

Rhinitis Medicamentosa ve Sistemik Etkili Dekonjestanlarla Tedavisi

I. SARIKAHYA,^a, A. KARASALİHOĞLU^b

^a Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Öğretim Başkanı (Prof. Dr.) EDİRNE

^b Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr.) EDİRNE

ÖZET :

Rhinitis Medikamentoza'lı 22 olguda Dekstrobrotom — feniramine meleat + psödoefedrin sulfat ile yapılan tedavi girişimi ve aldığımız sonuçlar bildirilmiştir. Konu ile ilgili bir literatür taraması yapılarak Rhinitis medicamentosanın etyopatogenez, klinik ve terapötik özelliklerine değinilmiştir.

SUMMARY :

Rhinitis Medicamentosa and its treatment with systemic decongestants :

In this paper we have presented the results of the treatment of 22 cases of "Rhinitis medicamentosa" with dextrobrompheniramin maleate and pseudo — ephedrine sulphat with a review of the literature in regard to the ethio — pathogenez, clinic and the treatment methods.

GİRİŞ :

Normal bir burun özel bir bakım gerektirmez; ancak sümkürmelerde, tozlu topraklı havanın solunması veya irritan gazlarla temasta çok dikkatli olunmalıdır. Öte yandan, hasta bir burun ise sadece kendisi için değil, aynı zamanda komşu olduğu yapılar (sinüsler, orta kulak, boğaz, beyin) in korunması açısından da dikkatli bir bakımı gerektirir¹. Zararsız bir ilaç olarak görülen doktor kontrolü olmadan uzun süre kullanılmış vazokonstrktör burun damlalarının (nazal dekonjestanlar) bazen geriye dönülmesi güç sorunlar yaratabileceği hattırda çıkarılmamalıdır. Gerçekten de kesin bir endikasyon olmadan uzun süre vazokonstrktör burun damlalarının kullanımı sonucu ortaya çıkan "Rhinitis Medicamentosa" tablosu ve bir kötüye kullanım yada bağımlılık olarak belirtebileceğimiz ve damla keşdiyebileceğimiz "Nose drop addict" olgularına üzülkerek söylemeye çalışmak isteyelim ki hale pek nadir olmayarak rastlamaktayız. Bu konu ile ilgili olarak bir yandan hekimlerin, diğer yandan da halkın burun damlasının sebep olabileceği bu köftü alışkanlığı karşı uyarılması gerekmektedir.

Sadece mekanik anlamda tıkalıcı burun hastalıkları değil, tüm vücutu ve sinir sistemini ilgilendirgen bazı olaylarında burun tıkanıklığı yaptığı bir gerçektir. Burun mukozasının otonom sinir sisteminin kontrolünde olması nedeniyle bu sistemin çalışma düzensizliklerinden etkileneneceği ortadadır. Psikolojik, hormonal ve çevresel etkilerle birlikte rauwolfia preperatları, fenotiazin, kontraseptifler, hidantoin, paraminosalisilik asit, bazı santral süpressif ilaçlar ve kortikoidlerin de burun tıkanıklığı ve burun mukozasında kuruluk yaptığını bugün biliyoruz^{6, 12, 15}. Dahası hamilelik sırasında, menstrüasyon zamanlarında, ruhsal gerginlik, öfke ve düşmanlık hisleri ile dolu olduğu zamanlarda, küskün ve içe kapalı kimselerde, değişik üzüntü ve hatta zevkli birtakım heyecanların bile vazomotor aktı başlatarak geçici burun tıkanıklığı oluşturabileceği gösterilmiştir^{12, 15}.

Bir nazal vazomotor bozukluk sırasında yeterli bir anamnez ve iyi bir K.B.B. muayenesi ile birlikte gerektiğinde yapılacak radyolojik tetkiklerle nedeni saptamak ve tedaviyi de kuşkusuz sebebe yönelik olarak gerçekleştirmek gereklidir. Kişinin olur olmaz her burun tıkanıklığında vazokonstrktör burun damalarını damlatıp geri dönülmesi güç ve "Rhinitis Medicamentosa" denilen bir patolojiye zemin hazırlaması önlenmelidir. Bilindiği gibi vazokonstrktör burun damaları önce mukoza altı arterioller, kapillerleri ve venöz sinüsleri düzeyinde bir vazokonstrüksiyon oluşturur; kişi bunu burnunun açıldığı ve rahat nefes aldığı şeklinde algılar. Fakat birkaç saat gibi kısa bir süre sonra "Rebound phenomenon - geri tepme olayı" olarak adlandırılan vazodilatasyon'un tekrarı ve dolayısıyla nazal obstrüksiyon tekrar ortaya çıkar. Hasta bunu tekrar burun tıkanıklığı şeklinde algılayacağından yeniden damla damlatarak kendini bir "kısır döngü" nün içine atmış olur. Eğer burun damaları uzun süre ve gittikçe artan miktarlarda kullanmaya devam edilirse nazal mukozanın sürekli vazodilatasyonu sonucu burun tıkanıklığı sürekli hal alır. Bu ölçüde kötüye kullanımı yada başka bir deyişle bağımlılık söz konusu olabilir. "Rhinitis medicamentosa" olarak tanımlanan bu tablo günümüze kadar birçok yazar tarafından bildirilmiştir. (Collier, 1954; Wilson 1960; Collius, 1964; Lewis ve arkadaşları 1967; Miles Foxen, 1968)^{12, 13}.

Bilindiği gibi burun boşluklarını önden arkaya doğru birtakım bölmelere ayıran konkalar bol kan damarı içeren erektil organlar olup üzerlerini örten burun mukozası da "cilia" denilen titrek tüyçüklerle kaplıdır. Burun mukoza epitel 7 mikron boyunda ve saniyede 250 vuruş yapabilen silyalar ve salgı ifraz eden bol miktarda sero-müköz guddeler içerir. Normal bir burundan dakikada 8 lt. hava geçer ve burunun günlük salgılıları normalde 1 lt. civarındadır. Bu yapılar sayesinde burun solunum havasını hazırlamak ve temizlemek görevini başarı ile yürütür. Silyer hareket nazofarenkse doğru olduğundan normalde

RHINITIS MEDICAMENTOSA ve SİSTEMİK ETKİLİ DEKONJESTANLARLA TEDAVİSİ

burun salgıları ön nareslerden dışarı akmaz. Ancak silyer aktivitenin azalması, salgının artması veya çoklukla olduğu gibi bu ikisinin birarada olması salgının ön nareslerden dışarı akmasına neden olur. Vazomotor bozukluğu olan bazı kişilerin burunlarındaki rahatsızlığı ve hatta akmamasını burun damları ile tedaviye çalışıklarını pek nadir olmayarak görmekteyiz. Nazal vazokonstrüktör damlaların aşırı kullanımı silyar aktivite mukoza kan akımı ve lokal doku direncine etkileri nedeniyle önerilmemektedir¹³. Gerçektende son yıllarda "Rhinitic drugs-Rinotoksik droglar" kavramı gittikçe önem kazanan bir konu olmaktadır. Bu konuda en çok suçlandırılan drog, patent bir sempatomimetik vazokonstrüktör olan "Naphazoline"dir. (Feinberg ve Friedlander, 1945; Mentius, 1947; Walher, 1950; Goodman ve Gilman, 1970)¹. Kobayların burun mukozaına nafazolin uygulanımı ile mukoza membranlarında skuamöz metaplazi subepitelial katlarda fibrozis kronik vasküler dilatasyon ve daha sonra sklerozis ve kontsrüksiyon görülmüştür². Ayrıca imidazolin veya pirokatekol sınıfı maddeler içeren lokal dekonjestan burun damlalarının kullanılmasıyla da "Rhinitis Medicamentosa" ortaya çıkabileceği bildirilmiştir⁶.

Silyer hareketi paralize etmek açısından ise, günümüzde en az zararlı olarak bilinen nazal dekonjestan drog Efedrin'in serum fizyolojikteki % 0,5-1 lik solusyonlarıdır. Bu solusyonun kısa sürelerle kullanıldığından silyer harekete zarar vermediği görülmüştür. Gerekli olduğu zaman kısa sürelerle kullanıldığından Rhinitis Medicamentosa'ya yol açma olasılığı son derece azdır^{4, 8, 16}.

Rhinitis Medicamentosa tablosunda burun muayenesinde kırmızı ileri derecede frajil ve ödemli bir mukoza saptanır, konkalar hipertofik görünümde olup burun pasajı ileri derecede daralmıştır¹⁴. Bu gibi hastalarda önemli nokta hastanın ilacı kullanmadığı zaman muayenesinin yapılmasıdır. Gerekirse ikinci defa bir muayene yapmakta yarar vardır¹¹. Burun damlalarını kötüye kullanarak adeta bağımlılık haline getiren kişilerin çoğu aslında birer vazomotor rinit olgularıdır¹¹. Bu gibi kişiler günümüzde çok düşük bir fiyatla ve üstelik reçetesiz olarak da burun damlalarını temin edebilmektedirler. Bu tip hastalardan rastladıklarımız genellikle entellektüel kişilerdi. Çoguna da birkaç defa burun damlası hekim tarafından yazılmıştı ne yazık ki uzun süre kullanmamaları gerektiği kendilerine anlatılmamıştı.

Rhinitis medicamentosa olgularında kuşkusuz bir veya birkaç defa yapılan rutin muayene yanında laboratuar ve radyografik tetkiklerle de altında başka bir patoloji olup olmadığından emin olmak gerekir. Burun içi düzenini tekrar kurabilmek açısından, kret, hipertrofik konka, polip, enfeksiyon vb. oluşumlarının kendine özgü yöntemlerle tedavileri yapılmalıdır. Vazomotor bozukluğu olanlarda ise tedavide burun damlalarının yeri olmadığı hemen bütün yazarlar

tarafından kabul edilmektedir. Vazomotor bozukluk özellikle 20-40 yaş kadınlarda bol rino + paroksismal aksırıklarla ortaya çıkabilemektedir, ve parasempatik hakimiyeti söz konusudur. Allerjik ataklardaki konjonktival belirtiler bunlarda nadir görülür. İyi bir anamnez ve dikkatli bir tetkikle allerji elimine edilebilir. Aşırı rinoresi olanlarda genellikle nazal obstrüksiyon olmaz. Ancak bu gibi kişilerin burun damlaları ile yanlış olarak akıntıyı kurutmaya uğraştıklarını da ne yazık ki hala görmekteyiz. Bu arada alt kontaların yalnız arka uçlarını tutan hipertrofilere de dikkat etmelidir. Bu durum özellikle gençlerde görülür ve nazal obstrüksiyonunun bazen tek sebebi olabilir. Posterior rinoskopide soluk kitleler halinde görülür. Posterior rinoskopi ile tattım olunamıyorsa genel anestezi altında damak retraktörü ve büyük ayna ile muayene tamamlanmalıdır^{12, 17}.

Deneyimi az kişilerde sinüs enfeksiyonu ile vazomotor bozukluk radyografiye bakarak karıştırılabilir. Vazomotor bozukluğu olanlarda maksiller antrum mukozásında kalınlaşma (bazen polipoidal) görülebilir. Ancak antral ponksiyonla gelen sıvı berraktır¹².

Vazomotor bozukluğu olan olgularda hasta erken saptanıp uygun bir tedaviye başlanmışsa per oral Efedrin, Fenil—propanolamin + Antihistaminik kombinasyonu, Antihistaminikler veya Antihistaminik + psödoefedrin kombinasyonundan birinin kullanılması ile iletme gidilebilir. Görüldüğü gibi vazomotor rinitin klasik tedavisinde de steroid ve nazal dekonjestan tedavinin yeri yoktur. Ancak bazı olgularda medikal tedavi ile cevap alınamayıp lokal anestezi ile konka koterizasyonu yada kornetomi yapılması gerekebilmektedir. Bol rinoresi olan olgulardan bir kısmı psikolojik yardıma da muhtaçtırlar ve impramın trisiklik antidepresanlar kullanılabilir. Çinko iyonizasyonu eski fakat günümüzde de uygun bir yöntemle uygulandığında iyi sonuçlar verdiği için bazı yazarlar tarafından kullanılmakta olan bir yöntemdir. Bu yöntemde topik anesteziden sonra % 2'lik Zn SO₄ emdirilmiş pamuk veya yün tamponlar azırlanır. Bu sistem pilin pozitif kutbuna bağlanan bir elektrodu içerir. Negatif kutup ise hastanın elinde tuttuğu ıslak beze sarılı bir metale bağlanır 15 dakika süreyle 4 mili amperlik bir akım uygulanır ve bu işleme birer hafta arayla 3 defa devam edilir. Etkisi kesinlikle bilinmemektedir; fakat 5 hidroksitriptamin (5 HT)'in etkisi altında damar duvarlarındaki reseptörlerle reaksiyona girdiği belirtilmiştir. Bu durum burun damarlarındaki değişiklerin kandaki 5 HT. konsantrasyonuna büyük ölçüde bağlı olduğu kanaatini uyandırır^{11, 12}.

Diger tedavi yöntemlerinin sonuç vermediği olaylarda Vidian nörektomi yapılır. Pratikte tek taraflı ameliyat edilen bazı olgularda burunun her iki tarafında düzeltme görüldüğü için, bilateral ameliyat her zaman gerekli olmayıabilir.

RHINITIS MEDICAMENTOSA ve SİSTEMİK ETKİLİ DEKONJESTANLARLA TEDAVİSİ

Bu yöntem bir yandan birçok komplikasyonları da olabilen bir yöntem olması dolayısıyla öte yandan şiddetli nazal vazomotor bozukluğu olan hastaların postoperatif komplikasyonlara büyük tahammül ile katlanmayışları nedeniyle ancak sfenopalatin nevraljiye ve hastayı bıktıran sulu rinore olgularına saklanmalıdır^{3, 10}.

Burun tikanıklığı semptomunu kaldırmak amacıyla kullanılan sistemik dekonjestan etkili antihistaminiklerin en yaygın 3 örneği: chlor veya brompheniramine, triprolidine ve tripelenamine dir^{3, 18}. Bunlardan chlor veya brompheniramine türevleri diğer ikisine göre daha etkili bulunmuştur¹¹. Bu tip ilaçlar burun damarlarında yerleşmiş olan H tipi reseptörler için histamin ile yarışarak etki gösterirler (kompetitif etki)¹⁸. Histamin blokajında kullanılan diğer ilaçlar gibi efektör hücre üzerindeki reseptif bölgeleri işgal ederler, agonist moleküllerini dışarı atar ve onlar olmadan reaksiyonu başlatırlar. Tipik kompetitif antagonist olan bu ilaçların antagonisma mekanizmaları reversibildir ve tartışılmıştır¹⁰. Allerjik yönü önlemek için iyi bir madde olmalarına karşın uykuya ve durgunluk en sık görülen yan etkilerdir^{10, 18}.

Nazal dekonjestan olarak kullanılabilen diğer bir grup, vazokonstrktör droglarıdır. Bilindiği gibi α reseptör deri, mukoza ve viscerlerdeki kan damarları düz adelelerinde konstrüksiyon oluşturur β_1 , kardiyak stimülasyonu β_2 ise düz adelelerde reaksiyonu (bronkodilatasyon) sağlar^{10, 18}. Vazokonstrktör droglardan sistemik etkili olanlarının en yaygın iki örneği psödoefedrin ve efedrindir. Psödoefedrin hem α ve hem de β_2 reseptörlerini etkiler. Nazal dekonjestan ve bronkodilatatördür. Efedrin ise α ve β_2 reseptörlerinin her ikisini de etkiler, bazı etkileri epinefrine benzer fakat oral olarak alınır ve daha uzun etkilidir¹⁸. Yapılan çalışmalarda psödoefedrinin tek başına nazal konjesyonu giderebildiği ancak semptomları tam düzeltmediği olsa psödoefedrin'in kuvvetli bir antihistaminik ile birlikte kombinasyonunun kullanılmasının hem konjesyon hem de semptomları düzeltici etkileri olduğu bildirilmiştir^{1, 9}.

Topikal etkili vazokonstrktör droqlar olarak burun damlalarının bileşiminde bulunan imidasoline phenilephrine, % 0,5-1 ephedrine solusyonu, imidasoline naphasoline, oxynatazoline, xylometazoline ve tetralydrnazoline deriveleri sayılabilir. Steroidlerin topikal kullanımı da bir allerjik anjinli rinitte yararlı olabilemektedir. Steroidlerin topik ve sistemik kullanımındaki vazokonstrktör etkileri de vardır, fakat çok sınırlıdır.

Rhinitis medicamentosa tedavisinin prensibi, önce topik nazal dekonjestanlardan sakınmak, bunun içinde hastaya gerekli uyarıcı bilgiyi vermektir. Bundan sonra genellikle kısa bir dönem steroid (lokal ve / veya genel) tedavisi önerilmektedir^{8, 14}. Bu amaçla prednisone 14-21 gün her sabah 20-30 mg. olarak kullanılması en uygun yöntem olarak kabul edenler de vardır (Chodiker, 1981)⁸

Jarvis (1969)¹¹ metil prednisolonun 4 mg lik tabletlerinden ilk gün 6 tabletle başlayıp hergün 1 tablet azaltılarak 6 gün süren bir tedavi önermiştir. Burada toplam 21 tablet kullanılmaktadır. Yazар aynı zamanda ful dozda oral antihistaminik de verilmesini önermiştir. Tedavinin 7. gününde damlasız yapılabilceğini belirtmektedir.

Bütün bu oral steroid kullanım taraftarlarına karşın, Black ve Remsen (1980) Rhinitis medicamentosa tedavisinde steroidlerin kullanımının uygun olmayacağı görüşündedirler⁵. Yazarların görüşleriyle ilgili yayınlanmış detaylı klinik çalışmalar bildiğimiz kadarı ile henüz yoktur.

MATERIAL VE METOD :

1981-86 yılları arasında karşılaştığımız hastalar arasından kriterlere uygun olup "Rhinitis Medicamentosa" olarak kabul ettiğimiz 22 olguda 3 mg. Dekstro-bromfeniramin meleat + 60 mg. d. izoefedrin sülfat (psödoefedrin sulfat) kombinasyonu içeren drajeleri günde 2 defa (12 saat arayla) ve 10 gün süre ile verecek burun damlalarını bırakıtmayı denedik. Bu olgular İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Maslak Asker Hastanesi ve T.Ü. Tıp Fakültesi K.B.B. Kliniklerine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Bu olguların hiçbirine başlangıçta steroid verilmemiştir. Bu medikal tedavinin burun pasajını yeterince rahatlatacagını daha önceki deneyimlerimizle biliyorduk. Bu arada rahatlayacak olan burun pasajı mukoza örtüsünün canlılığını kazanması ve özellikle azalmış silyer aktivitenin yeniden düzenlenmesi amacıyla sodyum klorür + sodyum bikarbonat kombinasyonu (100 cc suya 9 gr. NaCl + 4,5 gr NaHCO₃) bir solüsyonla nazal lavaj yapılmasını hastaya önerdik. Hastalara oral dekonjestan + antihistaminik preperatin biraz uykı hali yapabileceğini belki biraz da ağız kuruluğu olabileceği önceden bildirdik. 10 gün süre oral dekonjestan + antihistaminik kullanımından sonra hastalara 10 gün daha günde 1 tablet (1 gm) clemastine (sistemik antihistaminik) verdik.

22 olgunun yaşları 25-60 arasında değişiyordu. 13 ü erkek 9 u kadındı. En az 1, en çok 5 seneden beri burun daması kullanmaları söz konusuuydu. Kullandıkları damlalar Nafazolin veya imidazolin türevleriyydi. Bu olgulardan 10 unu Edirne'de 12 sini ise İstanbul'da saptamış ve tedavi etmişlik. Olgularımızdan 16 si cebinde burun daması taşımak zorundaydı. Diğerleri ise genellikle geceleri damlatmak zorunda olduklarını damlatmadıklarında uyuyamayacak kadar burun tıkanıklığından yakındıklarını belirtiyordu.

Olgularımızın hiç birinde paranasal sinüs grafilerinde ve muayene de enfeksiyon patolojisi saptanmamıştı. Anamnez muayene bulguları ve hastaların

RHINITIS MEDICAMENTOSA ve SİSTEMİK ETKİLİ DEKONJESTANLARLA TEDAVİSİ

kişisel özellikleri bu olguların hemen hepsinin bir vazomotor aktin balşangıcında burun damlasına başladıkları görünümünü veriyordu.

10 günlük tedavi sonuda 22 olgudan 11 i burun daması damlatmadan duyarlılıklarını bildiriyordu. Diğer 9 olgu ise ikinci 10 günün sonuna doğru burun daması gereksiniminin çok azaldığını bildirmiştir. 2 olgumuzdan ise sonuç alamadık. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde şu şekilde bir sınıflama yaptık:

- a — *Çok iyi* : Hem objektif bulgular hem subjektif semptomlar ve hem de östaki blokaj belirtileri tamamen kontrole alınmış olanlar;
- b — *İyi* : Subjektif semptom ve objektif bulgularda orta derecede iyileşme olanlar;
- c — *Orta* : Subjektif semptom ve objektif bulgularda önemsiz derecede düzelmeye olanlar;
- d — *Etkisiz* : Değişiklik olmayanlar;

Bu sınıflandırmaya göre olgularımızın dağılımı şu şekildeydi :

<i>Çok iyi</i>	:	7
<i>İyi</i>	:	9
<i>Orta</i>	:	4
<i>Etkisiz</i>	:	2

Etkisiz olan 2 olgumuzun birinde kornetomi ameliyatı uygulandı.

1 inde ise steroidle birlikte kendi kombinasyonumuz uygulandı.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR :

Rhinitis Medicamentosa olgalarında, mutlaka sistemik steroid uygulanımına başlamak yerine önce bromfeniramin maleat + psödoefedrin kombinasyonunun per oral verilmesiyle birlikte mukoza örtüsünün regülasyonu amacıyla bu uygulamayı düzenledik. Eğer yararlı olursa, bu tedavi sayesinde birçok yan etkileri olan sistemik steroid uygulanımı yada bazı minör cerrahi girişimlerden de vazgeçilmiş olacaktı.

Olgularımızdan 2 si hariç diğerlerinde tedavi sonuç verdi ve hastalar burun damasız yapabildiklerini belirttiler. Orta olarak guruplandırdığımız 4 olgunun 2 sinde konka koterizasyonu yaptıktı. Diğer ikisi damasız idare edebildiklerini bildirdiler. Hastalarımızın hepsi klorür + bikarbonatlı lavaja 10 gün daha devam ettiler. Ve hastaların burun daması gereksinimi kalmadığı görüldü. Ne konka, ne kret, nede başkaca bir patoloji bulunmayan başarısız kaldığımız ancak

5 sene gibi uzun bir süredir burun daması kullanması söz konusu olan bir olguda ise Jarvis'ın¹¹ önerdiği şekilde bir steroid tedavisini kendi kombinasyonumuz ile birlikte verdik. Sonuç orta olarak guruplandırdığımız şekilde idi.

Kullandığımız oral preparatin yan etkileri olarak içindeki maddelerden bromfeniramn maleat dalgınlık ve uyku hali yapabilmektedir. Psödoefedrin ise genç ve sağlıklı orta yaşlı kişilerde kardiyojenik şikayetler yapmadan rahat tolere edilebilmektedir. Olgularımızdan 7'sinde uyku hali ve hafif ağız kuruluğu olduğu, 1'inde hafif çarpıntı yaptığı, uykusuzluk yapmadığı, ve diğerlerinde ise hiç yan etki olmadığı görüldü. Uyku hali oluşan olgularda, bu durum ilacın bırakılmasını gerektirecek kadar olmadı. Ancak 2 olgumuz 10 gün süre ile bir önlem olarak trafiğe kendileri çıkmadıklarını bildirdiler.

Sonuç olarak yan etkilerinin az, etkilerinin de steroid tedavisine oranla daha iyi olması nedeniyle "Rhinitis Medicamentosa" olgularının tedavisine 10 günlük peroral "Bromfenmiramin Meleat + Psödoefedrin" kombinasyonu bir preperatla başlamasının, buna ek olarak 10 gün daha clemastine veya benzeri bir antihistaminikle devam edilmesinin ve bu arada sodyum klorür + bikarbonatla burun lavajlarına devam edilmesinin pek çok olguda yeterli olacağı kanısına varılmıştır.

LITERATUR :

1. Aarouson A. et al : Effective oral nasal decongestion (A double - blind, crossover analysis) Ann. of Allergy 26 : 145 — 150, 1968.
2. ALTUĞ N. ŞENOCAK, F. SUNAR O. : Otolarengoloji Ders kitabı pp. 212, Hilal matbaa. İstanbul, 1973
3. ASHE, G. J. : Oral medications in nazal decongestion, Industial medicine and surgery 212—214, 1968.
4. BALLANGER, J. : Diecases of the Nose, Throat, Ear, p. 149, Lea and febiger, Philadelphia, 1977
5. BLACK, M. J. and REMSEN, K. A. : Rhinitis Medicamentosa Can. Med. Assoc, Jour, 122 : 881 — 884, 1980
6. Breuninger, N. : Nebenwirkungen von medikamenten in HND, Berecick, HNO, 28 : 141 — 147, 1980
7. Capel, L. H. : Rhinotoxic Drugs, in scintific Foundations of Otolaryngology p. p. 862 — 863 Ed. London. R. Hinchcliffe and D. Harrison, William Heimeman med. Bookss, 1976
8. Chodiker, W. B. : Rhinitis medicamentosa Can. Med. Assoc. Jour, 124, 372, 1981.

**RHINITIS MEDİCAMENTOSA ve SİSTEMİK ETKİLİ
DEKONJESTANLARLA TEDAVİSİ**

9. Connell, J. T. : A novel method to asses antihistamine and decongestant efficacy. Ann. of allergy 42 : 278 — 285, 1979.
10. Dökmenç **I.** : Farmakoloji p. p. 631 — 635, Diyarbakır Ü. Tip Fak. yayınları, Diyarbakır, 1979.
11. Jarvis, J. F. : The nasal drop addict S. Afr. Med. Jour. 43 : 486, 488, 1969
12. Miles Foxen — E. H. : Nasal Allergy and Vasomotor instability, in : Scott — Browns Diseases of the Ear, Nose and Throat vol 3 pp. 153—182, Ed. J. Ballantyn and J. Groves, Butterworths, London, 1971.
13. Miles Foxen, E. H. : Acut and chronic inflatimationss of the nose in. scott - Browns. Dieases of the ear nose and Throat vol 3 pp. 119, Ed. J. Ballantyn and J Groves Butterworths London 1971.
14. Paparella, M. M and Shumrick D. A.: Otolaryngology, Voluu, pp. 2048 — 49, WB Saunders Comp. Philadelphia, 1980
15. Rees, L. : Psysiogenic and Psychogenic Factors in vasomotor Rhinitis Jour of. Psychosomatic Research, 8 : 101 — 110, 1964.
16. Salem H. Aviado, D. M.: Topical Nasal Decongestant Preparations Available in the United States. Review of Allergy, 25 : 271 — 277 1971.
17. Toohill, R. J., Lehmann, R. H. Grossman, T. W., Bezson, T. P.: Rhinitis Medicamentosa Laryncoscope, 91 : 1614 — 1626, 1981
18. Wilson W.: Allergy and immunology in Essential otolaryngology pp. 428 — 429, Ed. K. J. Lee Med. Exam, Publ. Co, Inc New York, 1977.