



Okul Öncesi Hışıltılı Çocuk Tedavisi ve İzlemine Güncel Yaklaşım

Current Approach to Treatment and Follow-Up of Pre-School Children with Wheezing

Pınar Uysal, Özkan Karaman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, İmmunoloji ve Klinik
Allerji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

ÖZET

Erken yaşta geçirilen hışıltı atakları ve havayolu hiperreaktivitesi daha sonra gelişebilecek astım açısından ilk bulgu olabilir. Bu nedenle bu hastalara uygulanacak tedavi yaklaşımı önemlidir. Tedavinin ilk ve en önemli basamağı primer korunma ve hastanın hastalığı hakkında eğitimidir. Epizodik (viral) ve çoklu-tetikleyicili hışıltının her ikisinde de atak tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaçlar β_2 agonistlerdir. Bronkodilatörler akut hışıltı ataklarında semptomatik rahatlama sağlarlar iken, oral kortikosteroidlerin ataklardaki yeri tartışmalıdır. Atak tedavisinde ailelerin oral kortikosteroid başlamaları önerilmemektedir. İdame tedavisinde, epizodik (viral) hışıltıda düşük-orta doz inhale kortikosteroidlerin (İKS) devamlı kullanımı etkisizdir. Ancak, çoklu tetikleyicili hışıltıda İKS'lerin yararlı etkileri bulunmaktadır. Çocuklarda yüksek doz inhale İKS'ler aralıklı kullanıldığında her iki hışıltı tipinde de etkili gibi görünmektedir. Fakat, kısa dönemde yüksek doz İKS'lerin büyüme üzerine olumsuz etkileri olması nedeni ile rutin olarak kullanımları önerilmemektedir. Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) çoklu tetikleyicili çocuklarda önerilebilir. Antihistaminikler, ketotifen ve kromolinlerin hışıltılı çocuk tedavisinde yeri yoktur. (*Güncel Pediatri 2012; 10: 98-102*)

Anahtar kelimeler: Alevlenme, hışıltılı çocuk, tedavi

SUMMARY

Exacerbations of wheezing or airway hyperreactivity in early years of life might be the first sign of developing asthma. Therefore, management of these children is important. The first and the most important step of the management is the primary prevention against asthma with education of the patient and his caregivers. In acute exacerbation of wheezing the most preferred treatment should be β_2 -agonists for both of the episodic and multi-trigger wheezing. Bronchodilators provide symptomatic relief in acute wheezy episodes but the evidence for oral steroid usage is controversial for children. Parent initiated oral steroid courses cannot be recommended. Although maintenance treatment with low to moderate continuous inhaled corticosteroids (ICS) in pure episodic (viral) wheeze is ineffective, it has beneficial effects in multi-trigger wheezing. High dose ICS used intermittently are effective in children with both of the wheezing types, but this is associated with short term effects on growth and cannot be recommended as a routine. Leucotrien receptor antagonists (LTRA) might be recommended as continuous treatment for children with multi-trigger wheezing. Antihistamines, ketotifen and cromolyns do not have a role in management of wheezing in children. (*Journal of Current Pediatrics 2012; 10: 98-102*)

Key words: Exacerbation; wheezy child; treatment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Pınar Uysal
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmunoloji ve Klinik Allerji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 60 62
E-posta: druyusal.pinar@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 08.09.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 13.12.2011

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Hışıltı, alt havayollarında oluşan daralmaya bağlı olarak hızlı hava vibrasyonu ile meydana gelen yüksek titreşimli polifonik müzikal bir sestir (1). Hışıltılı çocuk, altta yatan bir başka neden olmamak kaydıyla hışıltısı bir aydan uzun

süren ve/veya bir yıl içinde üç veya daha fazla tekrarlayan çocuktur.

'Hışıltılı çocuk' tanımı heterojen fenotipleri içerisinde barındıran, süresinde ve seyirinde farklılıklar içeren, patofizyolojisi birbirinden ayrı bir grup hastalığı kapsayan kompleks bir durumdur (2). Süt çocukluğu dönemindeki

hışıltılı hastalık ile daha sonra gelişebilecek astım arasındaki ilişki 50 yıldır araştırılmaktadır. Erken çocukluk dönemindeki hışıltılı fenotipleri ile astımın ortak risk faktörleri vardır. Ancak bu iki durumu birbirinden kesin olarak ayırt etmeye yarayacak yeterli veri ve kanıt henüz bulunmamaktadır.

Süt çocuklarında görülen hışıltılı ile daha sonra gelişebilecek astım arasındaki ilişkinin immun sistemdeki maturasyon ve konjenital/kazanılmış havayolu değişikliklerinin bir sonucu olduğu yaygın bir kanıdır (2).

Süt çocukluğu döneminde hışıltılı solunumun sıklığı çeşitli yayınlarda %4 ile %32 arasında değişmektedir. Hışıltılı çocukların %90'ında 1 yaşın altında hışıltılı atakları olurken bunların %70'inde hışıltılı 5 yaşında, %90'ında ise okul çağında düzelir (3).

Hışıltılı çocukta tedavinin amacı semptomların kontrol altına alınması, akut alevlenmelerin önlenmesi, çocuğun günlük aktivitelerindeki bozulmasının önüne geçilmesi, akciğer fonksiyonlarının korunması, çocukta normal büyüme ve gelişmenin sağlanmasıdır.

Epizodik viral hışıltısı olan bir çocuğun tedavisi çocuğun akut hışıltılı ataklarının sıklığına, astım prediktif indeksine göre astım açısından risk taşımasına göre kişisel olarak düzenlenmelidir (4).

Akut hışıltılı ataklarının tedavisinde ilk basamak epizodik hışıltılı ile bronşiyolitin ayrılmasıdır. Çünkü bronkodilatörler bronşiyolitte çok az ve kısa süreli fayda gösterirler (5). Akut hışıltılı atağında en etkili ve ilk tercih edilmesi gereken ilaçlar β_2 -agonistlerdir. Belirgin bronkodilatör etkileri vardır. Bronkokonstriktör ajanlara karşı koruyucudurlar ve genellikle iyi tolere edilirler. Süt çocuklarının çoğunda doğumdan itibaren fonksiyonel β_2 -reseptörleri bulunur ve bu reseptörlerin uyarılması büyük çocuklarınkine benzer etki gösterir. Nadiren süt çocuklarında paradoks yanıtlar alınabilir bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklar yakından takip edilmelidir (4,6,7). Conner ve arkadaşlarının çalışmasında 3 yaşından küçük çocuklarda epizodik (viral) hışıltıda 1 hafta süreyle salbutamol kullanımı semptom skorlarında (8), Kraemer ve arkadaşlarının çalışmasında da akciğer fonksiyonları üzerinde belirgin düzelme yapmıştır (9). Fakat bazı çalışmalarda 2 yaş altındaki çocuklarda β_2 -agonistlerin etkili olduğunun belirtilmesine rağmen akut ataklardaki yararı kesin olarak gösterilememiştir (10). Bu konudaki çelişkili sonuçlara rağmen birçok araştırma ve klavuz inhale β_2 -agonistlerin küçük çocuklarda akut hışıltılı ataklarında kullanılabilirliğini önermektedir (6,7,11,12). Çok ağır akut hışıltılı ataklarında bir saatten uzun süren inhale tedaviye tanıtılamaması durumunda intravenöz β_2 -agonistler kullanılabilir. Beta-agonistler yüksek dozda kullanımda çarpıntı, huzursuzluk, baş ağrısı, kaslarda titreme, ajitasyon ve hipokalemiye neden olmaktadır bu

nedenle küçük çocuklar yan etkiler açısından yakından takip edilmelidir (13). Oral ve intravenöz β_2 -agonistler ciddi yan etkileri nedeniyle bu yaş grubunda önerilmemektedir.

Salmeterol ve formoterol okul öncesi çocuklarda astım tedavisinde kullanılmaktadır. Bronkoprotektif etkileri bulunmaktadır. Hışıltılı çocuklarda uzun etkili β_2 -agonistlerin kullanımı konusunda çift-kör plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır (11).

Okul öncesi çocuklarda hışıltılı ataklarında 3-5 gün süre ile oral kortikosteroid kullanımı birçok pediatrist tarafından önerilmektedir (4). Bu uygulama için kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada 6-35 ay arası çocuklarda 3 günlük oral steroid tedavisi ile hastalığın ağırlığı, hastanede yatış süresi ve semptom süresi azalmıştır (14). Başka bir çalışmada ise hışıltılı nedeniyle hastaneye yatırılan 700 çocuk prednizolon veya plasebo ile randomize edilmiş, hafif-orta hışıltıda oral prednizolon plasebodan daha etkili bulunmamıştır (15). Fox ve arkadaşlarının çalışmasında 3-14 ay arası 59 çocukta akut hışıltılı atağı esnasında salbutamol etkili bulunurken tedaviye oral kortikosteroidlerin eklenmesi ek düzelme sağlamamıştır (16). Diğer taraftan, oral kortikosteroid kullanımı ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde daha fazla sayıda çocuğun hastaneden 7 kat erken (4 saat içinde) taburcu olmasını, 1-3 ay içinde 5 kat az relaps geçirmesini sağladığı gösterilmiştir. Fakat, bu meta-analizde hışıltılı çocuklar ile ilgili çalışmalar ayrıca değerlendirilmemiştir (17).

Okul öncesi hışıltılı çocuklarda ailelerin 3-5 gün süreli oral kortikosteroid tedavisi başlamaları eskiden beri uygulanan bir tedavi şeklidir. Fakat bu uygulamanın yararını gösteren çalışma sonuçları tartışmalıdır. Bir beş yaş arası çocuklarda ailelerin 5 gün süre ile oral kortikosteroid kullanmalarının gündüz ve gece solunum semptom skorlarını düzeltici ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltıcı etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle intermittan hışıltısı olan ve büyük çoğunluğu ileride düzelebilecek hasta grubuna aileleri tarafından yeterli klinik değerlendirme yapılmadan oral kortikosteroid verilmesi ek bir yarar getirmemekle birlikte ciddi yan etkilere de sebep olabilmektedir (18).

Antikolinerjik ilaçlardan ipratropium bromidin tek başına veya kısa etkili β_2 -agonistler ile kombine edilerek kullanımının tedavi yanıtı, O_2 saturasyonunda düzelme ve hastane yatışı üzerine ek yararı yoktur ancak bazı hastalarda β_2 -agonistler ile kombine kullanımda 24. saatte klinik skorlarda düzelme sağlamaktadır. Gösterilmiş önemli bir yan etkisi bulunmadığı için aileler genellikle tercih etmektedirler. Fakat 2 yaş altında hışıltılı tedavisinde rutin kullanımının önerilmesi için yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır (19).

Epizodik (viral) hıslıtlı düşük-orta doz inhale kortikosteroidler (İKS) uzun dönemli tedavide semptomsuz gün sayısı, akut atak sıklığı, ataklar arasındaki semptomlar açısından etkisiz bulunmuştur (20). Yüksek doz İKS (1600-3200 µg/gün budesonid dozu) bazı yararlar sağlayabilirken, 10 günden kısa süreli 1,5 mg flutikazon kullanımı da semptomlarda belirgin düzelme sağlamıştır. Aynı çalışmada, idame dozda budesonidin (400 µg/gün) yararı gösterilememiştir. Bu konudaki çalışmalar oldukça az sayıdadır ve küçük hasta gruplarını içermektedir. Fakat, yeni çalışmalarda epizodik hıslıtlının akut tedavisinde ancak yüksek dozlarda İKS kullanımı semptom skorunda ve oral steroid dozunda azalma yapıyor gibi görünmektedir (4). Cochrane meta-analizinde de yüksek doz İKS'lerin hafif epizodik viral hıslıtlı ataklarında yararlı olduğu, düşük doz İKS'lerin hıslıtlıdan koruyucu etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle epizodik (viral) hıslıtlı İKS'ler yan etkiler göz önüne alınarak oldukça dikkatli verilmelidir (21).

Çoklu tetikleyicili hıslıtlı İKS'lerin yeri epizodik hıslıtlıya göre farklıdır. Çoklu tetikleyicili hıslıtlı düşük-orta doz İKS kullanımı ile hıslıtların alevlenme sıklığında, havayolu aşırı duyarlılığında ve semptomlarda azalma ile akciğer fonksiyonlarında düzelme görülmüştür.

Hıslıtlı çocuklarda İKS başlanan hastalar ortalama 3 ay sonra mutlaka değerlendirilmelidir. Yanıt yoksa tedavi kesilmeli diğer tanılar açısından hasta tekrar gözden geçirilmelidir. Bu durumda basamak artırılmamalıdır. Çoklu tetikleyicili hıslıtlı olan okul öncesi çocuklarda tedaviye yanıt iyi ise iki olasılık vardır. Birincisi, tedaviye bağlı yanıt, ikincisi hastalığın doğal seyrine bağlı düzelmedir. İnhal steroidden fayda gören hastaların tedavisi kesilmeli ve hasta yakından izlenmelidir. Tedavi kesildikten sonra semptomları başlayanlara tedavi tekrar başlanmalı ve klinik düzelme gerçekleşirse İKS'ler uzun süreli verilmelidir (11,12).

Okul öncesi çoklu-tetikleyicili hıslıtlı olan çocuklarda doz-yanıt ilişkisi bireysel farklılıklar göstermektedir. Sık atak geçiren, iki yaşından büyük, ailesinde astım öyküsü ve modifiye astım prediktif indeksi pozitif olan çocuklar İKS tedavisine çok daha iyi yanıt verirler (11,12). Fakat, İKS'ler epizodik hıslıtlının persistan hıslıtlıya geçmesini önleyememekte yani hastalığın doğal seyrini etkilememekte ve uzun dönemde yarar sağlamamakta gibi görünmektedir. (12,22).

Hafif epizodik hıslıtlı çocuklarda aralıklı veya devamlı İKS tedavisi verilmesinin etkilerini değerlendiren Cochrane meta-analizine göre aralıklı yüksek doz İKS'lerin üst solunum yolu enfeksiyonu başladığında verilmesi atakların ağırlığını ve oral steroid kullanımını azaltırken, hastaneye yatış süresi üzerinde etkili bulunmamıştır. Düşük doz İKS'lerin devamlı kullanılmasının ise hıslıtlı

çocuklarda ek yararı gösterilememiştir (21). Ayrıca, aralıklı yüksek doz İKS uygulaması orta-ağır ağırlıkta sık epizodik hıslıtlı veya çoklu tetikleyicili hıslıtlı çocuklarda etkili gözükmeyle birlikte bu tedavilerin büyüme üzerine kısa süreli de olsa etkilerinin olması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemelidir (11).

İdame tedavisinde lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) hafif persistan astım, egzersizle indüklenen astım ve 2-5 yaş arası çocuklarda viral enfeksiyonlarla tetiklenen epizodik astım alevlenmelerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bisgaard ve arkadaşlarının epizodik hıslıtlı çocuklarda yaptıkları bir çalışmada 549 çocukta 1 yıl boyunca devamlı montelukast kullanımı atak sıklığını %32 azaltmıştır (23). Diğer taraftan, Knorr ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 689 çocukta üç ay süresince montelukast kullanımı çoklu tetikleyicili hıslıtlı ataklarını %30 oranında azaltmıştır (24). Bir başka çalışmada da 220 çocukta aralıklı montelukast kullanımı randevusuz doktor ziyaretini %30 oranında azaltırken, hastaneye yatış, atak süresi, salbutamol ve sistemik kortikosteroid kullanımını etkilememiştir. Sonuçta, lökotrien reseptör antagonistlerinin hem epizodik hemde çoklu tetikleyicili hıslıtlı yararı gösterilmiştir fakat etkinlikleri İKS'lerden daha az bulunmuştur (25).

Uzun süreli ilaç kullanımının zamanla ilaca uyumu azalttığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle aralıklı ilaç kullanımı bazı hastalar ve doktorlar tarafından tercih edilmektedir. Bu amaçla orta-ağır hıslıtlı tedavisinde aralıklı İKS veya LTRA kullanımının etkinliği açısından yapılan bir çalışmada 12-59 aylık ikiden fazla hıslıtlı atağı geçiren 238 çocukta, aralıklı ilaç kullanımı ile sadece akut solunum yolu semptomlarında kısmi azalma görülürken hıslıtlı sıklığında bir azalma gösterilememiştir. Astım prediktif indeksi pozitif olan çocuklarda İKS ile LTRA'nın etkinliği eşit bulunmuştur (26).

Sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum en iyi bilinen kromolin türü ilaçlar, teofilin ve aminofilin de ksantin türü ilaçlardır. Kromolin, ksantin ve antihistaminiklerin okul öncesi çocuklarda hıslıtlı tedavisinde yararı gösterilememiştir (6,7,11,12).

Yapılan birçok çalışmaya rağmen günümüzde hıslıtlı çocuk tedavisi ile ilgili kesin bir fikir birliğinin olmaması çalışmalarda hasta seçim kriterleri, yaş aralıkları, tedavi dozları arasındaki farklılıklar nedeniyle sonuçların çelişkili bulunmasına bağlıdır (4).

Tedavi raporları özetlenecek olursa, halen tartışmalı olsa da akut atakta ilk tercih edilecek ilaçlar aralıklı β2-agonistler olmalıdır. Akut hıslıtlı atağında inhale kısa etkili β2-agonistler kullanılması önerilirken, infantlarda paradoks etkiler görülebileceği için dikkatli olunmalıdır. Oral veya IV yol ile kısa etkili β2-agonist kullanımı ağır

durumlar dışında tercih edilmemelidir. Ağır hışıltı ataklarında kısa etkili β_2 -agonistlere ipratropium bromid eklenebilir. Hastaneye yatmasını gerektirecek kadar ağır olgularda oral kortikosteroidler denenebilir. Fakat ailelerin oral kortikosteroid tedavisi başlaması önerilmemelidir. Ataklarda yüksek doz İKS'ler kısmen etkili gibi görünse de yüksek maliyet ve yeterli düzeyde kanıt olmaması nedeni ile önerilmemektedir (7,11,12).

Epizodik hışıltının idame tedavisi çocuğun akut hışıltı ataklarının sıklığına, astım prediktif indeksine göre astım açısından risk taşımasına göre kişisel olarak düzenlenmelidir. Epizodik hışıltıda ilk tercih ataklar esnasında kullanılmak üzere β_2 -agonistler olmalıdır (kanıt düzeyi A). Bir mevsimde üçten fazla atak geçirenlere koruyucu tedavi başlanmalıdır (kanıt düzeyi D). Bu hastalara montelukast önerilebilirken, ailede astım hikayesi varsa İKS'ler denenebilir (11,12).

Çoklu tetikleyicili hışıltının idame tedavisinde ise standart doz İKS'lerin (400 $\mu\text{g/gün'e}$ kadar budesonid) verilmesi uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bir yaşın altında İKS'ler önerilmezken, 1-2 yaş arasına semptomlar ağırsa ve tedaviye iyi yanıt veriyorsa verilmelidir. Tedavi kullanıldığı sürede etkindir, ara verilmesi durumunda etkisi görülmez. Tedavi süresince boy uzaması takip edilmelidir. Hışıltı kontrol altına alınıncaya kadar tedaviye devam edilmeli, semptomların düzelişip düzelmemesini görmek için bir süre tedaviye ara verilmeli gerekirse tekrar başlanmalıdır. Yanıt vermiyorsa doz artırılmamalı diğer olası hastalıklar gözden geçirilmeli ve hasta uzmana yönlendirilmelidir. Kromolin, ksantin, ketotifen ve immunoterapi bu hasta grubuna önerilmemektedir. Tedavilerin hastalığın doğal seyri üzerine etkisi olmadığı gibi astım gelişimini önleme etkisi de yoktur (4,11).

Atakların önlenmesinde önemli yaklaşım hastanın ve ailesinin eğitimidir (6,12). Küçük çocuklarda gereksiz antibiyotik kullanımı engellenmeli, çevresel önlemler çok yönlü alınmalı, ataklar arasında normal ve atak esnasında hospitalizasyon gereksinimi olan çocuklar astım açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Tedavi seçeneği ne olursa olsun multidisipliner yaklaşım ile hastalar ileride gelişebilecek astım veya düşük akciğer fonksiyonları açısından yakından takip edilmelidir.

Kaynaklar

- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
- Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and asthma in childhood: an epidemiology approach. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:280-90.
- Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
- Bhatt JM, Smyth AR. The management of pre-school wheeze. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:70-7.
- Gadomski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006;3:CD001266.
- National Institutes of Health Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA NIH Publication 2009.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
- Conner WT, Dolovich MB, Frame RA, Newhouse MT. Reliable salbutamol administration in 6- to 36-month-old children by means of a metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:263-7.
- Kraemer R, Frey U, Sommer CW, Russi E. Short-term effect of albuterol, delivered via a new auxiliary device, in wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:347-51.
- Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD002873.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
- Taussig LM, Wright AL, Morgan WJ, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study.I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1989;129:1219-31.
- Skoner DP, Greos LS, Kim KT, Roach JM, Parsey M, Baumgartner RA. Evaluation of the safety and efficacy of levalbuterol in 2-5-year-old patients with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:477-86.
- Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajärvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:725-30.
- Panicker J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, Grigg J. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.
- Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996;155:512-6.
- Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002886.
- Vuillermin PJ, Robertson CF, South M. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children: systematic review. *J Paediatr Child Health* 2007;43:438-42.
- Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD001279.

20. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child* 1995;72:317-20.
21. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001107.
22. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
23. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
24. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
25. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-9.
26. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-35.