

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ ESTRADIOL VỚI RỐI LOẠN NIỆU DỤC Ở PHỤ NỮ MÃN KINH VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Đình Phương Thảo⁽¹⁾, Nguyễn Vũ Quốc Huy⁽²⁾, Cao Ngọc Thành⁽²⁾
(1) Đại học Kỹ thuật Y-Dược Đà Nẵng, (2) Đại học Y Dược Huế

DOI: 10.46755/vjog.2018.2.515

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ estradiol với rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh. Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang và nghiên cứu can thiệp so sánh trước sau trên 415 phụ nữ mãn kinh tự nhiên thật sự, không có kinh trở lại sau 1 năm và không dùng liệu pháp nội tiết thay thế, có các dấu hiệu rối loạn chức năng và có nồng độ estradiol <25pg/ml đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong thời gian từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2014 và được mời đến đánh giá lại từ tháng 6 năm 2015 đến tháng 01 năm 2016. 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, không có các khối u phụ khoa, không có hiện tượng dày niêm mạc tử cung, có triệu chứng rối loạn niệu dục hoặc có các triệu chứng rối loạn chức năng chung nhưng trong đó triệu chứng rối loạn niệu dục là nổi trội sẽ được dùng estradiol 1mg để điều trị. Chúng tôi chọn được 157 trường hợp để điều trị. Sau kết thúc điều trị 2 tháng chúng tôi tiến hành đánh giá lại.

Kết quả: Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ estradiol với các triệu chứng rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh với hệ số tương quan mạnh ($r=0,70$). Các triệu chứng rối loạn niệu dục đã được cải thiện đáng kể, thể hiện rõ nhất là các triệu chứng rối loạn tiểu tiện. Điểm trung bình của chất lượng sống tăng 9,47 và điểm trung bình của chức năng tình dục tăng 11,36 điểm so với trước điều trị.

Kết luận: Tỷ lệ rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh chiếm tỷ lệ tương đối cao và tình trạng này được cải thiện đáng kể sau khi dùng estradiol.

Abstract

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ESTRADIOL LEVEL AND GENITOURINARY DISORDERS IN

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Nguyễn Đình Phương Thảo, email:
nguyendinhphuongthao2007@yahoo.com
Ngày nhận bài (received): 08/06/2018
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
25/06/2018
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 29/06/2018

POSTMENOPAUSAL WOMEN AND EFFECTS OF THERAPY

Objectives: Relationships between serum estradiol concentration and genitourinary disorders in postmenopausal women. Assessment effects of therapy in genitourinary disorders in postmenopausal women.

Materials & methods: A cross-sectional study and community intervention of 415 postmenopausal women, not using hormone replacement therapy, there are signs of dysfunction, seen at hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy from June to December, 2014. Data collection was implemented by conducting questionnaires with respondents and gynecological examination, ECG, breast ultrasound, endometrium ultrasound and Mammography. Participants without cardiovascular diseases and gynecological tumors, no phenomenon of thick membrane of the uterus, having symptoms of genitourinary disorders will treated by estriol 1mg (specific Ovestin). We selected 157 cases for treatment.

Results: There were contrast relationship between serum estradiol concentration and genitourinary disorders in postmenopausal women ($r=0.70$). Symptoms of genitourinary disorders was significant improve, specially urogenital disorders. Mean score of UQoL and CSFQ increase significantly in comparison with before (UQoL increase 9,47 and CSFQ increase 11,36).

Conclusion: Genitourinary disorders rate in postmenopausal women is the highest and this situation has been improved significantly.

1. Đặt vấn đề

Mãn kinh là tình trạng không hành kinh vĩnh viễn và không còn khả năng sinh sản tự nhiên, là một hiện tượng sinh lý bình thường do buồng trứng suy tàn, các hormon sinh dục không còn được chế tiết dẫn đến những biến đổi và rối loạn tạm thời một số chức năng tâm sinh lý ở phụ nữ mãn kinh [3], [4], [17].

Bước vào tuổi mãn kinh, phụ nữ có nguy cơ cao đối với bệnh tật do tình trạng thiếu hụt estrogen (là nguyên nhân chính) và gánh nặng của tuổi tác cũng như môi trường sống và điều kiện xã hội. Bên cạnh những rối loạn vận mạch và tâm sinh lý như bốc hỏa, vã mồ hôi đêm, rối loạn giấc ngủ, dễ cáu gắt, hay buồn chán... thì những triệu chứng rối loạn niệu dục đã làm cho người phụ nữ mãn kinh dễ bị viêm âm đạo, đau khi giao hợp, giảm ham muốn tình dục, són tiểu, tiểu rất, tiểu đêm... Những rối loạn này đã làm giảm chất lượng sống của phụ nữ mãn kinh và hiệu quả lao động của xã hội bị ảnh hưởng.

Với tuổi thọ trung bình của phụ nữ ngày càng tăng, tuổi thọ trung bình của phụ nữ hiện nay

là 76 tuổi và tuổi mãn kinh trung bình là 51. Ở Việt Nam, với quy mô dân số 90,7 triệu người vào năm 2014 [5], [8], một tỷ lệ không nhỏ phụ nữ đã và đang vào mãn kinh cần được chăm sóc sức khỏe.

Theo khuyến cáo của Hiệp hội Mãn kinh Quốc tế, của số thời gian tốt nhất để điều trị những triệu chứng rối loạn chức năng ở phụ nữ mãn kinh là thời gian mãn kinh dưới 10 năm và phụ nữ mãn kinh dưới 60 tuổi, bởi vì ở lứa tuổi này nếu được điều trị sẽ đem lại kết quả và nhiều lợi ích hơn và sẽ làm giảm nguy cơ bệnh tật so với nhóm phụ nữ mãn kinh trên 60 tuổi [11].

Điều trị rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh là rất quan trọng nhằm góp phần nâng cao sức khỏe cũng như chất lượng sống mà đảm bảo chi phí hiệu quả cho phụ nữ mãn kinh, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: "Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ estradiol với rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh và hiệu quả điều trị" nhằm (1) tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ estradiol với rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh; (2) Đánh giá hiệu quả điều trị rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

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 6 năm 2014 đến tháng 12 năm 2014, và được mời đến tái khám trong thời gian từ tháng 6 năm 2015 đến tháng 01 năm 2016.

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, có triệu chứng rối loạn vận mạch hoặc có triệu chứng rối loạn chức năng chung nhưng trong đó triệu chứng vận mạch là triệu chứng nổi trội, đồng ý tham gia nghiên cứu và tình trạng sức khỏe đủ điều kiện để chọn giải pháp can thiệp.

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, những phụ nữ mắc bệnh nội khoa mãn tính như: Đái tháo đường, suy tuyến yên, suy tuyến thượng thận, cao huyết áp. Những phụ nữ có chống chỉ định dùng thuốc nội tiết, những phụ nữ đang dùng liệu pháp nội tiết điều trị và phụ nữ từ chối tham gia vào mẫu nghiên cứu.

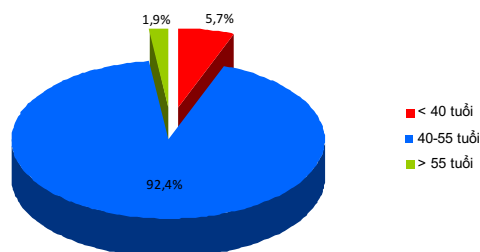
Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang và can thiệp so sánh trước sau.

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 1110 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 máu tĩnh mạch để xét nghiệm nồng độ estradiol huyết thanh và xét nghiệm Pap/smear để sàng lọc ung thư cổ tử cung. Dựa vào mối liên quan giữa nồng độ estradiol với các rối loạn chức năng ở phụ nữ mãn kinh, chúng tôi chọn được 415 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 nhũ ảnh, 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 triệu chứng rối loạn niệu dục hoặc có triệu chứng rối loạn chức năng chung nhưng trong đó triệu chứng rối loạn niệu dục là nổi trội sẽ được chọn điều trị estriol 1mg (cụ thể là Ovestin), uống liều 2mg/ngày trong thời gian 30 ngày. Chúng tôi chọn được 157 trường hợp để điều trị. Sau kết thúc điều trị 2 tháng, chúng tôi tiến hành đánh giá lại.

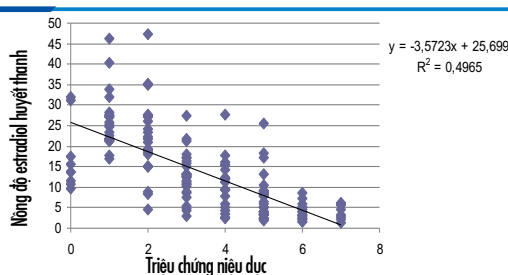
Số liệu được nhập, được tính toán xử lý qua phần mềm SPSS 19.0 và các thuật toán thống kê được sử dụng trong Y học: sử dụng Chi-Square test và test t, Chi bình phương của Mc'Nemar để so sánh hiệu quả trước sau theo tỷ lệ, sử dụng phương trình hồi quy tuyến tính có hệ số hồi quy (hệ số chặn và hệ số góc-hay độ dốc) để tính mối tương quan của hai biến X và Y.

3. Kết quả



Biểu đồ 1: Phân bố mẫu nghiên cứu theo tuổi mãn kinh

Tuổi mãn kinh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $49,47 \pm 3,49$. Tuổi mãn kinh lớn nhất là 59 tuổi, tuổi mãn kinh nhỏ nhất là 36 tuổi. Mãn kinh trên 55 tuổi chiếm tỷ lệ 1,9%, mãn kinh dưới 40 tuổi chiếm 5,7%. Đa số phụ nữ mãn kinh trong độ tuổi 40 – 55, chiếm 92,4%.



Biểu đồ 2: Tương quan giữa Estradiol với triệu chứng rối loạn niệu dục trước can thiệp

Nồng độ estradiol tương quan tỷ lệ nghịch có ý nghĩa thống kê với các triệu chứng rối loạn niệu dục với phương trình hồi quy tuyến tính $y = -3,5723x + 25,699$. Hệ số tương quan $r = 0,70$ (Mức độ tương quan mạnh).

Bảng 1: Hiệu quả của estriol trong điều trị rối loạn tiết niệu ở phụ nữ mãn kinh

Triệu chứng	Rối loạn tiết niệu n = 157						
	Tiểu nhiều lần	Tiểu gấp	Tiểu đau	Tiểu đêm > 1 lần	Són tiểu gắng sức	Tiểu khó	
Trước điều trị	n	64	30	37	119	86	35
	%	40,8	19,1	23,6	75,8	54,8	22,3
Sau điều trị	n	3	4	0	8	33	2
	%	1,9	2,5	0,0	5,1	21,0	1,3
p (McNemar)		<0,01	<0,01	*	<0,01	<0,01	<0,01

Các triệu chứng rối loạn tiết niệu chiếm tỷ lệ khá cao trước can thiệp. Sau can thiệp, các triệu chứng này cải thiện đáng kể, thể hiện rõ nhất là triệu chứng tiểu nhiều lần và tiểu khó. Tiểu nhiều lần còn 1,9% so với trước điều trị (40,8%); tiểu đau hầu như đã cải thiện hoàn toàn so với trước điều trị; tiểu đêm >1 lần còn 5,1% so với trước điều trị (75,8%); són tiểu gắng sức còn 21% so với trước điều trị (54,8%). Sự khác nhau giữa các triệu chứng trước và sau can thiệp có ý nghĩa thống kê với p (McNemar) < 0,01.

Bảng 2: Hiệu quả của estriol trong điều trị rối loạn sinh dục ở phụ nữ mãn kinh

Triệu chứng	Rối loạn sinh dục n = 157							
	Cảm giác bỏng rát âm đạo	Âm đạo khô	Âm đạo mỏng	Âm đạo có xuất huyết dạng mảng dạng chấm	Âm đạo có rỉ máu	SHTD đau	Không còn SHTD	
Trước điều trị	n	91	153	66	126	53	114	42
	%	58,0	97,5	42,0	80,3	33,8	72,6	26,8
Sau điều trị	n	2	1	23	1	0	2	34
	%	1,3	0,6	14,6	0,6	0,0	1,3	21,7
p (McNemar)		<0,01	<0,01	<0,01	*	<0,01	*	

Các triệu chứng về sinh dục cũng cải thiện đáng kể sau can thiệp. Cảm giác bỏng rát âm đạo, âm đạo khô, âm đạo có xung huyết dạng mảng hay dạng chấm và sinh hoạt tình dục đau cải thiện rõ rệt. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các triệu chứng trước và sau can thiệp với p (McNemar) < 0,01.

Bảng 3: Chất lượng sống và chức năng tình dục trước và sau điều trị

Thang điểm	Điểm trung bình		Hiệu trung bình	Số trường hợp	p
	Trước điều trị	Sau điều trị			
UQoL	61,30 ± 5,12	70,77 ± 4,73	9,47 ± 4,13	157	<0,001
CSFQ	23,44 ± 6,86	34,80 ± 10,78	11,36 ± 7,18	157	<0,001

Điểm trung bình của chất lượng sống và chức năng tình dục ở phụ nữ mãn kinh cải thiện đáng kể sau thời gian điều trị với Ovestin. Điểm trung bình của chất lượng sống tăng 9,47 và chức năng tình dục tăng 11,36 so với trước điều trị. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

4. Bàn luận

4.1. Tuổi mãn kinh trung bình

Tuổi mãn kinh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $49,47 \pm 3,49$, tuổi mãn kinh nhỏ nhất là 36, tuổi mãn kinh lớn nhất là 59, có 92,4% các phụ nữ mãn kinh ở độ tuổi 40-55. Kết quả này cũng phù hợp với một số tác giả, Nguyễn Thị Ngọc Phượng (HCM-2003) là 48,6 tuổi [7], Lê Thanh Bình (Hải Phòng-2014) là 49,26 tuổi [1]. Tuổi mãn kinh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong dao động tuổi mãn kinh trung bình ở các nước Châu Á từ 47-50 tuổi: Chim Harvey (Singapore - 2002) là 49 tuổi [12], Ấn Độ 45,8 tuổi [9], Trung Quốc 50 tuổi [14]. Nghiên cứu của chúng tôi có 92,4% phụ nữ mãn kinh ở nhóm tuổi từ 40 – 55. Điều này cho thấy rằng hầu hết phụ nữ thành phố Huế có tuổi mãn kinh nằm trong giới hạn bình thường. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định cho rằng tuổi mãn kinh tự nhiên trung bình xảy ra ở độ tuổi 45 - 55 [2].

4.2. Tương quan giữa estradiol với các triệu chứng rối loạn niệu dục ở nhóm nghiên cứu trước điều trị

Biểu đồ 2 cho thấy nồng độ estradiol tương quan tỷ lệ nghịch với các triệu chứng rối loạn niệu dục ở nhóm điều trị với Ovestin. Đặc biệt khi nồng độ estradiol giảm xuống khoảng 15pg/ml thì tần suất xuất hiện các triệu chứng rối loạn niệu dục tăng lên với hệ số tương quan khá chặt ($r=0,70$).

4.3. Hiệu quả của estriol trong điều trị rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh

Các triệu chứng rối loạn niệu dục chiếm tỷ lệ tương đối cao trước can thiệp. Sau can thiệp các triệu chứng này cải thiện đáng kể, thể hiện rõ nhất là triệu chứng rối loạn tiểu tiện. Tiểu nhiều lần còn 1,9% so với trước điều trị (40,8%), tiểu gấp còn 2,5% so với trước điều trị (19,1%), tiểu đau hầu như đã cải thiện hoàn toàn so với trước can thiệp,

tiểu đêm >1 lần còn 5,1% so với trước điều trị (75,8%), són tiểu gắng sức còn 21% so với trước điều trị (54,8%), tiểu khó còn 1,3% so với trước điều trị (22,3%).

Estrogen đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì biểu mô của bàng quang và niệu đạo. Thiếu hụt estrogen làm thay đổi hầu hết về giải phẫu, tế bào, vi trùng và sinh lý ở hệ niệu sinh dục sau mãn kinh. Thiếu estrogen đáng kể gây ra những thay đổi teo ở những cơ quan này, làm tăng viêm teo bàng quang với đặc điểm là gây tiểu gấp, són tiểu, tiểu nhiều lần [6]. Trutnovsky G và cộng sự khi nghiên cứu ảnh hưởng của mãn kinh và liệu pháp nội tiết trên những triệu chứng của són tiểu gắng sức và tiểu gấp không kiểm soát ở 382 phụ nữ mãn kinh đã ghi nhận rằng són tiểu gắng sức chiếm tỷ lệ 76% và tiểu gấp không kiểm soát chiếm tỷ lệ 72%. Tác giả cũng đã kết luận rằng tiểu gấp có liên quan đến tuổi mãn kinh [18].

Cody JD và cộng sự khi tiến hành 33 nghiên cứu trên 19.313 phụ nữ mãn kinh có rối loạn tiểu tiện, trong đó có 9417 phụ nữ mãn kinh được nhận liệu pháp estrogen (dùng estrogen đặt âm đạo hoặc estrogen dạng kem). Tác giả đã kết luận rằng liệu pháp estrogen cải thiện rõ rệt triệu chứng rối loạn tiểu tiện ở phụ nữ mãn kinh [13].

Các triệu chứng thiếu dưỡng âm đạo cũng cải thiện rõ rệt. Cảm giác bỏng rát âm đạo còn 1,3% so với trước điều trị (58%), âm đạo khô còn 0,6% so với trước điều trị (97,5%), âm đạo có xung huyết dạng mảng hay dạng chấm còn 0,6% so với trước điều trị (80,3%), âm đạo có rỉ máu hầu như không còn so với trước điều trị, sinh hoạt tình dục đau còn 1,3% so với trước điều trị (72,6%).

Bachmann GA và cộng sự khi sử dụng estradiol vòng đặt âm đạo để điều trị 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 [10].

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 [6], [16].

4.4. Chất lượng sống và chức năng tình dục trước và sau điều trị

Kết quả ở bảng 3 cho thấy điểm trung bình của chất lượng sống và điểm trung bình của chức năng tình dục cải thiện đáng kể sau điều trị với Ovestin. Điểm trung bình của chất lượng sống tăng 9,47 và điểm trung bình của chức năng tình dục tăng 11,36 so với trước điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của Nastri và cộng sự về liệu pháp nội tiết đối với chức năng tình dục ở phụ nữ quanh mãn kinh và hậu mãn kinh đã kết luận rằng liệu pháp estrogen đơn thuần hoặc estrogen phối hợp với progestogens có liên quan đến cải thiện chức năng tình dục ở phụ nữ mãn kinh, đặc biệt là giao hợp đau. Hiệu quả này được ghi nhận ở phụ nữ có triệu chứng rối loạn mãn kinh hoặc ở những phụ nữ mới mãn kinh trong 5 năm [15].

5. Kết luận

5.1. Liên quan giữa nồng độ estradiol với rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh

Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ estradiol với các triệu chứng rối loạn niệu dục với hệ số tương quan mạnh ($r=0,70$).

5.2. Hiệu quả của estriol trong điều trị rối loạn niệu dục ở phụ nữ mãn kinh

- Các triệu chứng rối loạn niệu dục cải thiện đáng kể sau can thiệp, thể hiện rõ nhất là các triệu chứng rối loạn tiểu tiện.

- Điểm trung bình của chất lượng sống tăng 9,47 và chức năng tình dục tăng 11,36 điểm so với trước điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Lê Thanh Bình, Nguyễn Thu Trang, Vũ Thu Hương (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. Bộ môn Phụ Sản - Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh (2005), “Thờ mãn kinh”, Sản Phụ khoa, NXB TP Hồ Chí Minh, tr.789-795.
3. Bộ môn Sinh lý học, Trường Đại học Y Hà Nội (2000), “Sinh lý sinh sản nữ”, Sinh lý học Tập II, NXB Y học Hà Nội, tr.135-164.
4. Dương Thị Cương (2004), “Tuổi mãn kinh”, Bách khoa thư bệnh học, NXB Y học Nội, tr. 280 – 283.
5. Niên giám Thống kê ASEAN (2014) – Tổng cục Thống kê Dân số Việt Nam 2014, “Dân số Việt Nam 2014”, web: www.gso.gov.vn
6. Nguyễn Thị Ngọc Phương và cộng sự (dịch-1998), “Thiếu hụt estrogen và mãn kinh”, Bệnh viện Phụ sản Từ Dũ, Tài liệu lưu hành nội bộ, tập 1.
7. Nguyễn Thị Ngọc Phương, 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.
8. Nguyễn Thị Ngọc Phương (2012), “Mãn kinh”, Nội tiết sinh sản, NXB Y học, tr.201–227.
9. Aarti K (2011), “Age of Menopause and Menopausal Symptoms among Urban Women in Pune, Maharashtra”, The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, pp.323-326.
10. Bachmann GA, Johnston SL, Kessel Bruce et al (2007), “The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women; 2007 position statement of The North American Menopause Society”, The Journal of The North American Menopause Society, 14(3), p.p.357-365.
11. Baber R.J, Panay N (2016), “2016 IMS Recommendations on women/s midlife health and menopause hormone therapy”, Climacteric, 19(2), p.p. 109-150.
12. Chim Harvey, Tan B.H.I, Ang C.C et al (2002), “The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore”, Maturitas, 41, p.p.275-282.
13. Cody JD, Richardson K, Moehrer B (2009), “Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women (Review)”, The Cochrane Collaboration, 4, p.p1-105.
14. Li Lin, Wu Jie, Pu Danhua et al (2012), “Factors associated with the age of natural menopause and menopausal symptoms in Chinese women”, Maturitas, 73, p.p.354-360.
15. Nastri C.O, Lara L.A, Ferriani R.A et al (2013), “Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women (Review)”, Cochrane Database of Systematic Reviews, 6, p.p.1-125.
16. Reid Robert, Abramson BL, Blake Jennifer et al (2014), “Managing Menopause”, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 311(222), p.p.S1-S81.
17. Santoro N (2008), “Symptoms of menopause: hot flushes”, Clin Obstet Gynecol, 51(3), p.p. 539-548.
18. Trutnovsky G, Rojas R.G, Mann K.P et al (2013), “Urinary incontinence: the role of menopause”, Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, 21(4), p.p.399-402.