

Tırnak Mantarı Enfeksiyonu (Onikomikoz) ve Topikal Tedavide Yararlanımı Artırma Yöntemleri

Nail Fungal Infection (Onychomycosis) and the Methods of Increasing Usage in Topical Treatment

^{id} Esra KODAN^a, ^{id} Ülker GÜL^b, ^{id} Figen TIRNAKSIZ^a

^aGazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Tırnak mantarı (onikomikoz), el-ayak tırnaklarını etkileyen ve tüm tırnak hastalıklarının yaklaşık %50'sini oluşturan bir mantar enfeksiyonudur. Genellikle dermatofitler, az bir kısmı da dermatofit olmayan küfler ve mayalar tarafından oluşturulmaktadır. Obezite, diyabet, HIV, sigara içme, yaşlılık ve immün yetmezlik gibi faktörler hastalığa yakalanma riskini artırmaktadır. Onikomikoz tedavisi, enfekte bölgeye ve hastalığın şiddetine göre belirlenmektedir. Tedavi seçenekleri oral, topikal ve bir cihazın da kullanıldığı tedaviler olarak sınıflandırılmaktadır. Oral tedavi, yan etki riskinin yüksek olması nedeniyle ile çoğunlukla topikal tedaviden sonra düşünülmektedir. Topikal tedavi, düşük yan etki olasılığı, sistemik ilaç etkileşimine yol açmaması ve hasta uyuncunun daha iyi olması açısından avantajlı görünmektedir. Fakat etken maddenin yoğun keratinize tırnağı geçmesi ve enfekte bölgeye penetrasyonu tedaviyi sınırlandırmaktadır. Topikal uygulamada karşılaşılan sıkıntıları giderebilmek, etken madde penetrasyonunu ve tedavinin etkinliğini artırmak için değişik fiziksel ve kimyasal yaklaşımlar geliştirilmiştir. Fiziksel yaklaşım; tırnak plağının aşındırılıp kalınlığının azaltılması, tırnak plağında μm boyutunda deliklerin açılması, iyontofrez ile penetrasyonun artırılması ve tırnağın hidrate edilerek geçirgenliğinin artırılması gibi yöntemleri içermektedir. Kimyasal yaklaşım ise tırnak plağının geçirgenliğinin artırılması amacıyla çeşitli penetrasyon artırıcıları kullanılmasına dayanmaktadır. Bu yaklaşımların yanı sıra bazı cihazlar da etken maddenin penetrasyonunu artırmak için tasarlanmıştır. Bu yaklaşımlar tek başına ya da birlikte kullanılarak topikal tedavinin etkinliğinin artırılma süresinin azaltılması amaçlanmaktadır.

ABSTRACT Nail fungal (onychomycosis) is a fungal infection that affects hands and toenails and accounts for about 50% of all nail diseases. It is usually formed by dermatophytes, with a small proportion by non-dermatophytes yeasts and molds. Factors such as obesity, diabetes, HIV, smoking, old age and immunodeficiency increase risk of getting disease. Onychomycosis treatment is determined according to infected area and severity of the disease. Treatment options are classified as oral, topical and using a device. Oral treatment is usually considered after topical treatment because of the high risk of side effects. Topical treatment seems to be advantageous in terms of the possibility of low side effects, no systemic drug interaction and better patient compliance. However, penetration of the active substance through intense keratinized nail and penetration into infected area limit treatment. Various physical and chemical approaches have been developed to eliminate the problems encountered in topical application and increase the penetration of the active substance and effectiveness of the treatment. Physical approach; reduction of the thickness by etching of the nail plate, forming holes in size of μm on the nail plate, increasing penetration by iontophoresis and increasing permeability of the nail by hydrating. The chemical approach is based on the use of various penetration enhancers to increase the permeability of the nail plate. Additionally, some devices are designed to increase the penetration of the active substance. Using these approaches alone or in combination, it is aimed to increase the effectiveness and decrease the duration of topical treatment.

Anahtar Kelimeler: Onikomikoz; tırnak; tedavi; antifungal ajanlar; tırnağa penetrasyon

Keywords: Onychomycosis, nail, treatment, antifungal agents, nail penetration

Tırnak plağının mantar enfeksiyonu olan onikomikoz, dünya çapında bireylerin yaklaşık %5,5'ini etkilemektedir.¹ Görülme sıklığı yaşlı, bağışıklık sistemi baskılanmış ve kronik bir hastalığı olan bireyler

arasında daha fazladır.¹ Onikomikoz genellikle tırnağın yeterince büyümemesi, renk değişikliği ve tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması (onikoliz) ile karakterize edilmektedir.² Hastalık bazı durum-

Correspondence: Esra KODAN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: esrakodan11@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

Received: 22 Jul 2019 **Accepted:** 22 Oct 2019 **Available online:** 08 Nov 2019

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

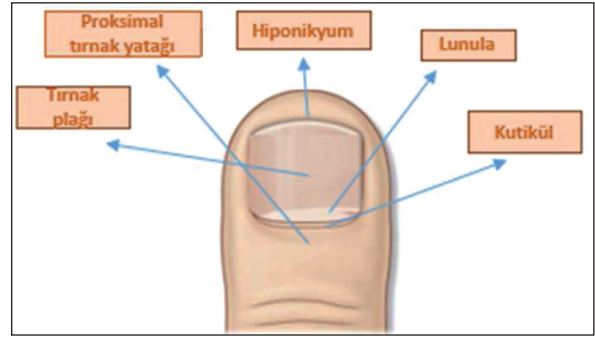
larda ağrı ile birlikte görülebilmektedir. Tırnakta kozmetik açıdan hoş olmayan bir farklılaşma olduğundan hastaların sosyal hayatı etkilenmekte ve yaşam kaliteleri düşmektedir.² Bu nedenle, mantarın diğer tırnaklara ve bitişik deriye sıçramadan derhâl etkili ve güvenli bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir.

Bu derlemede tırnağın yapısı, onikomikoz ile ilgili genel bilgi, tedavi yöntemleri, topikal tedaviyi etkileyen faktörler ve tedavi etkinliğini artırma yaklaşımlarından bahsedilmiştir.

TIRNAK

Tırnak ve çevre dokular, tırnak kıvrımı, tırnak matriksi, tırnak yatağı ve hiponikyumdan oluşur (Şekil 1). Tırnak kıvrımı, iki taraflı olarak tırnak plağının kenarındaki kama şeklinde içe doğru katlanan deri kıvrımıdır. Tırnak plağı, “tırnak kökü” olarak da adlandırılan ve proliferatif özellikteki tırnak matriksi tarafından oluşturulur.³ Tırnak plağının uzaması, tırnak matriksi olarak bilinen canlı dokudaki hücrelerin bölünmesi ile gerçekleşir. Tırnak yatağı ince, yumuşak ve keratinize olmamış epitelde oluşur. Görevi, tırnak plağının büyümesine katkı sağlamak ve büyüyen tırnak plağını tutmaktır.⁴ Hiponikyum, tırnak plağının serbest kenarının altında bulunur ve kimyasal ajanlara, mikroorganizmalara karşı bir bariyer görevi görerek tırnak parankimini dış ortamdan korur.

Tırnak plağı sert, elastik, yarı saydam ve konveks şekillidir. Canlı olmayan plak, üst üste dizilen hücre tabakalarından oluşur.⁵ Plaktaki hücreler desmozomlar, granüller ve çok sayıdaki hücreler arası bağlantı aracılığıyla birbirine sıkıca bağlıdır. Tırnak plağı, kalınlıkları 3:5:2 oranlarında olan dorsal, orta (intermediate) ve ventral olarak adlandırılan 3 tabakadan oluşur (Şekil 2).⁵ Orta tabaka yumuşak, daha esnek ve tırnak plağının en kalın tabakası iken, dor-



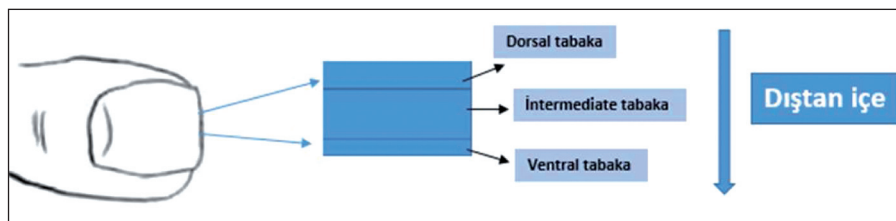
ŞEKİL 1: Tırnak plağı ve çevre yapıların şematik gösterimi (Şekil tarafımızca çizilmiştir).

sal tabaka birkaç hücre kalınlığındadır. Ventral tabaka da bir iki hücre tabakasından oluşur ve tırnak plağını tırnak yatağına bağlar.⁵

Tırnak plağının bazı özellikleri Tablo 1’de görülmektedir. Tırnak plağının esası keratindir. Keratinin %80’i saçta da bulunan sert keratin proteinlerinden oluşurken; yaklaşık % 20’si yumuşak keratin proteinlerinden oluşmaktadır.⁶ Dorsal kısımda sert keratin proteinleri, orta kısımda yumuşak keratin proteinleri bulunur. Disülfid bağlarını içeren sistemin amino asiti, orta kısımda yoğun olarak bulunmaktadır. Bu da orta kısmın şişmesini sınırlar ve tırnak plağının bariyer özelliklerini iyileştirir. Dorsal tabaka hücreleri, kalınlaşmış membranlarından dolayı suyun geçişine direnç oluşturmaktadır. Tırnak plağının su içeriği relatif nem %100 olduğunda en fazla %35’e çıkmaktadır. Su içeriği; tırnağın esneklik, elastiklik ve geçirgenliğini etkiler.⁷

Tırnak plağının lipid içeriğine oranla daha fazla su içermesi, plağın lipofilik membrandan ziyade hidrofilik membran gibi davranmasına neden olur.⁸

Tırnağın büyüme hızı çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilmekle birlikte, el tırnaklarının ayda yak-



ŞEKİL 2: Tırnak plağının tabakaları. 5 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

TABLO 1: Tırnak plağının temel kimyasal bileşimi ve temel özellikleri.⁷

Karakteristikler	Normal değerler
Su içeriği	%9-35
Lipid içeriği	%0,1-1
Keratin dokudaki disülfid bağları	%10,6
Kalınlık (µm)	50-1.000
Maksimum şişme kapasitesi	%25
Su geçirgenliği	1,94 mg/cm ² /h

laşık 3 mm, ayak tırnaklarının ise 1 mm kadar uzadığı bildirilmektedir. Normal bir ayak tırnağı ortalama 12-18 ay içinde tamamen yenilenirken, bu süre normal bir el tırnağı için yaklaşık 6 aydır.⁸

TIRNAK MANTARI (ONİKOMİKOZ) ENFEKSİYONU

Tırnak rahatsızlıklarının neredeyse yarısını oluşturan onikomikoz, tırnak plağı ve tırnak yatağının en yaygın hastalığıdır.¹ Görülme sıklığı ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte, Avrupa'da popülasyonun %10-30'unu etkilediği bildirilmiştir.¹⁵ Bilinen en temel belirtileri, tırnak plağının renk değiştirmesi ve kalınlaşmasıdır.⁹ Onikomikozun oluşumunu ve görülme sıklığını etkileyen faktörlerden bazıları **Tablo 2**'de görülmektedir.¹ Tırnak mantarı enfeksiyonunun %85 kadarı dermatofitler, %15'i küf ve çok az bir kısmı da mayalar tarafından oluşturulur.¹ Ayak tırnakları el tırnaklarına göre daha çok etkilenir. Ayak tırnağı mantarı el tırnağı mantarına kıyasla daha inatçıdır ve tedavi süresinin de daha uzun olduğu bildirilmiştir.¹⁰

TIRNAK MANTARI TİPLERİ

Klinik açıdan onikomikozun tipi, mikroorganizmanın türü ve hastalıklı bölgenin yeri göz önüne alınarak belirlenir. Sınıflandırma genellikle onikomikoz enfeksiyonunun olduğu bölgeye bağlı olarak yapılmaktadır (**Şekil 3**).¹

DİSTAL VE LATERAL SUBUNGUAL ONİKOMİKOZ

Mantar enfeksiyonu tırnak yatağı ve hiponikyumda başlar. Sonrasında mantar proksimal tırnak yatağı ve ventral tırnak plağını sarar.

YÜZEYSEL BEYAZ ONİKOMİKOZ

Enfeksiyon, tırnak plağının yüzeyinde doğrudan ortaya çıkan opak beyaz veya sarı renkli bölgeler oluşturur.

PROKSİMAL SUBUNGUAL ONİKOMİKOZ

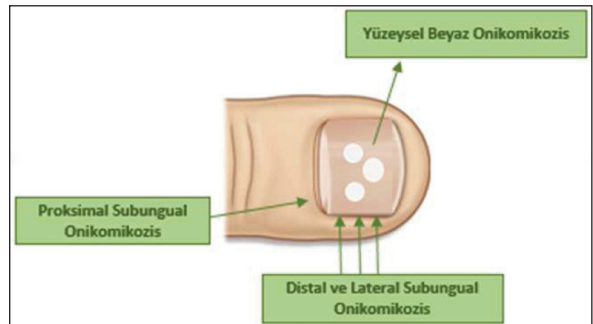
Patojen, proksimal tırnak kıvrımını istila eder ve yeni oluşan tırnak plağına penetre olur; zamanla lunulada beyaz bir renk meydana gelir.

TIRNAK MANTARININ TEDAVİSİ

Geçmişte onikomikoz tedavisi için enfekte tırnak cerrahi işlemlerle sökülür ve sağlıklı tırnağın büyümesi sağlanırdı. Tedavide avulsiyon olarak adlandırılan bu işlem tarih boyunca sıklıkla kullanılmıştır.¹¹ Günümüzde bu tekniğin kullanımı oldukça azalmış ve uygulama şekli değişmiştir. Bu amaçla enfekte tırnaklara %40 kadar üre içeren bir ürün uygulanıp üstü kapatıcı bir sargı ile kapatılmakta; 10 günlük uygulama sonrasında tüm tırnak plağı tırnak yatağından kaldırılmakta ve proksimal tırnak kıvrımı düzeltilip enfekte olmayan tırnağın büyümesi sağlanmaktadır.¹²

TABLO 2: Onikomikozisin görülme sıklığındaki artışın olası nedenleri.¹

İmmün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımı
Dar kıyafet ve ayakkabı giymesi
Toplumsal tesislerin, sağlık kulüplerinin kullanımı
İyatrojenik immünoşüpresyonun artması
AIDS ve HIV enfeksiyonunun yayılması
Yaşlı popülasyonun artması
Evler, yatılı okullar, askeri alanlar ve bakım evleri gibi kapalı mahallelerde yaşanması

**ŞEKİL 3:** Onikomikoz tipleri (Şekil tarafımızca çizilmiştir.)

Onikomikozun ilaçla tedavisinde antifungal ilacın, hangi yoldan uygulanırsa uygulansın, patojeni etkili bir şekilde öldürmesi için tırnağa yayılması, tırnak yatağına ulaşması ve mantarı tamamen yok etmesi için de enfekte bölgede etkili konsantrasyonu sağlaması gerekmektedir. Onikomikoz tedavisinde hem klinik hem mikolojik tedavi hedeflenir. Klinik tedavi, hastanın tırnağındaki enfeksiyon belirtilerinin tamamen ortadan kaldırılması ve distrofi olmadan sağlıklı tırnak büyümesinin oluşumu anlamına gelir; mikolojik tedavi, hastanın tırnağından alınan örneklerin mikroskop incelemesi ve mikrobiyolojik kontrolünde negatif sonuç vermesi anlamına gelir. Klinik tedavi süresi, ayak tırnağının yavaş büyüme hızından dolayı yaklaşık 9-12 aydır. Bu yüzden onikomikoz tedavi periyodu uzundur. Tedavi boyunca tırnak, sağlıklı tırnak plağının büyümesinin yanı sıra dermatofit varlığı açısından da izlenmelidir.

İlaçla tedavide oral ve topikal tedavi mevcuttur. Oral tedavi, ilaçla tedavi seçenekleri arasında en etkili olanıdır. Bu amaçla kullanılan etken maddeler **Tablo 3**'te görülmektedir. Bunlar içinde griseofulvin ve ketokonazol, düşük tedavi yüzdeleri ve daha iyi alternatiflerin olmasından dolayı günümüzde nadiren kullanılmaktadır. Oral tedavi; toksisite, ilaç etkileşimleri, kontrendikasyonlar, yüksek tedavi maliyeti, mikroorganizmanın direnç kazanması, uzun tedavi süresi ve nüks etme gibi bazı zorluklar içermektedir.¹³ Topikal tedavide de uygulanan ürünlerdeki etken madde, tırnağın kompakt yapısını aşmak ve enfekte bölgeye penetre olmak zorundadır. Bu durum, topikal

tedavi etkinliğinin azalmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle pratikte topikal ve oral tedavinin birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. 2008 yılından itibaren avulsiyon ve/veya ilaçla tedavinin yanı sıra enerji veren bir cihazın kullanıldığı tedaviler onikomikozun tedavi seçeneklerine yeni bir boyut kazandırmıştır. Lazer ışını, fotodinamik tedavi ve ultraviyole (UV) ışınının kullanıldığı bu tedavilerde, önceki tedavilerle ilişkilendirilen yan etkilerin ve hasta şikâyetlerinin oldukça azaldığı bildirilmektedir.

Lazer ışınının onikomikozu tamamen yok etmeye de tırnağın sağlıklı büyümesini sağladığı gösterilmiştir.¹⁴ Onikomikozu karşı "Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış 5 farklı lazer cihazı mevcuttur.¹⁴ Lazer uygulamasının, enfekte bölge hedeflenerek yapılması nedeni ile çevre dokularda fotokimyasal, fototermal ve fotomekanik bir hasara neden olmadığı belirtilmektedir. Tedavinin hasta tarafından tolere edilebilmesi, ağrıya ya da dermal hasara neden olmaması için lazerin enerji seviyesi ayarlanmaktadır.¹⁵ Tedavi etkinliğini, işleme ait bazı değişkenler (dalga boyu, uygulama süresi, sayısı ve sıklığı) belirlemektedir. Onikomikoz tedavisinde kullanılan lazer kaynakları, neodimyum katkılı itriyum alüminyum granat (Nd: YAG), titanyum safir ve diyot lazer olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mantarın çeşidi ve hastalığın şiddetine göre doktor tarafından uygun olan seçilip tedaviye başlanmaktadır. Bonhert ve ark., yaptıkları çalışmada, efinakonazolün %10'luk çözeltisinin ve 1064 nm Nd:YAG lazerin birlikte ve tek başlarına uygulandığında tedavi etkinliğini karşılaştırmışlardır. Kombine tedavinin mikolojik iyileşmeyi daha iyi ve hızlı sağladığı gösterilmiştir.¹⁶

Fotodinamik tedavi tekniğinde ise fotoduyarlaştırıcının seçimi önem arz etmektedir. Yapılan bir çalışmada, fotodinamik tedavide tırnağa önce 12 saat süresince %40'luk üre merhemi, sonra fotoduyarlaştırıcı olarak metil amino levulinat (MAL) uygulanmış ve tam bir iyileşme gözlenmiştir.¹⁷ Benzer şekilde, başka bir çalışmada da tırnağa önce %20'lik üre merhemi sürülmüş ve üzeri 10 saat süreyle plastik bir sargı ile kapatılmış, daha sonra tırnağa 5-amino levulinik asit içeren krem uygulanmış olup, fotodinamik tedavi sonrasında lezyonun tamamen yok olduğu ve kültürde herhangi bir patojen olmadığı görülmüştür.¹⁸

TABLO 3: Onikomikoz tedavisinde kullanılan bazı etken maddeler.

Topikal tedavi	Oral tedavi
Amorolfın	Albakonazol*
Bifonazol	Flukonazol
Butenafin	Griseofulvin
Efinakonazol	İsavukonazol
Luliconazol	İtrakonazol
Tiokonazol	Ketokonazol
Sertakonazol	Pramikonazol
Siklopiroks	Posakonazol
Topikal terbinafin	Ravukonazol
Tavaborol	Terbinafin
	Vorikonazol*

*Geliştirilmekte olan ilaçlar.⁸²

UV-C ışınının patojenler üzerinde öldürücü bir etki gösterdiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, in vitro ve ex vivo koşullarda UV-C ışınının mantar konsantrasyonunda belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Boker ve ark.nın yaptıkları çalışmada, enfekte tırnak bölgesinin 4 hafta belirli bir dozda UV-C ışınına maruz bırakılması sonucu onikomikozda iyileşme olduğu belirtilmiştir.²⁰ Buna karşılık başka bir çalışmada ise UV-C ışınının tırnak plağından geçemeyeceği için onikomikoz tedavisinde etkili olamayacağı bildirilmiştir.²¹

Sonuç olarak oral ve topikal antifungal tedavide karşılaşılan sorunlar, onikomikoz için yeni ve farklı tedavi yöntemlerinin araştırılmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada temel olarak onikomikozun topikal ilaç tedavisi üzerinde durulacaktır.

TOPIKAL TEDAVİ

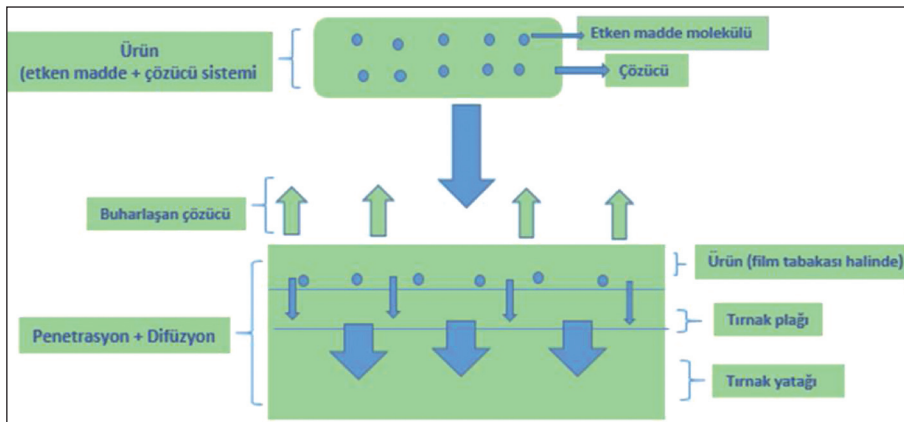
Oral tedavi ile kıyaslandığında topikal tedavide sistemik yan etkilerin görülme olasılığı son derece düşüktür ve topikal olarak uygulanan etken maddenin hedef bölgeye penetrasyonu ve difüzyonu, oral kullanıma göre daha hızlı gerçekleşir.²² Bununla birlikte bu tedavi, hastalığın erken safhasında ve maksimum iki tırnak etkilendiğinde ya da sistemik tedavi kontrendike olduğunda önerilmektedir.⁸ Topikal tedavinin uygun olduğu durumlar aşağıda sıralanmıştır:²³

- Yüzeysel beyaz onikomikoz hastalarında,
- Sistemik antifungallerin iyileştiremediği küflerden kaynaklanan onikomikozda,

- Oral tedaviyi iyi tolere edemeyen hastalarda,
- Tırnağın %50'sinden daha azının etkilendiği subungual onikomikoz durumlarında,
- Oral tedavi sırasında veya sonrasında topikal tedavinin gerektiği durumlarda.

Onikomikoz için kullanılan ticari topikal preparatlar etken maddeyi çözelti, emülsiyon veya yarı katı sistem (merhem) içinde taşıyan ürünlerdir. Siklopiroksun %8'lik tırnak cilası, efinakonazolün %10'luk çözeltisi ve tavaborolün %5'lik çözeltisi FDA tarafından onaylanmış ürünlerdir.²⁴ Çözelti yapısında olan antimikotik ürünler fırça ile uygulandıktan sonra plak üzerindeki tabakadan çözücü buharlaşır ve tırnak üzerinde etken maddeyi yüksek oranda içerecek şekilde bir film oluşur. Bu mekanizma sayesinde tırnak yüzeyi ile alt tabakalar arasında konsantrasyon farkı artar ve tırnak plağına önce penetrasyon sonra plak içinde difüzyon gerçekleşir.²⁵ Şekil 4'te, çözelti uygulandıktan sonra ilaç moleküllerinin hedef bölgeye (tırnak plağı ve yatağı) yönelmesi görülmektedir.

Onikomikoz tedavisinde amaç, uygulanan topikal üründen etken maddenin tırnak plağına geçmesi, plağa yayılması, tırnak yatağına ulaşması ve bu dokularda minimum etkili derişimin (MIC) üzerindeki değerlere ulaşmasıdır. Tırnak plağına etken maddenin penetre olması, daha sonra plak içinde difüzlenerak tırnağa yayılması ve tırnak yatağına ulaşması oldukça zor olmakla birlikte mümkündür.



ŞEKİL 4: Çözelti tipi topikal bir antimikotik ürünün film oluşturma ve etken madde moleküllerinin tırnak plağı ve yatağına geçişi. 75 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

ETKEN MADDENİN TIRNAK PLAĞINA PENETRASYONU VE PLAK İÇİNDEKİ DİFÜZYONUNU ETKİLEYEN DEĞİŞKENLER

Etken maddenin tırnak yüzeyinden hedef bölgeye ulaşmasını etkileyen farklı değişkenler bulunmaktadır. Bu değişkenler, etken maddenin fizikokimyasal özellikleri, etken maddeyi taşıyan sistemin (formülasyonun) özellikleri, tırnak plağının özellikleri ve ayrı bir başlık altında incelenecek olan penetrasyon artırıcı yöntemler olarak gruplandırılabilir.⁸

ETKEN MADDENİN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Etken maddenin tırnak plağından emilimini etkileyen en önemli özelliklerden biri molekül ağırlığıdır. Molekül ağırlığı arttıkça, molekülün plak içine penetrasyonu ve plaktaki difüzyonu zorlaşır.²⁶ Tırnak plağının etken maddeye karşı gösterdiği direnç etken maddenin lipofilitesine de bağlıdır. Lipofilik moleküllerin penetrasyonu ve plak içindeki difüzyonu hidrofilik moleküllere göre daha zordur. Bunun nedeni, tırnak plağının hidrofilik özellikte olmasıdır.⁸

Walters ve ark., tırnak plağının hidrofilik yapısı nedeni ile su ve polar alkollerin plakta daha kolay difüzlenebildiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada, su oranı yüksek bir formülasyonun uygulanmasıyla, tırnağın hidrate olup keratin dokuyu araladığı; sonuç olarak yapıda porların oluştuğu ve moleküllerin daha kolay difüzlenebildiği ifade edilmiştir. Hidrofilik moleküller için tırnaktan emilim bu şekilde açıklanırken, lipofilik moleküllerin penetrasyonunun tırnak plağının lipid içeriği (%0,1-1) vasıtasıyla gerçekleştiği belirtilmiştir.²⁷ Antifungal ilaçlar, molekül boyutları genelde 300 Da'dan büyük, suda çözünürlükleri düşük, lipofilik özellikte etken maddelerdir. Tırnağın hidrofilik yapısı da dikkate alındığında, topikal uygulanan antifungal etken maddeler, tırnak yatağına ulaşmak için büyük bir engelle karşılaşmaktadır.²⁷ Bu yüzden tırnağın nonpolar ilaçlardan ziyade polar ilaçlara daha geçirgen olduğu bildirilmiştir.⁸

Etken maddenin elektriksel yükü, tırnak plağındaki difüzyonunu etkilemektedir. Tırnak keratininin izoelektrik noktası ~5,0 civarındadır. Bu, tırnağın pH 5'in üstündeki pH'larda negatif, pH 5'in altındaki pH'larda ise pozitif yüklü olacağı anlamına

gelir.²⁸ Bu durumda, etken maddenin kendisinin "+" veya "-" yüklü durumda olması tırnak plağına penetrasyonunu doğrudan etkiler. Bu nedenle, tırnağa uygulanan formülasyonun pH değerinin 5'in üzerinde olduğu durumda "-" yüklü moleküllerin tırnak plağı tarafından itildiği ve penetrasyonlarının zorlaştığı belirtilmiştir.²⁹ Etken madde moleküllerinin iyonik veya noniyonik durumda olmasının da penetrasyonu ve difüzyonu etkilediği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada, noniyonik moleküllerin iyonik olanlara göre yaklaşık 10 kat daha fazla tırnağa penetre olabildikleri bulunmuştur.³⁰ Genel olarak suda çözünebilir noniyonize moleküllerin, tırnağa penetrasyonu ve tırnak plağındaki difüzyonu iyidir. Asidik ilaçlar kendi pKa'larından daha düşük pH değerlerinde, bazik ilaçlar da kendi pKa'larından daha yüksek pH değerlerinde noniyonize durumdadır. Bu nedenle, asidik ilaçlar asit pH'deki, bazik ilaçlar da bazik pH'deki bir ürün içinde tırnak yatağına daha kolay penetre olur. Verilen bu bilgiler, onikomikoz tedavisinde kullanılacak bir topikal ürünün geliştirilmesi açısından çok büyük öneme sahiptir.

FORMÜLASYONUN ÖZELLİKLERİ

Topikal yoldan tırnak mantarı tedavisi için kullanılan antimikotikler, **Tablo 4**'te de görüldüğü gibi, değişik ilaç şekilleri hâlinde hazırlanabilirler. Bunlar arasında çözeltiler (organik çözücü içeren tırnak cilası), emülsiyonlar (krem, losyon) ve merhemler en bilinen ilaç şekilleridir. Şu anda ilaç pazarında bulunan ürünler hastalara bu şekillerde sunulmaktadır. Etken maddeyi taşıyan ilaç şekillerinin ilacın etkinliğini artırmaya yönelik içerikte ve özellikte olması gerekir. Bilindiği gibi tırnağın hidrate edilmesi, plağın geçirgenliğini artıran bir etkendir. Bu nedenle su içermeyen/az içeren bir ilaç şekli kullanıldığında plağın geçirgenliği istenen seviyede artmayabilir. Nitekim yapılan bir çalışmada, su içermeyen çözücülerin kullanılması durumunda tırnak plağına penetrasyonun azaldığı bulunmuştur.³¹

Topikal uygulamada farklı taşıyıcı sistemlerin, taşıdıkları etken maddelerin etkinliğini artırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle nanokapsül, nanoemülsiyon, nanovezikül, katı lipid nanopartikül, lipozom, etozom, mikroemülsiyon gibi değişik taşıyıcı sistemlerin tırnak mantarına karşı kullanılan etken madde-

TABLO 4: Etken maddeler ve kullanıldıkları preparat tipleri.

Etken madde	Preparat tipi	Referans
Siklopiroks	Çözelti (tırnak cilası), jel	63
Terbinafin- terbinafin HCl	Termojel, lipozomal film, çözelti, jel, mikroemülsiyon, spray (transferzom), jel (lipozom-etozom)	38, 39
Amorolfın	Çözelti (tırnak cilası), jel, yama (patent)	64
Butenafın	Emülsiyon (krem)	65
Tiokonazol	Nanokapsül, çözelti	32
Klotrimazol	Emülsiyon (krem)	66
Flukonazol	Mikroemülsiyon, Çözelti (tırnak cilası)	67
Ketokonazol	Nanoemüljel	34
Sertakonazol	Nanovezikül, yama	-----
Bifonazol	Emülsiyon (krem, merhem)	68
Oksikonazol	Emülsiyon (losyon)	69
Efinakonazol	Çözelti	70
İtrakonazol	Mikroemülsiyon, çözelti	71
Vorikonazol	Çözelti	50
Mikonazol	Toz, çözelti (tırnak cilası), Emülsiyon (krem)	72
Naftifin HCl	Çözelti (tırnak cilası)	73
Tavaborol	Çözelti	74
Lulikonazol	Çözelti, krem	75

lerin tırnak plağına penetrasyonunu artırıp artırmadığı değişik çalışmalarda incelenmiştir.

Flores ve ark. yaptıkları çalışmada, tiokonazolün kitozan ile nanokapsülünü ve nano-yapılı film oluşturan cila formülasyonunu hazırlamışlardır. Hazırlanan bu formülasyonlar ticari ürün ile karşılaştırılmıştır. Nanokapsül formülasyonları tiokonazolün uzatılmış salımını sağlamış; film oluşturan formülasyonun ise ticari ürüne göre tırnağa daha iyi bir penetrasyon sağladığı belirtilmiştir.³²

Yapılan başka bir çalışmada da ketokonazol yüklü nanoemülsiyon hazırlanmış ve bu formülasyon in vitro salım, penetrasyon ve antifungal aktivite açısından ticari ürünle karşılaştırılmıştır. Nanoemülsiyon formülasyonunun her açıdan daha iyi etkinlik gösterdiği belirtilmiştir.³³

Diğer bir çalışmada ise ketokonazolün mikroemülsiyonu hazırlanmış, salım özelliği ve antifungal aktivite açısından değerlendirilmiştir. Hazırlanan formülasyon ticari krem formülasyonu ile karşılaştırıldığında antifungal aktivitenin daha iyi olduğu saptanmıştır.³⁴ Ketokonazolün kullanıldığı başka bir çalışmada da etken maddenin değişik jel formülasyonları (oleojel, bijel) hazırlanıp, ticari krem formülasyonu ile etken madde salımı açısından kı-

yaslanmıştır. Hazırlanan formülasyonların ticari preparata göre daha iyi bir salım profili sergilediği gösterilmiştir. Ketokonazol gibi lipofilik etken maddeler için bijel ve oleojel formülasyonlarının ilaç taşıyıcı sistem olarak başarılı şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir.³⁵ Bseiso ve ark.nın yaptığı çalışmada, bir penetrasyon artırıcı ile birlikte, sertakonazolün nanovezikülü hazırlanmış ve krem şeklindeki ticari ürün ile mikrobiyolojik etki yönünden karşılaştırılmış; hazırlanan nanovezikülün daha etkili olduğu bulunmuştur.³⁶ Taşıyıcı sistem olarak lipozomun hazırlandığı bir çalışmada, lipozom içeren ve sadece penetrasyon artırıcı içeren 2 değişik tırnak cilası hazırlanmış, her iki formülasyon tırnak plağından geçen terbinafin HCl miktarı açısından kıyaslanmış ve lipozomlu tırnak cilası ile tırnağa penetrasyonun çok daha yüksek olduğu saptanmıştır.³⁷ Yapılan başka bir çalışmada, aynı etken maddeyi içeren lipozom ve etozom içeren jel formülasyonları hazırlanmış; jelleştirici olarak poloksamerin kullanıldığı formülasyonun tırnak plağına daha iyi penetre olduğu belirtilmiştir.³⁸ Aynı araştırmacıların dâhil olduğu başka bir çalışmada, yine aynı etken maddenin çeşitli lipozom ve etozomları hazırlanarak farklı polimerlerin kullanıldığı film formülasyonları hazırlanmıştır. Etken madde yüklü lipozom ve pullulan ile hazırlanan film

formülasyonunun en yüksek in vitro salım, penetrasyon ve antifungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir.³⁹ Katı lipid nano partiküllerin hazırlandığı bir çalışmada da vorikonazol etken madde olarak kullanılmış ve penetrasyon artırıcı olarak ürenin etkisi incelenmiştir. Hazırlanan katı lipid formülasyonların ilaç salımını geciktirdiği, ancak ürenin etken madde penetrasyonu üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı saptanmıştır.⁴⁰

TIRNAK PLAĞININ ÖZELLİKLERİ

Tırnağın, birbirine sıkı bağlanmış keratinize hücrelerden oluşmuş oldukça kalın bir doku olması nedeni ile etken maddelerin bu dokuya penetrasyonu oldukça zordur.⁴¹ Bunun yanı sıra tırnağın hastalık durumu da etken madde moleküllerinin penetrasyonunu etkilemektedir. Artan plak kalınlığının ve/veya tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasının (onikoliz), etken madde moleküllerinin tırnak yatağına ulaşmasında engel oluşturduğu bildirilmektedir.⁴² Bununla birlikte onikoliz, tırnak plağının proksimal kenarında oluşmuş ise ilaç formülasyonu ayrılan bölge içine uygulanabilir ki bu durum tedaviyi olumlu yönde etkiler.

TOPIKAL UYGULANAN ANTİMİKOTİK İLACIN TIRNAK PLAĞINA PENETRASYONUNU ARTIRMA YÖNTEMLERİ

Onikomikozda uygulanan topikal tedavinin etkinliğini artırmak, uygulanan etken maddenin tırnak plağına penetrasyonunu artırmakla mümkün olabilir. Bunun bir yolu, tırnağa ve çevre dokulara daha iyi penetre olabilecek özelliklere sahip ilaç molekülü geliştirmek/sentezlemektir.⁴³ Buna en iyi örneklerden biri efinakonazoldür. Topikal olarak kullanılan antimikotik etken maddelerin hemen hemen hepsi tırnak keratinine ilgi gösterir. Ancak etken madde moleküllerinin tırnağı oluşturan keratine ilgisinin yüksek olması ve uzun süre bağlı kalması, moleküllerin özellikle tırnak yatağındaki hastalık bölgesine penetrasyonunu geciktirerek tedavinin uzamasına neden olur. Esasen istenen, moleküllerin keratin dokusuna ilgi duyması nedeni ile en kısa sürede tırnağa penetre olması, plak dokusunda birikmesi ve buradan da tırnak yatağına geçmesidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, yeni bir molekül olan efinakonazolün, ilgisi

nedeni ile keratine bağlandıktan sonra buradan ayrılıp alt dokulara difüzyonunun, siklopiroks ve amorfine göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir.⁴⁴ Bu durum, efinakonazolün tedavi etkinliğinin diğer moleküllerden daha iyi olmasına neden olmaktadır.

Tırnak mantarı tedavisinde uygun özellikte olan yeni moleküllerin sentezlenmesinin yanı sıra var olan etken maddenin etkinliğini artırmanın fiziksel ve kimyasal yolları bulunmaktadır.⁹ Bu yollar/yöntemler, temel olarak 5 grupta incelenmektedir:

- Tırnak plağının aşındırılması,
- Tırnak plağının mikroporasyonu,
- İyontoforez,
- Hidrasyon,
- Tırnak plağının kimyasal olarak yumuşatılması.

TIRNAK PLAĞININ AŞINDIRILMASI

Tırnak plağına ilacın penetrasyonundaki en önemli engelin Şekil 2’de de görüldüğü gibi dorsal tabaka olduğu; tırnağın dorsal tabakasının fiziksel olarak aşındırılıp inceltilmesinin ilaç moleküllerinin penetrasyonunu artırıp, difüzyon mesafesini azaltarak tırnağa ilaç taşınmasını artıracığı bildirilmiştir.⁴⁵ Bu yöntemin aynı zamanda tırnaktaki mevcut toplam mantar sayısını azaltabileceği de belirtilmiştir.⁴⁵ Diyabetik hastalardaki onikomikoz tedavisinde topikal formülasyonun uygulanmasından önce tırnak yüzeyinin törpülenerek kalınlığının 1-2 mm azaltıldığı çalışmalar mevcuttur.⁴⁶ Tırnak plağının formülasyon uygulanmadan önce törpülenmesi nedeni ile etken maddelerin (5-fluorourasil, flurbiprofen) in vitro tırnak geçirgenliğinin neredeyse 2 katına çıktığı bulunmuştur.⁵

TIRNAK PLAĞININ MİKROPORASYONU

Tırnak plağında fiziksel yoldan µm boyutunda delik oluşturmak, tırnak geçirgenliğini artıran bir yöntem olarak denenmiştir. Bu amaçla tırnak yatağına zarar vermeden sadece tırnak plağında belirli bir çapta delik açılmasına olanak sağlayan el tipi bir cihaz (PathFormer) (Path Scientific, Carlisle, USA) kullanılmıştır.⁴⁷ FDA tarafından onaylı olan bu cihazın herhangi bir acı/ağrı oluşturmaması nedeni ile gönüllü bireyler tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir.⁴⁸ Bu alet kullanılarak yapılan bir çalışmada,

terbinafin krem, mikropor oluşturulmuş tırnak plağına uygulanmış ve etken maddenin penetrasyonunun arttığı gösterilmiştir.⁴⁹ Tırnak altında oluşan hematoma boşaltmak için geliştirilmiş bu cihazın, etken maddelerin tırnak plağına penetrasyonunu artırmak amacıyla kullanılmasındaki en önemli sıkıntının, tırnakta çok sayıda delik açılması zorunluluğu olduğu bildirilmiştir. Benzer bir çalışma da Diaz ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ticari tırnak cilası kullanılarak siklopiroksun tırnağa penetrasyonu ve tırnaktan geçişi, delik oluşturulmuş ve oluşturulmamış kadavra tırnağında incelenmiştir. Sonuçta delik oluşturulan tırnaktan etken maddenin emiliminin üç dört kat fazla olduğu gösterilmiştir.⁵⁰

İYONTOFOREZ

İyontoforez tekniği, ilaçların deriden geçişini artırmak için elektrik akımının kullanıldığı bir tekniktir.⁵¹ Yapılan çalışmalar, iyontoforezin tırnak plağına penetrasyonunu artırmanın bir yöntem olarak kullanılabilmesinin, seçilen etken maddenin iyonik özelliğine ve molekül boyutuna bağlı olduğunu göstermiştir.⁵¹ Elektrik akımının, iyonik molekülün tırnak tabakasındaki difüzyonunu pasif transporta göre artırdığı kanıtlanmıştır. Özel tasarlanmış difüzyon hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalarda uygulanan akımın gücü ve pH ayarlanarak, salisilik asit ve griseofulvinin tırnağa penetrasyonu ve difüzyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Benzer şekilde, iyontoforezle mannitol ve ürenin in vitro olarak insan tırnağından geçişinin, pasif transporta göre arttığı tespit edilmiştir.³⁷ Manda ve ark., yaptıkları çalışmada, in vitro olarak terbinafin hidroklorürün proksimal tırnak kıvrımından tırnak matriksine geçişini iyontoforez ile incelemiş ve penetrasyonun artışına bağlı olarak tırnak matriksindeki etken madde miktarının MIC değerinden çok daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.⁵² Tırnağa ilaç taşınmasında potansiyel bir yol olduğu düşünülen hiponikyumun kullanıldığı bir çalışmada model madde olarak sodyum flöresinin 24 saat sonunda iyontoforez uygulanan tırnaktaki miktarının pasif uygulamaya göre 54 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁵³

HİDRASYON

Hidrasyon tırnağın elastikiyetini, geçirgenliğini artırarak tırnağa penetrasyonu ve tırnak içinde etken

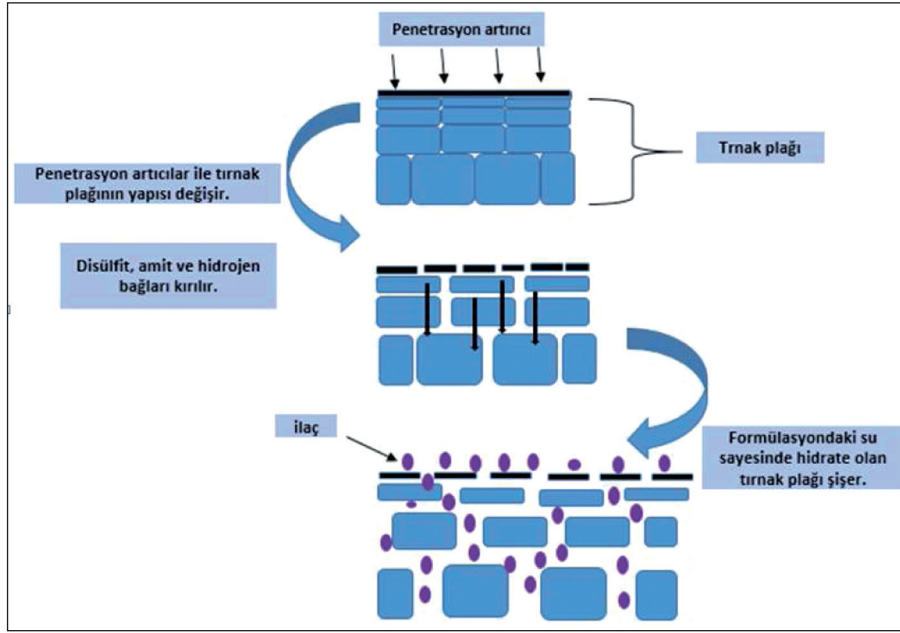
madde difüzyonunu olumlu yönde etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, bağıl nemin %80'den fazla olmasının ilaç penetrasyonunda önemli bir artışa neden olduğu; ortamda bağıl nemin %15'ten %100'e çıkarılması ile ketokonazolün tırnak dokusundaki penetrasyonunun yaklaşık 3 kat arttığı belirlenmiştir.⁵⁴

TIRNAK PLAĞININ KİMYASAL OLARAK YUMUŞATILMASI

Etken maddelerin tırnak plağına penetrasyonunu artırmanın diğer bir yolu da kimyasal olarak tırnak plağını yumuşatmaktır. Bazı kimyasal maddeler kullanılarak (kimyasal penetrasyon artırıcılar) ilaç molekülünün tırnağa penetrasyonu ve alt dokulara difüzyonunu artırmak mümkündür. Penetrasyon artırıcının etken madde ile birlikte formüle edilmesi tedavi için büyük bir kolaylık sağlamaktadır. Tırnak plağındaki keratinin bütünlüğünü koruyan disülfid, amid, hidrojen bağları Şekil 5'te de görüldüğü gibi, kimyasal penetrasyon artırıcılar için potansiyel hedeflerdir. Tırnak plağını yumuşatmak için topikal olarak tiyoller/merkaptanlar, sülfidler, hidrojen peroksit, üre, keratolitik enzimler, keratolitik maddeler, 2-n-nonil-1,3-dioksolan (SEPA) maddelerinin kullanıldığı belirtilmiştir.

Tırnak plağına penetrasyonu artırıcı olarak kullanılan tiyoller (N-asetilsistein, merkaptoetanol, N-(2-merkaptopropiyonil)-glisin (MPG), piriton, tiyoglikolik asit ve sülfidler, tırnağın keratin matriksindeki disülfid bağımlı kırarak keratinin ilaç moleküllerine karşı gösterdiği direnci azalttığı ve tırnaktan ilaç emilimini artırdığı belirtilmiştir.⁵ Amorolfın HCl'ün kullanıldığı bir çalışmada, çeşitli penetrasyon artırıcılar kullanılarak tırnak cilaları formüle edilmiş ve sığır toynağından kesilerek hazırlanan membrandan etken maddenin geçişi incelenmiştir. Denenen penetrasyon artırıcıları içinde en etkili olanın tiyoglikolik asit olduğu belirtilmiştir.⁵⁵ Yine, tırnak plağını yumuşatmak amacıyla keratindeki disülfid bağlarını kıran hidrojen peroksit gibi oksitleyici bir maddenin tek başına ya da üre ile birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir.

Keratolitik bir enzim olan keratinazın da tırnağın bariyer özelliklerini değiştirdiği ve tırnağa penetrasyonu artırdığı bildirilmiştir.⁵⁶ Benzer şekilde etkili olan papain, üre ve salisilik asidin tırnak plağının keratin yapısını bozarak bariyer özelliklerini zayıflat-



ŞEKİL 5: Penetrasyon artırıcıların etki mekanizması.
58 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

tığı ve daha fazla miktarda ilacın geçişine izin verdiği gösterilmiştir.⁵⁷ Üre ve salisilik asit gibi keratolitik ajanlar, hidrojen bağlarını destabilize ederek tırnak keratinindeki disülfid bağlarını kırarlar. Bu maddelerin plağı yumuşatarak hidrate olabirliğini kolaylaştırıp ilaç penetrasyonunu artırdığı gösterilmiştir.⁸ Üre, bu etkisi nedeni ile onikomikoz tedavisinde uygulanan tırnak cilalarında kullanılmaktadır. Üre aynı zamanda diğer kimyasal penetrasyon artırıcılarla birlikte kullanıldığında, tırnaktan ilaç emiliminde sinerjik bir etkiye de sahiptir. Sun ve ark. hem N-asetilsistein hem de üre varlığında tırnak plağındaki itrakonazol konsantrasyonunun, kontrol grubuna göre 94 kat fazla, sadece üre varlığında 20 kat fazla, sadece N-asetilsistein varlığında ise 49 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁹ Sodyum sitrat, potasyum fosfat, sodyum fosfat ve amonyum karbonat gibi inorganik tuzların da tırnaktan emilimi artırdığı belirtilmektedir. Nair ve ark. yaptıkları çalışmada, sodyum fosfatın, terbinafinin HCl'nin tırnağa penetrasyonunu artırmada en etkili inorganik tuz olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁰

Repka ve ark. tarafından yapılan çalışmada da yüksek derişimdeki asit çözeltisinin tırnaktan emilimi artırdığı bildirilmiştir. Tartarik asit çözeltisinin

(%20) veya fosforik asit jelinin (%10) tırnak plağını mikro gözenekli duruma getirdiği, bu yolla tırnak plağının yüzey alanının artırıldığı, sonuçta tırnağın hidrate edilebilirliğinin arttığı ve etken maddenin tırnağa penetrasyonu için ideal bir tırnak yüzeyi oluştuğu gösterilmiştir. Tırnak yüzeyindeki bu değişim ile etken maddeyi taşıyan sistemin tırnak yüzeyine adzyonunun arttığı, ürünün tırnak yüzeyine yapışmasının kolaylaştığı belirtilmiştir. Bu şekilde ilaç molekülünün tırnak dokusu içindeki difüzyonu altı yedi kat artırılmıştır.⁶⁰

Tırnaktan geçişin incelendiği başka bir çalışmada da geçişi artırıcı olarak polietilen glikol (PEG)ler denenmiştir; farklı molekül ağırlığındaki PEG'leri (%30 w/w) içeren jel formülasyonları kullanılarak, terbinafinin tırnağa penetrasyonu in vitro olarak değerlendirilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı PEG'lerin (200 ve 400) ilaç molekülünün tırnağa penetrasyonunu, plak içindeki difüzyonunu ve tırnak plağındaki birikimini artırdığı; yüksek molekül ağırlıklı PEG'lerin (1.000-3.350) ilaç penetrasyonu üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, düşük molekül ağırlıklı PEG'ler ile ilaç penetrasyonundaki artışın, tırnak plağının şişmesine yol açmaları nedeni ile gerçekleştiği ve düşük molekül ağırlıklı

PEG'lerin gerçekten de umut verici bir penetrasyon artırıcı olduğu belirtilmiştir.⁶¹

SONUÇ

Onikomikoz, görülme sıklığı dünya çapında artış gösteren bir tırnak hastalığıdır. Tedavi için ilk aşamada yan etki riski ve ilaç-ilaç etkileşimi gibi sebeplerden dolayı sistemik tedaviden ziyade topikal tedavi düşünülmektedir. Hâlihazırdaki topikal tedavilerin etkinliğinin düşük olması ve uzun tedavi süresi gerektirmesinden dolayı yeni antifungal ajanlar, kombine tedaviler ve tedavi etkinliğini artırmak için yeni yaklaşımlar, yeni teknikler araştırılmaktadır. Tüm bu çalışmalara rağmen topikal olarak kullanılan formülasyonların tırnak plağına penetre olma oranı tedavi için pek yeterli değildir. Tırnak plağı geçirgenliğini artıracak formülasyonların geliştirilmesi ve/veya tırnak plağı ile etkileşimi tedaviyi olumlu yönde etkileyecek yeni etken maddelerin sentezlenmesi onikomikozun güvenli ve etkin bir şekilde tedavi edilebilmesini sağlayacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Esra Kodan, Figen Tırnaksız; **Tasarım:** Esra Kodan, Figen Tırnaksız; **Denetleme/Danışmanlık:** Figen Tırnaksız, Ülker Gül; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Esra Kodan, Figen Tırnaksız; **Analiz ve/veya Yorum:** Esra Kodan, Ülker Gül, Figen Tırnaksız; **Kaynak Taraması:** Esra Kodan, Figen Tırnaksız; **Makalenin Yazımı:** Esra Kodan, Ülker Gül, Figen Tırnaksız; **Eleştirel İnceleme:** Ülker Gül, Figen Tırnaksız.

KAYNAKLAR

1. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2003;149(65):1-4. [Crossref] [PubMed]
2. Matricciani L, Talbot K, Jones S. Safety and efficacy of tinea pedis and onychomycosis treatment in people with diabetes: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2011;4(4):26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Zaias N. Onychomycosis. *The Nail in Health and Disease.* 2nd ed. New York: Spectrum Publications Inc; 1980. p.1-5. [Crossref]
4. Achten G, Parent D. The normal and pathologic nail. *Int J Dermatol.* 1983;22(10):556-65. [Crossref] [PubMed]
5. Kobayashi Y, Miyamoto M, Sugibayashi K, Morimoto Y. Drug permeation through the three layers of the human nail plate. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51(3):271-8. [Crossref] [PubMed]
6. Lynch MH, O'Guin WM, Hardy C, Mak L, Sun TT. Acidic and basic hair/nail ("hard") keratins: their colocalization in upper cortical and cuticle cells of the human hair follicle and their relationship to "soft" keratins. *J Cell Biol.* 1986;103(6):2593-606. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Forslind B. Biophysical studies of the normal nail. *Acta Derm Venereol.* 1970;50(3):161-8. [PubMed]
8. Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(11):1267-82. [Crossref] [PubMed]
9. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Wetteel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada--a multicenter survey of 2001 patients. *Int J Dermatol.* 1997;36(10):783-7. [Crossref] [PubMed]
10. Lubeck DP. Measuring health-related quality of life in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(5):64-8. [Crossref] [PubMed]
11. Niewerth M, Korting HC. Management of onychomycoses. *Drugs.* 1999;58(2):283-96. [Crossref] [PubMed]
12. Baran R, Tosti A. Chemical avulsion with urea nail lacquer. *J Dermatolog Treat.* 2002;13(4):161-4. [Crossref] [PubMed]
13. Repka MA, Mididoddi PK, Stodghill SP. Influence of human nail etching for the assessment of topical onychomycosis therapies. *Int J Pharm.* 2004;282(1-2):95-106. [Crossref] [PubMed]
14. Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(8):1131-42. [Crossref] [PubMed]
15. Helou J, Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R. Evaluation of Nd:YAG laser device efficacy on onychomycosis: a case series of 30 patients. *Mycoses.* 2016;59(1):7-11. [Crossref] [PubMed]
16. Bonherth K, Dorizas A, Sadick NS. Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(3):179-83. [Crossref] [PubMed]
17. Aspiroz C, Fortuño Cebamanos B, Rezusta A, Paz-Cristóbal P, Domínguez-Luzón F, Gené Díaz J, et al. Photodynamic therapy for onychomycosis. Case report and review of the literature. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(4):191-3. [Crossref] [PubMed]
18. Gurzadyan GG, Görner H, Schulte-Frohlinde D. Ultraviolet (193, 216 and 254 nm) photoinactivation of Escherichia coli strains with different repair deficiencies. *Radiat Res.* 1995;141(3):244-51. [Crossref] [PubMed]
19. Dai T, Tegos GP, Rolz-Cruz G, Cumbie WE, Hamblin MR. Ultraviolet C inactivation of dermatophytes: implications for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1239-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]

20. Boker A, Rolz-Cruz G, Cumbie B, Kimball AB. A single-center, prospective, open-label, pilot study of the safety, local tolerability, and efficacy of ultraviolet-C (UVC) phototherapy for the treatment of great toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2 Suppl 2):AB82. [Crossref]
21. Cronin LJ, Mildren RP, Moffitt M, Lauto A, Morton CO, Stack CM, et al. An investigation into the inhibitory effect of ultraviolet radiation on *Trichophyton rubrum*. *Lasers Med Sci*. 2014;29(1):157-63. [Crossref] [PubMed]
22. Lecha M, Effendy I, de Chauvin MF, Di Chiacchio N, Baran R; Taskforce on Onychomycosis Education. Treatment options--development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(Suppl 1):25-33. [Crossref] [PubMed]
23. Iorizzo M, Piraccini BM, Rech G, Tosti A. Treatment of onychomycosis with oral antifungal agents. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005;2(3):435-40. [Crossref] [PubMed]
24. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):853-67. [Crossref] [PubMed]
25. Marty JP. Amorolfine nail lacquer: a novel formulation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1995;4:17-21. [Crossref]
26. Mertin D, Lippold BC. In-vitro permeability of the human nail and of a keratin membrane from bovine hooves: prediction of the penetration rate of antimicrobials through the nail plate and their efficacy. *J Pharm Pharmacol*. 1997;49(9): 866-72. [Crossref] [PubMed]
27. Walters KA, Flynn GL, Marvel JR. Physicochemical characterization of the human nail: permeation pattern for water and the homologous alcohols and differences with respect to the stratum corneum. *J Pharm Pharmacol*. 1983;35(1):28-33. [Crossref] [PubMed]
28. Marshall RC. Characterisation of the proteins of human hair and nail by electrophoresis. *J Invest Dermatol*. 1983;80(6):519-24. [Crossref] [PubMed]
29. Mertin D, Lippold BC. In vitro permeability of the human nail and of a keratin membrane from bovine hooves: influence of the partition coefficient octanol/water and the water solubility of drugs on their permeability and maximum flux. *J Pharm Pharmacol*. 1997;49(1): 30-4. [Crossref] [PubMed]
30. Kobayashi Y, Komatsu T, Sumi M, Numajiri S, Miyamoto M, Kobayashi D, et al. In vitro permeation of several drugs through the human nail plate: relationship between physicochemical properties and nail permeability of drugs. *Eur J Pharm Sci*. 2004;21(4):471-7. [Crossref] [PubMed]
31. Walters KA, Flynn GL, Marvel JR. Physicochemical characterization of the human nail: solvent effects on the permeation of homologous alcohols. *J Pharm Pharmacol*. 1985;37(11):771-5. [Crossref] [PubMed]
32. Flores FC, Chiu WS, Beck RCR, da Silva CB, Delgado-Charro MB. Enhancement of tioconazole unguinal delivery: combining nanocapsule formulation and nail poration approaches. *Int J Pharm*. 2018;15;535(1-2):237-44. [Crossref] [PubMed]
33. Mahtab A, Anwar M, Mallick N, Naz Z, Jain GK, Ahmad FJ, et al. Transungual delivery of ketoconazole nanoemulgel for the effective management of onychomycosis. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2016;17(6):1477-90. [Crossref] [PubMed]
34. Amra K, Momin M. Formulation evaluation of ketoconazole microemulsion-loaded hydrogel with nigella oil as a penetration enhancer. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1742-50. [Crossref] [PubMed]
35. Wróblewska M, Szekalska M, Hafner A, Winnicka K. Oleogels and bigels as topical drug carriers for ketoconazole- development and in vitro characterization. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. 2018;75(3):777-86.
36. Bseiso EA, Nasr M, Sammour OA, Abd El Gawad NA. Novel nail penetration enhancer containing vesicles "nPEVs" for treatment of onychomycosis. *Drug Deliv*. 2016;23(8):2813-9. [Crossref] [PubMed]
37. Shah VH, Jobanputra A. Enhanced unguinal permeation of terbinafine HCl delivered through liposome-loaded nail lacquer formulation optimized by QbD approach. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(1):213-24. [Crossref] [PubMed]
38. Tanrıverdi ST, Özer Ö. Novel topical formulations of Terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. *Eur J Pharm Sci*. 2013;48(4-5): 628-36. [Crossref] [PubMed]
39. Tanrıverdi ST, Polat SH, Metin DY, Kandiloğlu G, Özer Ö. Terbinafine hydrochloride loaded liposome film formulation for treatment of onychomycosis: in vitro and in vivo evaluation. *J Liposome Res*. 2016;26(2):163-73. [Crossref] [PubMed]
40. Rocha KAD, Krawczyk-Santos AP, Andrade LM, Souza LC, Marreto RN, Gratieri T, et al. Voriconazole-loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for drug delivery in deeper regions of the nail plate. *Int J Pharm*. 2017;5;531(1): 292-98. [Crossref] [PubMed]
41. Hao J, Li SK. Transungual iontophoretic transport of polar neutral and positively charged model permeants: effects of electrophoresis and electroosmosis. *J Pharm Sci*. 2008;97(2): 893-905. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. De Berker D, Mawhinney B, Sviland L. Quantification of regional matrix nail production. *Br J Dermatol*. 1996;134(6):1083-6. [Crossref] [PubMed]
43. Kumar S, Kimball AB. New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(6):727-34. [Crossref] [PubMed]
44. Murthy SN, Wiskirchen DE, Bowers CP. Iontophoretic drug delivery across human nail. *J Pharm Sci*. 2007;96(2):305-11. [Crossref] [PubMed]
45. Di Chiacchio N, Kadunc BV, de Almeida AR, Madeira CL. Nail abrasion. *J Cosmet Dermatol*. 2003;2(3-4):150-2. [Crossref] [PubMed]
46. Sumikawa M, Egawa T, Honda I, Yamamoto Y, Sumikawa Y, Kubota M, et al. Effects of foot care intervention including nail drilling combined with topical antifungal application in diabetic patients with onychomycosis. *J Dermatol*. 2007;34(7):456-64. [Crossref] [PubMed]
47. Salter SA, Ciocon DH, Gowrishankar TR, Kimball AB. Controlled nail trephination for subungual hematoma. *Am J Emerg Med*. 2006;24(7):875-7. [Crossref] [PubMed]
48. Ciocon D, Gowrishankar TR, Herndon T, Kimball AB. How low should you go: novel device for nail trephination. *Dermatol Surg*. 2006;32(6):828-33. [Crossref] [PubMed]
49. Boker A, Ciocon D, Kimball A. A randomized, double-blind placebo-controlled, pilot study of 1% terbinafine cream applied twice daily and delivered via nail plate microporation for the treatment of subungual toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2 Suppl 2): AB114. [Crossref]
50. Díaz CD, Iglesias MEL, de Bengoa Vallejo RB, Diaz MC. Transungual delivery of ciclopirox is increased 3-4 fold by mechanical fenestration of human nail plate in an in vitro model. *Pharmaceutics*. 2019;11(1):29. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Delgado-Charro MB. Iontophoretic drug delivery across the nail. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(1):91-103. [Crossref] [PubMed]
52. Manda P, Sammeta SM, Repka MA, Murthy SN. Iontophoresis across the proximal nail fold to target drugs to the nail matrix. *J Pharm Sci*. 2012;101(7):2392-97. [Crossref] [PubMed]
53. Nair AB, Kim HD, Chakraborty B, Singh J, Zaman M, Gupta A, et al. Ungual and transungual iontophoretic delivery of terbinafine for the treatment of onychomycosis. *J Pharm Sci*. 2009;98(11):4130-40. [Crossref] [PubMed]
54. Kushwaha A, Shivakumar HN, Murthy SN. Iontophoresis for drug delivery into the nail apparatus: exploring hyponychium as the site of delivery. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(10): 1678-82. [Crossref] [PubMed]
55. Gunt HB, Kasting GB. Effect of hydration on the permeation of ketoconazole through human nail plate in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 2007;32(4-5):254-60. [Crossref] [PubMed]

56. Šveikauskaitė I, Alius Pockevičius A, Briedis V. Potential of chemical and physical enhancers for transungual delivery of amorolfine hydrochloride. *Materials*.(Basel). 2019;12(7):1028. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Gradisar H, Friedrich J, Krizaj I, Jerala R. Similarities and specificities of fungal keratinolytic proteases: comparison of keratinases of *paecilomyces marquandii* and *doratomyces microsporus* to some known proteases. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(7):3420-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Chouhan P, Saini TR. Hydration of nail plate: A novel screening model for transungual drug permeation enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012;436,1-2,179-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Sun YS, Liu JC, Wang JCT, De Doncker P. Nail Penetration. Focus on topical delivery of antifungal drugs for onychomycosis treatment. In: Bronaugh RL, Maibach HI, eds. *Percutaneous Absorption Drugs Cosmetics Mechanisms Methodology*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker Inc. 1999. p.759-87.
60. Nair AB, Sammeta SM, Vaka SR, Murthy SN. A study on the effect of inorganic salts in transungual drug delivery of terbinafine. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(4):431-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Nair AB, Chakraborty C, Murthy SN. Effect of polyethylene glycols on the trans-ungual delivery of terbinafine. *Curr Drug Deliv*. 2010;7(5):407-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH, Piguat V, Tosti A, Piraccini BM, et al. A practical guide to curing onychomycosis: how to maximize cure at the patient, organism, treatment, and environmental level. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(1):123-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Täuber A, Müller-Goymann CC. Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte *Trichophyton rubrum* in an infected nail plate model. *Mol Pharm*. 2014;7;11(7):1991-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Kerai LV, Bardés J, Hilton S, Murdan S. Two strategies to enhance unguinal drug permeation from UV-cured films: incomplete polymerisation to increase drug release and incorporation of chemical enhancers. *Eur J Pharm Sci*. 2018;123:217-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, Riveros BS, Bernardo NL, Correr CJ, et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol*. 2013;149(3):341-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Singal A, Pandhi D, Agrawal SK, Das S. Comparative efficacy of topical 1% butenafine and 1% clotrimazole in tinea cruris and tinea corporis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(5-6):331-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Kumar KJR, Muralidharan S, Dhanaraj SA. Anti-fungal activity of microemulsion based fluconazole gel for onychomycosis against *Aspergillus niger*. *Int J Pharm Sci*. 2012;5(1):96-102.
68. Gupta AK, Paquet M. Improved efficacy in onychomycosis therapy. *Clin Dermatol*. 2013;31(5): 555-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Van Hoogdalem EJ, Van den Hoven WE, Terpstra IJ, Van Zijtveld J, Verschoor JSC, Visser JN, et al. Nail penetration of the antifungal agent oxiconazole after repeated topical application in healthy volunteers, and the effect of acetylcysteine. *Eur J Pharm Sci*. 1997;5(3): 119-27. [[Crossref](#)]
70. Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):600-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Pal P, Thakur RS, Ray S, Mazumder B. Design and development of a safer non-invasive transungual drug delivery system for topical treatment of onychomycosis. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(7):1095-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Christensen L, Turner R, Weaver S, Caserta F, Long L, Ghannoum M, et al. Evaluation of the ability of a novel miconazole formulation to penetrate nail by using three in vitro nail models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7): e02554-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
73. Šveikauskaitė I, Briedis V. Effect of film-forming polymers on release of naftifine hydrochloride from nail lacquers. *Int J Polym Sci*. 2017:1-7. [[Crossref](#)]
74. Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, González Soto RF, Rich P, Weisfeld M, et al. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):62-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Akhtar N, Sharma H, Pathak K. Onychomycosis: potential of nail lacquers in transungual delivery of antifungals. *Scientifica* (Cairo). 2016;2016:1387936. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]