

بررسی تأثیر ترکیب اینترفرون آلفا و آسیکلوویر در کاهش عود و شدت پاپیلوماتوز حنجره در کودکان جراحی شده توسط لیزر CO₂

دکتر فرزاد ایزدی^۱، دکتر سید بهزاد پوستی^۲، دکتر سید فتح الله موسوی^۳، دکتر محمد محسنی^۴،
دکتر آبتین درودی نیا^۵

چکیده

زمینه و هدف: پاپیلوماتوز راجعه تنفسی (Recurrent Respiratory Papillomatosis) شایع ترین تومور خوش خیم حنجره و دومین علت شایع خشونت صدا در کودکان می باشد. این بیماری با وجود بافت شناسی کاملاً خوش خیم، تمایل بارزی به گسترش در راه های هوایی و عود مکرر پس از عمل جراحی دارد و علت این امر احتمالاً بقای ویروس در بافت ظاهراً سالم اطراف تومور می باشد. با توجه به تجربیات موجود، درمان انتخابی RRP درحال حاضر برداشت مکرر ضایعات به کمک لیزر می باشد. مطالعه حاضر در جهت بررسی تأثیر درمان های طبی کمکی برای ریشه کنی این بیماری در کودکان مبتلا صورت گرفته است.

روش کار: این مطالعه از نوع تجربی دارای کنترل بصورت Sequential Control (Self Control) می باشد. این تحقیق بر روی کودکان مراجعه کننده به بخش گوش، حلق، بینی و جراحی سر و گردن بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تهران از آغاز سال ۱۳۷۷ تا پایان سال ۱۳۷۹ که مشکل اصلی آنها خشونت صدا و یا انسداد تنفسی بود انجام گردید. در بین این کودکان، مبتلایان به RRP بعنوان نمونه پژوهش انتخاب شدند و اثر ترکیب اینترفرون آلفا و آسیکلوویر در کاهش شدت و عود پاپیلوماتوز حنجره در آنها بررسی شد.

یافته ها: تعداد بیماران مورد بررسی ۱۸ نفر بود که ۱۰ نفر از آنها (۵۵/۵٪) دختر و بقیه پسر بودند. سن متوسط بیماران ۶/۵ سال و ۹۴٪ آنها فرزندان اول مادران جوان زیر ۲۵ سال بودند. علایم انسداد تنفسی عامل مراجعه ۴۵٪ بیماران بود که در اکثر موارد از شدتی خفیف تا متوسط برخوردار بود. ضایعات حنجره بیماران در اغلب موارد سطحی و مربوط به گلوت بودند. شدت و گسترش بیماری در بیماران زیر سه سال بیشتر بود که در سه نفر از آنها تراکتوتومی انجام شد. با تجویز ترکیب اینترفرون آلفا و آسیکلوویر در ۵۵/۶٪ بیماران، شدت بیماری و گسترش آن مشاهده شد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده از این تحقیق به نظر می رسد ترکیب آسیکلوویر و اینترفرون آلفا در کاهش عود و شدت بیماری RRP مؤثر باشد. حجم کم نمونه در این تحقیق (که خود ناشی از شیوع بسیار کم این بیماری می باشد) لزوم انجام مطالعات بیشتر به صورت چند مرکزی را جهت بدست آوردن حجم نمونه بیشتر و نتایج معتبر تر آماری ضروری می سازد.

واژه های کلیدی: پاپیلوماتوز تنفسی راجعه، اینترفرون آلفا، آسیکلوویر

- ۱- مؤلف مسئول: استادیار گوش و حلق و بینی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی ایران
 ۲- استادیار گوش و حلق و بینی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی ایران
 ۳- متخصص گوش و حلق و بینی
 ۴- دستیار گوش و حلق و بینی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی ایران

مقدمه

پاپیلوماتوز تنفسی راجعه^۱ شایعترین تومور خوش خیم حنجره کودکان می باشد و دومین علت شایع خشونت صدا در این سن را تشکیل می دهد [۱-۳]. این بیماری دارای منشأ ویروسی است و HPV^۲ بالاخص زیرگونه های ۶ و ۱۱ از خانواده Papoa Virus عامل آن می باشد [۱]. این بیماری می تواند کل سیستم گوارشی - تنفسی را درگیر سازد، اگرچه محل عمده و شایع درگیری در غالب موارد حنجره است که خود را به صورت ضایعات سفید - صورتی رنگ اگزوفیتیک شکننده نشان می دهد. این بیماری از نظر بافت شناسی کاملاً خوش خیم است ولی به علت تمایل آن به عود و گسترش در راه های تنفسی تحتانی، درمان کامل و ریشه کنی آن بسیار مشکل است. سیر بیماری نیز در بیماران مختلف متغیر می باشد [۲].

این بیماری در اغلب موارد در ۲ تا ۴ سالگی تشخیص داده می شود و حدود ۷۵٪ بیماران تشخیص داده شده زیر ۵ سال سن دارند. به علت غیراختصاصی بودن علایم این بیماری و نیز نادر بودن نسبی آن، اغلب مبتلایان تا مدتها با تشخیص های دیگر تحت درمان های نامناسب قرار می گیرند و لذا غالباً در این بیماران با

تاخیر در تشخیص مواجه هستیم به طوری که حتی در کشورهای پیشرفته زمان متوسط شروع علایم تا تشخیص قطعی حدود یکسال می باشد [۱]. اکثر این بیماران اولین کودک خانواده و فرزندان مادران جوان در بارداری اول هستند و اکثراً در خانواده هایی با وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین به دنیا می آیند [۱-۳]. امروزه مشخص شده است که درمان با اینترفرون آلفا می تواند از میزان عود بیماری بکاهد و نیاز به موارد متعدد جراحی لیزر CO₂ را کاهش دهد ولی در کاهش دوره درمان تأثیری ندارد [۱-۳]. درمان های دارویی دیگری با هدف ریشه کنی بیماری یا حداقل کاهش میزان عود بیماری با درجات مختلف موفقیت به کار رفته اند که از آن جمله می توان به داروی ضد ویروسی آسیکلوویر و سیدوفویر [۱، ۳ و ۴]، ایندول - ۳- کاربینول یا دیمران (Diindolylmethane) و پودوفیلین (Pudophilin) اشاره کرد. در سال های اخیر استفاده از واکسن ها نیز امید هایی در ریشه کنی ویروس مولد بیماری ایجاد کرده اند [۶].

با توجه به اینکه در کلیه جوامع و نژادها، درجات بروز نسبتاً یکسانی از این بیماری گزارش شده است [۲ و ۱]، انتظار می رود که بروز این بیماری در کشور ایران حدود ۵۰۰ مورد جدید در هر سال باشد.

این مطالعه در مبتلایان به RRP علاوه بر بررسی مسایل و اطلاعات دموگرافیک با هدف بررسی سیر

^۱ Recurrent Respiratory Papillomatosis

^۲ Human Papiloma Virus

ترخیص بیمار اسیکلویر خوراکی با دوز منقسم mg/kg ۵ برای مدت یک ماه (در ۵ دوز منقسم روزانه) به بیمار داده شد. در لارنگوسکوپی مجدد سه ماه بعد مجدداً بر اساس مشاهده فرم ضایعات پرسشنامه مربوطه تکمیل شده و نمره گذاری بیماران صورت گرفت.

لازم به ذکر است چون تاثیر تزریق دوز اول اینترفرون بر بیمار دقیقاً مشخص نیست و پاسخ به اینترفرون غیر قابل پیش بینی است (ممکن است دائمی یا گذرا باشد) بنابراین جهت اطمینان از دوز دوم اینترفرون آلفا به فاصله سه ماه استفاده شد.

یافته ها

در طول مطالعه از ۲۴ بیمار مبتلا به پاپیلوم حنجره ۱۸ بیمار بر اساس معیارهای ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. از نظر توزیع جنسی تعداد ۱۰ بیمار (۵۵/۵٪) دختر و بقیه پسر بودند. محدوده سنی بیماران بین ۲ تا ۱۶ سال و با میانگین ۶/۵ سال بود. سن متوسط بیماران نیازمند تراکئوتومی ۲/۷ سال و در سایر بیماران ۷/۳ سال بود. ۹۴/۵٪ این کودکان فرزندان اول مادران جوان زیر ۲۵ سال و همگی محصول یک زایمان طبیعی بودند، مشکل عمده بیماران در ۵۵/۵٪ موارد دیسفونی و در ۴۴/۵٪ موارد انسداد تنفسی بود. ۱۶/۶٪ بیماران در حال استراحت دچار استریدور، ۱۶/۶٪ دچار استریدورفعالیتی و ۶۶/۶٪ نیز بدون استریدور بودند.

۱۶/۶٪ بیماران (۳ بیمار) دیسترس تنفسی شدید، ۱۶/۶٪ (۳ بیمار) دیسترس تنفسی متوسط و بقیه مشکلات تنفسی خفیف تری داشتند. هر ۳ بیمار دارای دیسترس تنفسی شدید زیر سه سال بوده (سن متوسط ۲/۷) و در نهایت تراکئوستومی شدند، در حالیکه سن متوسط سایر بیماران ۷/۳ سال بود. در یکی از بیماران ظرف یک سال امکان دکانولاسیون فراهم شد ولی در دو بیمار بعدی این کار ممکن نبود.

تنها ۴ بیمار (۲۷/۸٪) ضایعات حجیم داشتند، ۶۱/۶٪ از بیماران ضایعات برآمده و ۱۱/۱٪ نیز ضایعات سطحی داشتند. از نظر گسترش بیماری در حدود ۱۶/۶٪ از موارد درگیری گلو و سوپراگلوت، حدود ۵/۶٪ از

بیماری و پیشنهاد یک روش درمانی جدید در جهت کاهش شدت و عود بیماری و نیز کاهش نیاز به اعمال جراحی مکرر انجام گرفته است.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع تجربی با کنترل به صورت Sequential Control (Self Control) می باشد. جامعه پژوهش، کودکان مراجعه کننده به بخش گوش، حلق، بینی و جراحی سر و گردن بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) از ابتدای سال ۱۳۷۷ تا انتهای سال ۱۳۷۹ می باشند که مشکل اصلی آنها خشونت صدا و یا انسداد تنفسی بوده است.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن زیر ۱۸ سال، شروع بیماری در کمتر از یکسال گذشته و عدم دریافت هر گونه درمان طبی کمکی در گذشته و نیز عدم درمان در سایر مراکز درمانی بودند.

کلیه بیماران مبتلا به RRP و دارای معیارهای فوق وارد تحقیق شدند و حجم نمونه نیز بر اساس تعداد بیماران مراجعه کننده به این مرکز می باشد. روش گردآوری اطلاعات به صورت رویت و مشاهده مستقیم شدت و گسترش بیماری حین لارنگوسکوپی مستقیم و تحت بیهوشی عمومی بود. جهت گردآوری اطلاعات پرسشنامه ای بر اساس نمره دهی جراحی درکی^۱ [۷ و ۸] که مقبولیت جهانی یافته است و کلیه پارامترهای کمی و کیفی مربوط به بیماری RRP در آن وجود دارند، تهیه شده و سپس طی هر کدام از جراحی های مشخص شده بر روی بیمار با مشاهده گسترش و شدت ضایعات تکمیل گردید.

پس از تکمیل پرسشنامه برداشت ضایعات به کمک لیزر CO₂ انجام شد و در انتهای جراحی یک میلیون واحد اینترفرون alpha-2b در بستر ضایعات تزریق شد. بیمار مجدداً سه ماه بعد لارنگوسکوپی مستقیم شد و بر اساس مشاهده ضایعات، فرم مربوطه تکمیل و نمره کلینیکی به بیمار داده شد. سپس مجدداً رزکسیون ضایعات و تزریق اینترفرون صورت گرفت. این بار حین

^۱ Derkey Surgical Scoring System

موارد درگیری گلوت و ساب گلوت، ۵۵/۶٪ درگیری گلوت و در ۲۲/۲٪ از موارد نیز درگیری توام هر سه ناحیه وجود داشت (جدول ۱).

۷ نفر از بیماران ۳ سال یا کمتر سن داشتند، از این ۷ نفر ۵ نفر (۷۱/۵٪) بیماری خارج گلوت داشتند و ۳ نفر نیز تراکوستومی شدند. در بیماران با سن بالای ۳ سال (۱۱ نفر)، تنها در ۳ نفر (۲۷/۵٪) بیماری خارج گلوت دیده شد و نیازی به تراکوستومی نیز نبود. در دو نفر از مادران شرح حال مشکوکی از نظر وجود ضایعات دستگاه تناسلی خارجی حین بارداری وجود داشت. کلیه کودکان محصول زایمان طبیعی و اول مادران جوان بودند و در هیچ موردی سزارین صورت نگرفته بود.

در مجموع در ۱۰ بیمار (۵۵/۶٪) کاهش نمره با تجویز توام اینترفرون آلفا و آسیکلویر مشاهده شد و در این ۱۰ نفر، نمره متوسط از ۶/۶ به ۵/۱ کاهش یافت. در سه بیماری که نیاز به تراکوستومی پیدا کردند، در یک بیمار با درمان با اینترفرون آلفا نمره به طور بارزی کاهش یافت و امکان دکانولاسیون فراهم شد، ولی در دو بیمار دیگر نمره یا کاهش پیدا نکرد و یا تغییر مختصری نشان داد و در این بیماران نتوانستیم لوله تراکوستومی را خارج کنیم.

بحث

در فاصله سه سال ۱۸ بیمار وارد مطالعه گردید که این نشان دهنده شیوع کم بیماری می باشد. البته بایستی تأکید کرد که با توجه به نادر بودن این بیماری، کلیه تحقیقات تک مرکزی در کشورهای دیگر نیز تعداد بیماران کمی را شامل می شوند، مگر اینکه این تحقیقات در یک فاصله زمانی طولانی انجام شده باشند. بعنوان مثال در یک تحقیق ۸ ساله در کشور چین که در سال ۲۰۰۲ میلادی منتشر شد، تنها ۴۴ بیمار تحت بررسی واقع شده بودند [۹]. در تحقیقی در کشور روسیه در عرض ۱۵ سال تنها ۱۱۱ مورد بیماری در کودکان یافت

شد [۱۰]. امروزه جهت رفع این مشکل، در کشورهای پیشرفته از پژوهش های چند مرکزی استفاده می شود

که ضرورت انجام این امر در ایران نیز احساس می شود.

بالاترین آمار از بیماران RRP مربوط به کشورالات متحده امریکا می باشد که با همکاری ۲۲ مرکز وشن، خلق و بینی کودکان در عرض ۶ سال، ۶۰۳ مورد ماری شناسایی شد [۱۱].

در مطالعه حاضر سن اکثر بیماران (۸۳/۳٪) زیر ۱۰ سال بود و از این تعداد حدود نیمی از آنها (۳۸/۸٪) زیر ۵ سال بودند و حدود ۶۱٪ نیز زیرشش سال سن داشتند که تایید کننده سایر تحقیقات مبنی بر سن زیر ۱ سال در اکثر مبتلایان می باشد [۱۱و۹]. از نظر نسی ۵۵/۶٪ بیماران زن بودند. اگر چه بر طبق متون ولارنگولوژی در RRP در سنین پایین تفاوت جنسی واضح ذکر نشده است اما برخی منابع شیوع بیشتر در ختران را ذکر کرده اند و البته این بیماری در بالغین رد شایعتر است [۴].

از نظر علت مراجعه و علامت اصلی حین مراجعه، ۵۵٪ بیماران مشکل عمدتاً صوتی داشتند و در بقیه وارد علت اصلی مراجعه، نگرانی والدین از مسایل فسی کودک بود. در بررسی بیشتر بر روی گروه دوم شخص شد که مسایل تغییر کیفیت صدا یا گریه این ودکان مدت ها قبل از بروز مسایل تنفسی جودداشته است، ولی والدین توجی به آن نکرده اند. تی در چندین مورد والدین به پزشکان مختلف مراجعه موده بودند، ولی متأسفانه تشخیص درستی داده نشده بود. در سه مورد، کودکان به عنوان لارنگومالاسی تا مدتها به اشتباه درمان شده بودند و این مسئله ضرورت توجه بیشتر به مسئله دیسفونی در کودکان را نشان می دهد. در مطالعه حاضر همانند سایر مطالعات مشابه شدت و گسترش بیماری با دیسترس تنفسی، نیاز به لارنگوسکوپی، لیزرهای مکرر و تراکوستومی در کودکان زیر سه سال از ارتباط مثبتی برخوردار بود [۳، ۱و۴]. در مطالعه جامعی که بر روی ۶۰۳ کودک در کشور ایالات متحده امریکا انجام شده است سن متوسط بیماران در زمان تشخیص ۴ سال بود

از روش های درمانی

کاهش Score	Score با تزریق اینترفرون + آسیکلوویر	Score باتزریق اینترفرون	Score قبل از درمان
بلی	۲	۳	۶
بلی	۳	۴	۸
بلی	۲	۳	۴
بلی	۲۳	۲۵	۲۷
بلی	۷	۸	۱۳
خیر	۸	۸	۱۴
بلی	۴	۶	۹
خیر	۳	۳	۳
خیر	۲۷	۲۷	۲۷
بلی	۲	۴	۸
خیر	۶	۶	۱۲
خیر	۱۱	۱۱	۱۸
خیر	۲	۲	۸
خیر	۳	۳	۶
بلی	۲	۴	۸
بلی	۲	۳	۶
خیر	۶	۶	۱۰
بلی	۴	۶	۱۰

نتیجه ای از تداخل عمل بین المان های ویروسی و بدن میزبان می باشد. به طوری که بر طبق نتایج مطالعات موجود تمامی بیماران آلوده به سوش 11 HPV به اینترفرون حساس هستند. ولی در موارد آلودگی با HPV 6 وضعیت به این صورت نیست [۱۶].

همانطور که گفته شد با تجویز توأم اینترفرون آلفا و آسیکلوویر در ۵۵/۶٪ بیماران، کاهش شدت و گسترش بیماری مشاهده شد. باتوجه به حجم کم نمونه ها امکان استفاده از آزمون های t و z جهت بررسی بارز بودن یا سطح معنی داری نتایج وجود نداشت، بنابراین مانند سایر مطالعات این نتیجه حاصل شد که بر خلاف گذشته نمی توان، آسیکلوویر و مشتقات آن را دارویی بی اثر در درمان این بیماری در نظر گرفت. اثرات نسبتاً خوب آسیکلوویر در برخی از بیماران و توجه اخیر سایر مطالعات مبنی بر استفاده از آسیکلوویر و مشتقات آن در درمان این بیماران، همگی نشانگر این است که بررسی های بیشتر (ترجیحاً همراه بابررسی نسوج درگیر جهت رد عفونت همزمان) در تعداد بیشتری از بیماران جهت رد یا تأیید اثرات آسیکلوویر مورد نیاز است. گفته می شود که بیمارانی که پاسخ کلینیکی خوبی به آسیکلوویر نشان می دهند احتمالاً دچار عفونت های همزمان با ویروس هایی چون HSV، CMV و EBV هستند [۳، ۱۰ و ۱۱].

با توجه به نتایج بدست آمده پیشنهاد می شود که این روش درمانی در تعداد بیشتری از بیماران بکار گرفته شود و سپس تصمیم گیری قطعی در مورد استفاده از آسیکلوویر و مشتقات آن یا قطع آنها گرفته شود. جهت بدست آوردن تعداد بیشتری از بیماران، توصیه می شود با ارتباط با سایر مراکز درمانی در کشورهای پیشرفته یک مرکز ثبت ملی RRP ایجاد شود. این مرکز ملی مزیت های ذیل را در بر دارد:

- ۱- امکان بررسی و تحقیق بر روی تعداد بیشتری از بیماران.
- ۲- امکان مقایسه روش های درمانی در چند مرکز یا انجام پژوهش های چند مرکزی.
- ۳- پشتیبانی بهتر از بیماران و والدین آنها.

و بر روی هر کودک، به طور متوسط ۵/۱ عمل جراحی در سال جهت ریشه کن کردن ویروس انجام شد. در ۹۶/۱٪ از کودکان درگیری حنجره وجود داشت و در ۸۷/۴٪ نیز تنها یک موضع آناتومیک درگیر دیده شد. سن بیماران دارای سیر افزایش یابنده نسبت به سایر بیماران، به وضوح کمتر بود. بر اساس این مطالعه سن کم مهمترین عامل تعیین کننده شدت بیماری (تعداد دفعات جراحی، وسعت بیماری و سیر آن) بوده است [۱۱].

از نظر شدت بیماری، در ابتدای شروع پژوهش نمره متوسط بیماران طبق جدول مورد استفاده در نمره دهی بیماران در حد ۱۰/۹۴ بود. در مرحله مداخله و درمان طبی با اینترفرون آلفا، همانطور که انتظار می رفت، نمره متوسط بیماران کاهش یافته و به ۷/۲۷ رسید. با تزریق اینترفرون آلفا و تجویز یک ماهه آسیکلوویر خوراکی، نمره متوسط باز هم کاهش بیشتری نشان داد و به ۶/۵ رسید.

در بررسی در مورد موفقیت استفاده از آسیکلوویر در مطالعه ای که در کشور هند در سال ۲۰۰۰ انجام شد، استفاده از آسیکلوویر متعاقب جراحی با لیزر CO₂ سبب عدم عود بیماری در ۷۵٪ بیماران گردید [۱۲]. در کل طبق نتایج بدست آمده از سایر مطالعات استفاده از دوزهای کلی ۸۰۰-۴۰۰ میلی گرم آسیکلوویر به صورت روزانه و به مدت حداقل ۶ ماه سبب مهار کامل بیماری در طول مدت پیگیری (متوسط ۱۸ ماه) در ۷۵٪ بیماران گردیده است [۱۳].

در مورد استفاده از اینترفرون در درمان RRP نیز باید بدانیم که اینترفرون بهترین و شایعترین داروی مورد استفاده تکمیلی است [۵]. در تحقیقی که در کشور روسیه انجام شد، استفاده از القا کننده های اینترفرون نظیر Amixine و Cycloferon دارای موفقیتی بین ۷۰ تا ۸۰ درصد در کنترل بیماری بوده اند [۱۴]. در مطالعه ای در شرق آسیا باز هم بر ضرورت همراه کردن اینترفرون با رزکسیون جراحی تاکید شده است [۱۵]. نکته قابل توجه این است که اثر اینترفرون در تمامی بیماران یکسان نبوده و در واقع

13-Kiroglu M, Cetik F, Soylu L, Abedi A, Aydogan B, Akcali C. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary report. *Am J Otolaryngol.* 1994 May-Jun; 15(3):212-4.

14-Karimova FS, Ivanchenko GF, Grigorian SS. The treatment of laryngeal papillomatosis with interferon inducers. *Vestn Otorhinolaryngol.* 2000; (5):54-7.

15-Zheg Y, Ou Y, Chen J, Huang X, Zou H, Ding J, Xu Y. Clinical analysis of 62 cases laryngeal papilloma in children. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2001 Jun; 15(6):251-2.

16-Garcia-Millian R, Santos A, Perea SE, Gonzalez-Cabanas R, Valenzuela C. Molecular analysis of resistance to interferon in patients with laryngeal papillomatosis. *Cytokines Cell Mol Ther.* 1999 Jun; 5(2):79-85.

۴- ارتباط با مراکز درمانی سایر کشورها و بدست آوردن جدیدترین اطلاعات از روش های درمانی و پژوهش در مورد اثرات درمانی آنها بر روی بیماران ایرانی.

۵- همکاری بین پزشکان مراکز مختلف و ایجاد گروه های پژوهشی.

منابع

1- Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 3rd ed. London: Mosby, 1998: 2123-5, 2177-8.

2- Paparella MM. *Otolaryngology* 3rd ed. New York: W.B Saunders, 1991: 2311, 2259.

3- Ballenger JJ, James B. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 15th ed. New York. Williams & Wilkins, 1996: 1206.

4- Adams DA, Sinnamond MJ. *Scott-Brown's Otolaryngology*, 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997: 6, 34, 1-5.

5-Kimberlin DW. Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2002 Aug; 3(8): 1091-9.

6-Auborn KJ. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Antivir Ther.* 2002 Mar; 7(1):1-9.

7-Derkay CS. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope.* 2001 Jan; 111(1) : 57-69.

8-Derkay CS. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 1998 Jun; 108(6) : 935-7.

9-Wang HG, Lin XQ. Diagnosis and treatment of juvenile recurrent laryngeal papillomatosis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2003 Dec; 38(6):421-5.

10-Tsvetkov EA, Sel'kov SA, Chmyreva NN. Interferon therapy and immunotherapy in children with respiratory papillomatosis. *Vestn Otorinolaryngol.* 2002;(2):34-6.

11-Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Sep; 129(9):976-82.

12-Yadav SP, Gera A, Singh J, Ranga RK. Multiple papilloma larynx. *Indian J Pediatr.* 2000 Aug; 67(8):567-9.