



## ẢNH HƯỞNG CỦA MÃN KINH TRÊN CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG VÀ HẠNH PHÚC GIA ĐÌNH

**GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng<sup>(1,2,3)</sup>,  
BS. Hồ Ngọc Anh Vũ<sup>(3)</sup>**

<sup>(1)</sup>Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM

<sup>(2)</sup>Hội Phụ Sản Việt Nam

<sup>(3)</sup>Bệnh viện Mỹ Đức

Tuổi mãn kinh là một giai đoạn chuyển tiếp trong cuộc đời của người phụ nữ, đánh dấu thời điểm chấm dứt hành kinh cũng như khả năng sinh sản, do suy giảm dự trữ nang noãn trong buồng trứng và suy giảm nồng độ các hormone sinh dục do tế bào hạt các nang noãn tiết ra, chủ yếu là estrogen.

Sự thay đổi nội tiết này có thể gây ra nhiều ảnh hưởng trên người phụ nữ:

- Sự xuất hiện của các triệu chứng cơ năng về tâm thần lẫn thể chất.
- Sự gia tăng nguy cơ mắc các bệnh lí ở giai đoạn sau mãn kinh, bao gồm: bệnh lí tim mạch, loãng xương, bệnh sa sút trí tuệ Alzheimer, thuyên tắc-huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM)...

Thời điểm này cũng chứng kiến nhiều xáo trộn trong cuộc sống và công việc của người phụ nữ: bản thân sắp nghỉ hưu, con cái lập gia đình và sống riêng... gây cảm giác cô đơn, lo lắng cho cuộc sống về sau.

Với tư cách của “người Bà”, “người Mẹ”, “người Vợ”... phụ nữ dường như chịu áp lực lớn hơn nam giới trong việc giữ gìn hạnh phúc gia đình, trong khi vẫn phải bảo đảm chu toàn công tác ngoài xã hội.

Với những thay đổi như thế, ngay từ giai đoạn tiền mãn kinh, phụ nữ đã có thể chịu ảnh hưởng nặng nề của mãn kinh, về sức khỏe thể chất lẫn tinh thần, dẫn đến khó khăn trong việc đảm bảo chất lượng cuộc sống bản thân và gia đình mỗi người phụ nữ.



## TRƯỜNG HỢP 1

Chị Ng T.A.T., 47 tuổi, PARA 0010, đến khám vì bị ra huyết âm đạo bất thường:

- Ngày có kinh lần cuối: trước đó 3 tuần, kéo dài 12 ngày.
- Bệnh nhân cho biết chị bị tình trạng ra huyết bất thường như vậy từ 5 tháng nay.
- Kinh nguyệt thường rất thưa, chu kì khoảng 60-75 ngày, ra máu ít nhưng thường kéo dài 8-12 ngày. Ngoài kì kinh, chị còn ra huyết nhiều lần, ít và dầy dụa.
- Khoảng 6 tháng nay, chị thường xuyên mất ngủ, mệt mỏi, bốc nóng mặt và cổ, hay bứt rứt, gầy gò, đau 2 đầu gối và các khớp ngón tay. Do đó, không khí trong gia đình của chị tự nhiên thấy nặng nề, căng thẳng.
- Tiền sử đã có 1 lần sẩy thai và điều trị vô sinh nhưng không thành công.

*Khám:*

- Tổng trạng trung bình; cân nặng: 62kg; chiều cao: 1,50m (BMI = 27,6).
- Mạch, huyết áp, nhiệt độ bình thường.
- Tim và phổi bình thường.
- Bụng mềm.
- *Khám âm đạo:* thấy có ít dịch màu nâu nhạt, không hôi; cổ tử cung láng, hồng; tử cung ngả sau, hơi to hơn bình thường, di động tốt; hai phần phụ không sờ chạm.
- *Siêu âm:* tử cung có đường kính trước sau 38mm, mật độ cơ tử cung đều, lòng tử cung không ghi nhận bất thường. Niêm mạc tử cung = 18mm, có lốm tốm

những điểm echo trống. Hai buồng trứng có nhiều nang nhỏ, đường kính 7-10mm, mỗi bên có khoảng 12-14 nang.

### Bệnh nhân của chúng ta đang gặp phải vấn đề gì về sức khỏe?

Theo những triệu chứng khai thác được, đây là một phụ nữ vô sinh thứ phát, đang ở giai đoạn tiền mãn kinh, có tình trạng xuất huyết tử cung bất thường (XHTCBT).

- Bệnh nhân có triệu chứng cơ năng tiền mãn kinh: bốc nóng mặt-cổ, mất ngủ, đau xương khớp.
- XHTCBT:
  - XHTCBT có thể có nguyên nhân là rối loạn nội tiết tuổi mãn kinh do không phóng noãn, thiếu hụt cả estrogen và progesterone (Hill, 2012).
  - Tuy nhiên, ở bệnh nhân này, thiếu estrogen có thể chỉ là tương đối vì bệnh nhân có BMI = 27,6. Ở cơ thể con người, estrogen không chỉ được tổng hợp ở buồng trứng mà còn được tổng hợp ở mô ngoại vi (mỡ, da, cơ...). Androstenedione từ tuyến thượng thận được mô ngoại vi biến đổi thành estrone, một phần estrone sẽ được chuyển thành estradiol (Speroff, 2011).
  - Bệnh nhân này thừa cân nên mô mỡ nhiều, lượng estrone và estradiol được chuyển đổi từ androstenedione sẽ nhiều hơn. Nội mạc tử cung (NMTC) dưới ảnh hưởng của estrogen sẽ dày lên nhưng vì không phóng noãn nên không có progesterone, NMTC không thể bong ra để có hiện tượng hành kinh như bình thường.
  - Bất thường NMTC được thấy rõ trên siêu âm: ở ngày thứ 14 của chu kì, bề dày của NMTC (18mm) là dày, kèm theo có nhiều điểm echo trống. Hình ảnh này giống như tăng sản NMTC dạng nang.
  - Bệnh nhân có thể có hội chứng buồng trứng đa nang (BTĐN) vì đã có triệu chứng cường androgen (thừa cân), rối loạn kinh nguyệt (kinh thưa, rong kinh - rong huyết) và hình ảnh siêu âm có BTĐN. Hội chứng BTĐN có thể gây tăng sản NMTC, thậm chí có thể tiến triển thành ung thư NMTC (SOGC, 2013).

Bệnh nhân đã được:

- Nạo sinh thiết tầng, gửi xét nghiệm giải phẫu bệnh lí.
- Xét nghiệm FSH, LH, estradiol, SHBG, testosterone.
- Xét nghiệm công thức máu, tiểu cầu, fibrinogen, D-dimer để xem bệnh nhân có bị TTHKTM hay không; nếu xét nghiệm bình thường, dự kiến sẽ cho bệnh nhân sử dụng nội tiết.
- Siêu âm Duplex tìm HKTM. Tần suất HKTM có thể lên đến 60-122/100.00 phụ nữ/năm, gấp đôi so với phụ nữ dưới 40 tuổi (ACOG, 2013).

Bệnh nhân đã được điều trị và chăm sóc như sau:

- Sau nạo sinh thiết, bệnh nhân được cho uống progesterone (Duphaston 10mg), mỗi ngày uống 1 viên, trong 10 ngày để tránh tái phát tăng sản NMTC. Chờ kết quả giải phẫu bệnh lí và chờ có kinh.
- Bệnh nhân còn được cho uống thêm tranexamic acid 500mg, 2 viên/ngày x 3 ngày.
- Kết quả các xét nghiệm cho thấy bệnh nhân không có nguy cơ cao HKTM và ung thư, nên đã được cho uống thuốc viên nội tiết tránh thai, bắt đầu từ ngày đầu tiên có kinh.
- Bệnh nhân được dặn tái khám để theo dõi NMTC và triệu chứng XHTCBT từ 3 đến 6 tháng một lần và được hướng dẫn về dinh dưỡng, tập luyện để bảo vệ sức khỏe tuổi mãn kinh.

Bệnh nhân đã được hướng dẫn về chế độ ăn như sau:

- Một chế độ ăn cân bằng giữa các thành phần: đường - đạm - béo - chất xơ, vitamin cùng với khoáng chất là hết sức quan trọng đối với phụ nữ tuổi mãn kinh.
- Bữa ăn hàng ngày cần bao gồm các thực phẩm với các thành phần sau:
  - Giảm tinh bột và đường; không ăn da hoặc nội tạng động vật vì có chứa nhiều cholesterol, không ăn các chất béo từ động vật.
  - Sử dụng các loại thực phẩm có chứa các chất chống oxy hóa như: các loại vitamin C, vitamin E, beta-carotene có trong rau xanh, các loại đậu, ngũ cốc, cà rốt, bí ngô, khoai tây, các loại trái cây tươi...
  - Tăng lượng chất đạm đến từ cá, thịt bò, các loại đậu, sữa tươi, sữa chua, đậu hũ... vì chúng sẽ cung cấp

các acid amin cần thiết cho hoạt động của não bộ.

- Bổ sung vitamin D, canxi và omega-3 hằng ngày.

Bệnh nhân cũng được khuyên tập luyện thể dục thể thao:

- Cố gắng tập luyện 5 lần/tuần, mỗi lần kéo dài 30 phút với các hình thức khác nhau. Tập luyện thể thao giúp tăng cường lưu thông máu trong hệ tuần hoàn, qua đó làm tăng lượng máu cũng như chất dinh dưỡng đến các cơ quan trong cơ thể. Vận động còn giúp ổn định đường huyết và tăng cường sự dẻo dai của xương khớp.
- Tập luyện thể thao giúp phổi và hệ tiêu hóa hoạt động tốt hơn, làm giảm lượng mỡ của cơ thể.
- Tập luyện thể thao cũng giúp cơ thể người phụ nữ bớt căng thẳng và ngủ ngon giấc hơn. Do đó, tập luyện có vai trò làm chậm sự lão hóa.

Qua bệnh nhân trên, chúng ta thấy rằng phụ nữ trong độ tuổi tiền mãn kinh đã có thể có nhiều triệu chứng cơ năng, bên cạnh có XHTCBT do tình trạng suy giảm hoạt động của buồng trứng. Dự trữ nang noãn thấp, nang noãn không phát triển, không có nang vượt trội rồi trưởng thành và phóng noãn đều mỗi tháng, nên lượng estradiol và progesterone thấp và dao động.

Cơ thể chưa thích nghi với tình trạng nội tiết thấp và dao động nên có nhiều triệu chứng cơ năng rất khó chịu trong một khoảng thời gian rồi từ từ giảm hẳn. Các triệu chứng gồm:

- Rối loạn vận mạch: bốc nóng mặt-cổ, vã mồ hôi, nhất là vào ban đêm.
- Đau nhức khắp cơ thể.
- Triệu chứng thần kinh như: nhức nửa đầu, tim đập nhanh, bứt rứt, hay lo âu, dễ nóng giận, trầm cảm, thiếu tập trung...
- Rối loạn kinh nguyệt cũng là một triệu chứng thường gặp ở giai đoạn quanh mãn kinh, thường là do chu kì không phóng noãn. Chu kì kinh nguyệt có thể dài ra nhưng thường là ngắn lại, có khi chỉ 2 tuần/lần. Lượng máu mất khi hành kinh cũng thay đổi, có thể rất ít hoặc rất nhiều, có khi rong kinh - rong huyết kéo dài.



Tất cả những triệu chứng ở tuổi quanh mãn kinh phải được nhận biết và điều trị đúng; nếu không, sẽ không thể bảo đảm được chất lượng cuộc sống.

## TRƯỜNG HỢP 2

Một phụ nữ khác, chị Tr T.G.H., 49 tuổi, PARA 2002, đến khám vì:

- Đã 14 tháng nay, chị không có kinh và bị chóng mặt, đau nhức khắp cơ thể, nhất là các khớp ngón tay và đầu gối. Thỉnh thoảng, mỗi tuần khoảng 3-4 lần, bệnh nhân bị bốc nóng mặt-cổ, vã mồ hôi nhiều và mất ngủ.
- Trước đó, trong vòng hơn 2 năm, chị có kinh nguyệt không đều, 2-3 tháng mới có kinh một lần, mỗi lần thường có kinh nhiều, kéo dài trên 10 ngày. Bệnh nhân còn bị rong huyết nhiều lần trong mỗi tháng.
- *Tiền sử gia đình*: mẹ bị gãy cổ xương đùi lúc 38 tuổi. Cha có cao huyết áp, đái tháo đường và suy thận mạn tính. Chị ruột cũng vừa bị gãy xương cườm tay khi chống tay lên giường ngồi dậy nhưng không té ngã.
- *Khám*:
  - Tổng trạng gầy, mệt mỏi; cân nặng 50kg, chiều cao 1,65m (BMI = 18,4).
  - Huyết áp = 130/80mmHg; mạch 84 lần/phút.
  - Tim và phổi: không nghe âm bệnh lí.
  - Bụng mềm.
  - Khám âm đạo: âm đạo khô, niêm mạc âm đạo mỏng; cổ tử cung láng; tử cung ngả sau, kích thước và di

động bình thường; hai phần phụ không sờ chạm.

- *Siêu âm phụ khoa*: tử cung có đường kính trước-sau = 35mm, mật độ cơ tử cung đều, lòng tử cung không ghi nhận bất thường. NMTC = 8mm. Hai buồng trứng bình thường.

### Bệnh nhân của chúng ta đang gặp phải vấn đề gì về sức khỏe?

- *Mãn kinh*: bệnh nhân năm nay 49 tuổi, không hành kinh đã được 14 tháng, kèm theo đó, có các triệu chứng cơ năng mãn kinh và khám thấy âm đạo khô, niêm mạc âm đạo mỏng. Chúng ta có thể làm xét nghiệm FSH, LH, estradiol để xác định tình trạng mãn kinh.
- *NMTC dày*: bệnh nhân đã mất kinh 14 tháng nhưng trên siêu âm, bề dày NMTC = 8mm (bình thường, NMTC phụ nữ mãn kinh phải dưới 4mm).
- *Tình trạng rối loạn kinh nguyệt trước đó*: có thể do rối loạn nội tiết quanh mãn kinh gây ra.
- *Nguy cơ cao bị loãng xương, tăng huyết áp và đái tháo đường*: do tổng trạng gầy (dễ loãng xương), kèm theo mẹ và chị gái có tiền căn bị gãy xương. Bổ lại mắc bệnh tăng huyết áp và đái tháo đường. Bản thân chị đang có huyết áp ở mức độ bình thường - cao.

Chị đã được thực hiện các xét nghiệm:

- (1) Phết tế bào âm đạo-cổ tử cung và xét nghiệm tìm HPV các nhóm nguy cơ cao.
- (2) Nạo sinh thiết NMTC.
- (3) Xét nghiệm công thức máu - tiểu cầu, fibrinogen và D-dimer để bắt đầu điều trị nội tiết, vì phụ nữ ở những năm 50 tuổi thường có nguy cơ HKTМ cao, khoảng 62-122/100.000 phụ nữ/năm, gấp 2 lần phụ nữ còn trẻ, dưới 40 tuổi.
- (4) Xét nghiệm đường huyết lúc đói và HbA1c cho kết quả bình thường, nhưng đo mật độ xương bằng kĩ thuật DEXA thì kết quả cho thấy bệnh nhân có loãng xương.

Bệnh nhân đã được thông báo và thảo luận về tình trạng sức khỏe hiện tại, các lợi ích cũng như nguy cơ có thể phải đối mặt khi sử dụng liệu pháp hormone thay thế (LPHTT). Bệnh nhân mới 49 tuổi, vừa mãn kinh 14 tháng, nên nếu bắt đầu sử dụng LPHTT ngay từ bây giờ thì sẽ không có nhiều nguy cơ trên tim mạch và ung thư vú (IMS, 2013). LPHTT được xem là cách điều trị hàng đầu để phòng ngừa loãng xương ở phụ nữ mãn kinh dưới 60 tuổi có nguy cơ loãng xương (IMS, 2013). Bệnh nhân đã được tư vấn và chị đã yêu cầu cho biết những chứng cứ khoa học chứng minh rằng LPHTT đối với chị là phù hợp.

*Có nhiều nghiên cứu về LPHTT:*

- *Nghiên cứu Women's Health Initiative (WHI):* được công bố vào năm 2002 dù chưa qua các hội đồng nghiệm thu, với nội dung LPHTT làm giảm nguy cơ gãy xương, ung thư đại trực tràng nhưng làm tăng nguy cơ ung thư vú, mắc bệnh tim mạch và đột quỵ. Tuy nhiên, dưới ảnh hưởng của giới khoa học, WHI đã được xem xét lại và kết quả công bố sau đó: việc sử dụng estrogen đơn thuần trong 7 năm làm giảm nguy cơ ung thư vú, sử dụng estrogen / progestogen chỉ làm tăng nguy cơ ung thư vú sau 5 năm sử dụng; trong nhóm phụ nữ 50-59 tuổi, LPHTT cho kết quả tốt, giúp giảm tỉ lệ bệnh tim mạch.
- *Nghiên cứu Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS):* được tiến hành giai đoạn 2007-2011 trên 727 phụ nữ khỏe mạnh 42-59 tuổi ở Bắc Mỹ cho thấy: LPHTT là một phương pháp điều trị chấp nhận được và an toàn cho phụ nữ khỏe mạnh có triệu chứng cơ năng mãn kinh trong độ tuổi 50-59 và mãn kinh dưới 10 năm.
- *Nghiên cứu Nurses' Health Study (NHS):* là một nghiên cứu đoàn hệ (từ năm 1977 đến nay) trên 121.700 điều dưỡng tại Hoa Kỳ đã cắt tử cung và 2 phần phụ, có sử dụng LPHTT. Kết quả cho thấy: LPHTT làm giảm nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch và các bệnh lí khác nếu được bắt đầu sử dụng sớm (dưới 40 tuổi và mới mãn kinh dưới 10 năm).

- Bên cạnh đó, estrogen còn có vai trò quan trọng trong điều phối hoạt động của não bộ, điều hòa chuyển hóa glucose, chống tích lũy mỡ, chống đề kháng insulin và bệnh đái tháo đường type 2. Nhờ đó, sử dụng estrogen trong LPHTT giúp làm giảm nguy cơ sa sút trí tuệ ở phụ nữ mãn kinh.
- Đối với phụ nữ còn tử cung, khi sử dụng LPHTT, cần kết hợp progestogen với estrogen nhằm làm giảm nguy cơ tăng sản NMTC và ung thư NMTC.

(5) Chúng ta cũng có thể tư vấn bệnh nhân về hiệu quả sử dụng các loại thuốc để tăng cường mật độ xương, dự phòng gãy xương do loãng xương như: canxi, vitamin D, bisphosphonate (alendronate, ibandronate...). Nếu cho bệnh nhân sử dụng bisphosphonate, cần chú ý các vấn đề quan trọng sau (Rosen, 2015):

- Bệnh nhân cần được đánh giá một cách đầy đủ trước khi được sử dụng bisphosphonate về các yếu tố nguy cơ khác có thể gây ra loãng xương trên bệnh nhân, bao gồm cả việc xem xét tình trạng canxi huyết thanh thấp và thiếu vitamin D. Việc điều chỉnh lại tình trạng canxi huyết thanh và / hoặc thiếu vitamin D là cần thiết.
- Bên cạnh đó, cũng cần xem xét bệnh nhân có bất thường gì về thực quản hay không? Bệnh nhân cũng phải được thông báo rằng, sau uống thuốc, không được nằm mà cần ngồi hay đứng, đi lại trong 30-60 phút.
- Định lượng creatinine huyết thanh để đánh giá chức năng thận cũng hết sức cần thiết.



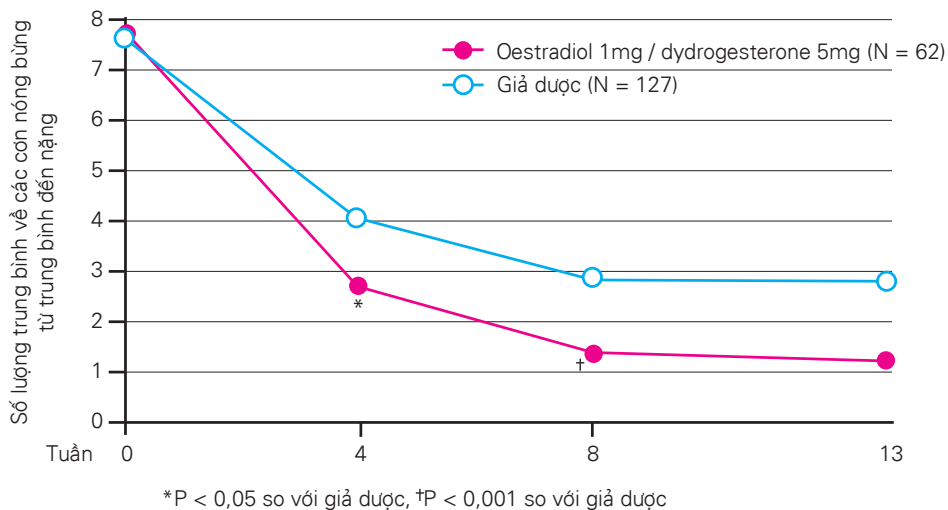
- Nếu bệnh nhân đang có kế hoạch điều trị can thiệp về nha khoa như: nhổ răng, cấy răng (implant)..., việc sử dụng bisphosphonate cần được trì hoãn vài tháng đến khi các kĩ thuật đó được thực hiện xong.
- Cách sử dụng: vì bisphosphonate hấp thu kém theo đường uống nên tốt nhất được đưa vào cơ thể khi dạ dày rỗng nhằm giúp sự hấp thu đạt tối đa. Thời điểm uống là vào buổi sáng sớm kèm với 240mL nước và bệnh nhân không nên ăn uống gì trong nửa giờ sau đó (với alendronate), trong một giờ sau đó (với ibandronate).
- Liều lượng thuốc: có thể dùng phác đồ uống 1 viên ibandronate 150mg 1 lần duy nhất trong 1 tháng để việc tuân thủ điều trị tốt. Đồng thời, các

nguyên cứu cũng cho thấy liều 150mg 1 lần/tháng có hiệu quả tăng mật độ xương nhiều hơn liều 2,5mg hằng ngày.

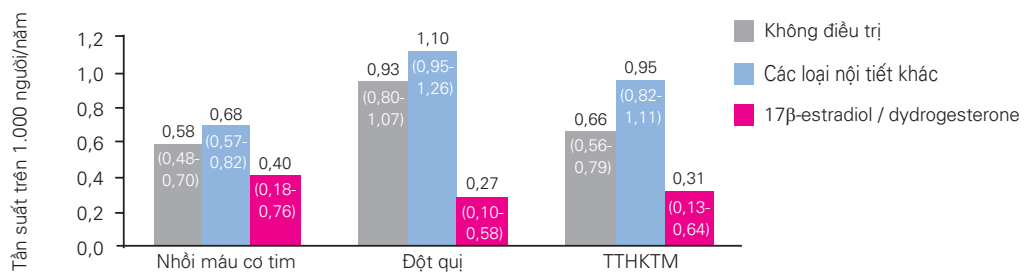
- (6) Hướng dẫn bệnh nhân chọn loại nội tiết phù hợp, không hoặc có ít tác dụng phụ.

Theo khuyến cáo của Hội Mãn kinh Quốc tế (2013), sử dụng progesterone dạng mịn hoặc dydrogesterone kết hợp với estradiol là ít nguy cơ gây ung thư vú hơn các loại progestogen tổng hợp khác (Canonic, 2007).

- (7) Hướng dẫn về dinh dưỡng và tập luyện để bảo vệ sức khỏe tuổi mãn kinh.

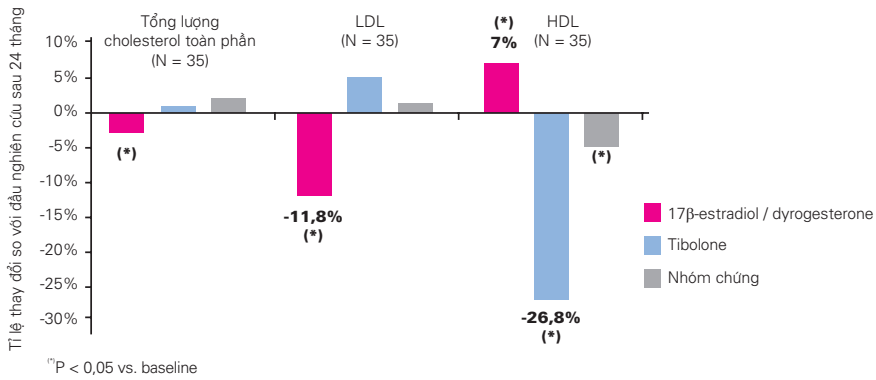


Biểu đồ 1. 17 $\beta$ -estradiol / dydrogesterone làm giảm thiểu các triệu chứng của tiền mãn kinh (Stevenson và cs., 2010)

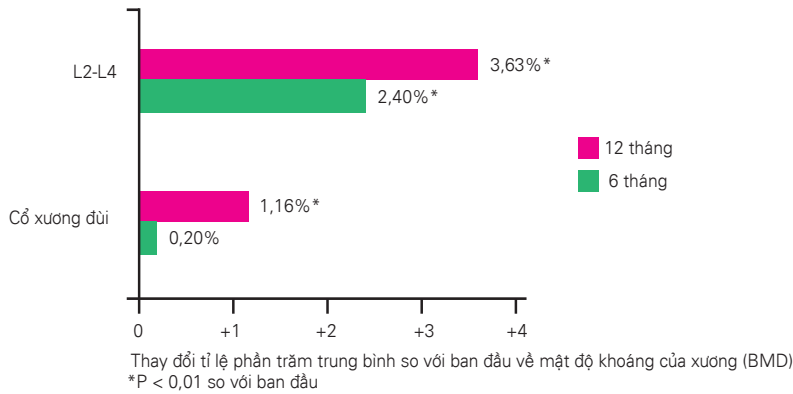


Biểu đồ 2. 17 $\beta$ -estradiol / dydrogesterone làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch

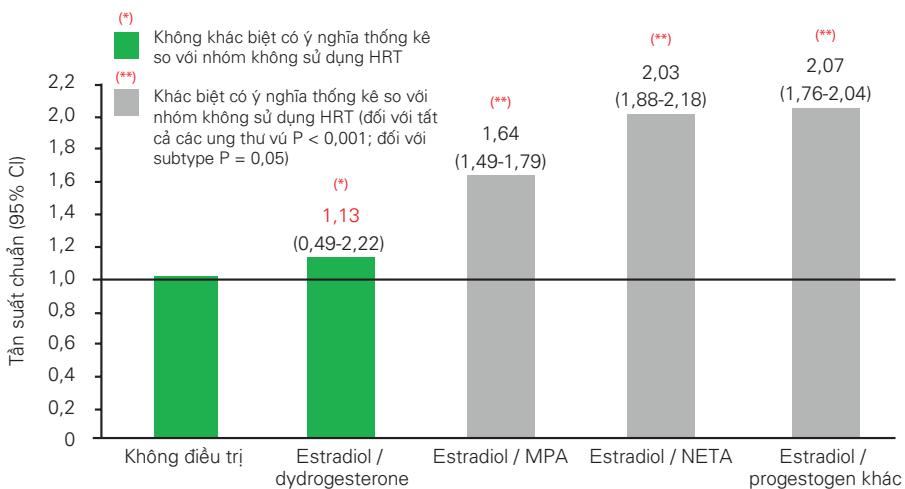
(Nguồn: Schneider C et al. (2009). Climacteric; 12:445-453)



Biểu đồ 3. 17β-estradiol / dydrogesterone làm tăng chất béo tốt (HDL) và giảm lượng chất béo xấu (cholesterol toàn phần và LDL) trong máu



Biểu đồ 4. 17β-estradiol / dydrogesterone làm tăng mật độ xương theo thời gian sử dụng (Nguồn: Hänggi W et al. (1997). Brit J Obst Gyn; 104:708-717)



Biểu đồ 5. Nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ sử dụng 17β-estradiol / dydrogesterone là thấp nhất so với các loại progesterone khác

(Nguồn: Lyytinen H et al. (2009). Obst Gyn; 113:65-73)



## KẾT LUẬN

- Mãn kinh là giai đoạn chuyển tiếp trong cuộc đời người phụ nữ, không phải là một tình trạng bệnh lí.
- Những triệu chứng của rối loạn tiền mãn kinh và các bệnh lí sau mãn kinh gây ảnh hưởng nghiêm trọng tới tâm lí, sức khỏe của người phụ nữ và khiến cho việc duy trì chất lượng cuộc sống gia đình trở nên khó khăn hơn.
- LPHTT là biện pháp điều trị thích hợp nhất đối với phụ nữ dưới 60 tuổi, mới mãn kinh chưa đến 10 năm. Đây cũng là một phần trong chiến lược bảo vệ sức khỏe phụ nữ cao tuổi bên cạnh dinh dưỡng hợp lí, tập thể dục thể thao và giữ lối sống có hoạt động, tinh thần thanh thản, luôn là người có ích cho gia đình và xã hội.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy: the Womens Health Initiative randomized controlled trial. *Womens Health Initiative Steering Committee. JAMA*; 291:1701-1712.
2. Baer HJ, Glynn RJ, Hu FB et al. (2011). Risk factors for mortality in the Nurses Health Study: a competing risks analysis. *Am J Epidemiol*; 173:319-329.
3. Battaglioli T, Martinelli L (2007). Hormone therapy and thromboembolic disease. *Curr Opin Hematol*; 14:488-493.
4. Canonico M, Oger E, Conard J, Meyer G, Levesque H, Trillot N et al. (2006). Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER study. *Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. J Thromb Haemost*; 4:1259-1265.
5. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H et al. (2007). Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Estrogen and Thromboembolism Risk. (ESTHER) Study Group. Circulation*; 115:840-845.
6. Canonico Marianne, Plu-Bureau Geneviève, OSullivan Mary Jo, Stefanick Marcia L, Cochrane Barbara, Scarabin Pierre-Yves and Manson JoAnn E. Age at menopause, reproductive history and venous thromboembolism risk among postmenopausal women. *The Womens Health Initiative hormone therapy clinical trials. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society, Vol.21, No.3,214-220. doi: 10-1097/gme.0b013e31829752e0.*
7. Committee Opinion. No.556. April 2013. *The American College of Obstetricians and Gynecologists. Womens Health Care Physicians.*
8. Đặng Quang Vinh, Phùng Huy Tuấn và cộng sự (1997). Điều tra cơ bản về sức khỏe sinh sản của phụ nữ tuổi mãn kinh ở Thành phố Hồ Chí Minh và 22 tỉnh thành phố phía Nam của Việt Nam. Luận văn tốt nghiệp. Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
9. Design of the Womens Health Initiative clinical trial and observational study (1998). *The Womens Health Initiative Study Group. Control Clin Trials*; 19:61-109.
10. Fritz Marc A and Speroff Leon (2011). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eighth Edition by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.*
11. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự (2005). Điều tra cơ bản về sức khỏe phụ nữ tuổi mãn kinh Thành phố Hồ Chí Minh. *Bệnh viện Từ Dũ.*
12. Ohira T, Folsom AR, Cushman M et al. (2010). Reproductive history, hormone replacement and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Br J Haematol*; 149:606-612.
13. Phạm Minh Đức và cộng sự (2004). Nghiên cứu thực trạng sức khỏe sinh sản của phụ nữ Việt Nam mãn kinh và đề xuất các giải pháp can thiệp nhằm nâng cao chất lượng sống của phụ nữ lứa tuổi này. Đại học Y Hà Nội.
14. Rosen Harold N (2015). *The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. Uptodate.*
15. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G et al. (2003). Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*; 362:428-432.
16. Yen and Jaffes *Reproductive Endocrinology* (2009). Sixth Edition by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.