

## ALLERJİK RİNİTİN SEMPTOMATİK TEDAVİSİNDE KETOTİFEN İLE CLEMASTİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI \*

Dr. Mehmet İMAMOĞLU\*\*

Dr. Teoman ŞEŞEN \*\*\*

Dr. Ercihan GÜNEY\*\*\*\*

Dr. Recep ÜNAL \*\*\*\*\*

Key Words: Allergic Rhinitis, Ketotifen, Clemastin.  
Anahtar terimler: Allerjik rinit, Ketotifen, Clemastin.

%10-15'inin allerjik yapıya sahip olduğu günümüz toplumunda insanların giderek daha çok suni beslenme, suni giyim ve çok ilaç kullanmasıyla insidans artmakta ve allerji konusu önem kazanmaktadır.

Genel olarak allerjiyle ilgili hekimlerin gördükleri bütün hastaların %70'inde nasal allenjinin olması<sup>24</sup>, allerjik rinitinin önemini göstermektedir. Ancak bu önemli hastalığın tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmasına rağmen elde edilen sonuçlar hala yüz güldürücü değildir. Bu alanda en çok kullanılan ilaç olan antihistaminiklere hergün bir yenisi eklenmektedir.

Çalışmamızda allerjik rinitin semptomatik tedavisinde antihistaminik, antiallerjik ve antianafaktik etkisi olan ketotifen'in diğer klasik bir antihistaminik olan clemastin ile karşılaştırmalı etkisini inceledik.

\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD çalışmalarından.

\*\* Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD Yrd. Doçenti.

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD Doçenti.

\*\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD Profesörü.

\*\*\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD Yrd. Doçenti.

## Materyal ve Metod

Bu çalışmada 1985-1986 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz polikliniğine başvuran ve allerjik rinit tanısı konan 35 hasta üzerinde yapılmıştır. 21'i kadın, 14'ü erkek olan hastaların en küçüğü 6, en büyüğü 53 yaşında olup, yaş ortalaması 19.4 idi.

Allerjik rinit tanısı alıp daha önce immünoterapi, kortikosteroid tedavisi gören hastalar ile gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar üzerinde şu araştırmalar yapılmıştır ;

1- **Anamnez:** Ayrıntılı anamnez alınmış özellikle dört kardinal semptom olan hapşırma, burun akıntısı, burun kaşınması ve burun tıkanıklığının varlığı, varsa bu semptomların özelliği, sıklığı, allerjenle ilgisi, tek veya çift taraflı oluşu, yandaş allerji şikayetleri ile diğer allerjik hastalıkların varlığı ve aile bireylerinde olup olmadığı araştırılmıştır.

2- **Kulak-Burun-Boğaz Muayenesi:** Tam sistemik muayene yapılmış, özellikle, seröz otit görünümü, östaki tüpü fonksiyonu, burun mukoza rengi, konka hipertrofi ve ödem durumu, nazal polip varlığı, nazal ve postnazal sekresyon varlığı ve varsa özelliği incelenmiştir.

3- **Laboratuvar İncelenmeleri:**

a) **Nazal Yayma:** Gerekli örnekler pamuklu portkotonla her iki alt konka-septum arasında alınıp lam üzerinde yayılmış, kuruduktan sonra, % 95 alkol-eter karışımında tesbit edilip Wright boyasıyla boyanmış ve mikroskopta eosinofil sayısına bakılmış, % 3 üzerindeki sayı artmış kabul edilmiştir.<sup>10,19</sup>

b) **Perifik Yayma:** Parmak ucundan uygun şekilde alınan ve Wright boyası ile boyanıp mikroskopta incelenen preparatlarda % 3 üzerindeki eozinofil sayısı artmış kabul edilmiştir.<sup>29</sup>

c) **Total IgE Tayini:** Hastaların 1 cc. serumunda "çift antibadi sandwich" metoduna dayalı enzim immunoassay ile total IgE tayini yapılmış. Bio-Merieux'nun IgE kontrol serumları ile kalite kontrolü yapılmış ve 150 iu/ml üzerindeki değerler artmış kabul edilmiştir.<sup>16</sup>

4- **Radyolojik İnceleme:** Hastaların Water's pozisyonunda sinüs grafikleri ile sinüs patolojileri değerlendirilmiştir.

Nazal polip bulunan hastanın cerrahi tedavisi yapılmış ve kontrolde bu bulgular düzeldikten sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Anamnez, Kulak-Burun muayenesi, laboratuvar ve radyolojik inceleme sonuçlarına göre allerjik rinit tanısı konan 35 hasta, iki gruba ayrılmıştır. 21 hastanın bulunduğu 1. Grub ketotifen 1 mg (Benzocycloheptathiophene), 14 hastanın bulunduğu 2. Gruba ise clemastine 1 mg (Clemastine fumarate) iki ay süre ile sabah akşam birer tablet verilmiştir.

İki aylık tedaviyi takiben hastaların anamnez, KBB muayenesi ve radyolojik incelemeleri tekrar edilmiş ve elde edilen bulgular tedavi öncesi bulgularla karşılaştırılmıştır.

## Bulgular

Hastalarımızda yapılan incelemelerden elde edilen bulgu ve sonuçlar şunlardır;

1. Anamnezle ilgili bulgular: Hastalarda en sık şikayet sırasıyla burun tıkanıklığı (% 91,2), hapşırma (% 91,2), burun akıntısı (% 88,6) ve burun kaşınması (%82,8) idi (Tablo I). Hastaların 15'inde (%42,8) yandaş allerji hikayesi ve 12'sinde (%34,3) ailede allerji hikayesi bulunmuştur.

2. KBB muayenesinde elde edilen bulgular: En sık bulgunun nazal mukozada solukluk (%94,3) ve nazal sekresyon (%94,3) olduğu gözlenmiş, daha az olarak mukozal ödem (%51,4), konka hipertrofisi (%48,6), östaki disfonksiyonu ve seröz otit görünümü (%22,9) tesbit edilmiştir. (Tablo II).

3. Laboratuvar incelemelerinden elde edilen bulgular:

a) Nazal Yayma: 35 hastanın 24'ünde (%68,6) eozinofil %3 üzerinde bulunmuştur.

b) Periferik Yayma: 35 hastanın 26'sında (%74,3) periferik yaymadaki eozinofil sayısı %3 üzerinde bulunmuştur.

c) Serum Total IgE Seviyesi: 35 hastanın 13'ünde (%37,1) serum IgE seviyesi 150 ü/ml üzerinde bulunmuştur.

4- Radyolojik İncelenmesi: Tedavi öncesi çekilen grafilerinde 20 hastada (%57,2) paranazal sinüslerde havaalanma azlığı, mukozal kalınlaşma ve mukus kisti şeklinde patolojik bulgu elde edilmiştir.

Tablo I: Toplam 35 hastanın 4 kardinal şikayeti.

Toplam Hasta Sayısı	Hapşırma		Burun Tıkanıklığı		Burun Akıntısı		Burun Kaşınması	
	n	%	n	%	n	%	n	%
35	32	91.2	32	91.2	31	88.6	29	82.8

n: Hasta sayısı

Tablo II: Hastaların tedavisinden önceki KBB muayene bulguları.

Mukoza Solukluk n	Mukoza Ödem		Konka Hipertrofisi		Nazal Sekresyon		Östaki Disfonksiyonu Seröz Otit n		Nazal Polip n		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
33	94.3	18	51.4	17	48.6	33	94.3	8	22.9	7	20

n:Hasta Sayısı

Hastaların 2 aylık tedavi sonrası anamnez, KBB muayene bulguları ve radyolojik inceleme sonuçları şu şekilde bulunmuştur.

1- Anamnez ilgili bulgular: Ketotifen tedavisi gören 21 hastalık 1. Grupta tedavi öncesi %87.7'sinin anamnezinde var olan hapşırma tedavi öncesi %33.3 hastada, tedavi öncesi %97.7'sinde var olan burun tıkanıklığı tedavi sonrası %33.3'ünde, tedavi öncesi %85.7'sinde var olan burun akıntısı, tedavi sonrası %23.8'inde ve tedavi öncesi %81'inde olan burun kaşıntısı tedavi sonrası %14.3'ünde görülmüştür (Tablo III). Bu grup hastaların tedavi önce ve sonra şikayetleri karşılaştırıldığında belirgin iyileşme gözlenmiştir.

Clemastin tedavisi gören 14 hastalık 2. Grupta %100'ünde olan hapşırma tedavi sonrası %64.3 hastada, tedavi öncesi %85.7'sinde görülen burun tıkanıklığı tedavi sonrası %57.1'inde, tedavi öncesi %85.7'inde görülen burun kaşıntısı, tedavi sonrası %35.7 hastada, tedavi öncesi %92.8 hastada görülen burun akıntısı, tedavi sonrası %57.1 oranında bulunmuştur (Tablo IV). Bu grup hastaların tedavi önce ve sonra şikayetleri karşılaştırıldığında belirgin iyileşme gözlenmemiştir.

2- KBB muayenesi ile ilgili bulgular: Ketotifen tedavisi gören 1. Grupta tedavi önce ve sonrası bulgularda nazal sekresyon %95.2 iken, %57.1'e, mukozal solukluk %90.5 oranında görülürken %81'e, mukozal ödem %47.6 oranında iken %28.6'a konka hipertrofisi %57.1 iken %38'e, üstaki disfonksiyonu %28.6 iken %9.5'a düşmüştür (Tablo V).

Clemastin tedavisi gören 2. grupta tedavi öncesi ve sonrası muayene bulguları şöyle bulunmuştur. Mukozal solukluk % 100 oranında ve değişmemiştir. Mukozal ödem % 57.1'den % 28.6'ya düşmüş, konka hipertrofisi % 35.7 ile üstaki disfonksiyonu % 14.3 oranında ve değişmemiş, nazal sekresyon % 92.9 iken % 71.4'e düşmüştür (Tablo VI).

3- Radyolojik İnceleme: Tedavi öncesi her grupta %57.2 oranında görülen sinüs patolojisi 1. Grupta %42.9'a, 2. Grupta %50'e düşmüştür.

1. Grupta %28.6 hastada uyku hali, ağız kuruluğu gibi ilacın yan etkisi görülürken 2. Grupta %35.7 oranında uyku hali görülmüştür.

Tablo III: 1.gruptaki hastaların tedavi öncesi ve Ketotifen Tedavisinden sonraki şikayetleri.

Şikayet	Napısırma		Burun Tıkanıklığı		Burun Akıntısı		Burun Kaşıntısı	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tedavi Öncesi	18	85.7	20	95.2	18	85.7	17	81
Tedaviden Fayda Gören	11	52.4	13	61.9	13	61.9	14	66.7
Tedaviden Fayda Görmeyen	7	33.3	7	33.3	5	23.8	3	14.3

n: Hasta sayısı

Tablo IV: 2. gruptaki hastaların tedavi öncesi ve Clemastin Tedavisinden sonraki şikayetleri.

Şikayet	Hapşırma		Burun Tıkanıklığı		Burun Akıntısı		Burun Kaşınması	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tedavi Öncesi	14	100	12	85.7	13	92.8	12	85.7
Tedaviden Fayda Gören	5	35.7	4	28.6	5	35.7	7	50
Tedaviden Fayda Görmeyen	9	64.3	8	57.1	8	57.1	5	35.7

n: Hasta sayısı

Tablo V: 1. gruptaki hastaların ketotifen tedavisinden önce ve sonraki KBB muayene bulguları.

Muayene Bulguları	Mukoza Solukluk		Mukoza Ödem		Konka Hipertrofisi		Nazal Sekresyon		Östaki Disfonksiyonu	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tedaviden Önce	19	90.5	10	47.6	12	57.1	20	95.2	6	28.6
Tedaviden Sonra	17	81	6	28.6	8	38	12	57.1	2	9.5

n: Hasta sayısı



Tablo VI: 2. gruptaki hastaların Clemastin tedavisinden önceki ve sonraki KBB muayene bulguları.

Muayene Bulguları	Mukozal Solukluk		Mukozal Ödem		Konka Hipertofisi		Nazal Sekresyon		Östaki Disfonksiyonu	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tedaviden Önce	14	100	8	57.1	5	35.7	13	92.9	2	14.3
Tedaviden Sonra	14	100	4	28.6	5	35.7	10	71.4	2	14.3

n: Hasta sayısı

## Tartışma

İlk defa 1906 yılında Von Pirquet'nin allerji terimini ortaya atmasıyla başlıyan immunoloji ile ilgili çalışmalar son on yıl içinde IgE'nin ayrı bir immünoglobülin olarak izole edilmesiyle gelişmiştir.<sup>24</sup> Toplumun %10-15'inin allerjik bünyeye sahip olması, allerji insidansının giderek artması, uzun tedaviler gerektirmesi ve oluşturduğu komplikasyonlar bakımından en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir.

Allerjik reaksiyonların çoğunun üst solunum yolunda olması allerjik rinit'te olan önemi artırmıştır. Çeşitli otörlere göre allerjik rinit, adölesan devrede sık görülür ileri yaşta insidansı azalır ve seks farkı gözetmez<sup>2,6</sup>. Bizim hastalarımızın %40'ı 10-20 yaş arasında bulunmuştur.

Allerjik rinit'te görülen dört kardinal şikayet olan hapşırma, burun akıntısı, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı her hastada görülmeyebilir.<sup>26</sup> Bizim hastalarımızda en sık karşılaştığımız şikayetler sırasıyla; burun tıkanıklığı ve hapşırma %91.4, burun akıntısı %88.9 ve burun kaşıntısı %82.9 idi.

Finlandiya'da yapılan 770 hastalık bir çalışmada en sık rastlanan KBB muayene bulgusunun nazal sekresyon (90) olduğu belirtilmiştir.<sup>3</sup> Yine bir başka çalışmada 1/3 hastada östaki disfonksiyon ve mukozal solukluk %94.3, nazal mukozada ödem %51.4, konka hipertrofisi %22.9, östaki disfonksiyonu ve seröz otit %22.9 olarak bulunmuştur.

Allerjik rinitte komplikasyon olmadığı sürece polip insidansının % 0.5 olduğu belirtilmektedir<sup>12</sup>. Bizim vakalarımızda % 20 oranında görülmesi, rinit, sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına sık rastlanmasına bağlanmıştır.

Allerjik rinitte karakteristik laboratuvar bulgularından biri olarak kabul edilen nazal yaymadaki eozinofil artışı Finlandiya'da yapılan bir çalışmada %70,<sup>3,13</sup> diğer bir çalışmada %59,5 oranda yüksek bulunmuş,<sup>17,26</sup> bizim çalışmamızda bu oran %68.6 oranında görülmüştür.<sup>79</sup> vakalık bir diğer çalışmada nazal yaymadaki eozinofil sayısı ile allerjit rinit arasında korelasyon olmadığı bildirilmektedir<sup>10</sup>. Kanaatımızca nazal yaymada eozinofil olmayışı hastalığı ekarte ettirmez, yüksek bulunuşu destekleyici bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

Bazı yazarlar allerjik rinit tanısında periferik yaymadaki eozinofil sayısı artışının çok az değeri olduğunu söylerlerken<sup>12,26</sup>; bazılarıda tamamen normal olduğunu bildirmektedirler.<sup>17</sup> Çalışmamızda %74,3 oranda periferik yaymada eozinofil sayısını artmış bulduk, ayrıca nazal yaymada eozinofil sayısı artmış bulunan 24 hastanın 18 inde (%75) periferik yaymada da artış bularak bir korelasyon olduğunu gösterdik.

Allerjik rinitli hastaların %45'inde total serum immunglobulin-E değerlerinin yüksek olduğu bildirilmektedir<sup>2</sup>. Bir diğer çalışmada bu oran %43.1 oranında bulunmuştur<sup>10</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların %37.1'in de IgE değeri 150 iu/ml üzerinde bulunmuştu.

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada hastaların %53.4'ünde sinüs patolojisi görüldüğü bildirilmektedir.<sup>3</sup> Biz, hastalarımızın %57.2'sinde sinüs patolojisi gözledik.

Allerjik rinit tedavisinde çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Spesifik tedavinin uzun sürmesi ve masraflı olması, semptomatik tedaviyi ön plana çıkarmıştır. Semptomatik tedavide belirtilen lokal gümüş nitrat, antikolinerjikler, prostoglandinler, vidian nörektomi ve krioterapi geniş kullanım alanı bulamamıştır<sup>1,5,14,23</sup>. Sık kullanılan ilaçlardan biride kortikosteroidlerdir ve son yıllarda lokal kullanılmaktadır<sup>4,7,9,11,15,18</sup>.

Semptomatik tedavide en sık kullanılan ilaç antihistaminiklerdir.<sup>25</sup> Çeşitli antihistaminiklerin tedavide kullanılmış olmasına rağmen, yan etkileri ve semptomların giderilmesine yetersiz kalışları nedeniyle daima yeni arayışlar içine girilmiştir.

Bunlardan ketotifen (benzocycloheptathiophene) oral iyi absorbe olan antihistaminik, antiallerjik, antianafaktik etkili bir ilaçtır<sup>6,8,13,20,22,27,28</sup>. Ketotifen'in daha önce plasebo, disodium cromoglycate, chlorpheniramine ve clemastin fumarate ile karşılaştırmalı çalışmaları yapılmış, ketotifen grubunda şikayet ve semptom açısından daha iyi netice alındığı bildirilmiştir<sup>6,20,27,28</sup>.

Çalışmamızda ketotifen tedavisi gören 21 hastalık 1. Grupta hastaların dört kardinal şikayetinden hapşırma, burun kaşınması, burun tıkanıklığı ve burun akıntısında tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında belirgin iyileşme gözlenmiş iken, clemastin tedavisi alan 14 kişilik ikinci grupta ise belirgin bir iyileşme gözlenmemiştir.

Her iki grupta KBB muayene bulgularının tedavi öncesi ve sonrası durumun karşılaştırıldığında 1.Grupta en fazla iyileşen bulgunun nazal sekresyon, 2.Grupta ise nazal mukozal ödem olduğu gözlenmiş fakat,her iki grupta iyileşme oranları önemli bulunmamıştır.

Her iki grupta paranazal sinüs patolojilerinin tedavi önce ve sonraki radyolojik incelemeleri tedavi sonrası lehine ancak çok belirgin bulunmamıştır.

Bazı yazarların araştırmalarında ketotifen alanlarda oldukça yüksek oranda yan etki görüldüğü belirtilmektedir<sup>28</sup>.Bizim çalışmamızda bu oran daha düşük gözlenmiş ve hiç bir hastada yan etkiler tedaviyi bıraktıracak şiddette olmamıştır.

Antihistaminiklerin hücre yüzeylerinde histamin ile kompe tisyona girerek histaminin kapiller permeabiliteyi arttı rıcı ve goblet hücrelerinden mukus salgılamasını fazlalaş tırıcı etkisini önlediği bilinmektedir.Bu nedenle aller jik rinitli hastalarda kısa sürede oluşan nazal sekresyon ve mukozal ödeme etkili olması beklenir.Ancak allerjinin uzun etkisi sonucu ortaya çıkan konka hipertrofisi,sinüs ve orta kulaktaki negatif basınca bağlı değişikliklere etkisinin daha az olması,beklenen bir sonuçtur.

260 hastalık bir çalışmada yazarlar Ketotifen'in clemas tine göre antihistaminik açıdan daha etkili ve kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>21</sup> Bir diğer çalışmada da Keto tifen'in antihistaminik etki dışında antiallerjik ve antianflaktik olarakta oldukça etkili olduğu kanıtlan mıştır.<sup>8</sup>

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguları değerlendirdiği mizde,Ketotifen'in allerjik rinitin semptomatik tedavi sinde,clemastin gibi klasik bir antihistaminike oranla semptom ve bulguların düzelmesinde daha etkili,yan etkisi daha az,antihistaminik,antiallerjik etkiye sahip olduğu kanaatına vardık.

#### Özet

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalına başvuran ve allerjik rinit tanısı alan 35 hasta üzerinde Ketotifen ile Clemastin adlı ilaç ların semptomatik tedavideki etkileri karşılaştırılarak incelenmiş ve elde edilen bulgular tartışılmıştır.

## Summary

The investigation of effects of Ketotifen and Clemastin in the symptomatic treatment of allergic rhinitis.

Our research has been performed in Ondokuz Mayıs University Medical School ENT Department on 35 patients with allergic rhinitis. The patients were treated with Ketotifen and Clemastin as two separated groups. The effects of these drugs were investigated and discussed. The relevant literature has also been reviewed.

## Kaynaklar

1. Bhargava, K.B, Abhyankar, U.S, Tilak, M.S. Treatment of allergic and vasomotor rhinitis by the local application of silver nitrate. *The Journal of Laryng and Otol.* 94(9), 1025, 1980.
2. Bierman, W.C, Pierson, W.E, Donaldson, J.A. Disease of the nose. In Bierman and Pearlman (ed) *Allergic diseases of Infancy, Childhood and Adolescence.* Philadelphia: WB Saunders Company, 511-525, 1980.
3. Binder, E, Holopainen, E, Malmberg, H. et al. Clinical findings in patients with allergic rhinitis. *Rhinology*, 22(4)-255, 1984.
4. Bjerrum, P, Illum, P. Treatment of seasonal allergic rhinitis with budesonide and disodium cromoglycate. *Allergy*, 40, 65, 1985.
5. Brooks, C.D, Nelson, A.L, Metzler, C. Effect of flurbiprofen, cyclooxygenase inhibiting drugs on induced allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol. (US)*, 73, (5-1), 584, 1984.
6. Busince, L. et al. Oral Ketotifen versus disodium cromoglycate nasal spray for the prophylactic treatment of pollen induced allergic manifestations. *Cur. Ther. Res.*, 35, 239, 1984.
7. Cameron, A.W, Stanley, I.M, Wright, H.J. Randomised double blind controlled clinical trial of intranasal budesonide in treatment of hay fever. *Br. Med. J. (Engl.)*, 288(6434), 1001, 1984.
8. Carnimeo, N, Foschino, M.P, Schino, P. et al. The protective effect of Ketotifen on allergen-induced nasal symptoms. *Respiration*, 42(1), 116, 1981.
9. Chapnik, J.S, Noyek, A.M. Medical therapy in rhinology. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 17, 685, 1984.
10. Charles, F.A, Whelan, M.B. Problems in the examination of nasal smears in allergic rhinitis. *Jour. Lar. and Otol.* 94, (4), 399, 1980.
11. Dunn, A.M, Wilson, R.S, Baggott, P.J. Comparison of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray and beclomethasone dipropionate pressurized nasal spray in the management of seasonal rhinitis. *Postgrad. Med. J. (Engl.)* 60(704), 404, 1984.

12. Fagin, J. Friedman, R. and Fireman, P. Allergic rhinitis. *Ped. Clin. Nort Am.* 28, 797, 1981.
13. Girard, J. P., Cuevas, M. Antiasthmatic properties of a new peroral drug. *Acta Allergol.* 32, 27, 1977.
14. Gray, R. F. Allergic nasal mucosa and vidian neurectomy, *Journ. Lar. and Otol.* 93(4), 277, 1979.
15. Harries, M. Get al. A Comparison of an aqueous and a pressurized nasal spray of beclomethasone dipropionate in the management of seasonal rhinitis. *Pharmatherapeutica (Engl.)* 3(9), 623, 1984.
16. Henry, J. B. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*, Tokyo: W. B Saunders, Hirokawa Publishing, 1984, 186.
17. Losada, C. E. et al. Value of eosinophilia in blood and nasal exudate in the diagnosis of different types of rhinitis, *Allergol Immunopatho (Spain)*. 12(4), 283, 1984.
18. Mabry R. L. Visual loss after intranasal corticosteroid injection. Incidence, causes and prevention. *Arch. Otolaryngol.* 107(8), 484, 1981.
19. Malmberg, H. and Holopainen, E. Nasal smear as a screening test for immediate-type nasal allergy, *Allergy*, 34, 331, 1979.
20. Melillo, G. et al. Double blind, placebo controlled study on ketotifen in seasonal allergic rhinitis, *Cur. Ther. Res.*, 34, 350, 1983.
21. Okuda, M. Clinical investigation of ketotifen in perennial allergic rhinitis. A double blind comparative of ketotifen and clemastin fumarate, *Rhinology (Netherlands)*, 22(3), 171, 1984.
22. Sabbah, A. Bioclinical study of ketotifen in reaginic hipersensitivity *Quest Medical*, 33, 889, 1980.
23. Sjogren, I. Juhasz, J. Ipratropium in the treatment of patients with perennial rhinitis *Allergy (Denmark)*, 39(6), 457, 1984.
24. Soss, T. L. Allergy in otolaryngology. *Laryngoscope*, 93, 408, 1983.
25. Stuttgen, G. Blitstein, W. E., Rudolph R. Therapeutic value of antihistamine today, *Z. Hautkr.* 59(6), 355, 1984.
26. Tennenbaum, J. I. Allergic rhinitis. In Patterson R. (Ed) *Allergic disease diagnosis and management*. J. B Lipincott Company, 179, 1980.
27. Warner, J. O., Goldsworthy, S. J. Comparative trial of ketotifen and clemastine in childhood seasonal allergic rhinitis and asthma, *Res. Clin. Forums*, 4(1), 85, 1982.
28. Wheatlyss, D. Ketotifen in hay fever and allergic rhinitis, *Practitioner* 228, 685, 1984.
29. Yund, I. *Pratik Laboratuvar Metodları İstanbul Batur Matbaası*, 1975.