

## Hışıltılı Çocuğa Yaklaşım

### *Approach to a Whispered Child*

#### Öz

Hışıltı, bebeklerin ve çocukların solunum sistemi hastalıklarında sık rastlanan bir semptomdur. Bu genellikle selim gidişli, kendi kendini sınırlayan bir durumun, bazen de daha ciddi bir solunum sistemi hastalığının belirtisi olabilir. Özellikle ilk üç yaşta-ki çocuklarda tekrarlayan ya da persiste eden hışıltı tanısız açıdan ciddi bir sorun oluşturarak anne-babalar ve hekimler açısından ciddi bir anksiyete nedeni olmaktadır.

#### Abstract

Wheezing is a common presenting symptom of respiratory disease in infants and children. It may be either a benign, self limited process or the presenting symptom of significant respiratory condition. The infant with persistent or recurrent wheezing during the first 3 years of life poses a diagnostic dilemma, which can be a source of anxiety to both physicians and parents

Hışıltı, çocuklarda çok sık görülen bir semptomdur. Genellikle alt solunum yollarında oluşan inflamasyon, bronkospazm ve mukoza ödeminin hava yollarını daraltması ile ortaya çıkan ekspiratuar bir sestir. Hışıltı bazen basit bir solunum yolu hastalığının bulgusu olabilirken, kimi zaman da ciddi ve ağır seyirli bir akciğer hastalığına işaret edebilir. Her üç çocuğun birinde, üç yaşından önce en az bir kez ışıltı atağı olmaktadır (1,2,3). Son bir yıl içerisinde üç veya daha fazla hışıltı atağının olmasına yineleyen hışıltı; bir veya iki kez hışıltı atağının olmasına ise nadir hışıltı adı verilir (4). Yineleyen hışıltı atakları olan süt çocukları astım gelişimi açısından önemli bir risk faktörüne sahiptirler. Hışıltının ayırıcı tanısında birçok doğumsal ve edinmiş nedenleri olabilir.

**Hışıltı tanımı:** Oskültasyon ile duyulabilen yüksek perdeli, devamlı müzikal bir sestir. Genellikle alt solunum yollarında oluşan inflamasyon, bronkospazm ve mukoza ödeminin hava yollarını daraltması ile ortaya çıkan ekspiratuar bir sestir. Lümeni daraltan astım, bronşiyolit gibi durumlarda polifonik hışıltı duyulurken; kitle, lenfadenopati, vasküler halka gibi dışarıdan sabit obstrüksiyon yapan durumlarda monofonik bir hışıltı duyulur (5).

*Uzm. Dr. Serdar NEPESOV*  
*Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ*  
*İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk*  
*Sağlığı ve Hastalıkları AB*  
*Alerji - İmmünoloji Bilim Dalı*

*Yazışma Adresleri /Address for*  
*Correspondence:*  
*İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk*  
*Sağlığı ve Hastalıkları AB*  
*Alerji -İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul*

*Tel/phone: +90 414 30 00*  
*mail: cokugras@gmail.com*

**Anahtar Kelimeler:**  
Hışıltı, astım, hışıltılı çocuk

**Keywords:**  
Wheezing, asthma, wheezy  
infant

*Geliş Tarihi - Received*  
*10/12/2016*  
*Kabul Tarihi - Accepted*  
*03/01/2017*

## Klinik Değerlendirme ve Ayırıcı Tanı

Hışiltı şikayeti ile başvuran hastalarda; mevcut atağın akut mu yoksa kronik mi olduğu ayırt edilmelidir. Yeni ve ani başlayan hışiltı astım, enfeksiyon veya yabancı cisim aspirasyonunu düşündürürken; kronik veya yineleyen hışiltı konjenital anomaliler, kardiyak hastalıklar, aspirasyon sendromları ve immun yetersizlik gibi durumları düşündürmelidir.(Tablo1).

Klinisyenin dikkat etmesi gereken konulardan biri de hışiltının tam olarak nereden kaynaklandığıdır; aileler burun tıkanıklığını da hışiltı olarak tarif edebilmektedirler. Yapılan bir çalışmada hışiltı ile başvuran ve astım tanısı almış 139 hastanın %14' de hışiltının üst solunum yollarından kaynaklandığı belirtilmiştir (6).

## Astım

Tekrarlayan hışiltı atakları olan çocuklarda ileride astım gelişip gelişmeyeceği büyük bir merak konusudur. Astım birçok genetik ve çevresel faktörlerin etkileşmesiyle oluşur. Tucson çalışmasında 1246 yenidoğan hayatlarının üçüncü ve altıncı yılında değerlendirilmiş; buna göre dört hışiltı fenotipi tanımlanmıştır (7).

- 1) Hiç hışiltı atağı olmayanlar %51
- 2) Erken geçici hışiltısı olanlar %20: ilk üç yaşta hışiltı atağı olup altı yaşından sonra hışiltısı olmayanlar
- 3) Persistan hışiltısı olanlar % 14: hışiltı atakları üç yaşından önce başlayıp altı yaşından sonra devam edenler
- 4) Geç başlangıçlı hışiltısı olanlar %15: hışiltı atakları 3-6 yaş arasında görülenler

Persistan ve geç başlangıçlı hışiltı atakları olan hastalar astım gelişimi açısından en riskli grubu oluştururlar.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ig E düzeyinin yüksek olması, erkek cinsiyet, pasif sigara içicisi olma ve ebeveynlerde atopi öyküsü bulunması yineleyen hışiltı atakları için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8).

2007 yılında uzman panel raporu-3 ile astım prediktif indeksi revize edilerek yeniden oluşturulmuştur (9). Üç veya daha fazla hışiltı atağı olan çocuklarda bir majör veya

iki minör kriterinin olması astım açısından artmış risk olarak değerlendirilir. Modifiye astım prediktif indeksine göre ise 4 ve daha fazla hışiltı atağı olan çocuklarda majör kriterler: anne veya babada doktor tanılı astım, doktor tanılı atopik dermatit, en az bir aeroalerjene duyarlılık, minör kriterler: besin alerjisi, soğuk algınlığı olmadan hışiltı olması, periferik kanda eozinofilidir.

## Enfeksiyonlar

İki yaş altındaki çocuklarda hışiltının en sık nedenlerinden biri viral bronşiyolitlerdir. En sık bronşiyolit etkenleri respiratuar sinsisyal virüs, parainfluenza virüs, rhinovirüs ve metapneumovirüstür (10,11). Etkilenen hastalarda burun akıntısı, öksürük ve subfebril ateş görülür. Fizik muayenede taşipne, ekspiryum uzunluğu ve polifonik wheezing saptanır. Akciğer grafisi genellikle normal olmakla birlikte bilateral havalanma artışı ve peribronşiyal belirginleşme görülebilir. ELISA ve PCR yöntemleriyle virüs antijeni saptanabilir.

## Yabancı Cisim Aspirasyonu

Ani başlayan hışiltısı olan 6 aydan büyük bebeklerde şüphesi öykü varsa yabancı cisim aspirasyonu mutlaka düşünülmelidir. Fizik muayenede unilateral monofonik hışiltı ve eşit olmayan solunum sesleri duyulur. Bazen, yabancı cisim solunum yollarında generalize iritan etki oluşturarak polifonik hışiltıya yol açabilir. Akciğer grafisinde lokalize havalanma artışı veya ateletazi görülebilir. Şüpheli durumlarda hem ekspiryumda, hem de inspiryumda akciğer grafisi çekilerek kıyaslanmalıdır. Yabancı cisim aspirasyonunda hastalar bronkodilatör tedaviye cevap vermezler.

## Konjenital Trakeomalazi ve Bronkomalazi

Hışiltı doğumdan itibaren duyulmakla birlikte, genellikle 2-3 aylıktan sonra bir soğuk algınlığını takiben daha çok belirginleşir. Hışiltı monofoniktir ve eforla artar. Lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak krup benzeri öksürük veya stridor duyulabilir. Tanıda görüntüleme yön-

**Tablo 1.** Çocuklarda Hışiltı Nedenleri

Akut	Kronik veya Yineleyen	
Astım	Yapısal anomaliler	Fonksiyonel anomaliler
Bronşiyolit	Trakeo-bronkomalazi	Astım
Bronşit	Vasküler bası/halka	Aspirasyon sendromları
Laringotrakeabronşit	Trakeal stenozis/web	Kistik fibrozis
Bakteriyel trakeit	Kistik lezyonlar/kitleler	İmmun yetersizlikler
Yabancı cisim aspirasyonu	Tümörler/Lenfadenopatiler	Primer silyer diskinezi
Anafilaksi	Kardiyomegali	Bronkopulmoner displazi

temlerinin yeri yoktur, ancak bronkoskopi ile tanı konulabilmektedir (12).

### **Kardiyovasküler Hastalıklar**

Sol ventrikül yetersizliğine bağlı oluşan interstisyel ödem hava yolu daralmasına ve direnç gelişimine yol açarak, ‘psödoastmatik’ bir durum oluşturabilir(13). Pulmoner arter dilatasyonu, vasküler halka gibi konjenital anomaliler solunum yollarına baskı yaparak hışıltı veya stridor oluşumuna neden olur(14). Hastalarda doğumdan itibaren bifazik stridor, hışıltı, apne, yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonları, beslenme intoleransı ve kusma görülür. Fizik muayenede ipucu hışıltının boyun hipereks-tansiyondayken artması, boyun fleksiyonundayken azalmasıdır. Kesin tanı MR anjiyografi ile konulur.

### **Mediastinal Kitleler**

Mediastinal tümörler, timik lezyonlar, bronkojenik kist, anjiomatöz lezyonlar ve lenfadenopatiler trakea veya bronşlara baskı yaparak kronik öksürüğe ve persistan hışıltıya neden olabilirler. Fizik muayenede servikal, aksiller ve supraklavikular lenfadenopati önemli bir bulgu olabilir. Akciğer grafisi ile bronkojenik kist dışındaki kitleler saptanabilir.

### **Aspirasyon Sendromları**

Süt çocuklarında hışıltı ataklarının önemli nedenlerinden birisi de gastroözofageal reflüye (GÖR) bağlı oluşan hışıltıdır. Yapılan çalışmalarda biberon ile yatakta beslenen süt çocuklarında mikroaspirasyona bağlı hışıltı ve astım gelişme riskinde artış gözlenmiştir (15). Beslenme sonrası veya gece gelişen öksürük, hışıltı ataklarının olması, bronkodilatör tedaviye yanıt almamaması GÖR düşündürmelidir. Asit baskılayıcı ilaçların başlanması ve gece beslenmenin önlenmesi tedavinin temel taşlarıdır (16). Nörolojik ve musküler disfonksiyona bağlı yutma bozukluklarında mikroaspirasyonlar gelişebilir. Trakeaözofageal fistül(TÖF) hışıltıya yol açan nedenlerinden birisi olabilir; beslenme sonrası hışıltı, öksürük ve boğulma nöbetleri olması durumunda TÖF akla gelmelidir. Bronkoskopi ve endoskopi ile tanı konulur. H-tipi fistül de tanı daha zor olabilir.

### **İmmun Yetersizlikler**

Hışıltının eşlik ettiği tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarında altta yatan immün yetersizlik olasılığı akla gelmelidir. En sık olarak, immunglobulin G ve A eksikliği, yineleyen bakteriyel üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Kompleman eksikliği, lökosit fonksiyon bozuklukları daha az hışıltı nedeni olabilir.

### **Primer Silyer Diskinezi**

Nadir görülmekle birlikte, eğer hışıltı ataklarına, yineleyen otitler, sinüzit ve alt solunum yolu enfeksiyonları, ya da bronşektazi, ve/veya çomak parmak eşlik ediyorsa ayırıcı tanı düşünülmalıdır. Tanı silyer epitel biyopsi materyelinin elektron mikroskopunda incelenmesi ile konur.

### **Kistik Fibrozis**

Sıklığı 2000-3000 doğumda bir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Tipik olgularda ilerleyici ve tekrarlayıcı pulmoner enfeksiyonlar, pankreatik yetersizlik ve yüksek ter testinde değerleri vardır. Bazen hışıltı ve atipik semptomlar görülebilir. Yineleyen hışıltı atakları ve akciğer enfeksiyonu ile gelen olgularda akraba evliliği, doğumda mekonyum ileusu, yenidoğan döneminde uzamış sarılık ve yağlı dışkı varlığı sorgulanmalıdır (17). Tanı ter testi ile konur, ter testi sınırda çıkan hastalarda gen mutasyon analizi yapılmalıdır.

### **Bronkopulmoner Displazi (BPD)**

Preterm bebeklerde görülen kronik gidişli bir akciğer hastalığıdır. Etiyolojisi multifaktoriyeldir. Trakeomalazi ve bronkomalazi eşlik edebilir. Fizik muayenede taşipne, belirgin interkostal çekilmeler ve aralıklı hışıltı vardır. Viral enfeksiyonlar, aşırı efor ve gastroözofageal reflü gibi durumlarda hışıltı artar. Tanı preterm doğum öyküsü olan hastalarda akciğer grafisinde diffüz opasite ve mozaik görünümün olmasıyla konur.

### **Bronşiyolit Obliterans**

Alt solunum yollarının, distal hava yollarında epitel hasarı sonucunda obstrüksiyon ve obliterasyon gelişmesi ile ortaya çıkan nadir görülen bir pulmoner hastalıktır (18). Özellikle adenovirüs, nfluenza, kızamık ve mikoplazma gibi enfeksiyonlar sonrası oluşmaktadır(19) Fizik muayenede taşipne, dispne, persistan öksürük, yaygın hışıltı ve raller saptanır. Genellikle bronkodilatör tedaviye yanıt alınmaz. Akciğer grafisi normal de olabileceği gibi, havalanma artışı, yamalı görünüm, hava hapsi alanları gibi nonspesifik bulgular da görülür. HRCT veya doku biopsisi ile kesin tanı konulur.

### **İnterstisyel Akciğer Hastalıkları**

İnterstisyel pnömoni gibi akciğer parankimini etkileyen hastalarda genellikle ilerleyici dispne, taşipne, ekzersiz intoleransı, hışıltı ve siyanoz görülür. Eğer fibrozis gelişmiş ise çomak parmak eşlik edebilir.

## Tedavi

Okul öncesi hışıltı tedavisine yaklaşım çok tartışılan konulardan birisidir.(20). Tedavinin temeli viral enfeksiyonlardan korunma, hava yoluyla alınan alerjenlerden, tahriş edici tetikleyicilerden kaçınılması ve atak sırasında uygun medikal tedavi ile semptomların kontrol altına alınmasıdır(12). Medikal tedavi, minimum yan etki hedeflenerek, hışıltı fenotipine ve semptomların şiddetine göre adım adım bir yaklaşımla uygulanmalıdır(22). Bu olgularda tedavi programının düzenlenmesi için GINA 5 yaş altı astım tedavi rehberi kullanılmaktadır(23).(Tablo2)

Hışıltıya neden olabilecek diğer olasılıklar dışlandıktan sonra, hışıltı atağı ile astıma yatkınlık arasında bir ilişki kuruluyorsa, bu rehberlerdeki protokollar denenebilir.

## Medikal tedavi

### 1) Akut atak tedavisi

#### Oksijen

Hipoksemi varlığında acil olarak oksijen tedavisi verilmeli ve oksijen saturasyonu %94-98 aralığında tutulmaya çalışılmalıdır. Ağır solunum sıkıntısı eşlik ediyor ise salbutamol ile birlikte oksijen verilmelidir. Uygun oksijen tedavisine rağmen saturasyon değeri düşük seyreden hastalarda kan gazı incelemesi yapılarak mekanik ventilasyon gereksinimi olup olmadığı belirlenmelidir.

#### Bronkodilatör Tedavi

Salbutamol gibi inhaler kısa etkili beta2 agonistler ilk bir saat içerisinde 20 dakika arayla 2-4 puf (her puf 100 mcg salbutamol) başlanmalı, ağır ataklarda 6 puf'a kadar çıkılmalıdır. Yapılan çalışmalarda inhaler yol ile verilen tedavinin nebulizatör tedaviye göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (24). Atağın şiddetine göre her 2-4 saatte bir 2-4 puf ile devam edilir. Bir yaş altında nebulizatör ile 0,15mg/kg/doz (maksimum 2,5mg) verilir. Etkisi 5-10 dakika içerisinde başlayıp 3-4 saat sürer. Oral formun sistemik yan etkisinin fazla olması ve etkisinin geç başlaması nedeniyle akut tedavide tercih edilmez (25).

**İpratropium bromid:** Orta ve ağır ataklarda kısa etkili beta2 agonistlere yetersiz cevap alınması durumunda 250mcg nebulizatör ile (veya 2x80 mcg puf) ipratropium bromid bir saat içerisinde 20 dakika arayla verilir (26). Her hışıltı atağında değil, seçilmiş olgularda kullanılmalıdır.

## Magnezyum Sülfat

5 yaş altı çocuklarda magnezyum sülfat kullanımına dair yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır. 2 yaş üstü ağır astım ataklarında nebulize magnezyum sülfat kullanımı düşünülebilir. Ayrıca intravenöz magnezyum sülfat 40-50 mg/kg (max 2 gr) 20-60 dakikada yavaş infüzyon şeklinde verilebilir.

## Sistemik Kortikosteroid

Oral prednisolon 1-2 mg/kg (max 20 mg <2 yaş, max 30 mg 2-5 yaş) dozunda veya iv metilprednizolon 1 mg/kg 6 saat arayla atak tedavisinde uygulanabilir.

## 2) Kontrol edici ilaçlar

### İnhale Kortikosteroid

Yapılan metanalizlerde okul öncesi çocuklarda hışıltı fenotipinden ve atopi olup olmamasından bağımsız olarak inhale kortikosteroidlerin hışıltı ataklarını azalttığı gösterilmiştir. İlk tercih ilaçlardır. Başlangıç tedavisinde düşük doz olarak başlanır yeterli cevap alınmazsa doz artırılır veya yanına LTRA eklenebilir (27).

### Lökotrien Reseptör Antagonistleri

İlk basamak tedavisinde alternatif ilaç olarak yerini alır. Steroidler kadar etkili değildir. Persistan hışıltı ataklarında kullanılabilir. Özellikle 2-5 yaş arası çocuklarda viral enfeksiyonların tetiklediği hışıltı ataklarının kontrol altına alınmasında etkilidir (28). Montelukast 6 ay üstünde 4 mg/gün; 5 yaş üstünde 5 mg/gün olarak kullanılabilir.

## Sonuç

Hışıltı, çocuklarda sık görülen bir semptom olup birçok fenotipi tanımlanmıştır. Astım gelişiminde birçok genetik, çevresel ve yapısal faktörlerin etkileşmesi rol oynar. Astım gelişimi açısından risk faktörlerinin değerlendirilerek ve diğer olası nedenler de dışlanarak erken ve etkin tedavi uygulanması prognozu olumlu yönde etkiler.

## Kaynaklar

1. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. TUCSON children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661

**Tablo 2.** Beş yaş altı GINA-2016 Astım Tedavi Rehberi

Aile ve hasta eğitimi, çevre kontrolü, doğru teknikle ilaç kullanımı			
Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4
Kısa etkili $\beta$ 2agonist	Düşük doz ICS (200mcg/gün Budesonid) veya LTRA	ICS dozunu 2 katına çıkar veya düşük doz ICS+LTRA	Yüksek doz ICS+LTRA Tekrar hastayı değerlendir
Gerektiğinde tüm basamaklarda kısa etkili beta2 agonist ekle			

2. Bloomberg GR. Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice. *Postgrad med* 2009;121:48
3. Dorkin HL. Noisy breathing. In: *Respiratory disease in children: Diagnosis and management*, Loughlin GM, Eigen H (Eds), William and Wilkins, 1994. p. 167.
4. Garcia –Marcos L, Mallol J, Sole D, Brand PLP and EISL group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:878-888
5. Panitch HB. wheezing and lower airway obstruction. In: *Practical guide to pediatric respiratory disease*, Schidlow D, Smith D (Eds), Mosby, ST. Louis 1994. p. 39.
6. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA, What do parents of wheezy children understand by, „wheeze’’? *Arch Dis Child* 2000;82;327.
7. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med* 1995;332:133.
8. Yang KD, Ou CY, Chang JC, et al. Infant frequent wheezing correlated to Clara cell protein 10 (CC10) polymorphism and concentration, but not allergy sensitization, in a perinatal cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:842-8
9. Lung N.H and Institute, B (2007). National asthma education and prevention program. Expert panel report 3.
10. Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002;360:1390.
11. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;350:443.
12. Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:65.
13. Martinati LC, Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 2005;50:701.
14. Pisanti A, Vitiello R. Wheezing as the sole clinical manifestation of cor triatrium. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:346
15. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Bottle feeding in the bed or crib before sleep time and wheezing in early childhood. *Pediatrics* 2002;110:e77.
16. Chpps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:279.
17. Tanaç R. Hışiltılı çocuğa adım adım yaklaşım. *Allerjiye adım adım yaklaşım*  
Ed. Güler N. 2014 Cilt 6 Sayı: 2 S: 12-20.
18. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008 ;20:272.
19. Fischer GB, Sarria EE, Matteillo R, et al. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Respir Rev* 2010;11:233.
20. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. *GINA-Report 2015 \_Tracked.pdf*
21. Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014;43:1172-7
22. L. B. Bacharier, A. Boner, K.-H. Carlsen, P. A. Diagnosis and treatment of asthma in childhood PRACTALL consensus report. *The European Pediatric Asthma Group. Allergy* 2008;63:5-34.
23. Global initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. *GINA-Report 2016 \_Tracked.pdf*
24. Gastro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta –agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age; a systematic review with metaanalysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7
25. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:466-72.
26. Gouin S, Robidas I, Gravel J, Guimont C, Chalut D, Amre D. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med* 2010;17:598-603.
27. Laura Tenero, Michele Piazza, Giorgio Piacentini, Recurrent wheezing in children, *Transl Pediatr* 2016;5(1):31-36
28. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-years –old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-322