



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÜST YÜZ NÖROTOKSİN UYGULAMALARINDA FARKLI
KALINLIKLARDA İĞNE KULLANIMININ AĞRI, MORLUK VE
FİNANSAL AÇIDAN ETKİLERİ
RANDOMİZE KONTROLLÜ TEK KÖR ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Araş. Gör. Dr. Göknil Gültekin

Ankara, 2023



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÜST YÜZ NÖROTOKSİN UYGULAMALARINDA FARKLI
KALINLIKLARDA İĞNE KULLANIMININ AĞRI, MORLUK VE
FİNANSAL AÇIDAN ETKİLERİ
RANDOMİZE KONTROLLÜ TEK KÖR ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Araş. Gör. Dr. Göknil Gültekin

Tez danışmanı: Doç. Dr. Alper Köycü

Ankara, 2023

TEŞEKKÜR

Dünyaya gelip, bugünkü yaşamıma kadar her daim yanımda olmuş, en başından itibaren eğitim sürecimde; benim sorumluluk duygumun gelişmediği çocuk yıllarımda beni yönlendirmiş, kimliğimi bulma yolculuğumda rehberlik etmiş, her açıdan desteklerini her zaman hissettiğim anneme ve babama sonsuz sevgi, sabır ve tecrübeleri için teşekkür ederim.

İnsanlığa hekim ardından cerrah olarak hizmet etmem ve bilgilerimi paylaşabilmem için girdiğim yolda bugüne kadar üzerimde emeği olan, elimi tutan ve benzer tutkularla yetişmemi sağlayan tüm hocalarıma, tüm öğretmenlerime, teşekkür ederim.

Tecrübesine, bilgisine, cerrahi tekniklerine, insanlara yaklaşımlarına, zekasına, perspektifine sonsuz güvendiğim ve her zaman her konuda mentorum olacağına inandığım, hedeflerimi gerçekleştirmem için önümü açan, beni destekleyen ve bana inanan değerli teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin en başından beri yanımda olan, mesleğim için sahip olduğum heyecan ve tutkuyu fark eden ve bunun üzerine gitmem için beni cesaretlendiren, çömez asistanken araştırma projeleri ve ulusal kongrelerde ilk isim sunum-yayın yapma sorumluluğu veren, cerrahi gelişimimde ve hastalarla olan iletişimimde özgüvenimi kazanmamda emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim, bir derdim olduğunda her zaman kapılarını çalabildiğim, tez danışmanlarım ve abilerim teşekkür ederim.

Beni kulak burun boğaz uzmanı olarak yetiştiren, cerrahi teknik ve özeni öğreten, sabır, tecrübe ve insanlık anlamında her zaman minnettar kalacağım e teşekkür ederim.

Bana hem ablalık ve abilik yapan, aile olduğumuzu hissettiren hem de cerrahi bilgi ve yeteneklerini paylaşan, öğreten, elimden tutan, her birinden ayrı teknik ve yaklaşımlar öğrendiğim, yeri geldiğinde kapılarını çalıp akıl isteyebildiğim, fikirlerimi paylaşabildiğim teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinin getirdiklerini birlikte deneyimlediğimiz, bir nevi ailem olan; gülerek, ağlayarak kızarak, çıldırarak, birlikte çalışarak ve başararak, hayatta en güzel yollarda yüreyeceğimize ve bir şekilde hayatlarımızın gelecekte de birbirine dokunacağına inandığım arkadaşlarım

dostlukları, anlayışları ve destekleri için teşekkür ederim.

Çalışmamızın istatistik kısmı ile alakalı süreci yönetmemi sağlayan, bilgisine, akademik kalitesine ve tecrübesine sonsuz güvendiğim, sevgili arkadaşım
e teşekkür ederim.

Çalışmamızın hassas ölçümleri için kullandığım cihazlara ulaşımımı sağlayan ve cihazları tanımam için bana zaman ayıran üniversitemiz
ve ilgili bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

5 yıl boyunca birlikte çalışma şansına sahip olduğum tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve mesai arkadaşlarıma emekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Göknil Gültekin, Ocak 2023

ÖZET

Fasiyal plastik cerrahide nörotoksin uygulamaları tüm dünyada en çok yapılan cerrahi dışı kozmetik uygulamadır. Yüze botulinum toksin uygulamaları transkutanöz enjeksiyon ile yapılmakta olup işlem için sıklıkla 30 gauge (G) kalınlıkta insülin enjektörleri kullanılmaktadır. Bu enjektör ulaşılabilirlik açısından kolay olduğu ve görece daha uygun fiyatlı olduğundan tercih edilmektedir. Fakat 30 G gibi oldukça ince iğneli enjektörlerle bile hastalar işlem sırasında ağrı duyabilmektedir. Bazen de işlem sırasında ciltteki ince damarlar yaralanabilmekte, kanama ve nadiren hematoma oluşabilmektedir. Aynı zamanda bu enjektörlerin uçlarında bulunan ölü boşluğun her uygulamada bir miktar ürünün boşa harcanmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde yüze kozmetik botulinum toksin enjeksiyonları için oldukça ince, 34 gauge iğneler üretilmektedir. Bu iğnelerle hastaların işlem sırasında daha az ağrı duyabileceğinden ve ekimoz gibi enjektör iğnesinin travmasına bağlı istenmeyen durumların azaltılabileceğinden bahsedilmektedir.

Botulinum toksin uygulanmasında karşılaşılan bir diğer istenmeyen durum da enjektörlerin uç kısmında bulunan ölü boşluk nedeniyle her uygulamada bir miktar ürünün çöpe gitmesidir. Günümüzde bu durumu ortadan kaldırmak için uç kısmında ölü boşluk içermeyen enjektörler (low dead space injector= LDSI) üretilmiştir.

Çalışmamızda kozmetik amaçlı üst yüz nörotoksin uygulamalarında 34 gauge iğne ve LDSI birlikte kullanımının, 30 gauge kendinden konnektörlü insülin enjektörüyle kullanımına göre hastaların hissettiği ağrı, oluşan ekimoz ve ölü boşluk hacminden dolayı oluşan kayıp ürün açısından farklılık gösterip göstermediğini araştırdık.

Hastalar randomize ederek hastaların yarısının sağ yüzü, yarısının sol yüzü çalışma tarafı olarak belirlendi ve 34 gauge iğne + LDSI ile botulinum toksin uygulaması yapıldı. Kontralateral yüz yarımı ise kontrol grubu olarak belirlenip 30 gauge kendinden konnektörlü insülin enjektörü ile işlem yapıldı. Hastalar hangi yüz yarımının çalışma tarafı hangi yüz yarımının kontrol tarafı olacağı konusunda kör bırakıldı.

İşlem sonucunda ağrı açısından hastaların sağ ve sol yüzlerini frontal, glabellar ve periorbital olmak üzere üç bölge üzerinden Visual Analog Skala (VAS) kullanarak skorlamaları istendi. Ekimoz için her hasta işlem sonrası ilk gün kontrolde muayene edilerek 0: ekimoz yok, 1: çapı <5 mm ekimoz, 2: çapı >5 mm ekimoz ya da hematom olarak skorlandı. Ölü boşlukta bırakılan ürün miktarının belirlenmesi için her hastaya açılan enjektörler kontralateral tarafta aynı bölge için kullanılan enjektörlerle kıyaslandı. Ölçüm mikrohassas teraziler kullanıldı. İçinde; enjekte edilebilecek tüm ürünün enjekte edildiği düşünülen, kullanılmış enjektörlerin ağırlığından darasının çıkarılmasıyla ölü boşlukta kalan ürün gram açısından değerlendirildi.

İşlem yapılan her üç bölgede, hastaların çalışma tarafında (34 gauge +LDSI) kontrol tarafına (30 gauge kendinden konnektörlü insülin enjektörü) göre anlamlı derecede daha az ağrı olduğu görüldü ($p<0.05$). Ekimoz açısından çalışma tarafında frontal ve periorbital bölgelerde anlamlı derecede daha az ekimotik olay yaşanırken ($p<0.05$) glabellar bölgede çalışma ve kontrol taraflarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Boşa harcanan ürün miktarı açısından çalışma tarafında, her üç bölge için de, kontrol tarafına göre anlamlı derecede daha az ürün kaybı yaşandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak üst yüz botulinum toksin uygulamasında 34 gauge iğne ve LDSI kullanımı, geleneksel 30 gauge kendinden konnektörlü insülin enjektörü ile yapılan uygulamaya göre hastalar açısından daha konforlu olup, ekimotik olaylar açısından daha güvenilir ve finansal açıdan daha verimli uygulama yapmaya fırsat verebilir.

Anahtar kelimeler: botulinum toksin, 34 gauge iğne, ağrı, ekimoz, ölü boşluk hacmi, finansal etki

ABSTRACT

Botulinum toxin applications in facial plastic surgery are the most common non-surgical cosmetic applications globally. Facial botulinum toxin applications are performed by transcutaneous injection. 30 gauge (G) insulin syringes are one of the most common syringe type while applying facial toxin globally because of their affordable price and easy access. However, even with very fine needles such as 30 G needles, patients may feel pain during the procedure. Very thin vessels under the skin may be injured during the procedure and may cause bleeding as well. At the same time, it is thought that the dead space at the tip of syringes causes a level of product wastage in each application.

34 gauge needles, which are 14% thinner than 33 G needles, are recently produced for cosmetic botulinum toxin injections to the face. It is mentioned that with these needles, patients may feel less pain during the procedure and undesirable conditions such as ecchymosis due to the trauma of the needle can be reduced.

Another undesirable situation encountered during the application of botulinum toxin is that a level of product wastage in each application due to the dead space at the tip of the syringe. Syringes with low dead space (low dead space injector = LDSI) have been produced to eliminate this situation.

In our study, we investigated whether the use of 34 gauge needle and LDSI together in cosmetic upper face neurotoxin applications differs from the use of a 30 gauge self-connecting insulin syringe in terms of pain felt by patients, ecchymosis and lost product due to dead space volume.

Patients were randomized with a computer based system. Patients' faces were split into right and left halves for the application of botulinum toxin. The right face of half of the patients and the left face of the remaining half were determined as the study side, and the contralateral half face was determined as the control side. Botulinum toxin was applied with a 34 gauge needle + LDSI to the study side and with 30-gauge self-connecting insulin syringe to the control side. Patients were blinded to which face halves would be the study side and which facial half would be the control side.

At the end of the procedure, the patients were asked to score the right and left faces in terms of pain over the three regions: frontal, glabellar and periorbital, using the Visual Analog Scale (VAS). For ecchymosis, each patient was examined on the first day after the procedure and scored as 0: no ecchymosis, 1: ecchymosis <5 mm in diameter, 2: ecchymosis or hematoma >5 mm in diameter. In order to determine the amount of product left in the dead space, the injectors opened for each patient were compared with the injectors used for the same area on the contralateral control side. For measurements as micrograms, high precision closed caged scales were used. The product remaining in the dead space was evaluated in grams by subtracting the tare from the weight of the used syringes, which were thought to have injected all the product that could be injected.

In all three treated sites, there was significantly less pain on the study side (34 gauge +LDSI) than on the control side (30 gauge self-connecting insulin injector) ($p < 0.05$). In terms of ecchymosis, there were significantly fewer ecchymotic events in the frontal and periorbital regions on the study side ($p < 0.05$), but no significant difference was found in the glabellar region ($p > 0.05$). In terms of waste product, there was significantly less product loss on the study side than the control side in all three regions ($p < 0.05$).

As a result, the use of a 34-gauge needle and LDSI in upper-face botulinum toxin application is may be more comfortable for patients, may provide a more reliable application in terms of ecchymotic events and may assure more efficient application financially than the application with a traditional 30-gauge self-connecting insulin injector.

Keywords: botulinum toxin, 34 gauge needle, pain, ecchymosis, dead space volume, financial impact

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Botulinum Toksin Yapısı ve Etki Mekanizması.....	3
2.1.1. Botulinum Toksin Farmakolojik Özellikleri ve Preparatları	5
2.1.2. Kullanım Alanları	6
2.1.3. Yan Etkileri ve Kontraendikasyonları	7
2.2. Botulinum Toksin Uygulanmasında Kullanılan Enstrümanlar	7
2.2.1. 30 Gauge x 8 milimetre (mm) kendinden iğneli, 0.5 ml enjektör.....	7
2.2.2. Ölü boşluk hacmi azaltılmış enjektör ve 34 gauge iğneler	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Çalışma Tasarımı.....	11
3.2. Dışlama Kriterleri.....	13
3.3. Uygulama Tekniği.....	13
3.4. Değerlendirme Ölçekleri	17
3.5. İstatiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR	21
4.1. Demografik Bulgular	21
4.2. Ölçümler	21
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR.....	35

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Demografik bilgiler, cinsiyet ve yaş	21
Tablo 4.2. Vizüel analog skala (VAS) puanları.....	22
Tablo 4.3. Ekimoz puanlaması	23
Tablo 4.4. Ölü boşlukta kalan ürün	24
Tablo 4.5. Çalışma (i) ve Kontrol (c) taraflarına ait VAS değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 4.6. Çalışma (i) ve Kontrol (c) taraflarına ait ekimoz puanlarının karşılaştırılması .	26
Tablo 4.7. Çalışma (i) ve Kontrol (c) taraflarına ait ölü boşlukta kalan ürün miktarının karşılaştırılması.....	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Botulinum toksin yapısal görünümü	3
Şekil 2.2. Botulinum toksin etki mekanizması.....	4
Şekil 3.1. VAS, vizüel analog skala	17

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 1.1. Farklı ölü boşluk hacimlerine sahip enjektörler	2
Resim 2.1. Bir flakon, 100 Ünite (U) şeklinde şişelenmiş toz halinde botulinum toksin kutusu	5
Resim 2.2. Botulinum toksin sulandırılması.	6
Resim 2.3. BD Ultrafine 8mm x 30 Gauge 0.5 ml ® enjektör	8
Resim 2.4. The Invisible needle ®, TSK Laboratory- Japan	9
Resim 2.5. Injekt®-F Luer Solo ®, B. Braun,1 ml	10
Resim 3.1. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı.....	12
Resim 3.2. Tıpası tamamen çıkarılmış toksin şişesi.....	14
Resim 3.3. Hastalara kullanılan enjektörler.....	15
Resim 3.4. Enjeksiyon yapılan bölgeler.	16
Resim 3.5. Hastalara ait kullanılmış enjektörlerin saklanma şekline ait örnek.....	18
Resim 3.6. Mikrohassas terazi ile ölçümler.....	19

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BoNT	Botulinum Nörotoksin
°C	Celsius santigrad derece
G	gauge
HCV	Hepatit C virüs
HIV	human immunodeficiency virus, İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
kDa	kilodalton
LDSI	low dead space injector, ölü boşluk hacmi azaltılmış enjektör
ml	mililitre
mm	milimetre
SD	standart sapma
SNAP 25	synaptosome associated protein 25, sinaptozom ilişkili protein 25
U	Ünite
VAMP	vesicle associated membrane protein, vezikül ilişkili membran proteini
VAS	vizüel analog skala
VWD	Von Willebrand hastalığı

1. GİRİŞ

Botulinum toksin uygulamaları, tüm dünyada uygulanan kozmetik enjeksiyon tedavilerinin başında gelir (1).

Botulinum toksinin hedef kaslara enjeksiyonu, yüzdeki dinamik kırışıklıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tedavinin kısa ve uzun vadede güvenilir, etkili ve hasta memnuniyetinin yüksek tedaviler olduğu bilinmektedir (1, 2).

Botulinum toksin uygulanması için, plastik, tek kullanımlık insulin ya da tüberkülin enjektörlerinin 30 gauge luk (G) iğnelerle kullanılması önerilmiştir. Bazı klinisyenler ise 32 gauge luk iğnelerle hastaların daha az ağrı hissettiğinden bahsetmiş ve pratiklerinde bunları kullanmayı tercih etmişlerdir (2,3).

Literatürde kullanılan iğnenin kalınlığı ile hastanın hissettiği ağrıyı ve iğnenin travmatik doğasına bağlı oluşabilecek ekimozu değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların çoğu diyabet hastalarında insülin enjeksiyonu amaçlı kullanılan enjektörlerin ve iğnelerin kıyaslamasına dayanmakta olup, az bir kısmı da yüze yapılacak kozmetik işlemler için gerçekleştirilmiştir (4-11).

Ürün tasarrufu ve dozajlama açısından önemli bir nokta da enjektörlerin ve iğnelerin uç kısımlarındaki ölü boşluk hacmidir. Kliniklerde sıklıkla kullanılan 30 gauge luk iğneler ve insülin enjektörlerinin uç kısımlarda, hedeflenen miktarın tamamının enjekte edilmesini önleyen bir boşluk bulunur (resim 1). Bu ölü boşluk nedeniyle her enjeksiyonda bir miktar ürün çöpe gider. Geçmişte intramusküler insülin enjeksiyonu için kullanılan iğnelerle yapılmış çalışmalarda bu durum gösterilmiş ve hem yanlış dozajlamanın hem de ürün kaybının öneminden bahsedilmiştir. Son yıllarda botulinum toksin uygulamalarında kullanılan enjektörlerle de benzer durumların yaşandığından ve bunun öneminden bahseden çalışmalar mevcuttur (12-22).



Resim 1.1. Farklı ölü boşluk hacimlerine sahip enjektörler, A: standart 5ml enjektör, B: 30 gauge kendinden konnektörlü insülin enjektörü, C: ölü boşluk hacmi azaltılmış enjektör

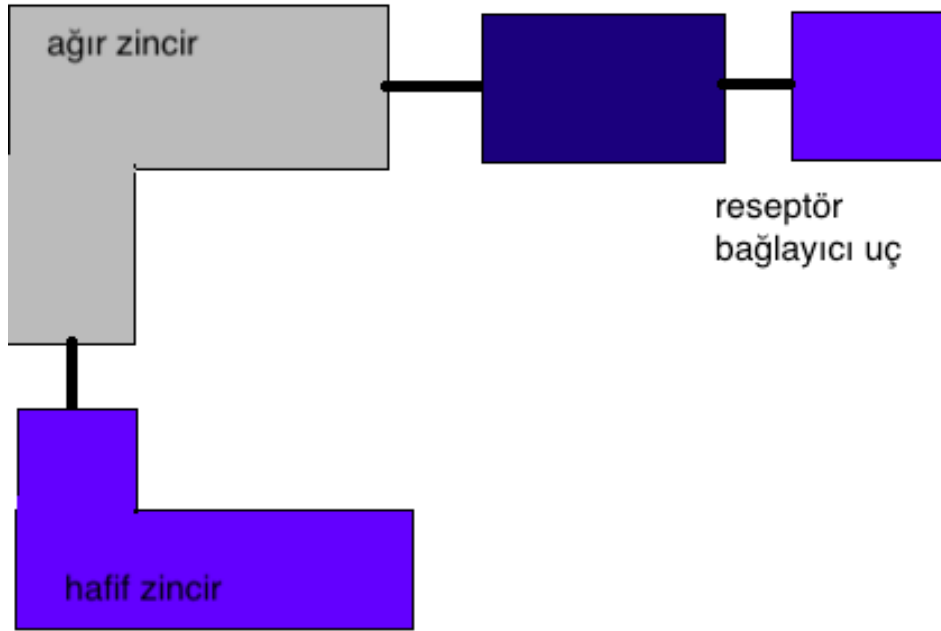
Fakat bu çalışmalarda farklı sonuçlarla karşılaşılmış ve fikir birliğine varılamamıştır. Ayrıca günümüzde 33 gauge dan %14 daha ince, 34 gauge olarak bilinen, ölü boşluk hacmi azaltılmış olan iğneler ile ölü boşluğu azaltılmış konik uçlu enjektörlerin (low dead space injector-LDSI) kullanımının; botulinum toksin uygulamasında rutin kullanılan 30 gauge luk iğne ile kullanılan insülin enjektörlerini ağrı, ekimoz ve ürün tasarrufu açısından kıyaslayan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada üst yüze uygulanan kozmetik botulinum toksin uygulamasında, ölü boşluk hacmi azaltılmış (LDSI) enjektör (Injekt®-F Luer Solo ®, B. Braun, 1 ml) ve 34 gauge iğne (The Invisible needle ®, TSK Laboratory-Japan) ile yapılan uygulama ile rutinde kullanılan 30 gauge iğne ve kendinden konnekte olduğu enjektörü (BD Micro-fine Plus ®) karşılaştırarak ağrı, ekimoz ve ölü boşluk hacminden doğacak ürün kaybı arasında fark olup olmadığını araştırdık. Hipotemiz; 34 gauge iğne ve LDSI ile uygulanan üst yüz nörotoksin uygulamalarında hastaların daha az ağrı hissedeceği, ekimoz ya da hematoma gibi vasküler travmaya bağlı istenmeyen etkilerin daha az görüleceği ve ölü boşluk hacminden dolayı yaşanacak ürün kaybının anlamlı oranda azaltılacağını ön görmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botulinum Toksin Yapısı ve Etki Mekanizması

Botulinum nörotoksin (BoNT), presinaptik veziküllerden başlıca asetilkolin salınımını engelleyen bir toksindir. Anaerobik ve sporlu bir bakteri cinsi olan Clostridium sınıfının nörotoksijenik cinsleri tarafından üretilir. Bilinen ve kabul edilen 7 çeşit farklı BoNT serotipi mevcuttur. Her serotipte ortak olarak disülfid bağlarıyla birbirine tutunmuş 50 kilodalton (kDa) olan bir hafif, 100 kDa olan bir de ağır zincir bulunur (Şekil 2.1.) (23).

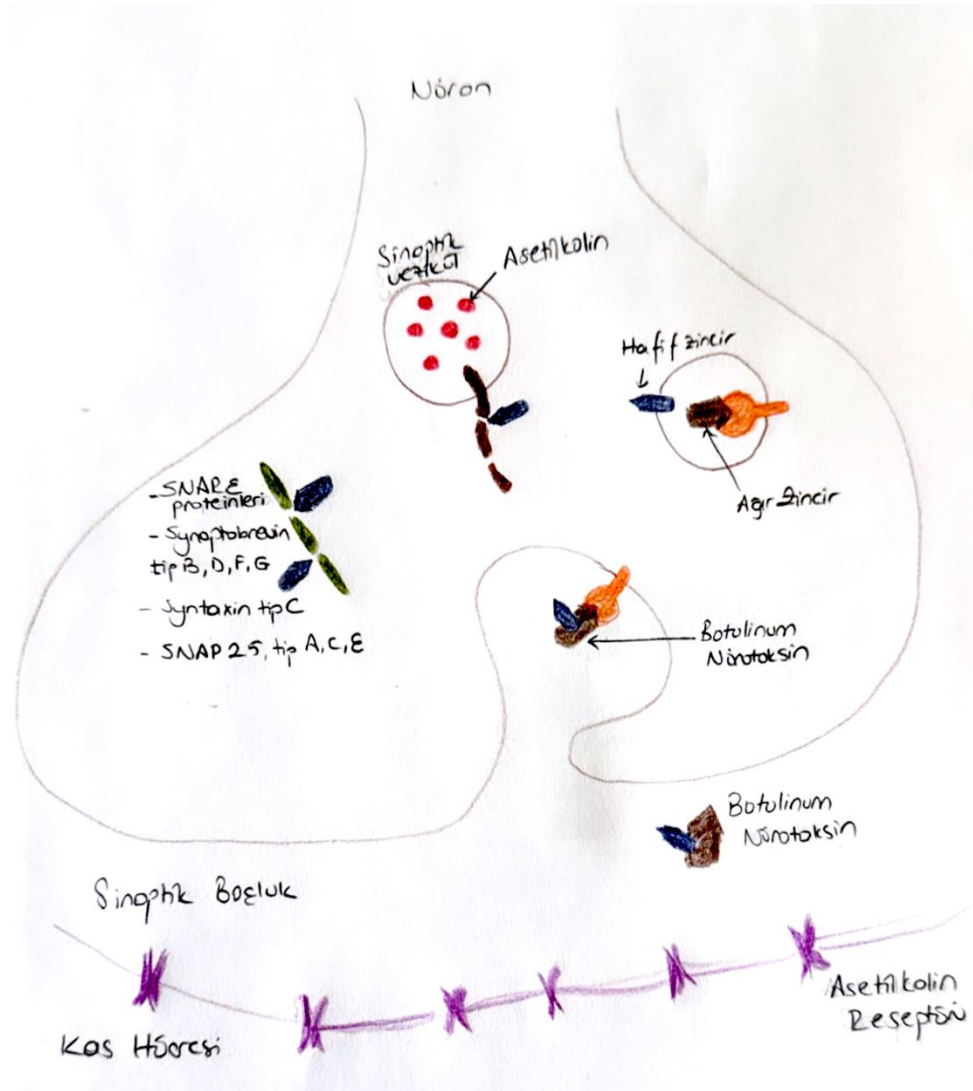


Şekil 2.1. Botulinum toksin yapısal görünümü

BoNT , periferik ve otonom sinir sistemindeki presinaptik kolinerjik sinir uçlarına yüksek bir afiniteyle bağlanmaktadır. Toksini oluşturan ağır zincir (100 kDa) presinaptik bölgedeki reseptöre tutunmaktan sorumludur (24, 25).

Ardından toksin, reseptör ilişkili endositoz yöntemiyle hücre içine alınır (26, 27). Toksin hücre içi veziküle alınınca yapısındaki hafif zincir (50 kDa) vezikülden stoplazmaya geçer. Hafif zincir; çinko bağımlı bir proteaz olup asetilkolini presinaptik boşluğa salacak vezikülün duvarında ya da hücre zarında bulunan ve bu vezikülün stoplazma ile füzyonunu sağlayacak olan proteinleri parçalar. Her serotip farklı bir füzyondan sorumlu proteini

parçalamaktadır. Serotip A, C ve E synaptozom ilişkili protein 25 (SNAP-25) i parçalarırken, Serotip B, D, F, G ise vezikül ilişkili membran proteinini (VAMP) parçalar (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Botulinum toksin etki mekanizması.

Toksin, reseptör ilişkili endositoz yöntemiyle hücre içine alınır ardından Toksin hücre içi veziküle alınınca yapısındaki hafif zincir (50 kDa) vezikülden stoplazmaya geçer. Hafif zincir, asetilkolini presinaptik boşluğa salacak vezikülün duvarında ya da hücre zarında bulunan ve bu vezikülün stoplazma ile füzyonunu sağlayacak olan proteinleri parçalar. Serotip A, C ve E synaptozom ilişkili protein 25 (SNAP-25) i parçalarırken, Serotip B, D, F, G ise vezikül ilişkili membran proteinini (VAMP) parçalar.

BoNT, nöromuskuler bileşkede denarvasyon atrofisine yol açar. Zamanla sinir ucunda kollateral olmayan yeni aksonal filizlenmeler meydana gelir ve bu uçlar motor uç plaklar ile yeni bileşkeler oluşturur. Bu durum yaklaşık 28 gün sürer. Bu sayede yeni

oluşturulan motor uç plaklar nöromuskuler bileşke görevi görür. Yaklaşık 3 ay sonra da orijinal aksonal uç, nöral iletim yeteneğini yeniden kazanır ve yeni oluşturulan aksonal uçlar regrese olur. Bu süre, BoNT A'nın klinikte gözlenen etki süresi ile uyumludur (28, 29, 30).

2.1.1. Botulinum Toksin Farmakolojik Özellikleri ve Preparatları

Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan botulinum toksin-A, Clostridium Botulinum'un çok miktarda toksin üreten suşlarından yapılan kültürden üretilir. Elde edilen toksin saflaştırılarak amonyum sülfat ile kristalize edilir ve flakonlanır.

Klinikte en sık kullanılan BoNT preparatlarından olan Botox, bir flakonunda 100 Ünite (100 IU) olacak şekilde şişelenmiştir (Resim 2). Üretici tarafından -5 Santigrat derece (°C) saklanması önerilmektedir. Serum fizyolojik ile sulandırılıp kullanıldığından, sulandırıldıktan sonra +2-8 °C saklanması önerilmiştir.



Resim 2.1. Bir flakon, 100 Ünite (U) şeklinde şişelenmiş toz halinde botulinum toksin kutusu (Botox, Allergan).

Sulandırılırken, çalkalanma hareketleri toksini denatüre edebileceğinden dikkatli ve nazik hareketlerle sulandırılması tavsiye edilmektedir (Resim 2.1.).

Botox, klinik uygulamalarda 1-10 mililitre (ml) serum fizyolojik ile sulandırılıp kullanılmaktadır. Buna göre 2 mililitre (ml) serum fizyolojik ile seyreltilen Botox, 0.1 ml de 5 IU toksin içermektedir (31).

Botox uygulaması sonrası çizgili kaslarda etki 3-5 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Maksimum etkisi ise 1. Ayın sonunda ortaya çıkar. Tek noktaya önerilen maksimum doz 50 U olup uygulama için zaman aralıklarının ise 3 aydan kısa olmaması gerektiği tavsiye edilmektedir (32).



Resim 2.2. Botulinum toksin sulandırılması. Serum fizyolojik (% 0,9 izotonik sodyum klorür çözeltisi) ile çalkalamadan, şişenin kendi negatif basıncıyla serumu çekmesine izin verilmelidir.

2.1.2. Kullanım Alanları

Botulinum toksin günümüzde başta nöromuskuler ve kozmetik alanlarda olmak üzere farklı klinik tablolarda kullanılmaktadır. İlk olarak 1980 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi tarafından blefarospazm için kullanımına onay verilmiştir (33).

Günümüzde özellikle nöroloji, fizik tedavi, fasiyal plastik cerrahi, oftalmoloji, ortopedi ve genel cerrahide kendine geniş kullanım alanı bulmuştur. Blefarospazm, spazmodik disfoniler, akalazya, nörojenik mesane, anal fissür, tortikollis, hiperhidrosis, sinkinezi, Frey Sendromu, migren tedavileri, bruksizm, spastik mesane başta olmak üzere daha pek çok klinik durumda kullanılmaktadır (34-49).

2.1.3. Yan Etkileri ve Kontraendikasyonları

BoNT, terapötik dozlarda yan etkisi az ve güvenilir bir ilaçtır. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yerinde kanama, ağrı, güçsüzlük, grip benzeri semptomlar, ağız kuruluğu ve baş dönmesidir (50).

Kontraendikasyonları motor nöron ve nöromusküler bileşke hastalıkları (Myastania Gravis, Eaton Lambert, vb), gebelik, laktasyon, enjeksiyon yapılacak bölgede enfeksiyon, BoNT e karşı allerji öyküsüdür.

Rölatif kontraendikasyonları ise nöromusküler bileşkeyi etkileyen ilaç kullanımı (aminoglikozid, tetrasiklin, siklosporin vb.) veya kanamayı arttırabilecek özellikte ilaç kullanımı olarak sayılabilir (51,52).

2.2. Botulinum Toksin Uygulanmasında Kullanılan Enstrümanlar

2.2.1. 30 Gauge x 8 milimetre (mm) kendinden iğneli, 0.5 ml enjektör

Botulinum toksin tedavisi hedef kaslara enjeksiyon ile gerçekleştirilir. Enjeksiyon için kullanılacak enjektör ve konnekte olduğu iğnenin seçimi uygulayıcıya bağlıdır. İdeal intramusküler nörotoksin tedavisi için kullanılacak enjeksiyon enstrümanları güvenli, verimli, düşük ölü boşluk hacimli ve istenilen dozu tam olarak verebilecek nitelikte aynı zamanda düşük maliyetli olmalıdır (53).

Botulinum toksinin ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda tuberkülin enjektörleri ile uygulanmıştır (49-54).

1985 yılında Scott ve arkadaşları blefarospazm için uyguladıkları botulinum toksin tedavisinde 30 gauge iğne ile uygulandığında işlemin daha az ağrılı olabileceğinden bahsetmişlerdir (49).

1998 yılında Carruters ve arkadaşları kozmetik amaçlı yapılan botulinum toksin tedavisinde insulin enjektörü kullandıklarından bahsetmişlerdir (55).

Günümüzde ise nörotoksin uygulanmalarında maliyetinin uygun olması açısından, kolay ulaşılabilir olması açısından ve iğne kalınlığı açısından kliniklerde en sık kullanılan enjektörlerden biri 30 gauge luk iğne ile kendinden konnekte 0.5 ml lik insülin enjektörleridir.

Bu çalışmada BD Ultrafine 8mm x 30 Gauge 0.5 ml ® enjektörleri kontrol grubu olarak kullanılmıştır (Resim 2.3.).



Resim 2.3. BD Ultrafine 8mm x 30 Gauge 0.5 ml ® enjektör

2.2.2. Ölü boşluk hacmi azaltılmış enjektör ve 34 gauge iğneler

34 gauge iğnenin kullanımı ile ilgili çalışmalar özellikle oftalmolojide intravitreal enjeksiyonlarda çalışılmıştır. Bu çalışmalarda hastaların hissettiği ağrı ve rahatsızlık hissi daha kalın iğnelerle karşılaştırılmıştır (56,57,58).

Cilt yada mukoza üzerinden yapılan enjeksiyonlarda da iğne kalınlığı ve ağrı arasındaki ilişkiyi incelemek için daha önce literatürde yapılan çalışmalar mevcuttur (4-11, 59-68). Fakat bu çalışmalarda ortaya çıkan verilerle literatürde fikir birliğine varılamamıştır.

Çalışmada kullanılan 34 gauge 9 mm iğneler, üretici firmanın sunduğu (The Invisible needle ® TSK Laboratory- Japan) bilgi dahilinde 30 gauge iğnelere %33, 33 gauge iğnelere %14 daha incedir.

Bu çalışmada 34 gauge iğne olarak The Invisible needle ®, TSK Laboratory- Japan kullanılmıştır (Resim 2.4.).



Resim 2.4. The Invisible needle ®, TSK Laboratory- Japan

Her enjektörün ucunda, fiziki olarak ürünün tamamının enjekte edilmesini engelleyen bir ölü boşluk mevcuttur. Enjektörün pistonu tamamen itilip, silindir şeklindeki haznede bulunan tüm ürünün enjekte edildiği varsayılsa bile, hazne ile iğne arasındaki ölü boşlukta bir miktar ürün kalmaktadır. Bu durum özellikle doz ayarlaması yapılması gereken durumlarda ve birim fiyatı yüksek ilaç enjeksiyonlarında sorun teşkil etmektedir. Ölü boşluk hacmi azaltılmış enjektörlerin (LDSI) kullanımı daha önce pediatrik insülin dozajlaması, verimli ve uygun doz aşılama, enjekte edilebilen madde bağımlılarında HIV ve HCV bulaşı açısından incelenmiştir. LDSI kullanımı ile ürün kaybını minimuma indirildiği, daha uygun ve net dozlarda ürün enjekte edilmesini sağlandığı; böylece istenilen miktarda ürünün enjekte edilerek aynı zamanda ürün kaybından dolayı oluşacak maliyetin önüne geçebileceği belirtilmiştir (17-21, 69, 70).

Bu çalışmada LDSI olarak Injekt-F Luer Solo, B. Braun®, 1 ml kullanılmıştır (Resim 2.5.).



Resim 2.5. Injekt®-F Luer Solo®, B. Braun, 1 ml

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışma Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Kliniği'ne başvuran 18 yaş üstü sağlıklı, kozmetik botulinum toksin uygulamasını kabul eden hastalarla gerçekleştirilmiştir.

Çalışma dizaynı prospektif, randomize kontrollü ve tek kör çalışma olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.06.2021 tarihli kararı (Proje no: KA 21/179) ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun 17.08.2021 tarihli onay kararları (Başvuru no: E: 61749811-000-1056838) sonrasında başlanmıştır (Resim 3.1.). Çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Her katılımcıdan detaylı aydınlatılmış onam alınmış ve işlem basamakları primer araştırmacı tarafından hastalara açıklanmıştır.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı :
Konu : 2021-112(O)

Sayın Prof. Dr. Adnan Fuat BÜYÜKLÜ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
Yukarı Bahçelievler, Mareşal Fevzi Çakmak Cad. No:45, 06490 Çankaya/ANKARA

İlgi : 13.08.2021 tarihli ve E-61749811-000-1056838 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup **Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda** belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı	Üst Yüz Nörotoksin Uygulamalarında Farklı Kalınlıklarda İğne Kullanımının Ağrı, Morluk ve Finansal Açıdan Etkileri
Koordinatör Merkez	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Adnan Fuat BÜYÜKLÜ
Protokol tarihi / versiyon no	01.06.2021 V:2.0
BGOF tarihi / versiyon no	01.06.2021 V:2.0
ORF tarihi / versiyon no	01.06.2021 V:1.0
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	
Proje Yürütücüsü	--

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
- Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi,
- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün ve ürünlerin kullanılmasına mahsus her türlü malzeme ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli için gönüllüden herhangi bir ücret talep edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Kurumumuza gönderilmesi,
- Sorumlu araştırmacı olarak yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususlarında bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Ömer Faruk KURU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkan v.

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla_iliskiler@titek.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titek.gov.tr>
Kep Adresi: titek@hs01.kep.tr



Resim 3.1. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı

3.2. Dışlama Kriterleri

Son 6 ay içinde yüz bölgesine toksin, radyofrekans, ablatif lazer, ultrason, orta-derin kimyasal peeling uygulanmış olanlar, geçmiş 1 yıl içinde geçici - yarı kalıcı dolgu materyali enjeksiyonu yapılmış veya geçmişte herhangi bir zamanda yüzde uygulama yapılacak alana kalıcı dolgu materyali enjeksiyonu yapılmış olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca yüz bölgesine herhangi bir cerrahi girişim yapılmış olanlar ile nörotoksin uygulama kontrendikasyonu olan gruptaki kişiler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kriterlerini etkilememesi açısından antikoagulan ilaç kullanan, bilinen kanama yatkınlığına sebep olacak kronik hastalığı olan (VWD, Hemofili vs), romatolojik hastalığı olan (Romatoid Artrit, skleroderma, trigeminal nevralji, fibroyalji vb.) ve menstrüasyon kanaması döneminde olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Uygulama Tekniği

Tüm katılımcıların üst yüz bölgesine kozmetik amaçlı botulinum toksin uygulaması yapılmıştır. Katılımcıların üst yüz bölgesi sağ ve sol yüz yarımaları olarak iki simetrik bölge olarak ayrılarak bir yüz yarımına (çalışma tarafı) 34 gauge luk iğne (The Invisible needle®, TSK Laboratory- Japan) ve ölü boşluk hacmi azaltılmış enjektör (LDSI) (Injekt®-F Luer Solo®, B. Braun, 1 ml) ile; diğer yüz yarımına ise (kontrol tarafı) 30 gauge luk, kendinden konnektör iğneli enjektör (BD Ultrafine® 8 mm x 30 gauge) kullanılarak botulinum toksin uygulaması gerçekleştirilmiştir.

Hastalar bilgisayar tabanlı bir program ile grup 1 ve grup 2 olarak iki gruba ayrılmış, grup 1 deki hastaların sağ üst yüz yarımı, grup 2 deki hastaların sol yüz yarımı çalışma tarafı, kontralateral yüz yarımaları ise kontrol tarafı olarak belirlenmiştir. Hastalar hangi yüz yarımalarının çalışma ya da kontrol grubu olduğu konusunda kör bırakılmışlardır.

Tüm hastaların frontal, glabellar ve periorbital bölgelerindeki hedef kaslara botulinum toksin enjeksiyonu uygulanmıştır. İlk tedavide tüm hastalar için hedef kaslar ve tedavi şeması aynı tutulup; aynı enjeksiyon miktarı ile uygulama yapılmıştır. Birinci hafta sonunda hastalar kontrole çağrılıp gerekli görülürse ek doz ve ek tedavi noktaları belirlenip ek enjeksiyon yapılmıştır.

İşlemden önce hastaların yüzleri %0.02 hipokloröz asit (crystallin çözeltisi) ile temizlenmiştir.

Çalışmada kullanılacak botulinum toksin (100 U- Botox-Allergan) usulüne uygun olarak 2.5 ml Serum Fizyolojik ile sulandırılmıştır. Toksin flakonunun plastik-sünger yapıdaki kapağı tamamen çıkarılarak enjektörlere flakon içinden dolum yapılmış böylece iğne uçlarının hastaya temas etmeden önce olası körelmesinin önüne geçilmiştir (Resim 3.2.).



Resim 3.2. Tıpası tamamen çıkarılmış toksin şisesi.

Her hastaya frontal, glabellar, periorbital bölgelerde kullanılmak üzere üç çalışma tarafı bölgesi (3 adet 34 gauge iğne ve 3 adet LDSI) ve üç kontrol tarafı bölgesi (3 adet 30 gauge konnektörlü 0.5 ml enjektör) için toplamda 6 adet enjektör açılmıştır (Resim 3.3.).

Hasta için açılan her enjektör sadece bir kez, bir bölge için kullanılarak, aynı enjektöre toksin flakonundan tekrar dolum yapılmamıştır. Enjektörlere hava kabarcığı kalmamasına dikkat edilerek dolum yapılmış ve enjektördeki ürünün tamamının bir hedef bölge için kullanılmasına dikkat edilmiştir.



Resim 3.3. Hastalara kullanılan enjektörler.

Her hastaya frontal, glabellar, periorbital bölgelerde kullanılmak üzere üç çalışma tarafı bölgesi (3 adet 34 gauge iğne ve 3 adet LDSI) ve üç kontrol tarafı bölgesi (3 adet 30 gauge konnektörlü 0.5 ml enjektör) için toplamda 6 adet enjektör açılmıştır.

Frontal bölge için sağ ve sol yüz yarımında; ikisi frontalis kasının süperior liflerini, biri ise kaş üzerinde midpupiller hattı lateralde geçmeyecek şekilde frontalis kasının inferior liflerini hedef alacak şekilde ilk uygulamada 2 ünite olarak enjeksiyon yapılmıştır (Resim 3.4.).

Glabellar bölge için korrugator supercili kası hedef alınarak, iki noktaya, orbital rim çizgisinin 1 cm üzerinde lateral ve medial kas kuyruğunda olacak şekilde uygulama yapılmıştır. Lateral noktaya 2 ünite, medial noktaya 4 ünite olarak ilk uygulama dozu belirlenmiştir (Resim 3.4.).

Periorbital bölge için uygulama üç noktaya 2 şer üniteden yapılmıştır. İlk olarak orbikularis okuli kasının lateral kantus ile aynı horizontal çizgide olan liflerine kantustan 1 cm uzakta kalınarak uygulama yapılmıştır. Ardından bu noktanın 1 cm aşağısı ve 1 cm yukarısında olacak şekilde superior ve inferior hedef noktalara uygulama yapılmıştır (Resim 3.4.).



Resim 3.4. Enjeksiyon yapılan bölgeler.

Gerekli olduğu takdirde birinci haftaki kontrolde hastalara ek doz uygulanmıştır. Tüm hastalara sağ el dominant araştırmacı (GG) tarafından, aynı muayene koltuğunda dik pozisyonda uygulama yapılmış; hastalara işlem öncesi ya da sonrası buz, vibrasyon, topikal anestezi gibi ağrı kontrolü sağlayıcı ek işlemler yapılmamıştır. Her hastanın önce sağ ardından sol yüz yarımına işlem yapılmış böylelikle 21 hastanın önce çalışma, 21 hastanın önce kontrol tarafına uygulama yapılmıştır. Uygulama sırayla glabellar, frontal ve periorbital olarak her hastada aynı sırayla yapılmıştır.

Her hastaya uygulama sonrası rutin dikkat etmeleri gerekenler anlatılmış, hastalar ilk 24 saat kan sulandırıcı almamaları, ilk 4- 6 saat sauna, hamam, yoğun egzersiz, masaj gibi

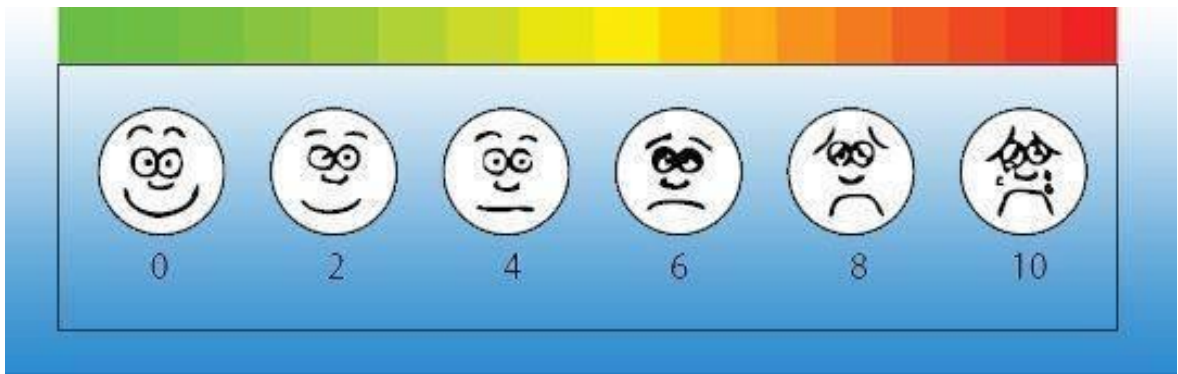
botulinum toksin etkinliğini ve dağılımını etkileyebilecek aktivitelerden uzak durmaları gerektiği söylenmiştir.

3.4. Değerlendirme Ölçekleri

Değerlendirme ölçeği olarak ağrı için VAS kullanılmıştır (0: ağrı yok, 10: çok fazla ağrı) (Şekil 3.1.). İşlem sonunda hastalardan hissettikleri ağrıyı frontal, glabellar, kaz ayağı için sağ/sol yüz yarımalarında kıyaslamaları ve puanlamaları istenmiştir.

Kanama-ekimoz-hematom 1 gün sonraki kontrolde değerlendirilip ve skorlanmıştır (0: morluk yok, 1: hafif morarma, 2: belirgin ekimoz, 3: hematom).

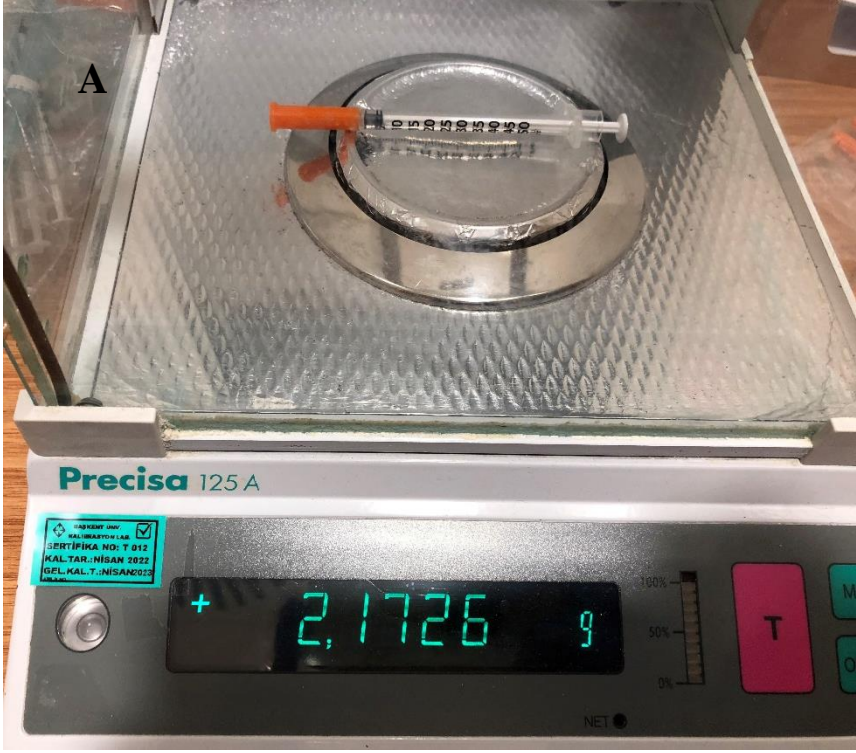
Maliyet analizi için ise mikrohassas terazide ölçümler gerçekleştirilmiştir. Her hastaya ait kullanılmış enjektörler hangi bölge oldukları belirtilerek etiketlenmiş ve hava almayan kilitli enjektörlerde biriktirilmiştir (Resim 3.5.). Ardından her bir hasta için yeni açılmış ve kullanılmamış ucu 34 gauge iğne ile konnekte edilmiş LDSI tartılarak tara ölçümü yapılmıştır. Ardından hastalar için sağ ve sol yüz yarımalarında kullanılan ve içlerinde enjekte edilebilen ürünün tamamının enjekte edildiği düşünülen enjektörler tek tek tartılarak ölü boşlukta kalan ürün miktarı hakkında gram olarak not alınmıştır (Resim 3.6. A & B).



Şekil 3.1. VAS, vizüel analog skala (0-10 arasında değerlendirme)



Resim 3.5. Hastalara ait kullanılmış enjektörlerin saklanma şekline ait örnek. Her hastaya ait kullanılmış enjektörler işlemten hemen sonra hangi bölge için kullanıldıkları belirtilerek etiketlendi ve hava almayan kilitli poşetlerde biriktirildi (Pt 1: hasta 1, glabellar bölge 30 gauge ; Pt 1: hasta 1, glabellar bölge 34 gauge).



Resim 3.6. Mikro hassas terazi ile ölçümler.

A: 30 gauge yeni açılmış enjektörün darası ölçüldü. Bu değer referans (0) olarak belirlendi. B: Her hastaya ait kullanılmış ve tek tek poşetlenerek biriktirilmiş, içindeki

ürünün tamamının hastaya enjekte edildiği düşünölen enjektörler tek tek tartıldı ve referans daraya göre fazla olan gram not edildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Tüm istatiksel analiz SPSS 22.0 kullanılarak yapıldı (SPSS, Chicago, IL). Tüm deskriptif analizler Friedman testi ile yapıldı ve ortalama +/- standart sapma olarak hesaplandı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki kare testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen verilerin analizi, Wilcoxon Signed Ranks Test (ilişkili değerşkenlerin karşılaştırılması için parametrik olmayan bir test) yoluyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0.05$ değerı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında, Haziran 2022 - Ağustos 2022 arasında üst yüz botulinum toksin uygulaması yapılmak üzere gönüllülere ulaşılmıştır. Araştırma hipotezine göre Cohen's d: 0.80, yanılma payı 0.05 ve $(1-\beta) = 0.80$ test gücü ile 42 adet hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya katılan 11 hasta erkek, 31 hasta kadın; yaş ortalaması ise erkeklerde 39.5, kadınlarda 41.9 idi. Cinsiyetlere göre çalışma ve kontrol grubu dağılımını gösteren tablo (Tablo 4.1.) aşağıdaki gibidir.

Tablo 4.1. Demografik bilgiler, cinsiyet ve yaş

Demografik Bilgiler-1		
Cinsiyet	Kadın (n)	Erkek (n)
Çalışma Tarafı (34 gauge iğne + LDSI)	31	11
Kontrol Tarafı (30 gauge konnektörlü insülin enjektörü)	31	11
Yaş (ortalama +/- SD)	41.93 (+/- 10.28)	39.54 (+/- 9.56)

4.2. Ölçümler

Hastaların her iki yüz yarımına farklı enstrümanlar ile uygulanan botulinum toksin uygulaması ile iki yüz arasındaki ağrı skorları, ekimoz açısından farklılık ve ölü boşluk nedeniyle kayıp doz olarak nitelendirilen botulinum toksin miktarı farklılıkları incelenmiştir.

Aşağıda sırayla ağrı, (Tablo 4.2.) ekimoz (Tablo 4.3.) ve işlem sonucu ölü boşlukta kalan ürün miktarına (Tablo 4) ait verilerin olduğu tablolar görülmektedir. Tablolardaki ilk 21 hastanın sağ yüz yarımını çalışma tarafı (34 gauge iğne + LDSI); sonraki 21 hastanın sol

yüz yarımı çalışma tarafı olarak belirlenmiştir. Kontralateral yüz yarımaları kontrol tarafı olarak (30 gauge kendinden konnektörlü insülin enjektörü) olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Vizüel analog skala (VAS) puanları.

	frontal bölge (i)	glabellar bölge (i)	periorbital bölge (i)	frontal bölge (c)	glabellar bölge (c)	periorbital bölge (c)
Pt 1	5	4	3	7	7	5
Pt 2	3	3	2	5	7	5
Pt 3	1	3	2	5	3	5
Pt 4	2	5	3	6	2	6
Pt 5	7	3	3	4	8	6
Pt 6	6	5	2	4	5	6
Pt 7	5	3	3	3	7	6
Pt 8	3	3	5	2	2	3
Pt 9	6	6	2	8	8	4
Pt 10	5	8	4	7	5	7
Pt 11	2	2	4	4	4	2
Pt 12	7	6	5	6	8	6
Pt 13	5	5	1	7	8	5
Pt 14	4	3	2	7	3	1
Pt 15	2	0	1	5	4	6
Pt 16	4	3	1	8	5	2
Pt 17	4	4	2	7	4	2
Pt 18	6	3	1	8	5	2
Pt 19	3	6	1	7	6	2
Pt 20	3	3	1	6	4	3
Pt 21	5	4	1	7	5	2
Pt 22	3	3	2	5	6	2
Pt 23	2	4	2	2	1	3
Pt 24	3	3	5	6	7	2
Pt 25	5	3	4	6	5	2
Pt 26	2	3	2	7	7	5
Pt 27	7	5	1	6	4	3
Pt 28	2	1	1	6	4	2
Pt 29	5	2	2	7	8	8
Pt 30	3	3	2	6	6	3
Pt 31	5	2	1	6	4	6
Pt 32	3	2	1	5	6	2
Pt 33	4	2	1	4	5	2
Pt 34	3	3	1	5	6	2
Pt 35	4	3	1	6	2	1
Pt 36	3	3	2	5	6	2
Pt 37	2	4	2	2	2	1
Pt 38	4	1	1	7	4	1
Pt 39	5	2	1	8	6	2
Pt 40	3	3	1	5	5	1
Pt 41	4	2	1	6	6	2
Pt 42	4	3	1	5	3	2

Frontal bölge i: frontal bölge çalışma tarafı, Glabellar bölge i: glabellar bölge çalışma tarafı, Periorbital bölge i: periorbital bölge çalışma tarafı, Frontal bölge c: frontal bölge kontrol tarafı, Glabellar bölge c: glabellar bölge kontrol tarafı, Periorbital bölge c: periorbital bölge kontrol tarafı, Pt: hasta numarası

Tablo 4.3. Ekimoz puanlaması. Hastalar işlem sonrası birinci günde 0: ekimoz yok, 1: <5 mm ekimoz, 2: >5 mm ekimoz ya da hematom şeklinde 0-2 arasında puanlanmıştır.

	Frontal bölge (i)	Glabellar bölge (i)	Periorbital bölge (i)	Frontal bölge (c)	Glabellar bölge (c)	Periorbital bölge (c)
Pt 1	0	0	0	0	0	0
Pt 2	0	0	0	1	0	0
Pt 3	0	0	0	0	0	0
Pt 4	0	0	0	0	0	0
Pt 5	0	0	0	0	1	0
Pt 6	0	0	0	0	0	0
Pt 7	0	0	0	1	0	0
Pt 8	0	0	0	0	0	0
Pt 9	0	0	0	0	0	1
Pt 10	0	0	0	0	0	0
Pt 11	0	0	0	0	0	2
Pt 12	0	0	0	0	0	0
Pt 13	0	0	0	0	0	0
Pt 14	0	0	0	0	0	0
Pt 15	0	0	0	0	0	0
Pt 16	0	0	0	0	1	0
Pt 17	0	0	0	1	0	1
Pt 18	0	0	0	0	0	0
Pt 19	0	0	0	0	0	0
Pt 20	0	0	0	1	0	2
Pt 21	0	0	0	0	0	1
Pt 22	0	0	0	0	0	0
Pt 23	0	0	0	0	0	0
Pt 24	0	0	0	0	0	0
Pt 25	0	0	0	0	0	0
Pt 26	0	0	0	0	0	1
Pt 27	0	0	0	0	0	0
Pt 28	0	0	0	0	0	0
Pt 29	0	0	0	1	0	1
Pt 30	0	0	0	0	0	0
Pt 31	0	0	0	0	0	0
Pt 32	0	0	0	0	0	2
Pt 33	0	0	0	0	0	0
Pt 34	0	0	0	0	0	0
Pt 35	0	0	0	0	0	0
Pt 36	0	0	0	0	0	1
Pt 37	0	0	0	0	0	1
Pt 38	0	0	0	0	0	0
Pt 39	0	0	0	0	0	0
Pt 40	0	0	0	0	0	0
Pt 41	0	0	0	1	0	1
Pt 42	0	0	0	0	0	0

Frontal bölge i: frontal bölge çalışma tarafı, Glabellar bölge i: glabellar bölge çalışma tarafı, Periorbital bölge i: periorbital bölge çalışma tarafı, Frontal bölge c: frontal bölge kontrol tarafı, Glabellar bölge c: glabellar bölge kontrol tarafı, Periorbital bölge c: periorbital bölge kontrol tarafı, Pt: hasta numarası

Tablo 4.4. Ölü boşlukta kalan ürün (gram olarak)

	Invisible before (boş ağırlık-gr)	Frontal bölge (i) (ölü boşlukta kalan-gr)	Glabella bölge (i) (ölü boşlukta kalan-gr)	Periorbital bölge (i) (ölü boşlukta kalan-gr)	Control (c) before (boş ağırlık-gr)	Frontal bölge (c) (ölü boşlukta kalan-gr)	Glabella bölge (c) (ölü boşlukta kalan-gr)	Periorbital bölge (c) (ölü boşlukta kalan-gr)
Pt 1	3,2416	0,0024	0,0089	0,0153	2,173	0,1193	0,168	0,196
Pt 2	3,2389	0,0289	0,0218	0,0077	2,173	0,0111	0,0938	0,0174
Pt 3	3,2389	0,0347	0,0136	0,0886	2,1727	0,042	0,2478	0,055
Pt 4	3,2392	0,0083	0,0336	0,0188	2,1729	0,1152	0,1265	0,1164
Pt 5	3,2388	0,0099	0,0112	0,0187	2,1724	0,0315	0,0709	0,0163
Pt 6	3,2388	0,0198	0,0257	0,0241	2,1124	0,1125	0,0945	0,0658
Pt 7	3,2386	0,0106	0,0228	0,0392	2,1216	0,0586	0,0223	0,0803
Pt 8	3,2387	0,0197	0,0224	0,0265	2,1553	0,0009	0,0042	0,0273
Pt 9	3,2388	0,0099	0,0075	0,0278	2,1729	0,0065	0,0114	0,0066
Pt 10	3,239	0,0269	0,0016	0,0166	2,1723	0,0622	0,0125	0,0177
Pt 11	3,2391	0,0014	0,0065	0,0063	2,1627	0,0138	0,0201	0,0097
Pt 12	3,2389	0,0081	0,0423	0,0197	2,1724	0,022	0,0574	0,0012
Pt 13	3,2388	0,0064	0,0057	0,008	2,1395	0,0508	0,0168	0,0391
Pt 14	3,2391	0,0114	0,018	0,0035	2,1722	0,0235	0,0259	0,0084
Pt 15	3,2389	0,0079	0,0362	0,0186	2,1722	0,1026	0,1048	0,1387
Pt 16	3,2385	0,0217	0,0031	0,0369	2,1722	0,0023	0,0654	0,0068
Pt 17	3,2377	0,0332	0,0136	0,0166	2,1723	0,0072	0,0453	0,0615
Pt 18	3,2378	0,0214	0,0429	0,0264	2,1724	0,0453	0,0043	0,1247
Pt 19	3,2382	0,031	0,0324	0,0052	2,1724	0,1173	0,1339	0,1238
Pt 20	3,2384	0,0185	0,0349	0,0411	2,1726	0,0647	0,0097	0,0168
Pt 21	3,2376	0,0185	0,0432	0,0044	2,1726	0,1016	0,1321	0,1182
Pt 22	3,2385	0,0279	0,0101	0,0038	2,1716	0,0088	0,0521	0,0284
Pt 23	3,2384	0,0285	0,0085	0,0309	2,1724	0,1204	0,1259	0,0984
Pt 24	3,2384	0,0141	0,0063	0,0115	2,1719	0,0092	0,0132	0,003
Pt 25	3,2383	0,0315	0,0046	0,0322	2,1729	0,0086	0,0124	0,0467
Pt 26	3,2416	0,0224	0,0014	0,018	2,1124	0,0066	0,0009	0,0201
Pt 27	3,2389	0,0075	0,0081	0,0362	2,1216	0,0177	0,0065	0,0574
Pt 28	3,2389	0,0016	0,0064	0,0031	2,1553	0,0097	0,0622	0,0168
Pt 29	3,2392	0,0065	0,0114	0,0136	2,1729	0,0012	0,0138	0,0259
Pt 30	3,2388	0,0423	0,0079	0,0429	2,1723	0,0391	0,022	0,1048
Pt 31	3,2388	0,0057	0,0217	0,0324	2,1627	0,0084	0,0508	0,0654
Pt 32	3,2386	0,018	0,0332	0,0349	2,1724	0,1387	0,0235	0,0453
Pt 33	3,2387	0,0362	0,0214	0,0432	2,1395	0,0068	0,1026	0,0043
Pt 34	3,2388	0,0031	0,031	0,0101	2,1722	0,0615	0,0023	0,1339
Pt 35	3,239	0,0136	0,0185	0,0085	2,1722	0,1247	0,0072	0,0097
Pt 36	3,2391	0,0429	0,0185	0,0063	2,1722	0,1238	0,0453	0,1321
Pt 37	3,2389	0,0324	0,0279	0,0046	2,1723	0,0168	0,1173	0,0521
Pt 38	3,2388	0,0349	0,0285	0,0014	2,1724	0,1182	0,0647	0,1259
Pt 39	3,2391	0,0432	0,0141	0,0081	2,1724	0,0284	0,1016	0,0132
Pt 40	3,2416	0,0101	0,0315	0,0064	2,1726	0,0984	0,0088	0,0124
Pt 41	3,2389	0,0224	0,0014	0,018	2,1726	0,003	0,1204	0,0009
Pt 42	3,2389	0,0021	0,0081	0,0362	2,1716	0,0467	0,0092	0,0201

Frontal bölge i: frontal bölge çalışma tarafı, Glabella bölge i: glabella bölge çalışma tarafı, Periorbital bölge i: periorbital bölge çalışma tarafı, Frontal bölge c: frontal bölge kontrol tarafı, Glabella bölge c: glabella bölge kontrol tarafı, Periorbital bölge c: periorbital bölge kontrol tarafı, Pt: hasta numarası

Ağrı açısından frontal bölgeye bakıldığında çalışma tarafındaki (Frontal i) 42 yüz yarımında ağrı skoru (VAS) için en düşük değer 1, en yüksek değer 7 olmak üzere ortalama skor 3.90 olarak bulunmuştur ($SD \pm 1.52$). Kontrol tarafında ise frontal bölgeye (Frontal c) uygulanan enjeksiyon için verilen VAS değeri en düşük 2, en yüksek 8 olmak üzere ortalama 5.66 olarak bulunmuştur ($SD \pm 1.58$) (Tablo 4.5.).

Ağrı açısından glabellar bölgeye bakıldığında çalışma tarafındaki (Glabellar i) 42 yüz yarımında VAS için en dşuk 0, en yüksek 8 olmak üzere ortalama skor 3.30 olarak bulunmuştur (SD \pm 1.50). Kontrol tarafında ise glabellar bölgeye (Glabellar c) uygulanan enjeksiyon için verilen VAS değeri en dşuk 1, en yüksek 8 olmak üzere ortalama 5.07 olarak bulunmuştur (SD \pm 1.88) (Tablo 4.5.).

Ağrı açısından periorbital bölgeye bakıldığında çalışma tarafındaki (Periorbital i) 42 yüz yarımında VAS için en dşuk 1, en yüksek 5 olmak üzere ortalama skor 2.0 olarak bulunmuştur (SD \pm 1.22). Kontrol tarafında ise periorbital bölgeye (Periorbital c) uygulanan enjeksiyon için verilen VAS değeri en dşuk 1, en yüksek 8 olmak üzere ortalama 3.33 olarak bulunmuştur (SD \pm 1.95) (Tablo 4.5.).

Çalışmada ele alınan tüm st yüz bölgelerinde çalışma tarafındaki ağrı skoru değerleri, kontrol taraflarındaki ağrı skorlarına göre anlamlı derecede daha dşuk bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Çalışma (i) ve Kontrol (c) taraflarına ait VAS değerlerinin karşılaştırılması

	N (alışılan taraf sayısı)	Ortalama VAS (\pm SD)	Minimum VAS	Maksimum VAS	P değer
Frontal i	42	3.90 \pm 1.52	1	7	<0.01
Frontal c	42	5.66 \pm 1.58	2	8	
Glabellar i	42	3.30 \pm 1.50	0	8	<0.01
Glabellar c	42	5.07 \pm 1.88	1	8	
Periorbital i	42	2.0 \pm 1.22	1	5	<0.01
Periorbital c	42	3.33 \pm 1.95	1	8	

Ekimoz açısından bakıldığında çalışma tarafındaki frontal bölgede (Frontal i) hiçbir hastada morarma olmadı ve 0 olarak değerlendirildi. Frontal bölge kontrol tarafı (Frontal c) için 6 hastada <5 mm den küçük, skor olarak “grade 1” ile değerlendirilen ekimoz izlendi.

Ekimoz açısından glabellar bölgede çalışma tarafı için (Glabellar i) hiçbir hastada morluk izlenmedi, kontrol tarafında (Glabellar c) 2 hastada <5 mm den küçük, skor olarak “grade 1” ile değerlendirilen ekimoz izlendi.

Ekimoz açısından periorbital bölgede çalışma tarafı için (Periorbital i) hiçbir hastada morluk izlenmedi, kontrol tarafında (Periorbital c) 8 hastada <5 mm den küçük “grade 1”; 3 hastada >5 mm den büyük “grade 2” olarak değerlendirilen ekimoz izlendi.

Frontal bölgede çalışma ve kontrol tarafları arasında ekimoz açısından anlamlı fark vardı (p= 0.026) (Tablo 4.6.).

Glabellar bölgede çalışma ve kontrol tarafları arasında ekimoz açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0.494) (Tablo 4.6.).

Periorbital bölgede çalışma ve kontrol tarafları arasında ekimoz açısından anlamlı fark mevcuttu (p=0.002) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Çalışma (i) ve Kontrol (c) taraflarına ait ekimoz puanlarının karşılaştırılması

	Ekimoz skoru (0-3)	Çalışma tarafı (34 gauge)		Kontrol tarafı (30 gauge)		P
		N (kişi sayısı)	Ekimotik olayların dağılımı (%)	N (kişi sayısı)	Ekimotik olayların dağılımı (%)	
Frontal	0	42	%53.8	36	%46.2	0,026
	1	0	%0	6	%100	
Glabellar	0	42	%51.2	40	%48.8	0,494
	1	0	0	2	%100	
Periorbital	0	42	%57.5	31	%42.5	0,002
	1	0	%0	8	%100	
	2	0	%0	3	%100	

Ölü boşluk hacmi açısından enjektörde edilebilecek tüm ürün enjektörde edildikten sonra iğne ve enjektör ucunda kalan ürün gram açısından değerlendirilmiştir.

Frontal bölgede çalışma tarafı için enjektörde kalan ortalama ürün 0.0189 gram (SD \pm 0.0124) olarak; kontrol tarafı için 0.0501 gram (SD \pm 0.0460) olarak bulundu (p=0.02) (Tablo 4.7.).

Glabellar bölgede çalışma tarafı için enjektörde kalan ortalama ürün 0.0182 gram (SD \pm 0.0124) olarak; kontrol tarafı için 0.0578 gram (SD \pm 0.0559) olarak bulundu (p<0.01) (Tablo 4.7.).

Periorbital bölgede çalışma tarafı için enjektörde kalan ortalama ürün 0.0207 gram (SD \pm 0.0167) olarak; kontrol tarafı için 0.0539 gram (SD \pm 0.0505) olarak bulundu (p=0.01) (Tablo 4.7.).

Çalışmada değerlendirilen tüm üst yüz bölgeleri için çalışma ve kontrol tarafları arasında enjektör içinde kalan ürün miktarı açısından anlamlı fark bulundu (p<0.05).

Tablo 4.7. Çalışma (i) ve Kontrol (c) taraflarına ait ölü boşlukta kalan ürün miktarının karşılaştırılması

	N (çalışılan taraf sayısı)	Enjektörde Kalan Ortalama Ürün (gr) (\pm SD)	Enjektörde Kalan Minimum Ürün (gr)	Enjektörde Kalan Maksimum Ürün (gr)	P değeri
Frontal i	42	0.0189 \pm 0.0124	0.0014	0.0432	p<0.05
Frontal c	42	0.0501 \pm 0.0460	0.0009	0.1387	
Glabellar i	42	0.0182 \pm 0.0124	0.0014	0.432	p<0.05
Glabellar c	42	0.0578 \pm 0.0505	0.0009	0.2487	
Periorbital i	42	0.0207 \pm 0.0167	0.0014	0.0886	p<0.05
Periorbital c	42	0.0539 \pm 0.0505	0.0009	0.1960	

5. TARTIŞMA

Günümüzde kulak burun boğaz baş ve boyun cerrahisi kliniklerinin en rağbet gören uygulamalarından biri, yüzün estetik ve plastik cerrahisine yönelik girişimsel işlemlerdir. Bu anlamda uygulanan yüz gençleştirilmesine yönelik (rejuvenatif) tedaviler oldukça popüler durumda ve sık uygulanmaktadır. Gelişen teknoloji ve bilimsel yaklaşımlara ayak uydurulması ile daha az invaziv, daha kısa sürede iyileşme imkanı tanıyan ve daha ağrısız olarak işlemler gerçekleştirilmektedir. Bu sayede klinikler de hastalarına daha konforlu işlemler sunabilmektedir.

1992 yılında Jean ve Alastair Carruthers'in glabellar çizgiler için botulinum toksin kullanımının etkisinden bahseden makalesinin ardından kozmetik toksin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (71). Fakat botulinum toksinin kozmetik amaçlı popüler olarak kullanılmaya başlanması 2000 li yılların başına uzanır. 2002'de FDA (Food and Drug Administration)'in glabellar kırışıklık tedavisinde botulinum toksin kullanımını onaylamasından sonra kozmetik toksin kullanımı tüm dünyada en çok uygulanan cerrahi dışı kozmetik işlemlerden biri olmuş ve ayrı bir pazar haline gelmiştir. Küresel botulinum toksin pazar büyüklüğünün 2021'de 5,8 milyar ABD doları olduğu ve 2022 için ise 6,4 milyar ABD doları civarında olduğu tahmin edilmektedir (72). Bu pazarın büyük kısmını oluşturan yüz plastik cerrahisi kliniklerinde, botulinum toksin temelde hiperkinetik ya da dinamik kırışıklıkların tedavisi amacıyla kullanılır. Aynı zamanda non kozmetik olarak, distoni tedavileri (tortikolyoz), migren tedavileri, siyalore ve gustatuar terleme gibi problemlerde de kullanılmaktadır.

Bu uygulamalardan kozmetik amaçlı olanlar, transkutanöz olarak çoğunlukla 30 gauge (G) kalınlıkta iğnelere sahip 1 ya da 0.5 ml hacimli enjektörler ile uygulanmaktadır. Bu iğne ve enjektörler tüm dünyada, hemen her klinik tarafından ulaşımı kolay ve görece uygun fiyatlı olduğundan rutin sarf malzemesi olarak temin edilmektedir. Dolayısıyla pratik hayatta da yüze uygulanacak kozmetik nörotoksin işlemleri için sıklıkla tercih edilmektedir.

İğne ile yapılan uygulamalarda hasta konforu, hastaların tedavi sürecine bağlılıklarını etkileyen önemli bir değişkendir. İster diagnostik sebeplerle ister tedavi amaçlı olsun, kutanöz enjeksiyonlarda hasta tarafından hissedilen az ya da çok bir miktar ağrı

mevcuttur. Enjeksiyon işlemi elektif bir prosedür için gerçekleştiriliyorsa, hastanın tedaviye devamlılığı ve rahatlığı açısından hissedilecek ağrıyı azaltmak özellikle önemlidir.

Enjeksiyon ile uygulanan işlemlerde ağrıyı azaltmak için lokal anestezi krem ve pomadlar, soğuk uygulama, titreşimli cihazların “kapı kontrol mekanizması” nı kullanmak, lokal sinir blokları uygulamak gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (73-77). Ayrıca botulinum toksini sulandırırken kullanılan çözeltinin içeriğinin de botulinum toksin uygulanması sırasında oluşan ağrıyı etkilediğinden bahsedilmektedir (78).

Kozmetik uygulamalarda kullanılan iğne çapı ve ağrı ilişkisini araştıran makaleler için de literatürde farklı çalışmalar mevcuttur. 2014 yılında Sezgin ve arkadaşları minimal invaziv yüz işlemlerinde iğne kalınlığının ağrıya ve morluk oluşumuna etkisini inceleyen bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada hastaların bir yüz yarımına 30 gauge, diğer yüz yarımına 33 gauge olacak şekilde hastaları kör bırakarak salin enjekte etmişlerdir. 33 gauge ile uygulama yapılan yüz yarımında tüm bölgelerde ağrı skoru daha düşük bulunmuş fakat sadece frontal bölgede istatistiksel olarak anlamlı düşük ağrı skorlarına ulaşılmıştır. Yine benzer şekilde 33 gauge ile morluk skorları daha düşük iken bu durum 30 gauge ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (4).

2015 yılında Alam ve arkadaşları frontal bölge nörotoksin uygulaması için 30 gauge ve 32 gauge iğneleri aynı hastanın sağ ve sol yüz yarımı için ağrı açısından VAS kullanarak karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 32 gauge iğne ile yapılan uygulamada hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az ağrı hissettiği sonucuna ulaşılmıştır (5).

Çalışmamızda bizim ulaştığımız sonuçlar da literatürdeki belli örnekleri destekler niteliktedir. 34 gauge ile yapılan üst yüz nörotoksin uygulamalarında her bölge için (frontal, galbellar, periorbital) 30 gauge ile uygulama yapılan tarafa göre VAS değerleri daha düşük bulunmuş ve bu durum her bölge için istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bu durum hipotezimizi destekler niteliktedir.

30 gauge kalınlıktaki keskin iğnelerin çapının ortalama 0.31 mm olduğu bilinmektedir (68). Fakat bu incelikte bir iğne ile yapılan işlemlerle bile hastalar ağrı hissedebilmekte bazen de yüzün oldukça iyi damarlanan anatomisine bağlı istenmeyen ekimoz hatta hematomlarla karşılaşılabilir.

Literatürde kullanılan iğne ve buna bağlı oluşan morluğu değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Yine Sezgin ve arkadaşlarının çalışmasında 33 gauge ile uygulama yapılan tarafta ekimoz skorları daha düşük bulunmuş fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (4). Price ve arkadaşlarının çalışmasındaysa 32 gauge ve 30 gauge iğneler ile yapılan uygulamalar karşılaştırıldığında morluk açısından fark görülmemiştir (6). Bizim çalışmamızda ise 34 gauge iğne ile 30 gauge iğne travmasına bağlı morluk karşılaştırması açısından frontal ve periorbital bölgede istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuş fakat glabellar bölgede istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Glabellar bölge epidermis kalınlığının uygulama yapılan diğer bölgelerin epidermis kalınlıklarına göre daha fazla olmasının bu durumu açıklayabileceğini düşünmekteyiz (79).

Bilindiği gibi, iğne ile uygulanan işlemlerde dokuya verilmesi planlanan sıvı enjektör (şırınga) içinde tutulur. Enjektörlerin iç kısmında yer alan piston, dışardan belli bir baskı uygulanarak enjekte edilmesi planlanan sıvı ürün dokuya verilir fakat her enjektörde ve iğnede enjekte edilmesi planlanan sıvı ürünün tamamının hedef dokuya verilmesini engelleyen bir “ölü boşluk” bulunur (13-22).

Bu ölü boşluk nedeniyle yapılan her enjeksiyonda bir miktar ürün kaybedilir. İnsülin enjeksiyonlarında kullanılan 1 ml lik bazı iğnelerde, ölü boşluğa bağlı 84 mikrolitre ürün kaybı olduğu gösterilmiştir (20).

Botulinum toksinin, gram/fiyat olarak dünya üzerindeki en değerli ürünlerden biri olduğu bilinmektedir. Dünya üzerindeki ticaret hacmi de düşünüldüğünde; oldukça sık uygulanan bu işlem sonucunda, her enjeksiyonda bir miktar ürünün çöpe atılmaktadır. Bu durum uygulayıcı klinikler için hem finansal hem de ekolojik olarak olumsuz sonuçlar doğurmaktadır.

Gelişen teknoloji ve bilimsel çalışmalar sayesinde, geçtiğimiz yıllarda yüze botulinum toksin uygulanmalarında kullanılabilecek 33 gauge dan %14 daha ince, 34 G olduğu belirtilen ve uçlarındaki ölü boşluğun da azaltılabildiği iğneler piyasaya sürülmüştür (80). Bu iğne ile yüze uygulanacak botulinum toksin tedavilerinde hastanın hissettiği ağrının azaltılması ve oluşabilecek mikrohemorajilerden, ekimozlardan kaçınılması planlanmıştır. Aynı zamanda bu iğnelerin enjektör ile konnekte oldukları uç kısımlarındaki ölü boşluğun standart rutinde kullanılan 30 gauge iğnelere göre daha az olduğu belirtilmiştir. Aynı amaçla

son yıllarda, botulinum toksin uygulamalarında ölü boşluk hacmi neredeyse sıfıra yakın iğne ile konnekte olan uç kısmının konikleşen “low dead space” enjektörlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu şekilde üründen tasarruf edilmesi ve verimli ürün kullanımına yönelim amaçlanmaktadır. Ölü boşluk hacmi sıfıra yakın olan iki parçalı bu enjektörlerde, enjektör içindeki piston, enjektörün iğne ile konnekte olacağı uç kısmına doğru konikleşerek incelmekte ve bu uçtaki ölü boşluğu tamamen doldurmaktadır. Bu sayede enjektörün içindeki sıvı ürün hedeflenen bölgeye, ürün kaybı minimuma düşürülerek verilebilmektedir.

Ölü boşluk ve yarattığı sorunlarla ilgili çalışmaları ilk olarak literatürde pediatrik hastalarda insülin dozları ayarlanırken görmekteyiz. 1981 yılında Mann ve Johnston pediatrik diyabet kliniklerinde insülin enjekte ederken kullanılan iğnelerin markasının değişiminden sonra hastalarında dozajlama anlamında sorunlar olduğunu fark edip bunun üzerine enjektörlerdeki ölü boşluk hacminin öneminden bahsetmişlerdir (17) . Ardından literatür ölü boşluk hacmi ile ilgili olarak intravenöz uyuşturucu madde kullanıcılarında HIV ve HCV gibi kan yoluyla bulaşan hastalıkların görülmesinde ölü boşluk hacmi fazla (high dead space syringe) enjektörlerin rolüne odaklanmıştır (19, 20). Son yıllarda ise literatürdeki çalışmalar intravenöz uygulanan kemoterapötik ve pandemi etkenlerine yönelik yapılan yüksek popülasyon aşılama çalışmalarında enjektörlerdeki ölü boşluk, buna bağlı çöpe giden ürün ve bu durumun maddi etkilerinden bahsetmektedir (18, 21).

Botulinum toksinin ünite uygulama fiyatının 4.02-16 Amerikan doları arasında değiştiği bildirilmiştir (81). Günümüzde fasiyal plastik cerrahi kliniklerinde botulinum toksin uygulamalarının tüm dünyada en sık gerçekleştirilen cerrahi dışı kozmetik uygulama olduğu bilinmektedir ve birim fiyat açısından maliyetli bir ürün olan botulinum toksinin tama yakın verimle kullanılmasının önemi açıktır.

Bizim çalışmamızda ölü boşluk hacminden dolayı 30 gauge enjektörde frontal bölge için ortalama 0,0501 gr ürün kaybı olduğu görüldü. Glabellar bölge için bu ortalama 0,0578 gr, periorbital bölge için ise 0,0539 gr idi. Ortalama olarak bakacak olursak, 30 gauge luk kendinden konnektörlü enjektör ile bir uygulama yapıldığında 0,0539 gr ürün kaybı gözlemlendi. LDSI ile yapılan uygulamada frontal bölge için ürün kaybı ortalama 0,0189 gr, glabellar bölge için ortalama 0,0182 gr, periorbital bölge için ortalama 0,0207 gr olmuştur. LDSI ile yapılan bir uygulamada ortalama 0,0192 gr ürün kaybedildi. Buna göre 30 gauge

enjektör ile yapılan uygulamada boşa giden ürün miktarı, LDSI ile yapılan uygulamada boşa giden ürün miktarının yaklaşık 2.8 katı olarak bulundu.

Çalışmamızda 2.5 ml Serum fizyolojik ile sulandırılmış 1 flakon Botox® un 2 ünitesinin 0,0790 gr olduğunu mikrohassas terazi yardımıyla yaptığımız ölçüm sonucunda gördük. Buna göre kontrol tarafı için kullandığımız enjektör ölü boşluğunda ortalama kalan 0,0539 gr solüsyonun 1,36 ünite botulinum toksine tekabül ettiği görülmektedir. Çalışma tarafında kullanılan LDSI'de ortalama kalan 0,0192 gr solüsyonun ise 0,48 ünite botulinum toksin ettiği hesaplanmaktadır. Botulinum toksinin 1 ünitesinin ülkemizde şu andaki eczane satış fiyatının ortalama 1.975 Türk Lirası yaklaşık 100-105 dolar olduğu bilinmektedir. Bu durumda bir ünite toksin fiyatını ortalama 1 dolar maaliyet oluşturduğunu düşündüğümüzde bir enjektör için ölü boşluk nedeniyle harcanan ürünün kontrol tarafı için kabaca 1,36 dolar; çalışma tarafı için ise 0,48 dolar olduğu görülmektedir. Her hasta için kullanılan enjektör sayısı arttıkça boşa harcanan ürün miktarının artması beklenmektedir. Örneğin bir hastada üst yüz nörotoksin uygulanmasında her üç bölge için üç adet enjektör açıldığında 30 gauge enjektör ile $3 \times 1,36 = 4,08$ dolarlık ürünün; LDSI ile $3 \times 0,48 = 1,44$ dolar ürünün boşa gideceği ön görülmektedir. Botulinum toksin uygulamasının sık yapıldığı kliniklerde bu durumun maliyet açısından önemi açıktır.

Bilindiği kadarıyla literatürde direk olarak botulinum toksinin ölü boşlukta kalan hacminin maddi açıdan yansımalarını gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda daha nitelikli çalışmaların önünü açacağı düşüncesiyle değerlidir.

Çalışmamızın primer kısıtlayıcı yönü ise hastaların ağrı açısından değerlendirilirken kullanılan VAS ölçeğinin subjektif değerlendirmeye bağlı olması ve ağrı eşikleri açısından hastaların homojen bir grupta toplanamamasıdır. İleride yapılacak daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla bu homojenliğin daha kolay sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Botulinum toksin enjeksiyonlarında hasta tarafından tariflenen ağrı sadece iğnenin travmatik uyarısına bağlanmamalıdır. Toksinin enjeksiyonu sırasında da hastaların ağrı tariflediği çalışma esnasında gözlenmiştir. Bu durum çalışmanın bir diğer kısıtlayıcı yönünü oluşturmaktadır. Hastalardan subjektif olarak istenilen ağrı skorlaması hem iğnenin girişteki ağrısı hem de enjeksiyon sırasındaki ağrıdan oluştuğu için hastalardan istenen VAS değerinin sadece iğnenin ağrısını yansıtmadığını düşünmekteyiz. Fakat aynı hastada, her iki

yüzde, simetrik noktalara, eşit dozlarda uygulama yaparak çalışmamızın bias oranını düşürmeye çalıştık.

Diğer bir kısıtlayıcı etkenin ise mikrohassas terazide yapılan ölçümlerle ilgili olduğunu düşünmekteyiz. İşlemden hemen sonra kullanılmış enjektörlerin tek tek etiketlenerek kilitli poşetlere konulmasına rağmen, mikrohassas terazinin bulunduğu ve ölçümlerin yapıldığı Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na transfer sürecinde ölü boşlukta kalan toksin içeren çözeltinin bir miktarının buharlaşarak mikrogram düzeyinde olan ölçümleri etkilemiş olabileceği varsayılmaktadır. Her ne kadar tekrarlanan ölçümlerin hemen hepsinde LDSI içinde kalan çözeltinin daha az olduğu sonucuna ulaşırsak ve istatistiksel olarak hipotezimizi desteklenmiş görsek de bu durumun önüne geçmek için ileriki çalışmalarda hastaya işlem uygulandıktan hemen sonra ölçümlerin gerçekleştirilmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Üst yüz nörotoksin uygulamalarında frontal, glabellar ve periorbital bölgeye yapılan işlemler için 34 gauge iğne kullanımı; 30 gauge kendinden konnektörlü enjektör ve iğne kullanımına göre daha az ağrılıdır. Ekimotik olaylar açısından ise frontal ve periorbital bölgelerde 34 gauge iğne kullanımı anlamlı derecede daha az morluğa sebep olurken glabellar bölgede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar görülmemiştir. LDSI ile 34 gauge iğnenin birlikte kullanılması, 30 gauge kendinden konnektörlü insülin enjektörü kullanımına göre ölü boşluktan dolayı daha az ürün kaybına yol açmakta ve finansal olarak daha verimli ürün kullanımını sağlayabilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sundaram H, Signorini M, Liew S, Trindade de Almeida AR, Wu Y, Vieira Braz A, Fagien S, Goodman GJ, Monheit G, Raspaldo H; Global Aesthetics Consensus Group. Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A--Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Mar;137(3):518e-529e. doi: 10.1097/01.prs.0000475758.63709.23. PMID: 26910696; PMCID: PMC5242214
2. Carruthers J, Fagien S, Matarasso SL; Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type a in facial aesthetics. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Nov;114(6 Suppl):1S-22S. doi: 10.1097/01.PRS.0000144795.76040.D3. PMID: 15507786
3. Gart MS, Gutowski KA. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clin Plast Surg*. 2016 Jul;43(3):459-71. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.003. Epub 2016 May 4. PMID: 27363760
4. Sezgin B, Ozel B, Bulam H, Guney K, Tuncer S, Cenetoglu S. The Effect of Microneedle Thickness on Pain During Minimally Invasive Facial Procedures: A Clinical Study. *Aesthet Surg J*. 2014 Jul;34(5):757-65. doi: 10.1177/1090820X14532941. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24787992
5. Alam M, Geisler A, Sadhwani D, Goyal A, Poon E, Nodzenski M, Schaeffer MR, Tung R, Minkis K. Effect of Needle Size on Pain Perception in Patients Treated With Botulinum Toxin Type A Injections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2015 Nov;151(11):1194-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2232. PMID: 26352252
6. Price KM, Williams ZY, Woodward JA. Needle preference in patients receiving cosmetic botulinum toxin type A. *Dermatol Surg*. 2010;36(1):109-12. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01391.x. Epub 2009 Dec 4. PMID: 20002642
7. Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res*. 2006 Mar-Jun;23(1-2):37-43. doi: 10.1080/08990220600700925. PMID: 16846958

8. Yamada S, Yamada Y, Tsukamoto Y, Tabata M, Irie J. A comparison study of patient ratings and safety of 32- and 34-gauge insulin pen needles. *Diabetol Int.* 2015 Oct 28;7(3):259-265. doi: 10.1007/s13340-015-0242-y. PMID: 30603272; PMCID: PMC6224982
9. Miyakoshi M, Kamoi K, Iwanaga M, Hoshiyama A, Yamada A. Comparison of patient's preference, pain perception, and usability between Micro Fine Plus 31-gauge needle and Microtapered NanoPass 33-gauge needle for insulin therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2007 Sep;1(5):718-24. doi: 10.1177/193229680700100516. PMID: 19885140; PMCID: PMC2769671
10. Flynn PM, Shenep JL, Mao L, Crawford R, Williams BF, Williams BG. Influence of needle gauge in Mantoux skin testing. *Chest.* 1994 Nov;106(5):1463-5. doi: 10.1378/chest.106.5.1463. PMID: 7956403
11. Yomtoob DE, Dewan MA, Lee MS, Harrison AR. Comparison of pain scores with 30-gauge and 32-gauge needles for periocular botulinum toxin type a injections. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2009 Sep-Oct;25(5):376-7. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181b1e526. PMID: 19966651
12. Golan S, Pena J, Moore J, Tandalam S, Lelli G. The Association between Needle Size and Waste Product and Its Effect on Cost-Effectiveness of Botulinum Toxin Injections? *Facial Plast Surg.* 2020 Aug;36(4):484-486. doi: 10.1055/s-0040-1713793. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32688397
13. Solinsky R, Kirshblum SC. Quantifying and Reducing Retained Botulinum Toxin Postinjection. *PM R.* 2018 Jun 30:S1934-1482(18)30360-5. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.06.010. Epub ahead of print. PMID: 29964208
14. Berne C, Agenäs I, Eriksson G, Wibell L. Insulin wastage in ambulant practice. *Diabetes Care.* 1984 Jul-Aug;7(4):343-6. doi: 10.2337/diacare.7.4.343. PMID: 6381008
15. Bhambhani V, Beri RS, Puliye JM. Inadvertent overdosing of neonates as a result of the dead space of the syringe hub and needle. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Sep;90(5):F444-5. doi: 10.1136/adc.2004.070045. PMID: 16113158; PMCID: PMC1721932.

16. Jarrahan C, Rein-Weston A, Saxon G, Creelman B, Kachmarik G, Anand A, Zehring D. Vial usage, device dead space, vaccine wastage, and dose accuracy of intradermal delivery devices for inactivated poliovirus vaccine (IPV). *Vaccine*. 2017 Mar 27;35(14):1789-1796. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.098. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28189403; PMCID: PMC6381447
17. Mann NP, Johnston DI. Insulin syringe dead-space and diabetic control. *Lancet*. 1981 Nov 14;2(8255):1120-1. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91332-5. PMID: 6118573
18. Oramasionwu CU, Cole AL, Dixon MS, Blalock SJ, Zarkin GA, Dunlap LJ, Zule WA. Estimated Cost of Injectable Medication Waste Attributable to Syringe Dead Space. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):1025-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2301. PMID: 27273429
19. Trickey A, May MT, Hope V, Ward Z, Desai M, Heinsbroek E, Hickman M, Vickerman P. Usage of low dead space syringes and association with hepatitis C prevalence amongst people who inject drugs in the UK. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Nov 1;192:118-124. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.041. Epub 2018 Sep 15. PMID: 30245460; PMCID: PMC6541923
20. Zule WA, Bobashev G. High dead-space syringes and the risk of HIV and HCV infection among injecting drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Mar 1;100(3):204-13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.08.017. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19004579; PMCID: PMC2654245
21. Strauss K, van Zundert A, Frid A, Costigliola V. Pandemic influenza preparedness: the critical role of the syringe. *Vaccine*. 2006 May 29;24(22):4874-82. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.02.056. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16647790; PMCID: PMC7115405
22. Foglietti MA, Wright L, Foglietti-Fostyk A. Botulinum Toxin Therapy: Is Syringe Type Related to Cost-Effectiveness? *Ann Plast Surg*. 2018 Mar;80(3):287-289. doi: 10.1097/SAP.0000000000001251. PMID: 29166305
23. Kukreja RV, Singh BR. Comparative role of neurotoxin-associated proteins in the structural stability and endopeptidase activity of botulinum neurotoxin complex types A and E. *Biochemistry*. 2007 Dec 11;46(49):14316-24. doi: 10.1021/bi701564f. Epub 2007 Nov 16. PMID: 18004882

24. Evans DM, Williams RS, Shone CC, Hambleton P, Melling J, Dolly JO. Botulinum neurotoxin type B. Its purification, radioiodination and interaction with rat-brain synaptosomal membranes. *Eur J Biochem.* 1986 Jan 15;154(2):409-16. doi: 10.1111/j.1432-1033.1986.tb09413.x. PMID: 3753681
25. Kozaki S, Sakaguchi G. Binding to mouse brain synaptosomes of Clostridium botulinum type E derivative toxin before and after tryptic activation. *Toxicon.* 1982;20(5):841-6. doi: 10.1016/0041-0101(82)90071-x. PMID: 7179292
26. Simpson LL, Dasgupta BR. Botulinum neurotoxin type E: studies on mechanism of action and on structure-activity relationships. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983 Jan;224(1):135-40. PMID: 6294275
27. Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis. *J Cell Biol.* 1986 Aug;103(2):535-44. doi: 10.1083/jcb.103.2.535. PMID: 3015983; PMCID: PMC2113823
28. de Paiva A, Meunier FA, Molgó J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Mar 16;96(6):3200-5. doi: 10.1073/pnas.96.6.3200. PMID: 10077661; PMCID: PMC15919
29. Alderson K, Holds JB, Anderson RL. Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology.* 1991 Nov;41(11):1800-5. doi: 10.1212/wnl.41.11.1800. PMID: 1944912
30. Lam SM. The basic science of botulinum toxin. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2003 Nov;11(4):431-8. doi: 10.1016/S1064-7406(03)00073-7. PMID: 15062246
31. Schantz EJ, Johnson EA. Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment. In: Jankovik J, Hallet M, editors. *Therapy with Botulinum Toxin.* Vol. 109. New York, NY: Marcel Dekker; 1994. pp. 10–24
32. Rohrich RJ, Janis JE, Fagien S, Stuzin JM. The cosmetic use of botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Oct;112(5 Suppl):177S-88S; quiz 188S, 192S; discussion 189S-191S. doi: 10.1097/01.PRS.0000082208.37239.5B. PMID: 14504502

33. McGeachan AJ, Hobson EV, Al-Chalabi A, Stephenson J, Chandran S, Crawley F, Dick D, Donaghy C, Ellis CM, Gorrie G, Hanemann CO, Harrower T, Jung A, Malaspina A, Morrison KE, Orrell RW, Talbot K, Turner MR, Williams TL, Young CA, Shaw PJ, McDermott CJ. A multicentre evaluation of oropharyngeal secretion management practices in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Feb;18(1-2):1-9. doi: 10.1080/21678421.2016.1221433. Epub 2016 Aug 31. Erratum in: *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Feb;18(1-2):152. PMID: 27579520
34. Mandavia R, Dessouky O, Dhar V, D'Souza A. The use of botulinum toxin in otorhinolaryngology: an updated review. *Clin Otolaryngol.* 2014 Aug;39(4):203-9. doi: 10.1111/coa.12275. PMID: 24930740
35. Bhidayasiri R, Truong DD. Expanding use of botulinum toxin. *J Neurol Sci.* 2005 Aug 15;235(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jns.2005.04.017. PMID: 15990116
36. Behmand RA, Tucker T, Guyuron B. Single-site botulinum toxin type a injection for elimination of migraine trigger points. *Headache.* 2003 Nov-Dec;43(10):1085-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03210.x. PMID: 14629244
37. Guyuron B, Kriegler JS, Davis J, Amini SB. Comprehensive surgical treatment of migraine headaches. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Jan;115(1):1-9. PMID: 15622223.
38. Kossintseva I, Barankin B. Improvement in both Raynaud disease and hyperhidrosis in response to botulinum toxin type A treatment. *J Cutan Med Surg.* 2008 Jul-Aug;12(4):189-93. doi: 10.2310/7750.2008.07044. PMID: 18627700
39. Thomas AJ, Larson MO, Braden S, Cannon RB, Ward PD. Effect of 3 Commercially Available Botulinum Toxin Neuromodulators on Facial Synkinesis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018 Mar 1;20(2):141-147. doi: 10.1001/jamafacial.2017.1393. PMID: 28973094; PMCID: PMC5885958
40. Foster, J.A., et al., *Cosmetic uses of Botulinum toxin*, in *Manual of oculoplastic surgery*. 2018, Springer. p. 165-72
41. Balaban B, Tok F, Tan AK, Matthews DJ. Botulinum toxin a treatment in children with cerebral palsy: its effects on walking and energy expenditure. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012 Jan;91(1):53-64. doi: 10.1097/PHM.0b013e31823caae1. PMID: 22157436

42. Tinastepe N, Küçük BB, Oral K. Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *Cranio*. 2015 Oct;33(4):291-8. doi: 10.1080/08869634.2015.1097296. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26715152
43. ŞİRİN S Spazmodik disfoni. *İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*. 2017; 24(2): 238 - 245. doi:10.5455/jtomc.2016.04.050
44. Ceyhan, A.M. and İ. Erturan, Hiperhidrozda Eski ve Yeni Seçenekler. *Türkiye Klinikleri Journal of Cosmetic Dermatology Special Topics*, 2016. 9(1): p. 80- 7
45. Savrun, F.K., Botulinum Toksini: Tarihçe, Etki Mekanizması, Uygulama, Terapötik Kullanım/Botulinum Toxin: History, Mechanism of Action, Therapeutic Applications. *Noro-Psikiyatri Arsivi*, 2010. 47: p. 1.
46. Jankovic J., Schwartz K., Donovan D T. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990 Aug;53(8):633-9. doi: 10.1136/jnnp.53.8.633. PMID: 2213039; PMCID: PMC488162
47. Tokgöz H., Dönmez İ H., Mungan N A. Ürolojide botulinum toksini kullanımı: Son yılların yükselen akımı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2010-Cilt: 6 - Sayı: 2 p.49-54
48. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med*. 1995 Mar 23;332(12):774-8. doi: 10.1056/NEJM199503233321203. Erratum in: *N Engl J Med* 1995 Jul 6;333(1):75. PMID: 7862180
49. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol*. 1985 Mar;103(3):347-50. doi: 10.1001/archophth.1985.01050030043017. PMID: 3977705
50. Bakheit AM. The possible adverse effects of intramuscular botulinum toxin injections and their management. *Curr Drug Saf*. 2006 Aug;1(3):271-9. doi: 10.2174/157488606777934431. PMID: 18690938
51. Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1249-54. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04106.x. PMID: 9834747

52. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Aug;43(2 Pt 1):249-59. doi: 10.1067/mjd.2000.105567. PMID: 10906647
53. Foglietti MA, Wright L, Foglietti-Fostyk A. Botulinum Toxin Therapy: Is Syringe Type Related to Cost-Effectiveness? *Ann Plast Surg.* 2018 Mar;80(3):287-289. doi: 10.1097/SAP.0000000000001251. PMID: 29166305
54. Carruthers J, Stubbs HA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm and age-related lower eyelid entropion. *Can J Neurol Sci.* 1987 Feb;14(1):42-5. doi: 10.1017/s0317167100026159. PMID: 3815164
55. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg.* 1998 Nov;24(11):1189-94. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04097.x. PMID: 9834738
56. Pulido JS, Pulido CM, Bakri SJ, McCannel CA, Cameron JD. The use of 31-gauge needles and syringes for intraocular injections. *Eye (Lond).* 2007 Jun;21(6):829-30. doi: 10.1038/sj.eye.6702514. Epub 2006 Jul 14. PMID: 16858436
57. Sasajima H, Tsuboi K, Murotani K, Kamei M. Efficacy and safety of intravitreal drug injections using a short 34-gauge needle. *Jpn J Ophthalmol.* 2019 May;63(3):269-275. doi: 10.1007/s10384-019-00663-w. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30955120
58. Sasajima H, Tsuboi K, Ono H, Murotani K, Kamei M. A Randomized Trial of a Short 34-Gauge Needle for Intravitreal Injections. *Ophthalmology.* 2018 Jun;125(6):947-948. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.01.038. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29501210
59. Farsakian LR, Weine FS. The significance of needle gauge in dental injections. *Compendium.* 1991 Apr;12(4):262, 264-8. PMID: 1893390
60. Arendt-Nielsen L, Egekvist H, Bjerring P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosens Mot Res.* 2006 Mar-Jun;23(1-2):37-43. doi: 10.1080/08990220600700925. PMID: 16846958
61. Brownbill JW, Walker PO, Bourcy BD, Keenan KM. Comparison of inferior dental nerve block injections in child patients using 30-gauge and 25-gauge short needles. *Anesth Prog.* 1987 Nov-Dec;34(6):215-9. PMID: 3481519; PMCID: PMC2190042
62. Flanagan T, Wahl MJ, Schmitt MM, Wahl JA. Size doesn't matter: needle gauge and injection pain. *Gen Dent.* 2007 May-Jun;55(3):216-7. PMID: 17511363

63. Fuller NP, Menke RA, Meyers WJ. Perception of pain to three different intraoral penetrations of needles. *J Am Dent Assoc.* 1979 Nov;99(5):822-4. doi: 10.14219/jada.archive.1979.0384. PMID: 290678
64. Hanas R, Lytzen L, Ludvigsson J. Thinner needles do not influence injection pain, insulin leakage or bleeding in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2000 Sep;1(3):142-9. doi: 10.1034/j.1399-5448.2000.010305.x. PMID: 15016225
65. Lehtinen R. Penetration of 27- and 30-gauge dental needles. *Int J Oral Surg.* 1983 Dec;12(6):444-5. doi: 10.1016/s0300-9785(83)80036-2. PMID: 6425235
66. Mollen AJ, Ficara AJ, Provant DR. Needles--25 gauge versus 27 gauge--can patients really tell? *Gen Dent.* 1981 Sep-Oct;29(5):417-8. PMID: 6955239
67. Malamed SF. The needle. In: *Handbook of Local Anesthesia.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 1997. p. 85–90
68. Pulido JS, Pulido CM, Bakri SJ, McCannel CA, Cameron JD. The use of 31-gauge needles and syringes for intraocular injections. *Eye (Lond).* 2007 Jun;21(6):829-30. doi: 10.1038/sj.eye.6702514. Epub 2006 Jul 14. PMID: 16858436
69. Bhambhani V, Beri RS, Puliyl JM. Inadvertent overdosing of neonates as a result of the dead space of the syringe hub and needle. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Sep;90(5):F444-5. doi: 10.1136/adc.2004.070045. PMID: 16113158; PMCID: PMC1721932
70. Jarrahan C, Rein-Weston A, Saxon G, Creelman B, Kachmarik G, Anand A, Zehring D. Vial usage, device dead space, vaccine wastage, and dose accuracy of intradermal delivery devices for inactivated poliovirus vaccine (IPV). *Vaccine.* 2017 Mar 27;35(14):1789-1796. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.098. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28189403; PMCID: PMC6381447
71. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992 Jan;18(1):17-21. doi: 10.1111/j.1524-4725.1992.tb03295.x. PMID: 1740562. Batniji RK, Falk AN. Update on botulinum toxin use in facial plastic and head and neck surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Aug;12(4):317-22. doi: 10.1097/01.moo.0000131443.50445.53. PMID: 15252254

72. Botulinum Toxin Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product Type (Type A, Type B), By Application (Therapeutic, Aesthetic), By End Use, By Region, And Segment Forecasts, 2022 - 2030
73. Eppley BL. Easing Botox administration with EMLA cream. *Aesthetic Surg J.* 2004;24:79-81
74. Shaikh FM, Naqvi SA, Grace PA. The influence of a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine on minor surgical procedures: a randomized controlled double-blinded trial. *Dermatol Surg.* 2009;35:948-951
75. Kuwahara RT, Skinner RB. EMLA versus ice as a topical anesthetic. *Dermatol Surg.* 2001;27:495-496
76. Chorney SR, Villwock JA, Suryadevara AC. Vibration Versus Ice to Reduce Cosmetic Botulinum Toxin Injection Pain-A Randomized Controlled Trial. *Ear Nose Throat J.* 2019 Jul;98(6):351-355. doi: 10.1177/0145561319839839. Epub 2019 May 9. PMID: 31072196.
77. Yavuzer R, Demirtas Y. Painful injections with Botox. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(1):509
78. Alam M, Dover JS, Arndt KA. Pain associated with injection of botulinum toxin A exotoxin reconstituted using isotonic sodium chloride with and without preservative: a double-blinded, randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 2002;138:510-514
79. Chopra, Karan et al. "A comprehensive examination of topographic thickness of skin in the human face." *Aesthetic surgery journal* 35 8 (2015): 1007-13 . Tilden D, Guarnieri C. Cost-Effectiveness of Incobotulinumtoxin-A with Flexible Treatment Intervals Compared to Onabotulinumtoxin-A in the Management of Blepharospasm and Cervical Dystonia. *Value Health.* 2016 Mar-Apr;19(2):145-52. doi: 10.1016/j.jval.2015.11.009. Epub 2015 Dec 29. PMID: 27021747
80. Instructions for use "TSK Hypodermic Needle TSK Steriject Premium Disposable Hypodermic Needle, The Invisible Needle. Document No: Document No:IFU-STE-MUL Rev.3
81. Beer K. Cost effectiveness of botulinum toxins for the treatment of depression: preliminary observations. *J Drugs Dermatol.* 2010 Jan;9(1):27-30. PMID: 20120422