

Klonik hemifasiyal spazm hastalarında farklı dilüsyonlardaki botulinum toksin tip A uygulamalarının karşılaştırılması

Comparison of botulinum toxin type A administered at different dilutions in patients with clonic hemifacial spasm

Hanife Şentürk¹, İlknur Güçlü Altun², Banu Özen Barut¹

¹Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada hemifasiyal spazm (HFS) hastalarında aynı toplam botulinum toksin tip A (BoNT-A) dozunun 2 mL ve 1 mL serum fizyolojik (SF) ile sulandırılarak uygulanması sonrasında elde edilen motor, işlevsel ve psikososyal klinik değişimler ile işlem sonrası enjeksiyon ağrısı karşılaştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Bu prospektif çalışmaya, 18 yaşın üzerinde, daha önce BoNT-A tedavisi almamış ya da son uygulamanın üzerinden en az altı ay geçmiş HFS hastaları dahil edildi. Her iki uygulama dönemini de tamamlayan 21 hastanın verileri analiz edildi. İlk uygulamada BoNT-A, 2 mL SF (%0.9 NaCl) ile sulandırılarak uygulandı; takip eden dönemde ise aynı toplam doz 1 mL SF ile sulandırıldı. Hastalar her uygulamadan bir ay sonra Hemifasiyal Spazm Skoru ile değerlendirildi; işlem ağrısı 0-10 Görsel Analog Skala (GAS) ile ölçüldü. Başlangıca göre değişim miktarları hesaplandı ve sulandırma yöntemleri Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak karşılaştırıldı ($p < 0.05$).

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 51.62 ± 13.00 yıl idi. Her iki uygulamadan bir ay sonra; kasılmaların şiddet ve sıklığında, hastalıkla ilişkili şikâyet düzeyinde, işlevsel zorluklarda ve tüm psikososyal parametrelerde başlangıca göre anlamlı azalma gözlemlendi. İki yöntemin oluşturduğu değişim miktarları karşılaştırıldığında, temel motor parametrelerde anlamlı bir fark saptanmadı; ancak okumada güçlük, depresif duygu durumu, göz teması kurmaktan kaçınma ve utanma hissindeki iyileşme 1 mL'lik uygulamada belirgin şekilde daha fazlaydı (sırasıyla $p = 0.010$, $p = 0.002$, $p = 0.007$, $p = 0.003$). İşlem sonrası VAS skoru 2 mL'de 2.43 ± 2.20 , 1 mL'de 0.29 ± 0.78 olup enjeksiyon ağrısı 1 mL'lik uygulamada anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0.001$). Hiçbir yan etki gözlemlenmedi.

Sonuç: Aynı toplam BoNT-A dozunun 1 mL veya 2 mL SF ile sulandırılarak uygulanması, HFS'nin motor semptomlarında belirgin bir iyileşme sağlamış olup temel motor etkinlik parametrelerinde iki sulandırma oranı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte 1 mL'lik uygulama, daha düşük enjeksiyon ağrısı ve bazı işlevsel-psikososyal parametrelerde daha fazla iyileşme ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Botulinum toksin tip A, dilüsyon, hemifasiyal spazm, enjeksiyon, ağrı.

ABSTRACT

Background: This study aims to compare the motor, functional, and psychosocial clinical changes and post-procedural injection pain following administration of the same total dose of botulinum toxin type A (BoNT-A) diluted with 2 mL versus 1 mL of physiological saline (PS) in patients with hemifacial spasm (HFS).

Materials and Methods: This prospective study included patients with HFS, older than 18 years, who had either not previously received BoNT-A or in whom at least six months had elapsed since the last administration. Data from 21 patients who completed both application periods were analyzed. In the first application, BoNT-A was administered diluted with 2 mL of PS (0.9% NaCl), and in the subsequent period, the same total dose was diluted with 1 mL of PS. Patients were evaluated one month after each application using the Hemifacial Spasm Score; procedural pain was assessed with a 0-10 Visual Analog Scale (VAS). Changes from baseline were calculated and the dilution methods compared using the Wilcoxon signed-rank test ($p < 0.05$).

Results: The mean age was 51.62 ± 13.00 years. One month after both applications, a significant decrease from baseline was observed in the severity and frequency of contractions, disease-related complaints, functional difficulties, and all psychosocial parameters. When the changes produced by the two methods were compared, no significant difference was found in the main motor parameters; however, improvement in difficulty reading, depressive mood, avoidance of eye contact, and feeling of embarrassment was greater with the 1 mL application ($p = 0.010$, $p = 0.002$, $p = 0.007$, and $p = 0.003$, respectively). The post-procedural VAS score was 2.43 ± 2.20 with 2 mL and 0.29 ± 0.78 with 1 mL, with significantly lower injection pain in the 1 mL application ($p < 0.001$). No adverse effects were observed.

Conclusion: Administration of the same total BoNT-A dose diluted with either 1 mL or 2 mL of PS provided marked improvement in the motor symptoms of HFS, with no significant difference between the two dilutions in the main motor efficacy parameters. The 1 mL application was associated with lower injection pain and greater improvement in some functional-psychosocial parameters.

Keywords: Botulinum toxin type A, dilution, hemifacial spasm, injection, pain.

İletişim adresi: Dr. Hanife Şentürk, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 34865 Kartal, İstanbul, Türkiye

E-posta: hanifesntrk@gmail.com | Doi: 10.5606/phhb.dergisi.2026.77

Geliş tarihi: 09 Haziran 2026 | **Kabul tarihi:** 27 Temmuz 2026 | **Online yayın tarihi:** 29 Temmuz 2026

Atf: Şentürk H, Güçlü Altun İ, Barut BÖ. Klonik hemifasiyal spazm hastalarında farklı dilüsyonlardaki botulinum toksin tip A uygulamalarının karşılaştırılması. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2026;29(2):59-66. doi: 10.5606/phhb.dergisi.2026.77.

© 2026 Yazar(lar). Bu makale, Creative Commons Atf 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY 4.0) hükümleri kapsamında açık erişimli olarak yayımlanmıştır. Bu lisans, orijinal esere uygun şekilde atf yapılması koşuluyla, her türlü ortamda sınırsız kullanımı, dağıtım, çoğaltım ve uyarlamaya izin verir. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Botulinum toksin (BoNT), aşırı kas aktivitesiyle seyreden çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir terapötik ajandır. Hemifasiyal spazm (HFS), fasiyal sinir tarafından innerve edilen kaslarda genellikle tek taraflı, istemsiz klonik veya tonik kasılmalarla karakterize kronik seyirli bir hareket bozukluğudur. BoNT tip A (BoNT-A) enjeksiyonları HFS'nin temel semptomatik tedavi seçeneklerinden biridir.^[1,2]

Botulinum toksin tip A uygulamasında toplam dozun yanı sıra toksinin sulandırılma biçimi, konsantrasyonu, enjeksiyon hacmi, enjeksiyon noktalarının sayısı ve uygulama tekniği klinik sonucu etkileyebilecek değişkenlerdir.^[3] Daha yüksek enjeksiyon hacminin toksinin doku içindeki yayılım alanını artırabileceği gösterilmiş olmakla birlikte, bu farmakodinamik farklılığın klinik etkinliğe ne ölçüde yansıdığı net değildir.^[4] Klinik uygulamada kullanılan dilüsyon hacimleri arasında belirgin farklılıklar bulunmakta ve en uygun enjeksiyon hacmi konusunda genel bir görüş birliği bulunmamaktadır.^[3]

Farklı dilüsyonları karşılaştıran çalışmaların önemli bir bölümü kozmetik uygulamalarda veya blefarospazm hastalarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda farklı hacim ya da konsantrasyonların klinik etkinlik bakımından belirgin bir üstünlük sağlamadığı, ancak daha konsantre uygulamanın enjeksiyon ağrısını azaltabileceği bildirilmiştir.^[5-7] Hemifasiyal spazm hastalarında yapılan randomize çift kör çapraz bir çalışmada da iki farklı BoNT-A konsantrasyonunun başlangıç zamanı ve genel terapötik etkinlik bakımından benzer sonuçlar verdiği, ancak yüksek konsantrasyonlu uygulamada etki süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir.^[8]

Bu çalışmanın amacı, HFS hastalarında aynı toplam BoNT-A dozunun 2 mL ve 1 mL serum fizyolojik (SF) ile sulandırılarak uygulanması sonrasında elde edilen motor, işlevsel ve psikososyal klinik değişimleri ve işlem sonrası enjeksiyon ağrı düzeyini karşılaştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışma, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nöroloji Polikliniğinde prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya HFS tanısı bulunan ve 18 yaşın üzerinde olan, daha önce BoNT-A tedavisi almamış ya da son BoNT-A uygulamasının üzerinden en az altı ay geçmiş hastalar dahil edildi. Her iki uygulama dönemini tamamlayan ve kontrol değerlendirmelerine ulaşılabilen 21 HFS hastasının verileri analize alındı.

Tüm katılımcılardan çalışmaya alınmadan önce yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma protokolü Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 26.03.2025, Karar no: 2025/010.99/14/3). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Hastalar ilk enjeksiyon öncesinde Wabbels ve Yaqubi tarafından geliştirilen ve valide edilen Hemifacial Spasm Score (HFS score) kullanılarak değerlendirildi.^[9] Hemifasiyal spazm skor, klinik bulguları (HFS clinical) ve HFS'ye bağlı sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi parametrelerini (HFS subjective) birlikte değerlendiren bir ölçektir. Ölçeğin validasyon çalışmasında iyi iç tutarlılık gösterdiği ve telefonla yapılan değerlendirmelerin yüz yüze görüşmelerle karşılaştırılabilir sonuçlar verdiği bildirilmiştir.^[9]

İlk uygulamada BoNT-A 2 mL SF (%0.9 NaCl) ile sulandırılarak uygulandı. Her iki uygulama döneminde de tüm hastalarda aynı tip enjektör kullanıldı. Hastalar uygulamadan bir ay sonra HFS skor kullanılarak telefon görüşmesi yoluyla yeniden değerlendirildi. Sonraki tedavi döneminde aynı toplam BoNT-A dozu 1 mL SF ile sulandırılarak uygulandı ve hastalar bu uygulamadan bir ay sonra aynı ölçek kullanılarak yüz yüze yeniden değerlendirildi. Her iki uygulamada işlem sırasında hissedilen ağrı, 0'ın ağrı olmadığını ve 10'un dayanılabilecek en şiddetli ağrıyı gösterdiği 0-10 aralığındaki Görsel Analog Skala (GAS) ile işlemden hemen sonra değerlendirildi. Uygulama sonrasında gelişen yan etkiler kaydedildi.

Hemifasiyal spazm skoru klinik bölümünde göz çevresi ve yanak bölgesindeki spazmların şiddeti ve sıklığı 0 ile 4 arasında puanlandı. Öznel bölümde hastalığa ilişkin genel şikâyet düzeyi; araç kullanma, okuma ve ekrana bakmada güçlük; depresif duygu durum, göz teması kurmaktan kaçınma, utanma hissi ve çevre tepkilerine yönelik endişe değerlendirildi. Öznel parametreler, 0'ın şikâyet bulunmamasını ve 100'ün mümkün olan en yüksek şikâyet düzeyini gösterdiği 0-100 aralığında puanlandı. İki uygulama sonrasında başlangıca göre elde edilen değişim miktarları hesaplandı ve dilüsyon yöntemleri arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics 25.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve min-maks değerleriyle sunuldu. Dağılımın normalliği Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Eşleştirilmiş ve normal dağılım göstermeyen verilerin

Tablo 1. Hemifasiyal spazm hastalarının demografik ve antropometrik özellikleri (n = 21)

	Ort. ± SS	Min-Maks
Yaş (yıl)	51.62 ± 13.00	29-81
Boy (cm)	164.62 ± 6.61	150-176
Kilo (kg)	74.76 ± 12.56	53-97
Ort. ± SS, ortalama ± standart sapma.		

karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş sıralar testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışma formal bir eşdeğerlik veya non-inferiority tasarımı olmadığından, anlamlı fark bulunmaması istatistiksel eşdeğerlik olarak yorumlanmadı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 21 HFS hastasının yaş ortalaması 51.62 ± 13.00 (dağılım, 29-81) yıl, boy ortalaması 164.62 ± 6.61

(dağılım, 150-176) cm ve vücut ağırlığı ortalaması 74.76 ± 12.56 (dağılım, 53-97) kg idi (Tablo 1).

İki mL SF ile yapılan uygulamadan bir ay sonra göz çevresi ve yanak bölgesindeki kasılmaların şiddet ve sıklığında, hastalığa ilişkin genel şikâyet düzeyinde, araç kullanma, okuma ve ekrana bakmada güçlükte ve değerlendirilen tüm psikososyal parametrelerde başlangıca kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 2).

Bir mL SF ile yapılan uygulamadan bir ay sonra göz çevresi ve yanak bölgesindeki kasılmaların şiddet ve sıklığı, hastalığa ilişkin genel şikâyet düzeyi, araç kullanma, okuma ve ekrana bakmada güçlük ile tüm psikososyal parametreler başlangıca kıyasla anlamlı olarak azaldı (Tablo 2).

İki dilüsyon yönteminin başlangıca kıyasla oluşturduğu değişim miktarları doğrudan karşılaştırıldığında, göz ve yanak çevresindeki kasılmaların şiddet ve sıklığı, hastalıktan genel şikâyet düzeyi, araç kullanma ve ekrana bakmada güçlük ile çevre tepkilerine yönelik endişe bakımından anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık okumada güçlük, depresif duygu durum, göz teması kurmaktan

Tablo 2. Her iki dilüsyon yöntemiyle uygulanan botulinum toksin tip A öncesi ve uygulama sonrası klinik değerlerin karşılaştırılması (n = 21)

	Başlangıç	2 mL SF	2 mL SF	1 mL SF	1 mL SF
		1. ay		Uygulama sonrası	
Parametre	Ort. ± SS	Ort. ± SS	p	Ort. ± SS	p
Göz çevresi kasılma şiddeti	3.10 ± 0.77	1.19 ± 0.93	< 0.001	1.10 ± 1.00	< 0.001
Göz çevresi kasılma sıklığı	2.95 ± 0.80	1.29 ± 1.10	< 0.001	1.00 ± 0.89	< 0.001
Yanak bölgesi kasılma şiddeti	2.86 ± 1.01	1.24 ± 1.14	< 0.001	1.24 ± 1.18	< 0.001
Yanak bölgesi kasılma sıklığı	2.86 ± 1.15	1.00 ± 1.05	< 0.001	1.00 ± 0.84	< 0.001
Hastalıktan genel şikâyet düzeyi	71.90 ± 24.82	29.57 ± 24.62	< 0.001	24.86 ± 21.71	< 0.001
Araç kullanmada güçlük	26.36 ± 32.95	0.91 ± 3.02	0.031	0.50 ± 1.58	0.031
Okumada güçlük	37.25 ± 29.89	18.00 ± 25.10	0.001	13.75 ± 20.45	< 0.001
Ekrana bakmada güçlük	23.50 ± 27.15	12.50 ± 21.79	0.015	8.57 ± 16.89	0.007
Depresif duygu durum	68.10 ± 33.86	33.81 ± 33.12	< 0.001	25.95 ± 28.79	< 0.001
Göz teması kurmaktan kaçınma	81.90 ± 16.92	37.57 ± 32.16	< 0.001	27.38 ± 28.62	< 0.001
Utanma hissi	76.19 ± 30.25	34.95 ± 34.83	< 0.001	27.14 ± 29.52	< 0.001
Çevre tepkilerine yönelik endişe	48.10 ± 34.15	20.00 ± 27.75	< 0.001	15.71 ± 22.26	< 0.001

SF, serum fizyolojik; Ort. ± SS, ortalama ± standart sapma. Her uygulama için başlangıç ve takip değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş sıralar testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. İki farklı dilüsyon yöntemi sonrası klinik değişim miktarlarının ve işlem sonrası GAS skorlarının karşılaştırılması (n = 21)

	2 mL SF	1 mL SF	
Parametre	Ort. ± SS	Ort. ± SS	p
Göz çevresi kasılma şiddeti	1.90 ± 1.22	2.00 ± 1.14	0.317
Göz çevresi kasılma sıklığı	1.67 ± 1.11	1.95 ± 1.12	0.083
Yanak bölgesi kasılma şiddeti	1.62 ± 1.16	1.62 ± 1.40	0.480
Yanak bölgesi kasılma sıklığı	1.86 ± 1.20	1.86 ± 1.15	1.000
Hastalıktan genel şikâyet düzeyi	42.33 ± 31.76	47.05 ± 30.08	0.051
Araç kullanmada güçlük	28.00 ± 33.93	28.50 ± 33.67	1.000
Okumada güçlük	19.25 ± 18.44	23.50 ± 19.61	0.010
Ekrana bakmada güçlük	11.00 ± 18.40	14.50 ± 20.32	0.056
Depresif duygu durumu	34.29 ± 32.84	42.14 ± 33.26	0.002
Göz teması kurmaktan kaçınma	44.33 ± 35.31	54.52 ± 32.40	0.007
Utanma hissi	41.24 ± 38.73	49.05 ± 37.14	0.003
Çevre tepkilerine yönelik endişe	28.10 ± 30.27	32.38 ± 31.29	0.094
İşlem sonrası VAS skoru	2.43 ± 2.20	0.29 ± 0.78	< 0.001

GAS. Görsel Analog Skala; SF. serum fizyolojik; Ort. ± SS. ortalama ± standart sapma. Pozitif değişim değerleri başlangıça kıyasla iyileşmeyi, negatif değerler kötüleşmeyi göstermektedir. VAS skoru yalnızca işlem sonrasında değerlendirildiğinden başlangıça göre değişim miktarı hesaplanmamıştır. Tüm karşılaştırmalarda Wilcoxon eşleştirilmiş sıralar testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

kaçınma ve utanma hissindeki iyileşme miktarı 1 mL uygulamasında daha yüksekti (sırasıyla $p = 0.010$, $p = 0.002$, $p = 0.007$ ve $p = 0.003$) (Tablo 3).

İşlem sonrası VAS skoru 2 mL uygulamasında 2.43 ± 2.20 (0-8), 1 mL uygulamasında ise 0.29 ± 0.78 (0-3) idi. Bir mL uygulamasındaki enjeksiyon ağrısı anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0.001$) (Tablo 3). Her iki uygulama döneminde de kayıt altına alınan yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada aynı toplam BoNT-A dozunun 2 mL ve 1 mL SF ile sulandırılarak uygulanması, HFS hastalarında motor belirtiler, günlük yaşam aktiviteleri ve psikososyal etkilenme üzerinde belirgin iyileşmeyle ilişkili bulundu. İki uygulamanın başlangıça kıyasla oluşturduğu değişim miktarları karşılaştırıldığında temel motor parametrelerde anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık, bazı hasta bildirimli işlevsel ve psikososyal parametrelerde 1 mL uygulaması lehine

daha fazla iyileşme görüldü. Ayrıca 1 mL uygulaması işlem sonrası enjeksiyon ağrısını belirgin biçimde azalttı.

Botulinum toksin tip A, HFS'nin semptomatik tedavisinde yüksek etkinlik ve genel olarak elverişli güvenlik profili nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde BoNT enjeksiyonlarının HFS'de yüksek bir klinik etkinlik oranına sahip olduğu; depresif belirtiler ve yaşam kalitesi üzerinde de olumlu etkiler sağlayabildiği bildirilmiştir.^[10] Hemifasiyal spazma ilişkin güncel klinik derlemeler de BoNT tedavisinin etkinliğinin genellikle %73-98.4 arasında değiştiğini, etkinin ortalama yaklaşık 12 hafta sürdüğünü ve advers etkilerin çoğunlukla hafif ve geçici olduğunu göstermektedir.^[2] Uzun süreli izlem verileri de bu etkinliğin zaman içinde korunduğunu desteklemektedir: 125 hastayı uzun bir dönem boyunca izleyen Herrero-Infante ve ark.nın^[11] retrospektif bir serisinde BoNT-A tedavisinin uzun dönemde etkili ve güvenli olduğu, advers etkilerin hafif ve geçici olduğu

bildirilmiştir. Ülkemizden yapılan ve 16 yıllık deneyimi kapsayan bir çalışmada da BoNT-A enjeksiyonlarının HFS'de etkinliğini sürdürdüğü gösterilmiştir.^[12] Geniş ölçekli gerçek yaşam verileri ise BoNT tedavisinin bu hasta grubunda rutin klinik uygulamada yaygın biçimde kullanıldığını ortaya koymaktadır.^[13] Mevcut çalışmada her iki dilüsyon sonrasında göz ve yanak bölgesindeki kasılmaların belirgin biçimde azalması bu literatürle uyumludur.

Sulandırma hacmi, toplam ünite dozunu değiştirmeden yalnızca konsantrasyonu ve dokuya verilen sıvı hacmini belirler. Kısa ürün bilgilerinde 100 ünitelik onabotulinum ve incobotulinumtoksin A flakonları için önerilen hacim 2 mL koruyucusuz SF'dir; bu da enjektörde 50 U/mL konsantrasyon sağlar.^[14] Çalışmamızdaki 2 mL uygulaması bu standart sulandırmaya, 1 mL uygulaması ise aynı dozun iki kat konsantre (100 U/mL) verilmesine karşılık gelmektedir. Buna karşılık uygulayıcılar arasında yapılan anketler, flakon başına 1 mL'den 10 mL'ye kadar uzanan çok geniş bir dilüsyon aralığının kullanıldığını ve sulandırma çözeltisi tercihinin de merkezden merkeze değiştiğini göstermektedir.^[15] Bu heterojenliğin temel nedeni, dilüsyon hacminin etkinlik, yayılım ve etki süresi üzerindeki rolüne ilişkin kanıtların sınırlı ve kısmen çelişkili olmasıdır.^[3] Nitekim enjeksiyon hacmi, dilüsyon ve dozun toksinin doku içindeki yayılımını etkileyen, hekimin kontrolündeki değiştirilebilir parametreler olduğu; denervasyon alanının büyüklüğünün büyük ölçüde doz ve hacim tarafından belirlendiği bildirilmiştir; yine aynı derlemede, farklı dilüsyonların öngörülebilir bir yayılım ilişkisi oluşturduğuna dair kanıtın çok sınırlı olduğu ve uzlaşmış bir dilüsyon protokolünün bulunmadığı vurgulanmaktadır.^[16] Bu çalışmada, söz konusu değiştirilebilir parametrelerden yalnızca sulandırma hacmi ele alınmış; toplam doz, preparat ve enjeksiyon şeması sabit tutularak hacmin klinik sonuçlar üzerindeki bağımsız etkisi değerlendirilmiştir.

Dilüsyon hacmi, toksinin doku içindeki yayılımını teorik olarak etkileyebilir. Eşdeğer toksin dozlarının farklı hacimlerde uygulandığı deneysel bir çalışmada daha yüksek hacmin daha geniş bir etki alanı oluşturduğu gösterilmiştir.^[4] Benzer şekilde histolojik incelemelerde, tek noktadan uygulanan BoNT A'nın kas içindeki denervasyon alanının doza bağımlı bir gradyan oluşturduğu; düşük dozda (1 IU) etkinin 15-30 mm içinde sonlandığı, yüksek dozlarda (5-10 IU) ise kas boyunca belirgin bir son nokta olmaksızın yayıldığı ve yalnızca bu dozlarda komşu kasa geçtiği gösterilmiştir.^[17] Bu bulgular, yayılım alanını belirleyen başlıca değişkenin toplam doz

olduğunu düşündürmektedir. Mevcut çalışmamızda toplam doz her iki dönemde sabit tutulduğundan, motor etkinlik parametrelerinde anlamlı fark saptanmaması bu deneysel verilerle uyumludur.

Bununla birlikte, yayılım alanındaki bu farklılığın klinik etkinlik bakımından her zaman anlamlı bir üstünlüğe dönüşmediği anlaşılmaktadır. Kozmetik uygulamalarda farklı dilüsyon hacimleriyle benzer etkinlik bildirilmiş,^[5,6] HFS hastalarında 50 U/mL ve 25 U/mL konsantrasyonları karşılaştıran randomize çift kör çapraz çalışmada da başlangıç zamanı ve genel terapötik etkinlik bakımından anlamlı fark bulunmamıştır.^[8] Mevcut çalışmada göz çevresi ve yanak bölgesindeki kasılmaların şiddet ve sıklığındaki değişim miktarlarının iki dilüsyon arasında farklı olmaması, aynı toplam doz ve benzer enjeksiyon şeması kullanıldığında motor etkinliğin dilüsyon hacminden sınırlı ölçüde etkilenebileceğini düşündürmektedir. Özellikle orbicularis oculi gibi küçük, ince ve komşu anatomik yapılara yakın kaslara yapılan uygulamalarda, daha düşük enjeksiyon hacmi toksinin hedef alan içinde daha kontrollü dağılmasına ve çevredeki kaslara istenmeyen yayılımın sınırlandırılmasına katkı sağlayabilir. Bu nedenle düşük hacimli uygulama, klinik etkinliği korurken lokal yayılım ve buna bağlı yan etkilerin azaltılması açısından potansiyel bir avantaj oluşturabilir.^[4,6]

Enjeksiyon hacminin yanı sıra hedef bölgenin de klinik sonucu belirlediği gösterilmiştir. Hemifasiyal spazm ve blefarospazm hastalarında preseptal ve pretarsal teknikleri karşılaştıran randomize, çift kör, çapraz tasarımlı bir çalışmada, aynı toplam doz kullanılmasına karşın pretarsal uygulama yanıt başlangıç süresi, etki süresi, Jankovic Derecelendirme Ölçeği skoru ve hasta memnuniyeti bakımından üstün bulunmuş; pitozis yalnızca preseptal uygulamada (%7.5) gelişmiştir.^[18] Bu bulgular, toplam doz sabit tutulduğunda bile enjeksiyonun hangi bölgeye yapıldığının sonucu değiştirebildiğini göstermektedir.^[18] Dolayısıyla mevcut çalışmamızın dilüsyon hacmine ilişkin bulguları, toplam doz, preparat, enjeksiyon noktası sayısı ve enjeksiyon derinliğinin sabit olduğu koşulda kabul edilebilir.

Çalışmanın öne çıkan bulgusu, 1 mL SF ile hazırlanan daha konsantre uygulamanın belirgin biçimde daha düşük enjeksiyon ağrısıyla ilişkili olmasıdır. Benzer şekilde Boyle ve ark.,^[7] blefarospazm hastalarında 100 U/mL ve 10 U/mL konsantrasyonları karşılaştırmış ve yüksek konsantrasyonlu uygulamada algılanan ağrının yaklaşık %58 oranında daha düşük olduğunu, buna karşılık etkinlik ve komplikasyonlar bakımından fark bulunmadığını bildirmiştir. Enjeksiyon ağrısını

belirleyen etkenler çok sayıdadır; bunlar arasında iğne özellikleri, enjeksiyon bölgesi, enjeksiyon hızı ile çözeltinin ozmolalitesi, viskozitesi ve pH'sinin yanı sıra uygulanan hacim de yer almaktadır.^[19] Sağlıklı gönüllülerde yürütülen kontrollü bir çalışmada, enjekte edilen hacim arttıkça algılanan ağrının anlamlı biçimde arttığı bildirilmiştir.^[20] Bu bulgular, ağrının önemli bir bölümünün doku içine verilen sıvının oluşturduğu mekanik distansiyona ve buna bağlı olarak mekan duyarlı nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Periorbital ve fasiyal bölgede cilt altı dokunun ince olması ve nosiseptör yoğunluğunun yüksek olması, aynı hacim farkının bu bölgede daha belirgin biçimde algılanmasına yol açabilir.^[21] Bu bulgunun olası açıklamalarından biri, daha düşük enjeksiyon hacminin periorbital ve fasiyal dokularda daha az sıvı distansiyonu ve lokal basınç oluşturmamasıdır; ancak bu mekanizma mevcut çalışmada doğrudan değerlendirilmemiştir. Bu açıdan mevcut sonuçlar, daha konsantre uygulamanın motor etkinliği korurken hasta konforunu artırabileceği görüşünü desteklemektedir.

Ağrının hacim dışındaki bir belirleyicisi de sulandırma çözeltisinin kimyasal özellikleridir. Benzil alkol içeren koruyucu SF ile sulandırmanın etkinliği değiştirmeksizin ağrıyı azalttığı çeşitli randomize çalışmalarda bildirilmiş,^[22-25] perioküler ve fasiyal botulinum toksin enjeksiyonlarını kapsayan bir derlemede, koruyucu SF ile sulandırmanın enjeksiyon ağrısını %32 - %60 oranında azalttığı, etkinliğin ise koruyucusuz SF ile eşdeğer kaldığı bildirilmiştir.^[26] Sodyum bikarbonat eklenerek pH'nin tamponlanmasının ağrıyı azaltabileceği yönünde eğilim bildirilmiş, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.^[27] Mevcut çalışmamızda her iki uygulama döneminde de aynı diluent ve aynı tip enjektör kullanıldığından, gözlenen ağrı farkının çözelti bileşimi ya da iğne özelliklerinden değil, enjeksiyon hacmindeki farktan kaynaklanmış olması daha olasıdır.

Bununla birlikte, ağrı bulgusunun yorumlanmasında çalışmanın sıralı tasarımı dikkate alınmalıdır. Bütün hastalar önce 2 mL, daha sonra 1 mL uygulamasını almıştır. İkinci işlem sırasında enjeksiyon sürecine aşinalığın artması, beklenti ve kaygının azalması veya uygulayıcının deneyiminin zaman içinde değişmesi VAS skorlarına katkıda bulunmuş olabilir. Dolayısıyla düşük hacimli uygulamanın daha az ağrılı olduğu gözlenmiş olsa da, bu etkinin yalnızca enjeksiyon hacminden kaynaklandığını göstermek için uygulama sırasının randomize edildiği ve değerlendirenlerin körlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir mL dilüsyonunda daha düşük işlem sonrası ağrı skorlarına ek olarak, okumada güçlük, depresif

duygu durum, göz teması kurmaktan kaçınma ve utanma hissi skorlarında da 2 mL uygulamasına kıyasla daha fazla iyileşme saptanmıştır. Hemifasiyal spazmin hasta üzerindeki yükü motor belirtilerle sınırlı değildir. Kraniyofasiyal hareket bozukluğu olan 90 hastalık kesitsel bir çalışmada, HFS dahil tüm gruplarda sosyal işlevsellik ve rol kısıtlılığı sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak kötü bulunmuş; HFS hastaları özellikle iş bulmada güçlük ve çevre tutumunda olumsuz değişiklik algılama bakımından öne çıkmıştır.^[28] Hemifasiyal spazm hastalarında yürütülen bir başka çalışmada da sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek depresyon, anksiyete ve sosyal fobi düzeyleri ile daha düşük yaşam kalitesi bildirilmiştir.^[29] Yüz ifadesini ve göz temasını doğrudan etkileyen bir bozuklukta, motor düzelmenin okuma ve araç kullanma gibi işlevsel alanların yanı sıra utanma, kaçınma ve duygudurum gibi psikososyal alanlara da yansması beklenen bir bulgudur. Bu farklılıklar, daha düşük hacim ve daha yüksek konsantrasyonla yapılan 1 mL uygulamasının klinik ya da hasta tarafından algılanan etkisine bağlı olabilir; BoNT-A tedavisinin HFS ile ilişkili depresif belirtiler ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağlayabildiği daha önce de bildirilmiştir.^[10] Abo BoNT A ile tedavi edilen 74 HFS hastasının beş yıl izlendiği prospektif bir çalışmada, hastalığa özgü yaşam kalitesinin ilk yıllarda anlamlı biçimde düzeldiği, ancak beşinci yılda başlangıç düzeyinin altına gerilediği gösterilmiştir; aynı çalışmada depresif belirtilerde beş yıl boyunca anlamlı değişiklik saptanmamıştır.^[30] Bununla birlikte, 1 mL uygulamasının tüm hastalarda ikinci tedavi döneminde gerçekleştirilmiş olması nedeniyle ve BoNT-A etkisinin çoğu hastada yaklaşık 12 hafta devam edebilmesi nedeniyle, ilk uygulamanın devam eden veya kümülatif etkisi de bu bulgulara katkıda bulunmuş olabilir.^[2] Dolayısıyla bu işlevsel ve psikososyal sonuçların yalnızca dilüsyon hacmine bağlanması mümkün değildir; hem 1 mL uygulamasının olası etkisi hem de ardışık tedavilere bağlı kümülatif etki birlikte göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok sayıda ikincil sonlanımın değerlendirilmiş olması ve çalışmanın formal bir eşdeğerlik tasarımına sahip olmaması nedeniyle, 1 mL uygulaması lehine bulunan işlevsel ve psikososyal farklılıklar keşifsel olarak yorumlanmalı; temel motor sonuçlar bakımından ise iki dilüsyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirtilmelidir.

Çalışmanın başlıca sınırlılıkları örneklem büyüklüğünün düşük olması, uygulama sırasının randomize edilmemesi, bütün hastalarda önce

2 mL ve ardından 1 mL dilüsyonun kullanılması ve iki uygulama sonrasındaki değerlendirmelerin farklı yöntemlerle gerçekleştirilmesidir. İkinci uygulama öncesinde bağımsız bir dönem başlangıç ölçümünün bulunmaması, ilk uygulamanın devam eden etkisinin ikinci döneme taşınma olasılığını değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Ayrıca analiz edilen çok sayıda hasta bildirimli sonlanım için çoklu karşılaştırma düzeltilmesi yapılmamış olması, bazı anlamlı sonuçların tesadüfi olma olasılığını artırmaktadır.

Sonuç olarak, aynı toplam BoNT-A dozunun 1 mL veya 2 mL SF ile sulandırılarak uygulanması HFS'nin motor belirtilerinde belirgin iyileşme sağlamış ve temel motor etkinlik parametrelerinde iki dilüsyon arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bir mL uygulaması daha düşük enjeksiyon ağrısı ile ilişkili bulunmuş; ayrıca okumada güçlük, depresif duygu durum, göz teması kurmaktan kaçınma ve utanma hissinde daha fazla iyileşme göstermiştir. Ancak bu farklılıklar hem 1 mL uygulamasının olası etkisinden hem de ikinci tedavi döneminde ortaya çıkabilecek kümülatif etkiden kaynaklanabileceğinden, sonuçlar temkinli yorumlanmalıdır. Bununla birlikte bulgular, klinik etkinlikten ödün vermeden hasta konforunu artırma potansiyeli taşıması nedeniyle, günlük uygulamada dilüsyon hacminin bilinçli biçimde seçilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu bulguların doğrulanması için uygulama sırasının randomize edildiği, her tedavi dönemi öncesinde ayrı başlangıç değerlendirmesinin yapıldığı ve yeterli arınma süresinin sağlandığı daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları

B.Ö.B.: Fikir/kavram ve tasarım, eleştirel inceleme, kontrol/ denetim; B.Ö.B., H.Ş., İ.G.A.: Veri toplama ve/veya işleme, analiz ve/veya yorumlama, referanslar ve malzemeler; B.Ö.B., H.Ş.: Literatür taraması ve makalenin yazılması. Tüm yazarlar makalenin son halini okuyup onayladı.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalenin yazarlığı ve/veya yayımlanmasına ilişkin herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman

Yazarlar, bu makalenin araştırması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Veri Paylaşım Beyanı

Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul bir talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

Yapay Zekâ Kullanım Beyanı

Yazarlar, yapay zekâ (AI) araçlarının kullanılmadığını veya yalnızca dil düzenleme amacıyla kullanıldığını ve veri analizi, yorumlama ya da sonuçların oluşturulmasında hiçbir rolü

olmadığını beyan eder. Tüm bilimsel içerik, veri yorumlaması ve sonuçlar tamamen yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar ayrıca, AI araçlarının referans üretme, oluşturma veya "halüsinasyon" amacıyla kullanılmadığını ve tüm kaynakların doğruluk açısından dikkatle kontrol edildiğini teyit eder.

KAYNAKLAR

1. Lim EC, Seet RC. Use of botulinum toxin in the neurology clinic. *Nat Rev Neurol* 2010;6:624-36. doi: 10.1038/nrneurol.2010.149.
2. Tambasco N, Filidei M, Nigro P, Parnetti L, Simoni S. Botulinum toxin for the treatment of hemifacial spasm: An update on clinical studies. *Toxins (Basel)* 2021;13:881. doi: 10.3390/toxins13120881.
3. de Sa Earp AP, Marmur ES. The five D's of botulinum toxin: Doses, dilution, diffusion, duration and dogma. *J Cosmet Laser Ther* 2008;10:93-102. doi: 10.1080/14764170701883660.
4. Hsu TS, Dover JS, Arndt KA. Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A. *Arch Dermatol* 2004;140:1351-4. doi: 10.1001/archderm.140.11.1351.
5. Carruthers A, Carruthers J, Cohen J. Dilution volume of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar rhytides: Does it matter? *Dermatol Surg* 2007;33:597-104. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32339.x.
6. Carruthers A, Bogle M, Carruthers JD, Dover JS, Arndt KA, Hsu TS, et al. A randomized, evaluator-blinded, two-center study of the safety and effect of volume on the diffusion and efficacy of botulinum toxin type A in the treatment of lateral orbital rhytides. *Dermatol Surg* 2007;33:567-71. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33115.x.
7. Boyle MH, McGwin G Jr, Flanagan CE, Vicinanzo MG, Long JA. High versus low concentration botulinum toxin A for benign essential blepharospasm: Does dilution make a difference? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2009;25:81-4. doi: 10.1097/IOP.0b013e31819946c4.
8. Li YJ, Huang Y, Ding Q, Gu ZH, Pan XL. Evaluation of concentrations of botulinum toxin A for the treatment of hemifacial spasm: A randomized double-blind crossover trial. *Genet Mol Res* 2015;14:1136-44. doi: 10.4238/2015.February.6.17.
9. Wabbels B, Yaqubi A. Validation of a new Hemifacial Spasm grading questionnaire (HFS score) assessing clinical and quality of life parameters. *J Neural Transm (Vienna)* 2021;128:793-802. doi: 10.1007/s00702-021-02343-x.
10. Wang B, Wei X, Qi H, Bao X, Hu M, Ma J. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin in the treatment of hemifacial spasms: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2024 Oct 29;24(1):420. doi: 10.1186/s12883-024-03883-x.
11. Herrero-Infante Y, Rodríguez-Sanz A, Máñez-Miró J, Vivancos-Matellano F. Hemifacial spasm through the last three decades: From etiology to efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;203:106555. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106555.
12. Sorgun MH, Yilmaz R, Akin YA, Mercan FN, Akbostanci MC. Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years. *J Clin Neurosci* 2015;22:1319-25. doi: 10.1016/j.jocn.2015.02.032.

13. Hast MA, Kong AM, Desai S, Back S, Syed S, Holmes J. Patient characteristics and real-world use of botulinum toxins for the treatment of cervical dystonia, blepharospasm, and hemifacial spasm. *Toxins (Basel)* 2024;16:362. doi: 10.3390/toxins16080362.
14. Currà A, Gasbarrone R, Bonifazi G, Serranti S, Fattapposta F, Trompetto C, et al. Near-infrared transreflectance spectroscopy discriminates solutions containing two commercial formulations of botulinum toxin type A diluted at recommended volumes for clinical reconstitution. *Biosensors (Basel)* 2022;12:216. doi: 10.3390/bios12040216.
15. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1179-80. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04094.x.
16. Ramirez-Castaneda J, Jankovic J, Comella C, Dashtipour K, Fernandez HH, Mari Z. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin. *Mov Disord* 2013;28:1775-83. doi: 10.1002/mds.25582.
17. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord* 1994;9:31-9. doi: 10.1002/mds.870090106.
18. Lolekha P, Choolam A, Kulkantrakorn K. A comparative crossover study on the treatment of hemifacial spasm and blepharospasm: Preseptal and pretarsal botulinum toxin injection techniques. *Neurol Sci* 2017;38:2031-6. doi: 10.1007/s10072-017-3107-2.
19. Usach I, Martinez R, Festini T, Peris JE. Subcutaneous injection of drugs: Literature review of factors influencing pain sensation at the injection site. *Adv Ther* 2019;36:2986-96. doi: 10.1007/s12325-019-01101-6.
20. Jørgensen JT, Rømsing J, Rasmussen M, Møller-Sønnergaard J, Vang L, Musaeus L. Pain assessment of subcutaneous injections. *Ann Pharmacother* 1996;30:729-32. doi: 10.1177/106002809603000703.
21. Chopra K, Calva D, Sosin M, Tadisina KK, Banda A, De La Cruz C, et al. A comprehensive examination of topographic thickness of skin in the human face. *Aesthet Surg J* 2015;35:1007-13. doi: 10.1093/asj/sjv079.
22. Alam M, Dover JS, Arndt KA. Pain associated with injection of botulinum A exotoxin reconstituted using isotonic sodium chloride with and without preservative: A double-blind, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 2002;138:510-4. doi: 10.1001/archderm.138.4.510.
23. Kwiat DM, Bersani TA, Bersani A. Increased patient comfort utilizing botulinum toxin type a reconstituted with preserved versus nonpreserved saline. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2004;20:186-9. doi: 10.1097/01.iop.0000129012.09632.49.
24. van Laborde S, Dover JS, Moore M, Stewart B, Arndt KA, Alam M. Reduction in injection pain with botulinum toxin type B further diluted using saline with preservative: A double-blind, randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:875-7. doi: 10.1067/mjd.2003.487.
25. Allen SB, Goldenberg NA. Pain difference associated with injection of abobotulinumtoxinA reconstituted with preserved saline and preservative-free saline: A prospective, randomized, side-by-side, double-blind study. *Dermatol Surg* 2012;38:867-70. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02284.x.
26. Hunt SV, Malhotra R. Bacteriostatic preserved saline for pain-free periocular injections: Review. *Eye (Lond)* 2022;36:1546-52. doi: 10.1038/s41433-021-01925-z.
27. Alghonaim Y, Hijazi LO, Alraee SA, Alqubaisy Y. Injection site pain, onset and duration of action of botulinum toxin reconstituted in normal saline with and without sodium bicarbonate: A prospective, single center, randomized, double-blind interventional study. *Plast Surg (Oakv)* 2022;30:227-32. doi: 10.1177/22925503211011971.
28. Yi M, Li J, Liu G, Ou Z, Liu Y, Li J, et al. Mental health and quality of life in patients with craniofacial movement disorders: A cross-sectional study. *Front Neurol* 2022;13:938632. doi: 10.3389/fneur.2022.938632.
29. Lee JA, Han YK, Jung WJ, Lee BH, Lee S. Personality traits and their effects in patients with hemifacial spasm. *Sci Rep* 2025;15:12209. doi: 10.1038/s41598-025-97368-7.
30. Kongsangdao S, Maneeton N, Maneeton B. The five-year prospective study of quality of life in hemifacial spasm treated with abo-botulinum toxin A. *Toxins (Basel)* 2021;13:215. doi: 10.3390/toxins13030215.