

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA ESTROGEN TRONG ĐIỀU TRỊ THIỂU DƯỠNG ÂM ĐẠO Ở PHỤ NỮ MÃN KINH

Nguyễn Đình Phương Thảo¹, Cao Ngọc Thành², Nguyễn Vũ Quốc Huy²

(1) Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

(2) Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ; mức độ thiếu dưỡng âm đạo và sơ bộ đánh giá hiệu quả của estrogen trong điều trị thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang và can thiệp cộng đồng trên 273 phụ nữ mãn kinh tự nhiên thật sự, không có kinh trở lại sau 1 năm và không dùng liệu pháp hormone thay thế, đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong thời gian từ tháng 5 đến tháng 9 năm 2014. Nghiên cứu được tiến hành thông qua bộ câu hỏi dành cho mỗi đối tượng nghiên cứu, khám phụ khoa, đo điện tâm đồ, siêu âm vú, siêu âm kiểm tra độ dày nội mạc tử cung, chụp nhũ ảnh vú. Sau đó những đối tượng không mắc các bệnh lý tim mạch và các khối u phụ khoa, có các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo sẽ được dùng estrogen để điều trị. **Kết quả:** Tỷ lệ và mức độ thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh: Cảm giác bỏng rát âm đạo chiếm cao nhất (55,7%), sinh hoạt tình dục đau (41,8%), âm đạo khô chiếm 33%, âm đạo trắng nhạt (15,4%), âm đạo có xuất huyết chiếm 15%, niêm mạc âm đạo trở nên mỏng (11%), âm đạo có khí hư chiếm 5,9% và âm đạo teo nhỏ; ngăn lại chiếm tỷ lệ 1,8%. Sau hai tuần điều trị estrogen, các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo cải thiện đáng kể, cụ thể: Khô âm đạo còn 47 trường hợp so với 90 trường hợp lúc chưa điều trị, cảm giác bỏng rát âm đạo chiếm 50 trường hợp so với 92 trường hợp lúc chưa điều trị. Âm đạo tiết dịch nhờn gồm 101 trường hợp và số phụ nữ thích giao hợp sau dùng thuốc đã đạt được 51 trường hợp. **Kết luận:** Tỷ lệ và mức độ thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh chiếm tỷ lệ cao và tình trạng này được cải thiện đáng kể sau khi dùng estrogen.

Từ khóa: Thiếu dưỡng âm đạo, mãn kinh

Abstract

EFFICACY OF ESTROGEN THERAPY IN MINIMUM MAINTENANCE VAGINAL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Nguyen Dinh Phuong Thao¹, Cao Ngoc Thanh², Nguyen Vu Quoc Huy²

(1) PhD students of Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

(2) Dept. of Obstetrics & Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy

Objectives: Surveying Minimum maintenance vaginal level and rate and to preliminary assessment effects of estrogen therapy in minimum maintenance vaginal in post-menopausal women. **Materials & methods:** A cross-sectional study and community intervention of 273 postmenopausal women, not using hormone replacement therapy, seen at Hue University Hospital of May to September, 2014. Data collection was implemented by conducting questionnaires with respondents and gynecological examination, EKG, breast ultrasound, endometrium ultrasound and Mammography. Participants without cardiovascular diseases and gynecological tumors having symptoms of vaginal minimum maintenance

DOI: 10.34071/jmp.2014.4+5.21

- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Đình Phương Thảo, * Email: nguyendinhphuongthao2007@yahoo.com

- Ngày nhận bài: 29/9/2014 * Ngày đồng ý đăng: 8/11/2014 * Ngày xuất bản: 16/11/2014

will treated by estrogen. **Results:** Minimum maintenance vaginal level and rate in postmenopausal women: Vaginal irritation is the highest rate: 55.7%, painful in intercourse activity 41.8%, vaginal dryness 33%, vaginal very pale 15.4%, vaginal bleeding 15%, thin endometrium 11%, vaginal discharge 5.9% and vaginal becomes short and narrow 1.8%. With two weeks of estrogen therapy, symptoms of minimum maintenance was significant improve: There are 47 cases still remaining vaginal dryness in comparison with 90 cases at the beginning, 50 cases still remaining Vaginal irritation in comparison with 92 cases at the beginning. There are 101 cases vagina secrete mucus and 51 cases want to sexual activity. **Conclusion:** Minimum maintenance vaginal level and rate in postmenopausal women is the highest and this situation has been improved significantly.

Key words: *Minimum maintenance vaginal, post-menopausal*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mãn kinh là một giai đoạn tự nhiên của tiến trình lão hoá, nó đánh dấu sự chấm dứt chức năng hoạt động của buồng trứng. Bước vào tuổi mãn kinh, phụ nữ có nguy cơ cao đối với bệnh tật do tình trạng thiếu hụt estrogen gây nên. Những biến chứng do thiếu estrogen có thể xuất hiện như bốc hỏa, vã mồ hôi đêm, rối loạn giấc ngủ, khô âm đạo, giảm ham muốn tình dục ... làm cho chất lượng sống của phụ nữ mãn kinh và hiệu quả lao động của xã hội bị ảnh hưởng [4], [8].

Ngày nay, với sự tiến bộ về khoa học kỹ thuật, việc chăm sóc sức khỏe con người không ngừng được nâng cao, người phụ nữ mới có thể sống hàng chục năm trong tình trạng thiếu hụt nội tiết mãn tính. Năm 1960, thế giới chỉ có trên 250 triệu phụ nữ mãn kinh nhưng ước tính đến năm 2030 con số này sẽ tăng lên 1.200 triệu người. Tùy thuộc vào sự phát triển của từng quốc gia, phụ nữ ở độ tuổi 50 có thể sống thêm khoảng 20 – 30 năm nữa trong giai đoạn hậu mãn kinh để có thể cống hiến thêm cho gia đình và xã hội [10].

Bachmann G.A và cộng sự khi tiến hành điều trị triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh bằng cách dùng estriol đặt âm đạo, các triệu chứng khô teo âm đạo và đau khi giao hợp được cải thiện đáng kể so với bệnh nhân dùng giả dược [6]. Tại Việt Nam, liệu pháp hormone thay thế là giải pháp cho tình trạng khô âm đạo ở phụ nữ mãn kinh [2].

Điều trị thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh là rất quan trọng nhằm góp phần nâng cao chất lượng sống cho họ, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu hiệu quả của estrogen trong điều**

trị thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh” nhằm 2 mục tiêu:

1. *Khảo sát tỷ lệ và mức độ thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.*

2. *Sơ bộ đánh giá hiệu quả của estrogen trong điều trị thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu là những phụ nữ mãn kinh có rối loạn chức năng sau khi đã được phỏng vấn và thăm khám tại các trạm y tế trong thành phố Huế, được mời đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong thời gian từ tháng 5 năm 2014 đến tháng 9 năm 2014.

2.2. Tiêu chuẩn chọn đối tượng: Những phụ nữ đã mãn kinh tự nhiên thật sự, không có kinh trở lại sau 1 năm, tuổi không quá 65 tuổi, không sử dụng liệu pháp nội tiết thay thế, có những rối loạn chức năng và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những phụ nữ mắc bệnh ác tính, tâm thần. Những phụ nữ đã phẫu thuật cắt tử cung và hai phần phụ trước và sau mãn kinh. Phụ nữ không còn minh mẫn để có thể trả lời chính xác các câu hỏi được phỏng vấn.

2.3. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang và can thiệp cộng đồng.

Với cách chọn mẫu cụm ngẫu nhiên phân bố có tỷ lệ 1/5 với tổng số phụ nữ mãn kinh. Chúng tôi chọn được trên 1000 phụ nữ mãn kinh đang sinh sống tại các phường trong thành phố Huế. Nghiên cứu được tiến hành thông qua bộ câu hỏi phỏng vấn trực tiếp các đối tượng, sau đó

xác định các rối loạn chức năng của phụ nữ mãn kinh. Các đối tượng nghiên cứu được lấy 3ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng, gửi khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Huế để xác định nồng độ estradiol huyết thanh. Dựa vào mối liên quan giữa nồng độ estradiol và các rối loạn chức năng ở phụ nữ mãn kinh, chúng tôi chọn được 273 phụ nữ mãn kinh trên 1 năm có những rối loạn chức năng và có nồng độ estradiol giảm. Sau đó các đối tượng được tiến hành khám phụ khoa và thực hiện một số xét nghiệm như: Đo điện tâm đồ, chụp Mammography vú, siêu âm vú, siêu âm kiểm tra độ dày nội mạc tử cung.

Những đối tượng không mắc các bệnh lý về tim mạch, u vú hoặc khối u phụ khoa cũng như không có hiện tượng dày nội mạc tử cung, có những triệu chứng về thiếu dưỡng âm đạo sẽ được chọn vào điều trị estrogen, đó là estriol 1mg (biệt dược là Ovestin) uống ngày 2 mg trong thời gian 2 tuần. Sau hai tuần khám phụ khoa đánh giá lại tình trạng âm đạo và phỏng vấn các đối tượng về tình trạng bông rất âm đạo, tình trạng sinh hoạt tình dục.

Số liệu được nhập, được tính toán xử lý qua phần mềm SPSS 19.0 và các thuật toán thống kê được sử dụng trong y học: sử dụng Chi-Square test và test t.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Phân bố theo tuổi mãn kinh

Tuổi mãn kinh	Số trường hợp	Tỷ lệ %
40 – 55	112	41
>55	161	59
Tổng cộng	273	100
Trung bình	48,87 ± 3,40	

Tuổi mãn kinh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 48,87 ± 3,40 tuổi. Mãn kinh trên 55 tuổi chiếm tỷ lệ 59 % và không có phụ nữ nào mãn kinh sớm trước 40 tuổi.

Bảng 2. Phân bố mẫu nghiên cứu theo số năm mãn kinh

Số năm mãn kinh	Số trường hợp	Tỷ lệ %
< 5 năm	100	36,6
5 – 10 năm	114	41,8
> 10 năm	59	21,6
Tổng cộng	273	100

Mãn kinh dưới 5 năm chiếm tỷ lệ 36,6%.

Mãn kinh 5 – 10 năm chiếm tỷ lệ 41,8%.

Mãn kinh trên 10 năm là 21,6%.

Bảng 3. Sự xuất hiện các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo trong mẫu nghiên cứu

Triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Âm đạo khô	90	33%
Âm đạo teo nhỏ, ngăn lại	5	1,8%
Niêm mạc âm đạo mỏng	30	11%
Âm đạo có màu trắng nhạt	42	15,4%
Âm đạo có khí hư	16	5,9%
Âm đạo có xuất huyết dạng chấm hoặc mảng	41	15%
Sinh hoạt tình dục đau	114	41,8%
Cảm giác bông rất âm đạo	152	55,7%

Triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo xuất hiện lần lượt với các triệu chứng từ cao đến thấp như sau: Cảm giác bỏng rát âm đạo chiếm tỷ lệ cao nhất 55,7%; sinh hoạt tình dục đau chiếm tỷ lệ 41,8%, âm đạo khô chiếm tỷ lệ 33%, âm đạo

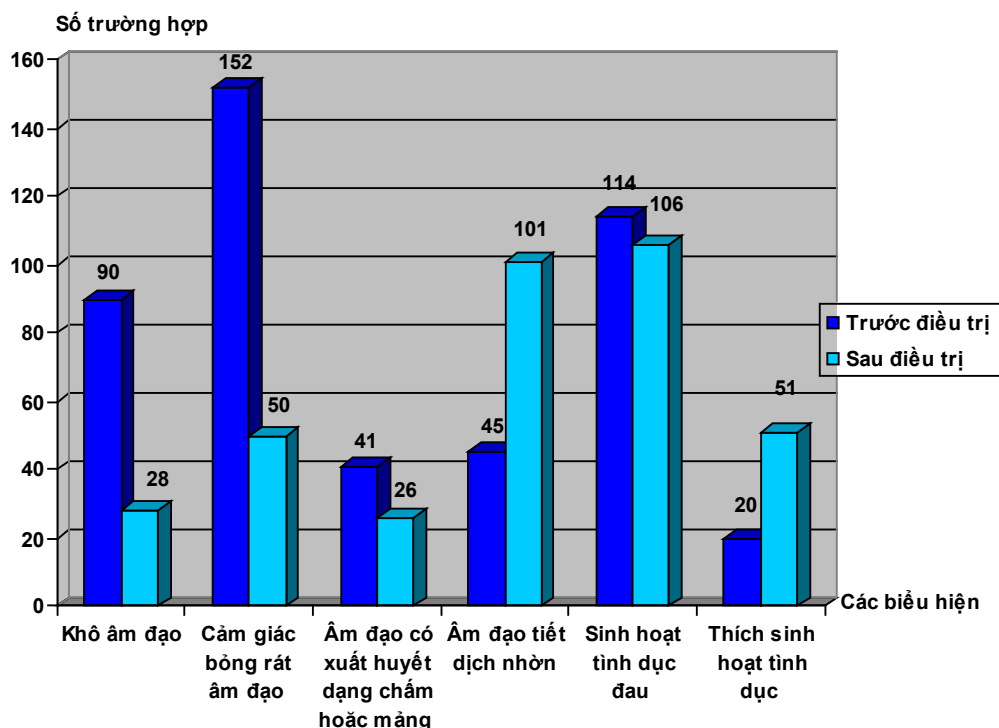
trắng nhạt chiếm tỷ lệ 15,4%, âm đạo có xuất huyết chiếm tỷ lệ 15%, niêm mạc âm đạo trở nên mỏng chiếm tỷ lệ 11%, âm đạo có khí hư chiếm 5,9% và âm đạo teo nhỏ; ngăn lại chiếm tỷ lệ 1,8%.

Bảng 4. Sự phân bố các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo theo nhóm mãn kinh

Các biểu hiện	Số năm mãn kinh						Tổng cộng		p
	< 5 năm		5 – 10 năm		> 10 năm				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Âm đạo teo nhỏ, ngăn lại	32	32,0	42	42,0	26	26,0	100	100,0	> 0,05
Cảm giác bỏng rát âm đạo	32	34,8	40	43,5	20	21,7	92	100,0	< 0,01
Âm đạo khô	12	25,5	21	44,7	14	29,8	47	100,0	< 0,01
Niêm mạc âm đạo mỏng	9	37,5	9	37,5	6	25,5	24	100,0	> 0,05
Âm đạo có màu trắng nhạt	8	25,8	13	41,9	10	32,3	31	100,0	> 0,05
Âm đạo có xuất huyết dạng chấm hoặc dạng mảng	12	40,0	11	36,7	7	23,3	30	100,0	< 0,01
Sinh hoạt tình dục đau	32	34,8	40	43,5	20	21,7	92	100,0	< 0,01

Cảm giác bỏng rát âm đạo chiếm nhiều nhất ở phụ nữ mãn kinh từ 5 – 10 năm (43,5%); khô âm đạo cao nhất ở phụ nữ mãn kinh 5 – 10 năm (44,7%); âm đạo có xuất huyết dạng chấm hoặc mảng chiếm nhiều nhất ở phụ nữ mãn kinh < 5 năm (40%), đặc

biệt có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm mãn kinh < 5 năm; 5 – 10 năm và > 10 năm đối với các triệu chứng: cảm giác bỏng rát âm đạo, âm đạo khô, âm đạo có xuất huyết dạng chấm hoặc mảng và sinh hoạt tình dục đau ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.1. Sự cải thiện các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo sau điều trị estrogen

4. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi mãn kinh trung bình

Tuổi mãn kinh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $48,87 \pm 3,40$. Kết quả này cũng phù hợp với một số tác giả khác, Nguyễn Thị Ngọc Phượng (HCM-2003) là 48,6 tuổi [7], Chim H (Singapore - 2002) là 49 tuổi [11], Lê Thanh Bình (Hải Phòng – 2014) [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mãn kinh trên 55 tuổi chiếm tỷ lệ 59% và không có phụ nữ nào mãn kinh sớm trước 40 tuổi.

4.2. Phân bố theo thời gian mãn kinh

Bảng 3.2 trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 36,6% phụ nữ mãn kinh dưới 5 năm, 41,8% phụ nữ mãn kinh từ 5 – 10 năm và 21,65% phụ nữ mãn kinh trên 10 năm. Như vậy với phụ nữ mãn kinh từ 5 năm trở lên chiếm tỷ lệ 63,4% tổng số các đối tượng do đó mẫu nghiên cứu của chúng tôi đã bảo đảm các yêu cầu để nghiên cứu về phụ nữ mãn kinh.

4.3. Sự xuất hiện các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo trong mẫu nghiên cứu

Kết quả ở bảng 3 cho thấy các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh xuất hiện với tỷ lệ cao: Cảm giác bỏng rát âm đạo chiếm cao nhất (55,7%); sinh hoạt tình dục đau (41,8%), âm đạo khô chiếm 33%, âm đạo trắng nhạt (15,4%), âm đạo có xuất huyết chiếm 15%, niêm mạc âm đạo trở nên mỏng (11%), âm đạo có khí hư chiếm 5,9% và âm đạo teo nhỏ; ngăn lại chiếm tỷ lệ 1,8%.

Thiếu kích thích của estrogen nên tổ chức collagen trở nên đặc lại và lượng nước chứa trong tổ chức này cũng giảm đi, lớp mỡ dưới da tổ chức collagen giảm làm cho các mô ở thành âm đạo giảm tính đàn hồi, vách âm đạo trở nên khô, mỏng và nhợt nhạt, nếp âm đạo biến mất, niêm mạc bị teo mỏng khiến lòng âm đạo hẹp. Mặt khác, tế bào biểu mô âm đạo chứa ít chất glycogen hơn, quần thể lactobacillus giảm và pH âm đạo tăng. Vì vậy đã dẫn đến hậu quả là khô âm đạo, đau khi giao hợp và âm đạo dễ bị tổn thương cũng như nhiễm trùng. Theo Harvey Chim, khô âm đạo ở phụ nữ mãn kinh Singapore chiếm tỷ lệ 20,7% ở phụ nữ mãn kinh [9]. Với

nghiên cứu của Tô Minh Hương (Hà Nội) tỷ lệ giao hợp đau là 71,6% [3].

4.4. Sự phân bố các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo theo nhóm mãn kinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo xuất hiện với tỷ lệ cao nhất ở nhóm phụ nữ mãn kinh từ 5 – 10 năm. Điều này được giải thích rằng khi mãn kinh, đặc biệt thời gian mãn kinh càng lâu thì nồng độ estrogen càng giảm xuống rõ rệt. Thiếu hụt estrogen là nguyên nhân chính dẫn đến những thay đổi trong lớp biểu mô âm đạo, bao gồm sự mỏng đi, kém đàn hồi, nhợt nhạt, mất các nếp gấp và ít được bôi trơn. Những thay đổi của tình trạng teo có thể dẫn đến các triệu chứng của âm hộ - âm đạo và than phiền về bao gồm: nóng, ngứa, nhạy cảm, có thể gây ra những chấm xuất huyết, những vết loét và chảy máu khi có chấn động nhẹ như khi thăm khám bằng mỏ vịt [5], [11], [12], [13].

4.5. Sự cải thiện các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo sau điều trị estrogen

Biểu đồ 3.1 cho thấy rằng sau thời gian hai tuần điều trị với estrogen, cụ thể là dùng estriol đường uống thì các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo đã được cải thiện đáng kể. Các triệu chứng khô âm đạo, cảm giác bỏng rát âm đạo và giao hợp đau đã cải thiện đáng kể so với trước khi điều trị. Cảm giác bỏng rát âm đạo đã được cải thiện rõ rệt so với lúc chưa điều trị thuốc (50 trường hợp so với 152 trường hợp ban đầu). Đặc biệt có 51 trường hợp thích sinh hoạt tình dục so với lúc đầu chưa điều trị thuốc là 20 trường hợp. Bachmann G.A và cộng sự trong một thử nghiệm dùng estrogen, cụ thể là estradiol vòng đặt âm đạo để điều trị những triệu chứng viêm teo âm đạo ở phụ nữ mãn kinh, liệu pháp điều trị được so sánh với viên giả dược. Sau 12 tuần điều trị, triệu chứng rối loạn ở âm đạo được báo cáo là 8% so với 24,4% nhóm bệnh nhân dùng thuốc giả dược. Cũng với một thử nghiệm khác, dùng 3,5mg estriol đặt âm đạo. Sau 16 tuần dùng thuốc, phụ nữ mãn kinh nhận dùng estriol, các triệu chứng khô teo âm đạo, đau khi giao hợp được cải thiện đáng kể so với nhóm bệnh nhân dùng viên giả dược [6].

5. KẾT LUẬN

5.1. Tỷ lệ và mức độ thiếu dưỡng âm đạo ở phụ nữ mãn kinh

- Cảm giác bỏng rát âm đạo chiếm cao nhất (55,7%)
- Sinh hoạt tình dục đau (41,8%).
- Âm đạo khô chiếm 33%, âm đạo trắng nhạt (15,4%).
- Âm đạo có xuất huyết chiếm 15%.
- Niêm mạc âm đạo trở nên mỏng (11%), âm đạo có khí hư chiếm 5,9% và âm đạo teo nhỏ;

ngăn lại chiếm tỷ lệ 1,8%.

5.2. Hiệu quả của estrogen trong điều trị thiếu dưỡng âm đạo

Sau hai tuần điều trị estrogen, các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo cải thiện đáng kể, cụ thể: Khô âm đạo còn 28 trường hợp so với 47 trường hợp lúc chưa điều trị, cảm giác bỏng rát âm đạo chiếm 50 trường hợp so với 92 trường hợp lúc chưa điều trị. Âm đạo tiết dịch nhờn gồm 101 trường hợp và số phụ nữ thích giao hợp sau dùng thuốc đã đạt được 51 trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thanh Bình và cs (2014), “Tuổi mãn kinh và nhu cầu cải thiện sức khỏe quanh tuổi mãn kinh của phụ nữ thành phố Hải Phòng”, *Tạp chí Phụ Sản*, 12 (03), tr.40-44.
2. Vương Tiến Hòa (2014), “Hội chứng khô âm đạo và giải pháp khắc phục”, *Tài liệu khoa học Hội nghị Phụ Sản miền Trung mở rộng - lần thứ V*, tr.13-16.
3. Tô Minh Hương (2004), “Nghiên cứu một số đặc điểm của thời kỳ mãn kinh và tình hình bệnh phụ khoa hay gặp của phụ nữ mãn kinh ở Hà Nội”, *Tạp chí Thông tin y dược*, số 4, tr.27 - 30.
4. Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Mai Công Danh và cộng sự (2004), “Hiệu quả của hormon thay thế trong điều trị rối loạn mãn kinh – Thái độ của phụ nữ hiện nay đối với hormon thay thế”, *Tập san Hội nghị Việt – Pháp về sản phụ khoa vùng Châu Á Thái Bình Dương lần IV*, tr.180 – 187.
5. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (2012), “Mãn kinh”, *Nội tiết sinh sản*, NXB Y học, tr.201 – 227.
6. Beckmann C, Ling FW, Laube DW, Smith RP, Barzansky BM, Herbert W (2001), “Menopause”, *Obstetrics and Gynecology*, pp.482–489.
7. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL et al (1995), “The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample”, *J Clin Endocrinol Metab*, 80(12), p.p. 3537-45.
8. Burger H (2008), “The menopausal transition-endocrinology”, *J Sex Med*, 5(10), p.p. 2266-73, MEDLINE.
9. Chim H, Tan BH, Ang CC, Chew EM, Chong YS, Saw SM (2002), “The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore”, *Maturitas*, 41(4), p.p.275-282.
10. Chim Harvey et al (2002), “The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore”, *The European Menopause Journal*, www.elsevier.com/locate/maturitas.
11. Lee Jin Yong (1997), “The attitude of post menopausal women on hormone replacement therapy (HRT) and the effects of HRT on lipid profiles”, Angela.
12. Schorge JO et al (2008), “Menopause Transition”, *Williams Gynecology*, chapter 21, p.p.468-491.
13. The North American Menopause Society (2012), “The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society”, *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 19(3), pp.257 – 271.