak tırnağı onikomikozunda itrakonazol ile terbinafinin etkinliğini karşılaştırmak için yapılan 13 çalışmanın metaanalizinde, mikolojik iyileşme elde edilmesinde terbinafinin itrakonazolden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha etkili olduğu saptanmıştır.³⁸

Ayak tırnağı onikomikozunda terbinafin (250 mg/gün 3 ay) ile itrakonazolü (400 mg/gün, 3 siklus) karşılaştıran diğer bir çalışmada mikolojik iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla %70.6 ve %62.8). Yaş ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde, 55 yaş ve üzerinde olanlarda ve bayanlarda

terbinafin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha etkili bulunmuştur.³⁹

Flukonazol

Dermatofitlere, bazı dermatofit dışı küflere ve kandidalara karşı fungistatik olan bir ajandır. Haftada bir 150-300 mg dozda 3 ila 12 ay süreyle kullanılmaktadır. Dirençli vakalarda 450 mg/hafta da kullanılabilir. İlacın kullanım süresince gastrointestinal sisteme ait yan etkiler ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilmektedir.³⁷

Vorikonazol (UK-109, 496), ravukonazol (ER-30, 346, BMS_207147) ve posakonazol (SCH 56,592) onikomikoz tedavisinde henüz araştırma aşamasında olan triazolollerdir.⁸

- Maya enfeksiyonlarının tedavisi: Maya enfeksiyonlarının çoğu özellikle de paronişi ile ilişkili olanlar topikal olarak tedavi edilebilir. Antiseptikler tırnağın proksimal kısmına uygulanır, ve kütikülün altı yıkanır. Bu tedavi kütikülün bütünlüğü tamamlanana kadar uygulanmalıdır. Antibakteriyel losyonla dönüşümlü olarak kullanılan imidazol losyon sıklıkla etkilidir. Kandida onikomikozu genellikle immun sistem basılanmasının bir göstergesidir. En etkili ajan itrakonazoldür. Dermatofitlerde uygulanan dozun aynısı uygulanır. Elde 2, ayak tırnaklarında ise 3-4 siklus yeterlidir. Fakat tedavi sonrası relaps sıklıdır.⁴
- Nondermatofit küflerin tedavisi: Periungual inflamasyon varlığında küflerin etken olduğu onikomikozdan şüphelenilir. Aspergillus spp.nin etken olduğu onikomikoz tedavisinde sistemik antifungaller çok etkiliyken, Scopulariopsis brevicaulis ve Fusarium sp. enfeksiyonunun eradikasyonu zordur ve sistemik antifungaller, topikal tırnak cilaları ile kombine edilmelidir.^{4,40}

Terbinafin, İtrakonazol ve Flukonazol ile İlaç Etkileşimler^{25,30,41}

İtrakonazol ve flukonazol sitokrom p450 sistemini inhibe eden triazolollerdir. Bu enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşebilirler. İtrakonazol kullanımında kontrendike olan ilaçlar; sisaprid, midazolam, pimozide, quinidine,

dofetilide, triazolam, terfenadin, astemizole, simvastatin ve lovastatindir. Flukonazol sisaprid ile birlikte kullanılmamalıdır. Terbinafin sitokrom p450'nin CYP2D6 izoformunu inhibe eden bir allilamindir. Bu sistem ile metabolize olan ilaçların terbinafin ile ilaç etkileşimi yaratabileceği bilinse de terbinafin için kontrendike olarak belirtilen bir ilaç yoktur.

Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi onikomikozda tam iyileşme oranlarını arttıran bir seçenektir. Lamisil vs Itraconazole in Onychomycosis (LION) çalışması terbinafin ile itraconazolün tek başına olan etkinliklerini araştırmıştır. Beş yıl sonunda terbinafin ile tedavi edilen hastaların sadece %46'sının, itraconazol ile tedavi edilenlerin ise %13'ünün hastalısız olduğu saptanmıştır. Onikomikoz tedavisinde monoterapi ile uzun dönemde relaps ve reinfeksiyonların sık olduğu gözlenmiştir. Kombinasyon tedavisi eş zamanlı veya ardışık olarak yapılabilir. Eş zamanlı tedavi diabet gibi tedavinin başarısız olacağı beklenen durumlarda, ardışık tedavi ise başlangıçtaki tedaviye kötü yanıt veren hastalarda seçilmelidir.⁴²

Kullanılan antifungal kombinasyonlarında en ideal olan; etki mekanizmalarının sinerjistik olmasıdır. Amorolfın ve diğer antifungaller arasında sinerji in vitro olarak gösterilmiştir ve bu tahminen ilaçların fungal hücre membranında ergosterol sentezini inhibe etme yerlerindeki değişikliğe bağlıdır. Kombinasyon tedavisi her iki ilacın da düşük konsantrasyonları ile antifungal aktivitede artmaya yol açar. Bu nedenle kombinasyon tedavilerinde beklenenden daha kısa sürede daha yüksek tam iyileşme oranları elde edilir.⁴³

Topikal amorolfın ile oral terbinafin, tek başına oral terbinafinle karşılaştırıldığında daha etkili bulunmuştur. Topikal amorolfın ve oral itraconazol ile yapılan bir çalışma, 6 haftalık bir tedavinin tercih edilebilecek, maliyet azaltıcı bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir.⁴⁴

El tırnağının KO'unda amorolfın %5 tırnak cılası (6 ay) ile itraconazol pulse tedavisinin (2 kür) tek başına itraconazol pulse tedavisi (3 kür) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kombinasyon tedar-

visinin daha yüksek mikolojik tam iyileşme oranları sağladığı ve total tam iyileşme oranlarını arttırdığı saptanmıştır.⁴⁵

Belli tırnak plağı tutulumlarında tedaviye kötü cevap beklenir. Bunlar; lateral onikomikoz, tırnak plağında longitudinal çizgilenmeler, dermatofitoma, kalınlaşmış tırnak ve yaygın onikolizdir. Bu durumlarda oral antifungal ajana mekanik debridman, kimyasal debridman veya topikal tırnak cılasının eklenmesi gibi kombinasyon tedavisi uygun bir yaklaşım olur. İtrakonazol (2 pulse) ardından terbinafin (1 veya 2 pulse) şeklindeki ardışık tedavi rejiminin ayak onikomikozunda yararlı olduğu bildirilmiştir. Buradaki mantık iki antifungal ilacın ergosterol sentezinin değişik basamaklarını etkilemesidir.⁸

Tedavi Başarısızlığı

Tedavi uzun dönem ve yeterli süre uygulanmalıdır. Ayrıca tedavinin başarılı olduğuna karar vermek için tırnağın tamamen büyümesi beklenmelidir (ayak tırnakları için 12 ay, el tırnakları için 6 ay). Dermatofit onikomikozunda terbinafin en etkili ajan olmasına rağmen, %20-30 gibi bir başarısızlık oranı vardır. Onikomikozda tedavi başarısızlığının nedenleri çeşitlidir. Başlıcaları; düşük uyum, ilacın düşük emilimi, immunsupresyon, dermatofit rezistansı, tırnak büyümesinin olmaması, tanı doğruluğunun olmaması, yetersiz antifungal seçimi, hareketsiz konidiaların varlığı, sekestre miçel paketlerinin varlığı veya rezistan fungal türlerdir.^{4,46}

Tam İyileşme

Dermatofitlerin etken olduğu ayak onikomikozunda griseofulvinin mikolojik tam iyileşme oranları yaklaşık %41 iken terbinafin, itraconazol ve flukonazol gibi yeni oral antifungallerle bu oran %65-78'lere ulaşmıştır.⁸

Pulse itraconazol tedavisi uygulanan 545 hastada yapılan bir çalışma, gençlerde iyileşme oranının yüksek, iyileşmenin daha çabuk ve rekürrens oranının daha düşük olduğunu, yeni gelen tırnağın ise, daha hızlı büyüdüğünü göstermiştir. BSO ve DLSO'lu hastalar daha yüksek iyileşme oranına sahiptir. Tedavi süresinden bağımsız olarak T. rubrumun etken olduğu hastalarda iyileşme oranı

daha yüksektir. Diabetes mellitus (DM) veya hiperhidrozu olan hastalar, pozitif aile öyküsü olanlar, travma veya paronişi gibi temelde bir tırnak hastalığı olanlarda iyileşme oranı daha düşüktür ve küratif etkiler yeterli değildir. Altmış yaşından büyüklerde, yeni gelen tırnaklarda büyüme hızının düşük olduğu hastalarda, el veya ayak baş parmaklarında hasar veya büyümeyen tırnak varlığında, diabetes mellitus, hiperhidroz veya Raynaud fenomeni olan hastalarda, tedavi öncesi veya sırasında tırnak travması olanlarda, PSO veya TDO'da, kandida veya Aspergillus'un etken olduğu vakalarda, anormal şekil, kalınlık veya renkte yeni çıkan tırnakları olanlarda küratif etkiyi arttırmak ve rekürrensi azaltmak için tedavi süresi uzatılabilir.⁴⁷

Tedavi etkinliğini artırma stratejileri,⁴⁸

- Doğru tanı,
- Neden olan organizmayı hedef alan antifungal ajanla tedavi,
- Oral antifungalın biyoyararlanımının az olması düşük etkinlik ile sonuçlanır,
- Oral antifungal ajanın konsantrasyonunu azaltan ilaç etkileşimi,
- Hastanın ilacı düzensiz kullanması,
- Tedaviye cevap alınamaması,
- Destek tedavi: onikomikoz tedavisine yanıt-sızlık, hastalıklı tırnak plağında hareketsiz klamidospore veya artrokonidyalarda varlığı ile ilişkili olabilir. Bunları üreyen hiflere dönüştürmek için onikomikotik tırnak plağına aralıklı Sabouraud agar uygulanabilir.
- Oral antifungal ajanın ek tedavi dozajı: Ek tedavi; yavaş yeni tırnak büyümesi (tedavi sonrası ilk 6 ayda 3 mm'den az), kalın tırnak (> 2 mm.), lateral onikomikoz, şiddetli onikomikoz (ör, tırnak plağı/yatağının > %75 tutulumu veya matriks tutulumu) durumlarında ve immunsuprese hastalarda verilir. Ek tedavi, tedavi başlangıcından sonraki 6 ve 9 aylık dönemler arasında verilebilir.
- Ek veya kombine tedavi gerektirebilecek özel tırnak tutulumları;

- Lateral onikomikoz, longitudinal çizgi-lenme (oral tedaviye parsiyel tırnak çekilmesi veya topikal antifungal ajan eklenmesi gerekebilir),
- Dermatofitom (en iyi oral antifungal tedavi ve etkilenen tırnak yatağının küretajla mekanik kaldırılması ile tedavi edilir).
- Kombinasyon tedavisi
- Kronik T. rubrum enfeksiyonuna yatkınlık oluşturan immun sistem hastalıkları

Rekürrens

Onikomikoz tedavisinin son yıllarda gelişmesine rağmen, hastaların %25'inde hastalık inatçı olmaktadır. Bu hastalarda ilk düşünülmesi gereken tanının doğruluğudur. Rekürrense katkıda bulunan faktörler; çok kalın tırnak, tüm tırnak ünitesinin yaygın tutulumu, lateral tırnak hastalığı, hastanın aile öyküsü, iş, hayat tarzı, tedavinin erken sonlandırılması veya uygun olmayan doz kullanılması, özellikle altta yatan artrit veya kemik anormalliklerine bağlı olarak hatalı biyomekaniği olan yaşlılarda fiziksel travmadır.^{49,50}

Onikomikozda dermatofit dışı organizmalar da sık olarak gözlenmeye başlamıştır. İmmünesupresif ilaçların artan kullanımı, kronik immünesupresif hastalığı olan bireylerin artan sayısı göz önüne alındığında, fungal enfeksiyonların tanısında tüm izole edilen organizmaların potansiyel patojen olarak kabul edilmesi gerekir.⁵¹

Bir kez mikolojik tam iyileşme elde edildiğinde rekürrensi önlemek için gerekli tedbirler alınmalıdır. Bunlar; uygun tırnak bakımını içeren medikal eğitim, dermatofitlerin yoğun olarak bulunabileceği ortamlarda (yüzme havuzları, umumi banyolar, spor salonları, halılar) uygun ayakkabı giyilmesi, yüksek nemden kaçınma, ayağın hava almasını sağlayabilecek ayakkabıların kullanılması, ayakkabıların dezenfeksiyonu, uygun ayak ve tırnak bakımı, ayakta kaşıntı veya eritem-deskuamasyon gibi semptomlar belirdiğinde hekime başvurulması, eğer seboreik dermatit için antifungal bir şampuan kullanılıyorsa bu şampuanla ayakların da rutin olarak yıkanması, hekim tarafından uygun görülürse tolnaftate, ekonazol sprey

puvra, fentikonazol, %1'lik bifonazol pudra ve mikonazol sprey gibi topikal antifungal ajanların ve ciclopiroxolamine veya amorolfin gibi bir tırnak cilasının profilaktik kullanımınıdır.^{8,48}

KAYNAKLAR

- McCarthy DJ. Origins of onychomycosis. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21:533-53.
- Campbell AW, Anyanwu EC, Morad M. Evaluation of the drug treatment and persistence of onychomycosis. *Scientific World Journal* 2004;4:760-77.
- Gupta AK, Ryder JE, Summerbell RC. Onychomycosis: Classification and diagnosis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:51-6.
- Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;148:402-10.
- Mayser P. Every fifth patient needs antimycotic therapy. Fungal epidemic of the nail bed] *MMW Fortschr Med* 2003;145:30-2.
- Duhard E. Normal and mycotic nail. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(12 Pt 2):1231-6.
- Cribier BJ, Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: A review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections. *Br J Dermatol* 2004;150:414-20.
- Gupta AK. Management of toe onychomycosis: What is the potential for improving efficacy of treatment? *Clin Dermatol* 2002;20:607-9.
- Boonchai W, Kulthanan K, Maungprasat C, et al. Clinical characteristics and mycology of onychomycosis in autoimmune patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:995-1000.
- Sigurgeirsson B, Steingrimsen O. Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:48-51.
- Ogasawara Y. Prevalence and patient's consciousness of tinea pedis and onychomycosis. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2003;44:253-60.
- Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 65:1-4.
- Goettmann-Bonvallot S. Clinical types of onychomycosis. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(12 Pt 2):1237-43.
- Gupta AK, Skinner AR. Onychomycosis in children: A brief overview with treatment strategies. *Pediatr Dermatol* 2004;21:74-9.
- Piraccini BM, Tosti A. White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol* 2004;140:696-701.
- Dorko E, Jautova J, Tkacikova L et al. The frequency of *Candida* species in onychomycosis. *Folia Microbiol (Praha)* 2002;47:727-31.
- Gianni C, Romano C. Clinical and histological aspects of toenail onychomycosis caused by *Aspergillus* spp.: 34 cases treated with weekly intermittent terbinafine. *Dermatology* 2004;209:104-10.
- Fletcher CL, Hay RJ, Smeeton NC. Onychomycosis: The development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing discriminating historical and clinical features. *Br J Dermatol* 2004;150:701-5.
- Arca E, Saracli MA, Akar A et al. Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis. *Eur J Dermatol* 2004;14:52-5.
- Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, et al. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:193-7.
- Reisberger EM, Abels C, Landthaler M, et al. Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid-Schiff-stained nail clippings. *Br J Dermatol* 2003;148:749-54.
- Rea C, Greenawald MH. What is the best method of diagnosing onychomycosis? *J Fam Pract* 2003;52:929-30.
- Feuilhade de Chauvin M, Lacroix C. Differential diagnosis of onychomycosis. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(12 Pt 2):1248-53.
- Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol* 2003;83:206-9.
- Albert SF, Weis ZH. Management of onychomycosis with topicals. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21:605-15.
- Alberhasky RC. Laboratory diagnosis of onychomycosis. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21:565-78.
- Baran R. Nail fungal infections and treatment. *Hand Clin* 2002;18:625-8 vi; discussion 629.
- Gupta AK, Ryder JE, Baran R. The use of topical therapies to treat onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:481-9.
- Wenig JA. The systemic treatment of onychomycosis. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21:579-89.
- Darkes MJ, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: A review of its use in onychomycosis in adults. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:39-65.
- Pavlotsky F, Armoni G, Shemer A, et al. Pulsed versus continuous terbinafine dosing in the treatment of dermatophyte onychomycosis. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:315-20.
- Zaias N, Rebell G. The successful treatment of Trichophyton rubrum nail bed (distal subungual) onychomycosis with intermittent pulse-dosed terbinafine. *Arch Dermatol* 2004;140:691-5.
- Kawada A, Aragane Y, Tezuka T. Clinical and pharmacokinetic studies of continuous itraconazole for the treatment of onychomycosis. *J Dermatol*. 2004;31:104-8.
- Watanabe S. Optimal dosages and cycles of itraconazole pulse therapy for onychomycosis. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2004;45:143-7.
- Aman S, Akbar TM, Hussain I, et al. Itraconazole pulse therapy in the treatment of disto-lateral subungual onychomycosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13:618-20.
- Firooz A, Khamesipour A, Dowlati Y. Itraconazole pulse therapy improves the quality of life of patients with toenail onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:95-8.
- Nelson MM, Martin AG, Michael FH. Superficial fungal infections: Dermatophytosis, Onychomycosis, Tinea nigra, Piedra. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York: McGraw Hill; 2003. p.1989-2005.

38. Krob AH, Fleischer AB Jr, D'Agostino R, Jr et al. Terbinafine is more effective than itraconazole in treating toenail onychomycosis: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cutan Med Surg* 2003;7:306-11.
39. Cohen AD, Medvesovsky E, Shalev R, et al. An independent comparison of terbinafine and itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:237-42.
40. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S, et al. Treatment of nondermatophyte mold and *Candida* onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:491-7.
41. Halmy K. Treatment of onychomycoses. *Orv Hetil* 2003;144:2003-9.
42. Olafsson JH, Sigurgeirsson B, Baran R. Combination therapy for onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003;149 Suppl 65:15-8.
43. Evans EG. Drug synergies and the potential for combination therapy in onychomycosis. *Br J Dermatol*. 2003;149 Suppl 65:11-3.
44. Lambert J. Pharmacoeconomic issues in onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 65:19-22.
45. Rigopoulos D, Katoulis AC, Ioannides D et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of *Candida* fingernail onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;149:151-6.
46. Arrese JE, Pierard GE. Treatment failures and relapses in onychomycosis: A stubborn clinical problem. *Dermatology* 2003;207:255-60.
47. Zheng Y, Wu Y, Chen H et al. Analysis of the factors influencing the therapeutic effects of onychomycosis. *J Tongji Med Univ* 2001;21:259-62.
48. Gupta AK, Baran R, Summerbell R. Onychomycosis: Strategies to improve efficacy and reduce recurrence. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:579-86.
49. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: Factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 65:5-9.
50. Gupta AK, Ryder JE. How to improve cure rates for the management of onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:499-505.
51. Gupta AK, Ryder JE, Baran R et al. Non-dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003;21:257-68.