

전신질환과 관련된 음성장애의 치료

가천대학교 의과대학 길병원 이비인후-두경부외과학교실

우 주 현

= Abstract =

The Management of Systemic Voice Disorders

Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Gachon University,
School of Medicine, Gil Medical Center, Incheon, Korea

Joo Hyun Woo

Variable systemic diseases affect larynx and vocal fold and result in voice change. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease make increase of intra-abdominal pressure followed by reflux of gastric acid, which stimulate vagal-bronchopulmonary reflex aggravating cough and respiratory disturbance. Fungal laryngitis in the general population is extremely rare, but can occur in immunocompromised AIDS patients. Although, initially, empirical antifungal therapy for candidiasis is often given without biopsy, diagnostic direct laryngoscopy and biopsy is imperative if a substantial clinical response is not rapidly achieved. In the highly active anti-retroviral therapy era, HIV-positive patients are living longer and are at higher risk for developing non-AIDS-defining malignancies. The incidence of head and neck cancer (HNC) which is related with human papilloma virus infection has increased. The survival is significantly lower among the AIDS-HNC patients with CD4 counts ≤ 200 cells/ μ L. Rheumatoid arthritis (RA) cause voice disturbance by developing cricoarytenoid joints fixation or nodule on vocal fold. Post-menopausal voice disorder (PMVD) is caused by decreased secretion of estrogen-progesterone resulting in decrease of fundamental frequency (F0). Hormonal replacement therapy is helpful to reduce F0 decrease. RA and PMVD result in slight voice change, but it could be crucial in professional voice user.

KEY WORDS : Systemic · Disease · Voice disorders.

서 론

다양한 전신질환이 후두와 성대에 영향을 주어 음성의 변화와 발생장애를 유발할 수 있다. 따라서 각 질환의 특성과 음성 및 후두 증상의 연관관계를 잘 이해하는 것이 적절한 진단과 치료를 위해 필수적인 요소이다. 음성에 영향을 줄 수 있는 전신질환은 아주 다양하다. 갑상선호르몬 분비이상, 성호르몬의 변화, 성장호르몬 분비이상 등과 같은 내분비질환은 성대근과 성대점막의 부종 또는 위축을 유발함으로써 음성변화를 일으킨다.¹⁻³⁾ 알레르기 후두염, 류마티스관절염, 후천성 면역결핍증 등과 같은 면역질환은 후두를 포함한 상기도 점막의 염증 반응을 유발하거나, 관절운동에 장애를 일으킬 수 있

으며, 면역결핍의 경우 약물치료에 반응하지 않는 심각한 진균 감염, 또는 대상포진 바이러스 감염에 의한 성대마비를 유발할 수 있다.⁴⁻⁶⁾ 정상적인 호흡기능은 효과적이고 건강한 음성의 생성에 필수적이다. 폐질환에 의한 비정상적인 호흡기능은 발성 효율을 떨어뜨리고 음성 변화를 유발할 뿐만 아니라 잘못된 보상작용에 의한 이차적인 음성장애를 유발할 수 있다.⁷⁾ 본문에서는 음성문제를 야기할 수 있는 다양한 전신 질환 중 임상에서 흔히 접할 수 있는 천식, 만성폐쇄성 폐질환, 에이즈, 류마티스관절염, 폐경후증후군 등을 중심으로 음성과의 연관성과 진단 및 치료에서 고려해야 할 것들에 대해 알아보았다.

본 론

1. 호흡기 질환

1) 천식(Asthma)과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, CDPD)

발성(phonation)의 원료는 호기류(expiratory flow)가 성대

논문접수일 : 2016년 5월 18일
심사완료일 : 2016년 5월 23일
책임저자 : 우주현, 1565 인천광역시 남동대로 774번길 21
가천대학교 의과대학 길병원 이비인후-두경부외과학교실
전화: (032)460-3324 · 전송: (032)467-9044
E-mail: woojh@gilhospital.com

를 지나면서 기본음이 만들어지고 성도를 지나면서 공명되고 구강에서 조음되면서 구체적인 말이 만들어 진다.^{8,9)} 따라서 천식과 만성폐쇄성폐질환과 같은 호흡기 질환은 음성문제에 깊은 상관 관계가 있을 것으로 추정할 수 있다. 천식은 집먼지 진드기, 꽃가루와 같은 알러지를 일으키는 유발인자인 알러젠(allergen) 의해 만성호산구성기관지염(chronic eosinophilic bronchitis)이 발생한 이후 기도 과민(airway hyperresponsiveness) 상태에서 다시 알러젠, 운동, 담배연기, 실내오염, 등과 같은 악화인자에 노출 되었을 때 발생한다. 기관벽이 두꺼워지고 점액분비가 증가하면서 기도가 좁아지며 기침, 천명, 호흡곤란 등이 발생한다.^{10,11)} 천식은 가역적 질환으로 완치는 어렵더라도 악화인자의 회피 및 적절한 약물치료로써 정상 생활이 가능할 정도로 조절될 수 있다. 이에 비해 COPD는 만성염증반응에 의해 폐실질이 파괴되는 비가역적인 질환으로 담배가 가장 중요한 원인이며 폐기종, 기도협착을 동반한 만성기관지염의 형태로 나타난다. 만성적인 기침 및 가래가 주 증상이며 천명, 호흡곤란 등이 동반될 수 있다.^{12,13)} 역류성 후두질환에서 후두 관련 증상과 내시경소견을 기록하기 위해 널리 이용되는 역류증상지수(Reflux symptom index, RSI)와 역류소견점수(Reflux finding score, RFS)를 이용하여 호흡기 질환에서의 후두 상태를 평가하고자 하는 여러 연구가 있었다.¹⁴⁾ 이들의 연구 결과에 따르면 정상인에 비해 천식환자들의 RSI가 유의하게 높았고 후두청소(throat clearing), 과도한 점액(excessive mucus), 호흡곤란(breathing difficulty), 성가신 기침(annoying cough) 등을 호소하였다.¹⁵⁾ COPD 환자군도 역시 정상인에 비해 RSI 가 높았으며 천식환자군의 증상 뿐만 아니라 추가적으로 쉼소리(hoarseness), 목에 걸리는 느낌(Lump sensation in throat)을 호소하는 것으로 나타났다.¹⁶⁾ RFS도 정상인에 비해 COPD 환자군에서 더 높게 나타났으며, 성문하부종(subglottic edema), 성대부종(vocal fold edema), 후두실폐쇄(ventricular obliteration), 미만성후두부종(diffuse laryngeal edema), 후성문점막비대(posterior commissure hypertrophy) 등이 유의하게 높은 점수를 보였다. 뿐만 아니라 RSI나 RFS는 COPD 환자에서 갑작스런 증상 악화의 주요 예측인자라고 보고되었다.¹⁷⁾ 호흡기질환 환자에서 위산역류가 더 많이 나타나는 기전은 기침과 복압이 높아지면서 흉강-복강 압력 차(thoraco-abdominal pressure gradient)가 휴식기의 하부식도괄약근의 압력 보다 더 높게 나타나기 때문이다. 이로 인해 위산 역류가 발생하면 기침 주요 반사인 미주신경-폐기관지 반사(vagal bronchopulmonary reflex)가 유발되고 기침과 기관지수축이 발생하면서 호흡기 증상을 더 악화된다.^{18,19)}

2) 스테로이드 흡입제(steroid inhaler)의 영향

천식이나 COPD의 치료에는 스테로이드 흡입제, 기관확장제가 공통적으로 쓰이는데 스테로이드 흡입제는 강력한 항염증작용을 가지면서 전신적인 부작용이 적고 신속한 효과를 기대할 수 있어 가장 일반적으로 사용되는 치료제이다.²⁰⁾ 스테로이드 흡입제는 두가지 타입이 있는데 pressurized Meter dose inhaler(pMDI)는 펌프를 누르면 일정액이 분무되는 형태이고, dry powder inhaler(DPI)는 팬스위치를 돌리면 일정량의 분말가루가 준비되고 이를 깊고 빠르게 들이마시는 방법입니다. 그런데 pMDI 분사액이 세기관지(bronchiole)와 같은 하부기도까지 도달하는 경우는 20%가 되지 않으며, 80% 이상이 상부기도에 분무된다. 이는 점막으로 흡수되어 전신순환으로 유입되므로 이러한 낭비를 막고자 spacer가 사용되기도 한다. 그리고 pMDI 형태는 스테로이드가 분사체(propellant), 윤활제(lubricant) 등과 섞여있어, 스테로이드 자체뿐만 아니라 이러한 혼합물질의 자극에 의해 음성변화, 기침, 인후통, 건조증이 나타날 수 있다. 또한 점막부종(mucosal edema), 발적(erythema), 백반증(leukoplakia), 육아종(granulation), 칸디다증(candidiasis) 등이 발생 할 수 있다.²¹⁻²³⁾ 음향학적인 검사에서도 지속적으로 스테로이드 흡입제를 사용한 군에서 스테로이드 흡입제를 사용하지 않은 군이나 간헐적으로 사용한 군에 비해 주파수변동률(jitter), 음강도변동률(shimmer), 성문폐쇄지수(Closed quotient)가 높은 것으로 보고 되었다.²⁴⁾

스테로이드 흡입제로 인한 국소 합병증을 예방하기 위해서는 적절한 장치를 선택하는 것이 중요하다. 일반적으로 DPI가 pMDI보다는 국소 부작용이 덜한데, 다만 분말가루에 젖당(lactose)이 함유된 것은 피하는 것이 좋다. 가능한 적은 용량을 사용하고, 위산 역류를 막고, 음성치료, spacer 사용, 입 헹굼 등을 시행하는 하는 것이 국소 합병증을 예방하거나 치료하는데 도움이 될 수 있다. 이와 같은 방법에도 불구하고 합병증이 발생하면 일시적으로 흡입제를 중단하고 경구 스테로이드제를 사용할 수 있다.^{20,21)}

2. 면역 질환

1) HIV/AIDS

인간면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus, HIV)는 레트로바이러스(retrovirus)의 일종으로 CD4+T 세포를 파괴하여 면역능력을 저하시킨다.²⁵⁾ 우리나라에서도 2000년대에 들어서 감염자수가 눈에 띄게 증가하였다.²⁶⁾ 이런 HIV 감염자 중에서 CD4+T 세포의 수가 200/μL이하로 감소하거나 칸디다(Candida), 사이토메갈로바이러스(Cytomegalovirus), 카포시육종(Kaposi's sarcoma), 버킷림프종(Burkitt's lymphoma), 미코박테륨(Mycobacterium) 등과 같은 27가지의 후

천성면역결핍증후군 확인 질환(Acquired immunodeficiency syndrome-defining disease)에 이환 되었다면 후천성면역결핍증후군(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)으로 진단할 수 있다.²⁵⁾

(1) 진균성 후두염(Fungal laryngitis)

후두에 발생할 수 있는 기회감염 중 하나인 진균성 후두염은 정상인에서는 아주 드물며 칸디다가 가장 흔한 원인이지만 아스페르길루스(*Aspergillus*) 등 다른 진균에 의한 감염도 가능하다. 일반적으로 니스타틴 가글(*Nystatin gargle*), 플루코나졸(*fluconazole*) 등에 잘 반응하지만 그렇지 않다면 즉시 비전형적 감염 또는 종양성 병변에 대한 감별진단을 시행해야 한다. 만약 환자가 HIV에 감염된 것으로 알려지지 않았다면 HIV뿐만 아니라 다른 면역억제 상태가 있는지에 대한 검사를 진행해야 한다. 면역억제환자에서는 후두염에 의한 기도폐쇄나 전신상태 악화가 쉽게 일어날 수 있으므로 정확한 진단과 처치가 가능한 한 빨리 진행되어야 한다.^{5,27)}

(2) 카포시육종(Kaposi's sarcoma)

카포시육종은 종양성 혈관 질환으로 주로 하지 피부에 잘 나타나는데 AIDS 환자에서는 다양한 부분에서 발생할 수 있다. 두경부 영역에서도 잘 발생하며 가장 빈번한 부위는 구강 점막이다. 후두에서는 상후두에 가장 많이 나타나며 기존 보고에 의하면 후두 카포시육종이 진단되었을 때 모든 환자들이 진행된 HIV 감염 상태였고, 대개 종양에 의한 상기도폐쇄가 동반되어 있었다. 그러나 카포시육종과 환자의 치명률(mortality)과는 관계가 없었으며 치료는 기도확보 차원의 고식적 치료가 시행되었다.²⁸⁾

(3) Non-AIDS defining malignancy

HIV 환자에서 두경부 편평상피세포암도 발병이 증가하는 것으로 알려져 있다. 이유는 항레트로바이러스(anti-retroviral) 치료로 인해 HIV 감염 환자의 수명이 늘어나면서 AIDS-defining malignancy에 해당하지 않는 감염성 기원의 암종이 늘어나는 추세이다. 예로 엡스타인-바바이러스(*Epstein barr virus*)와 관련된 비인강암, 간염바이러스와 관련된 간암, 인간 유두종바이러스(*Human papilloma virus*)와 관련된 구인두암, 자궁경부암 등이 있다.²⁹⁾

에이즈 환자와 구인두암 관련 유병률을 살펴보면 HIV 감염 환자에서 인간유두종바이러스 감염률 2배, 두경부암 발병률은 1.7~4배, 구인두암 발병률은 1.6~6배까지 높게 보고되고 있다.²⁹⁾ 치료방법이나 결과는 HIV 환자라고 해서 특별히 다르지 않지만 진단시 CD4+T 세포의 숫자가 200 이하일 경우에는 생존율이 낮은 것으로 보고되었다.³⁰⁾

2) 류마티스 관절염

류마티스관절염은 원인 불명의 자가면역질환으로 다발성 만성 관절염으로 인한 관절운동장애를 유발한다. 진단기준은 관절침범정도, cyclic citrullinated peptides 항체(anti-CCPs), 류마티스인자, 적혈구침강속도, C-반응단백질, 이환기간에 따라 0~10점까지 점수를 매기고 6점 이상이면 류마티스관절염으로 진단된다. 관절 이외에도 눈 신경 심장 등 여러 장기를 침범할 수 있으며 이런 경우 예후가 나쁘다.³¹⁾

조직학적으로는 75~90%까지 후두를 침범하는 것으로 알려져 있으며 30% 정도에서 후두관련 증상을 호소한다. 증상은 애매한 불편감에서 인후통, 연하곤란, 생명을 위협하는 기도폐쇄까지 다양하다. 보고에 의하면 218명의 양측성대교정 환자의 원인을 분석해 보았을 때 14명(6.3%)에서 류마티스관절염이 원인으로 밝혀졌다.^{6,32)} 전산화단층촬영에서 윤상피열관절 이상이 54~72%에서 관찰된다. 윤상감상관절의 침범도 가능하며 음성주파수 변화 또는 음성대 제한이 발생할 수 있어 성악가, 가수에게는 큰 문제가 될 수 있다.^{33,34)}

류마티스관절염 뿐만 아니라 자가면역질환의 후두 침범 임상 양상은 윤상피열관절염, 후두개궤양, 성대마비, 성문하협착 등 다양하게 나타날 수 있습니다. 류마티스 질환에서 종종 나타나는 염증성 육아종 병변(submucosal inflammatory granulomatous lesion)인 류마티스 결절이 성대결절의 형태로 나타날 수도 있다. 이중 대나무결절(bamboo nodule)은 성대내부에 독특한 creamyyellow transverse band 형태로 양측 성대의 중간부분에서 관찰된다.³⁵⁻³⁷⁾

치료는 일반적인 류마티스 치료와 다르지 않으며 비스테로이드소염제(NSAIDs), 코르티코스테로이드(Corticosteroid), DMARD(disease-modifying antirheumatic drug)인 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine), 술파살라진(sulfasalazine), 메토트렉세이트(methotrexate), 레플루노마이드(levflunomide), 그리고 항종양괴사인자제(anti tumor necrosis factor agent)이 사용 될 수 있으며, 후두병변에 대해서는 후두 병변의 상태에 따라 음성치료, 후두미세수술, 내전형후두성형술, 성대내스테로이드 주입술 등을 시행 할 수 있다.³¹⁾

3. 폐경후음성변화증후군(Post-Menopausal Voice Problem)

1) 호르몬의 조절

신경계와 내분비계는 우리 몸을 지배하는 두 가지 주요 시스템이다. 신경계는 신경세포에서 전기화학 자극이 나와 근육과 분비샘의 활동을 조절하고, 내분비계는 호르몬을 이용하여 세포의 대사활동을 조절한다. 호르몬의 분비는 되먹임 고리(feedback loop)에 의해 조절되는데 큰 흐름은 시상하부(hypothalamus)에서 분비호르몬(releasing hormone)이 분비

되어 뇌하수체(pituitary)를 자극하면 뇌하수체 전엽(anterior pituitary lobe)에서 자극호르몬(stimulating hormone) 분비하여 목표장기(target organ)를 자극하여 장기에서 호르몬을 분비된다. 분비된 호르몬의 혈중 농도가 높아지면 음성 되먹임(negative feedback)이 작용하여 분비를 줄인다. 폐경은 난소(ovary)에서 에스트로겐(estrogen)과 프로게스테론(progesterone)의 분비감소에 의해 발생한다.³⁸⁾

2) 호르몬의 후두에 대한 영향

갑상선기능저하증에서 성대 점막 부종 및 근육 울혈(congestion) 이 발생하지만 갑상선 호르몬 대체치료로 회복될 수 있다. 사춘기는 급격한 성호르몬의 변화가 일어나는데 이로 인해 여성의 목소리 주파수는 소아 주파수보다 1/3 정도 낮아진다. 이에 비해 남성의 목소리는 한 옥타브 정도 낮아진다. 카스트라토는 사춘기 전 남아에서 후두가 테스토스테론(testosterone)에 노출되는 것을 차단함으로써 사춘기 이후 남성의 신체 근 골격을 가지지만 3~4 옥타브를 넘나드는 여성의 목소리를 낼 수 있게 된다.³⁹⁾ 이러한 사실들을 통해 후두가 호르몬에 반응하는 장기임을 알 수 있으며 최근의 연구에서도 여성의 후두 조직내에서 에스트로겐 리셉터와 프로게스테론 리셉터가 존재함이 밝혀졌다.⁴⁰⁾

3) 성호르몬

여성 호르몬인 에스트로겐(estrogen)은 월경주기를 유도하며 골 대사에도 관여한다. 점막을 과형성시키고 지방세포를 성숙하게 하며 모세혈관의 투과성을 향상시키고 선세포의 분비를 촉진시킨다. 근육세포에는 작용하지 않는다. 다른 여성 호르몬인 프로게스테론(progesterone)은 자궁내막을 충혈시켜 임신을 촉진시키는 역할을 하는데 에스트로겐과 반대로 모세혈관의 투과성을 억제시킴으로써 조직 울혈을 유도한다. 이러한 작용 때문에 월경 전 음성변화를 유발하는 원인으로 알려져 있다.³⁸⁾ 남성호르몬인 안드로겐(androgen)은 부신(adrenal gland)과 난소의 난포내막(theca interna)에서 분비된다. 에스트로겐과 반대로 근육세포를 과형성시키고 지방세포를 감소시킨다.⁴¹⁾

4) 월경주기에 따른 호르몬의 변화

여포자극호르몬에(follicular stimulating hormone, FSH)에 의해 난소의 여포에서 에스트로겐이 분비되고 에스트로겐의 증가로 인해 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)이 증가하면 배란이 이루어지면서 여포는 황체(corpus luteum)를 형성하여 프로게스테론을 분비하고 자궁내막이 증식된다. 이후 수정이 되지 않으면 프로게스테론이 감소하면서 자궁내막이 탈락되어 월경이 일어난다.⁴²⁾ 폐경은 난소에서 여포가 사

라져 에스트로겐 분비가 감소하고, 프로게스테론 분비가 중단되어 상대적으로 안드로겐의 비율이 증가한다. 이로 인해 성대 점막위축, 선분비감소, 건조증이 나타나고 쉽게 음성피로가 발생하거나 음강도 감소, 고음 소실, 음색변화 등이 나타날 수 있다.⁴³⁾

5) 호르몬 보충 치료

폐경 환자에서 호르몬 대체 치료를 시행한 군과 그렇지 않은 군을 비교해 보았을 때 호르몬 치료를 받은 군에서 비록 폐경 전의 비해 기본주파수가 감소하였지만 감소 폭이 호르몬 치료를 받지 않은 군에 비해 유의하게 적었다. 하지만 그 이외의 객관적, 주관적 검사 항목들 모두 의미 있는 차이가 없었으며 이는 폐경에 의한 음성변화가 미미하여 대부분 음성 지표가 정상 범위에 포함되었기 때문인 것으로 판단된다.⁴⁴⁾ 검사버튼 삭제버튼 에스트로겐 단독치료군과 에스트로겐-프로게스테론 병합치료군 사이에는 의미 있는 차이가 없었다.⁴⁵⁾

결 론

만성 호흡기질환에서 인후 두 역류가 더 쉽게 나타날 수 있고, 이는 호흡기질환을 더 악화시킬 수 있으므로 만성 호흡기질환의 병력이 있는 환자에서 인후 두 역류의 진단과 치료에 좀 더 적극적인 자세가 필요하다. 만성 호흡기질환에서 음성변화 및 이에 상응하는 성대 병변은 스테로이드 흡입제에 의한 것일 수 있으므로 관련성이 의심될 경우 환자와 호흡기질환 치료자에게 적절한 조언을 해 줄 수 있어야 하겠다.

면역억제 환자에서 발생한 후두염이 일반적인 치료에 반응하지 않을 경우 비전형적인 감염 및 종양성 병변을 의심해야 한다. 환자 상태가 갑작스럽게 악화될 수 있으므로 정확한 진단을 위해 가능한 빠른 시간 내에 조직 검사나 배양검사를 시행하는 것이 좋다.

류머티즘관절염이나 폐경은 심각한 후두 질환을 유발하기 보다는 음색의 변화, 고음 소실 등과 같은 미세한 음성변화만을 일으킬 수도 있다. 하지만 전문적 음성 사용자에게는 미세한 발생 제한이 심각한 문제가 될 수 있으므로 환자의 입장에서 좀 더 배려하는 마음으로 치료나 상담에 임해야 하겠다.

위에서 설명한 질환들 자체는 이비인후과 전문의가 다루어야 할 영역 외의 질환으로 여겨질 수 있지만 음성 문제가 발생하였을 경우 이비인후과 의사나 음성치료사들이 적극적으로 개입하여 환자들이 좀 더 안정적인 음성을 유지할 수 있도록 지지할 필요가 있다.

중심 단어 : 전신·질환·음성장애.

REFERENCES

- 1) Mohammadzadeh A, Heydari E, Azizi F. *Speech impairment in primary hypothyroidism. J Endocrinol Invest* 2011;34:431-3.
- 2) Bachelot A, Touraine P. *Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Presse Med* 2014;43:428-37.
- 3) Moore C, Shalet S, Manickam K, Willard T, Maheshwari H, Baumann G. *Voice abnormality in adults with congenital and adult-acquired growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4128-32.
- 4) Krouse JH. *Allergy and laryngeal disorders. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;24:221-5.
- 5) Tami TA, Ferlito A, Rinaldo A, Lee KC, Singh B. *Laryngeal pathology in the acquired immunodeficiency syndrome: diagnostic and therapeutic dilemmas. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:214-20.
- 6) Speyer R, Speyer I, Heijnen MA. *Prevalence and relative risk of dysphonia in rheumatoid arthritis. J Voice* 2008;22:232-7.
- 7) Hoit JD, Jenks CL, Watson PJ, Cleveland TF. *Respiratory function during speaking and singing in professional country singers. J Voice* 1996;10:39-49.
- 8) Shiba TL, Chhetri DK. *Dynamics of phonatory posturing at phonation onset. The Laryngoscope* 2015 Dec 21. doi: 10.1002/lary.25816. [Epub ahead of print]
- 9) Yumoto E. *Aerodynamics, voice quality, and laryngeal image analysis of normal and pathologic voices. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:166-73.
- 10) Blasi F, Bettoncelli G, Canonica GW, Centanni S, Crimi N, Di Maria G, et al. *The management of asthma in the phenotype and biomarker era: The proposal of a new diagnostic-therapeutic model* 2016 Apr 6:0. [Epub ahead of print]
- 11) Brisk R, Heaney LG. *Asthma control and exacerbations: two different sides of the same coin. Curr Opin Pulm Med* 2016;22:32-7.
- 12) Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. *Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama* 2016;315:1378-93.
- 13) Mantoani LC, Rubio N, McKinsty B, MacNee W, Rabinovich RA. *Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. Eur Respir J*. 2016 Apr 21. pii: ERJ-01744-2015. doi: 10.1183/13993003.01744-2015. [Epub ahead of print]
- 14) Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Validity and reliability of the reflux symptom index(RSI). J Voice* 2002;16:274-77.
- 15) Hamdan AL, Jaffal H, Btaiche R, Turfe ZA, Bawab I, Kanj N, et al. *Laryngopharyngeal symptoms in patients with asthma: a cross-sectional controlled study. Clinical Respir J* 2016;10:40-7.
- 16) Hamdan AL, Ziade G, Turfe Z, Beydoun N, Sarriddine D, Kanj N. *Laryngopharyngeal symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:953-8.
- 17) Jung YH, Lee DY, Kim DW, Park SS, Heo EY, Chung HS, et al. *Clinical significance of laryngopharyngeal reflux in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1343-51.
- 18) Amarasiri DL, Pathmeswaran A, Dassanayake AS, De Silva AP, Ranasinha CD, de Silva HJ. *Esophageal motility, vagal function and gastroesophageal reflux in a cohort of adult asthmatics. BMC Gastroenterol* 2012;12:140-7.
- 19) Ayazi S, DeMeester SR, Hsieh CC, Zehetner J, Sharm G, Grant KS, et al. *Thoraco-abdominal pressure gradients during the phases of respiration contribute to gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci* 2011;56:1718-22.
- 20) Levy ML, Dekhuijzen PN, Barnes PJ, Broeders M, Corrigan CJ, Chawes BL, et al. *Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16017-23.
- 21) Lavy JA, Wood G, Rubin JS, Harries M. *Dysphonia associated with inhaled steroids. J Voice* 2000;14:581-8.
- 22) Gallivan GJ, Gallivan KH, Gallivan HK. *Inhaled corticosteroids: hazardous effects on voice-an update J Voice* 2007;21:101-11.
- 23) DeGaudio JM. *Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:677-81.
- 24) Bhalla RK, Watson G, Taylor W, Jones AS, Roland NJ. *Acoustic analysis in asthmatics and the influence of inhaled corticosteroid therapy. J Voice* 2009;23:505-11.
- 25) Moss JA. *HIV/AIDS Review. Radiol Technol* 2013;84:247-67.
- 26) Kim YJ, Woo JH, Kim MJ, Park DW, Song JY, Kim SW, et al. *Opportunistic diseases among HIV-infected patients: a multicenter nationwide Korean HIV/AIDS cohort study, 2006 to 2013. Korean J Intern Med*. 2016 Apr 27. doi: 10.3904/kjim.2014.322. [Epub ahead of print]
- 27) Klein AM, Tiu C, Lafreniere D. *Malignant mimickers: chronic bacterial and fungal infections of the larynx. J Voice* 2005;19:151-7.
- 28) Mochloulis G, Irving RM, Grant HR, Miller RF. *Laryngeal Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. Journal Laryngol Otol* 1996;110:1034-7.
- 29) D'Souza G, Carey TE, William WN Jr, Nguyen ML, Ko EC, Riddell J 4th, et al. *Epidemiology of head and neck squamous cell cancer among HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:603-10.
- 30) Grew DJ, Cooper BT, Nguy S, Halperin J, Sanfilippo NJ. *Toxicity and disease-related outcomes after radiotherapy for head and neck cancer in human immunodeficiency virus-positive patients. Front Oncol* 2014;4:316-21.
- 31) Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. *Rheumatoid arthritis. Lancet*. 2016 May 3. pii: S0140-6736(16)30173-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. [Epub ahead of print] Review.
- 32) Abe K, Mitsuka T, Yamaoka A, Yamashita K, Yamashita M, Norimoto M, et al. *Sudden glottic stenosis caused by cricoarytenoid joint involvement due to rheumatoid arthritis. Intern Med* 2013;52:2469-72.
- 33) Berjawi G, Uthman I, Mahfoud L, Husseini ST, Nassar J, Kotobi A et al. *Cricothyroid joint abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. J Voice* 2010;24:732-7.
- 34) Greco A, Fusconi M, Macri GF, Marineli C, Poletini E, Benincasa AT, et al. *Cricothyroid joint involvement in rheumatoid arthritis: radiologic evaluation. Am J Otolaryngol* 2012;33:753-5.
- 35) Hilgert E, Toleti B, Kruger K, Nejedlo I. *Hoarseness due to bamboo nodes in patients with autoimmune diseases: a review of literature. J Voice* 2008;22:343-50.
- 36) Li L, Saigusa H, Nakazawa Y, Nakamura T, Komachi T, Yamaguchi S, et al. *A pathological study of bamboo nodule of the vocal fold. J Voice* 2010;24:738-41.
- 37) Murano E, Hosako-Naito Y, Tayama N, Oka T, Miyaji M, Kumada M, et al. *Bamboo node: primary vocal fold lesion as evidence of autoimmune disease. J Voice* 2001;15:441-50.
- 38) Prelevic GM, Kocjan T, Markou A. *Hormone replacement therapy in postmenopausal women. Minerva Endocrinol* 2005;30:27-36.
- 39) Abitbol J, Abitbol P, Abitbol B. *Sex hormones and the female voice. J Voice* 1999;13:424-46.
- 40) Brunings JW, Schepens JJ, Peutz-Kootstra CJ, Kross KW. *The expression of estrogen and progesterone receptors in the human larynx. J Voice* 2013;27:376-80.
- 41) Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. *Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5110-21.
- 42) Raj A, Gupta B, Chowdhury A, Chadha S. *A study of voice changes in various phases of menstrual cycle and in postmenopausal women. J Voice* 2010;24:363-8.
- 43) Boulet MJ, Oddens BJ. *Female voice changes around and after the menopause--an initial investigation. Maturitas* 1996;23:15-21.

44) D'Haeseleer E, Depypere H, Claeys S, Baudonck N, Van Lierde K.
The impact of hormone therapy on vocal quality in postmenopausal women. J Voice 2012;26:671.e1-7.

45) D'Haeseleer E, Depypere H, Claeys S, Van Borsel J, Van Lierde K.
The menopause and the female larynx, clinical aspects and therapeutic options: a literature review. Maturitas 2009;64:27-32.