

بررسی مقایسه‌ای تستهای FSH سرم و pH واژن در تشخیص یائسگی

صدیقه آیتی (M.D.)^۱، زهره یوسفی (M.D.)^۲، محمدتقی شاکری (Ph.D.)^۳.

۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی مشهد، مشهد، ایران.

۲- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی و بهداشت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: با وجود پیشرفت‌هایی که برای اندازه‌گیری هورمون محرکه فولیکولی (FSH) حاصل شده به بررسی pH واژن کمتر توجه شده است. تاکنون اندازه‌گیری FSH به عنوان تست تشخیص یائسگی مطرح بوده است. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد استفاده از pH واژن می‌تواند به تشخیص یائسگی کمک نماید که روشی آسان، غیرتهاجمی و ارزان است. هدف از انجام این پژوهش مقایسه‌ای بین میزان FSH سرم و pH ترشحات واژن در تشخیص یائسگی است.

روش بررسی: مطالعه حاضر مطالعه‌ای توصیفی- مقطعی است که روی ۱۲۰ بیمار با علائم بالینی یائسگی در محدوده سنی ۳۱-۹۵ سال، مراجعه کننده به درمانگاه یائسگی بیمارستان قائم (عج) از دی ماه ۸۳ تا تیر ماه ۸۴ انجام شده است. روش نمونه‌گیری غیرتصادفی و مبتنی بر هدف بود. جمع‌آوری اطلاعات به وسیله پرسشنامه انجام گردید و دو متغیر کمی pH واژینال با استفاده از pH سنج مخصوص و FSH سرم در آزمایشگاهی معین برای تمامی بیماران اندازه‌گیری و علاوه بر آن علائم بالینی بیماران ثبت شد. داده‌ها در برنامه آماری SPSS تجزیه و تحلیل شدند و نتایج با آزمون کُر و محاسبه ضریب توافق Kappa مورد ارزیابی قرار گرفت. $p \leq 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

نتایج: براساس اطلاعات حاصل از مطالعه حاضر میزان متوسط pH واژن و در غیاب عفونت‌های واژینال، در زنان یائسه مورد مطالعه $5/33 \pm 0/53$ بود (با حداقل ۴/۱ و حداکثر ۵). با در نظرگرفتن نقطه برش ۴/۵ برای pH واژن و تست مبنای FSH 20 mIU/ml که معیار و شاخص یائسگی است) میزان حساسیت pH در تشخیص یائسگی ۹۷٪ تعیین گردید. میانگین و انحراف معیار میزان هورمون FSH در زنان تحت مطالعه $80/79 \pm 6/42 \text{ mIU/ml}$ است.

نتیجه‌گیری: اندازه‌گیری pH واژن در تشخیص یائسگی حساسیتی شبیه اندازه‌گیری میزان FSH سرم دارد و می‌تواند جایگزین مناسبی در مقابل FSH سرم باشد.

کلید واژگان: یائسگی، هورمون محرک فولیکولی، pH واژن، واژینیت، تشخیص، حساسیت.

مسئول مکاتبه: دکتر صدیقه آیتی، گروه زنان و زایمان، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: sed-ayati@yahoo.com

زمینه و هدف

یائسگی پدیده‌ای است که با ختم فعالیت تخمدان و عدم وجود قاعدگی بروز می‌کند. سن متوسط یائسگی در زنان از قرن ششم میلادی تغییری نکرده است و برابر با ۵۱/۴ سال با انحراف معیار ۳/۸ می‌باشد (۱،۲). در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۷۹ در موسسه ملی سلامت در ایران صورت گرفت سن متوسط یائسگی ۴۹/۶ سال گزارش شد. سن متوسط یائسگی در ایالات متحده آمریکا ۵۰-۵۲ سالگی می‌باشد (۳). از سال ۱۹۷۰ جمعیت سالمند در مقایسه با جوانان افزایش بیشتری نشان می‌دهد. در سال ۲۰۵۰ از هر ۵ نفر ۱ نفر مسن خواهد بود که این مسئله مؤید اهمیت پرداختن به مشکلات دوران سالمندی می‌باشد (۴). از مشکلات عمده دوران سالمندی زنان علائم ادراری-تناسلی (سوزش و تکرار ادرار، مقاربت دردناک) می‌باشد که ممکن است به علت تغییرات هورمونی در دوران یائسگی ایجاد شده باشد و با تشخیص علت آن بتوان به راحتی آنرا درمان نمود.

تشخیص یائسگی براساس اندازه‌گیری سطح هورمون محرک فولیکولی (FSH)^۱ سرم می‌باشد؛ گرچه در مطالعات اخیر اندازه‌گیری pH واژن هم یکی از راه‌های تشخیص یائسگی ذکر شده است. pH واژن در صورت عدم وجود عفونت، قبل از بلوغ و پس از یائسگی بیشتر از ۴/۵ و در طی دوران باروری کمتر یا مساوی ۴/۵ (۳/۸-۴/۵) است (۵). وجود خون، موکوس دهانه رحم، عفونت و مایع منی باعث ایجاد اشتباه در خواندن pH می‌شود (۶). بین استروژن کافی واژن و فلور طبیعی آن و محصولات متابولیکی آنها ارتباط وجود دارد (۸،۷). استروژن باعث رشد مخاط واژن شده و در پاسخ به استروژن محتویات گلیکوژن داخل سلول‌های واژینال افزایش یافته و باعث تولید اسیدلاکتیک در لاکتوباسیلیها و ایجاد pH اسیدی واژن می‌شود که سلامتی واژن را

حفظ می‌کند (۹-۱۱). در صورت بروز التهاب و افزایش pH واژن به بیش از ۴/۵ می‌تواند دلالت بر وجود انواع عفونتها از جمله واژینوزباکتریال^۲، تریکومونا^۳ واژینالیس^۴ و استرپتوکوک‌های گروه B^۴ و سایر عوامل بیماری‌زا داشته باشد (۶). در غیاب عفونت‌های واژن افزایش سطح pH انعکاسی از سطوح پایین استرادیول در گردش یا پاسخ ناکافی مخاط واژن به استروژن درمانی است (۱۲). در هر صورت افزایش pH به تنهایی مشابه افزایش درجه حرارت بدن در موقع تخمک‌گذاری می‌تواند فقط علامتی احتمالی و نه تشخیصی جهت یائسگی باشد.

در مواردی که هنوز علائم یائسگی در بیمار بروز نکرده است، تشخیص آن براساس اندازه‌گیری هورمون FSH انجام می‌شود که به علت هزینه بالای این تست تشخیصی و با توجه به وضعیت اقتصادی نامطلوب برخی از اقشار جامعه، به نظر می‌رسد بکارگیری روشی ساده‌تر، ارزانتر و غیرتهاجمی می‌تواند مثرتر باشد (۱۳).

براساس مطالعه‌ای در آمریکا، اندازه‌گیری pH واژن تستی مفید و ارزان قیمت جهت غربالگری یائسگی عنوان شده است. بنابر این تحقیق اگر pH واژن ۴/۵ باشد می‌توان گفت که سطح استرادیول سرم در سطح دوران قبل از یائسگی است و عوامل بیماری‌زای باکتریال هم در واژن وجود ندارند اما افزایش pH به محدوده ۵ تا ۶/۵ مؤید کاهش سطح استرادیول و یا وجود عوامل باکتریال است. در صورت عدم وجود عوامل باکتریال pH واژینال بین ۶ تا ۷/۵ قویاً مطرح کننده یائسگی می‌باشد (۱۳-۱۵). در مطالعه‌ای بزرگ در کاستاریکا، ۳۰۹ خانم یائسه تحت بررسی قرار گرفتند که pH واژن بیشتر از ۵ در تشخیص یائسگی حساسیتی در حدود ۶۷-۶۴٪ داشت و در مورد FSH این حساسیت در

2- Bacterial vaginosis
3- Trichomonas vaginalis
4- Streptococcus type B

1- Follicle Stimulating Hormone

درمانگاه منعکس شد. اندازه‌گیری FSH سرم به روش رادیوایمنوآسی (Wakeman, UK) و اندازه‌گیری pH واژن با استفاده از کاغذ pH متر (Macherey nagel, Germany) انجام شد. نوار کاغذی مزبور با قرار گرفتن در محیط اسیدی یا قلیایی تغییر رنگ می‌دهد که با مقایسه رنگ ایجاد شده با صفحه رنگی مدرج روی جعبه نوارها میزان pH مشخص می‌شود. در هنگام معاینه واژینال پس از قرار دادن اسپکولوم در واژن، ۲cm از نوار کاغذی بوسیله یک پنس در ثلث تحتانی دیواره طرفی واژن نگهداشته می‌شد که پس از مرطوب شدن تغییر رنگ داده و قابل مقایسه با رنگ‌های مورد نظر در pH سنج بود. فواصل درجات صفحه مدرج ۰/۳ واحد بود که در مقایسه با سایر نوارهای pH سنج موجود در بازار که فواصل درجات آنها ۰/۵ می‌باشد از دقت بیشتری برخوردار است.

پس از جمع‌آوری اطلاعات اولیه، داده‌ها با استفاده از برنامه SPSS نسخه ۱۱/۵ تحت بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در این پژوهش از آزمون Mc Nemar و ضریب توافق Kappa در مورد همگرایی دو روش در تشخیص یائسگی استفاده شد. همچنین از منحنی ROC برای تعیین بهترین نقطه برش مقدار PH که بتواند بالاترین حساسیت و ویژگی را با در نظر گرفتن تست FSH به عنوان تست مبنا مشخص کند استفاده شد و از آزمون χ^2 برای مقایسه گروه‌های مختلف استفاده شد. $p \leq 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

براساس نتایج به دست آمده طول مدت قطع عادت ماهیانه در بین بیماران مورد بررسی حداقل یکسال و حداکثر سی سال بود. سپس شاخص‌های آماری دو معیار کمی لحاظ شده در

حدود ۶۸-۶۵٪ بود (۱۶). بنابر بررسی‌های انجام شده با استفاده از pH واژن می‌توان با روشی آسان به تشخیص یائسگی رسید و در صورت نیاز، درمان دارویی را آغاز کرد. پژوهش حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای دو روش اندازه‌گیری pH واژن و FSH سرم در تشخیص یائسگی انجام شده است.

روش بررسی

مطالعه حاضر مطالعه‌ای توصیفی-مقطعی بود. تعداد ۱۲۰ نفر از مراجعین به درمانگاه یائسگی بیمارستان قائم مشهد از دی ماه ۸۳ تا تیر ماه ۸۴ به روش نمونه‌برداری غیرتصادفی و مبتنی بر هدف انتخاب شدند. این افراد در محدوده سنی ۳۱ تا ۹۵ سال و دارای علائم و نشانه‌های یائسگی بودند. بیماران یائسه تلقی شدند که یا FSH سرم بیشتر از 20 mIU/ml و یا علائم بالینی یائسگی را داشتند و به مدت یکسال دچار خونریزی ماهیانه نشده بودند و سایر علل آمنوره در آنها نیز رد شده بود. هیچ یک از بیماران تحت درمان هورمونی قرار نگرفته بودند و با توجه به احتمال ایجاد اشکال در اندازه‌گیری pH در حضور خون، مایع منی و وجود واژینیت باکتریال، مواجهه با این مسائل از نظر بالینی مدنظر قرار گرفت و افرادی که شرایط لازم را نداشتند از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند و در نهایت ۱۰۳ بیمار انتخاب شدند.

جمع‌آوری اطلاعات اولیه به شکل پرسش از بیماران در خصوص برخی متغیرهای دموگرافیک، مسائل مربوط به بیماری‌های زنان و علائم بالینی یائسگی بود که توسط پزشک تکمیل گردید. دو معیار کمی لحاظ شده در مطالعه عبارت از بررسی مقادیر هورمون محرک فولیکولی (FSH) سرم و میزان pH واژینال بودند.

جهت اندازه‌گیری FSH تمامی بیماران به آزمایشگاهی معین ارجاع و سپس نتیجه آزمایش توسط بیمار به

و نمودار ۱). همچنین آزمون Mc Nemar و ضریب توافق Kappa میزان همگرایی دو روش را با $p < 0.001$ تأیید نمود.

بحث

استفاده از اندازه‌گیری pH واژن در غیاب عفونت‌های واژینال برای تعیین وضعیت استروژنی واژن روش مفیدی است و در ارزیابی درمان هورمونی بیماران یائسه مورد استفاده قرار می‌گیرد.

فاکتورهای متفاوتی می‌توانند در محیط فیزیولوژیک واژن تداخل ایجاد نمایند (۱۰). اما مهمترین عامل ثابت نگهدارنده pH محیط واژن میکروارگانیسم‌های مقیم در واژن می‌باشند. تداخل با موکوس دهانه سرویکس، خون و مایع منی می‌تواند بر روی میزان pH اثر بگذارد (۱۴). همچنین مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی، بیماری‌های سیستمیک، عفونت‌های واژینال و درمان‌های سیستمیک هم از عوامل تأثیرگذار بر pH واژن هستند (۱۵).

بنابر مطالعات انجام شده قبلی افزایش سن قویاً با افزایش pH واژن مرتبط است. این امر از حدود ۴۵ سالگی آغاز شده و تا سنین کهولت ادامه می‌یابد. یائسگی pH واژن را به میزان ۱/۷ افزایش می‌دهد (۱۶). در بیماران یائسه با علائم ادراری (سوزش و تکرر ادرار) که افزایش میزان pH واژن دارند با درمان هورمونی و بهبود علائم، pH به سطح قبل از یائسگی خواهد رسید. در برخی از بیماران مبتلا به آتروفی مخاط واژن با درمان هورمونی خوراکی، خشکی مخاط واژن اصلاح نمی‌شود؛ علیرغم اینکه سطح استرادیول مناسب می‌باشد. این بیماران نیاز به هورمون درمانی موضعی علاوه بر ترکیبات خوراکی دارند (۱۱). لازم به ذکر است که مخاط آتروفیک واژن در مقایسه با اپی‌تلیوم طبیعی (تحت تاثیر استروژن مناسب) مقادیر بالاتری از استروژن را جذب می‌کند (۱۷).

جدول ۱- بررسی حساسیت pH واژن در تشخیص یائسگی در ۱۰۳ بیمار مورد مطالعه در طی سالهای ۸۴-۸۳ در کلینیک یائسگی بیمارستان قائم

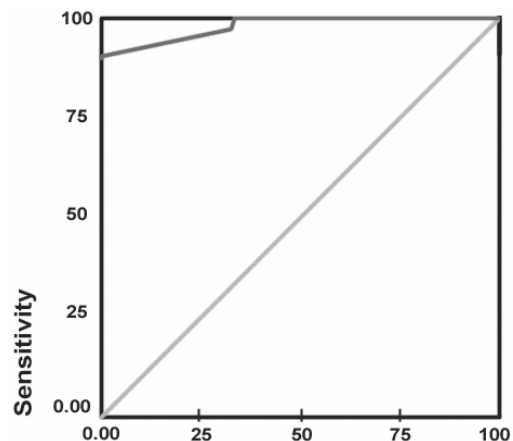
میزان FSH	میزان pH واژن	pH < ۴/۵	pH ≥ ۴/۵	تعداد کل
FSH < 20		۲	۱	۳
FSH ≥ 20		۳	۹۷	۱۰۰
	تعداد کل	۵	۹۸	۱۰۳

بررسی، pH واژن و میزان هورمون FSH سرم، مورد ارزیابی قرار گرفتند.

براساس نتایج حاصل میانگین و انحراف معیار میزان هورمون FSH سرم در افراد مورد مطالعه $۸۰/۷۹ \pm ۶/۴۲$ mIU/ml با حداقل میزان $۱۸/۶$ mIU/ml و حداکثر مقدار ۳۴۹ mIU/ml بود.

میانگین و انحراف معیار میزان pH واژن $۵/۳ \pm ۰/۳۳$ با حداقل میزان $۴/۱$ و حداکثر مقدار $۵/۹$ بود.

براساس مطالعه حاضر ۹۷٪ از بیمارانی که براساس یکی از دو معیار تشخیصی دارای FSH بیشتر از ۲۰ mIU/ml (شاخص یائسگی در اکثر مطالعات) و یا pH واژینال بیشتر یا مساوی $۴/۵$ بودند یائسه محسوب می‌شدند. بنابراین با در نظر گرفتن تست FSH به عنوان تست مبنا، میزان pH واژینال بیشتر از $۴/۵$ در تشخیص یائسگی در مطالعه کنونی حساسیتی معادل ۹۷٪ با فاصله اطمینانی برابر ۱۰۰، ۹۳/۶ داشت (جدول ۱)



1-Specificity

Diagonal segments are produced by ties

نمودار ۱- منحنی ROC در خصوص تعیین بهترین نقطه برش برای تعیین بالاترین حساسیت تست pH واژن

بر pH واژن باشد. بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود که می‌توان از pH واژن به عنوان روشی ارزان، آسان و سریع جهت ارزیابی محیط استروژنی واژن سود جست و در غیاب هرگونه واژینیت، pH واژن می‌تواند به عنوان معیاری مناسب جهت تشخیص یائسگی مورد استفاده قرار گیرد (۱۸) و حتی استفاده از pH واژن در غیاب واژینیتها برای کمک به وضعیت درمان مفید است (۲۰، ۱۹).

به طور خلاصه براساس این مطالعه اندازه‌گیری pH واژن همانند اندازه‌گیری FSH سرم در تعیین و تشخیص زنانی که یائسه هستند و یا سطوح استروژنی پائین دارند حساس است (۹۷٪) (۲۱). در صورتیکه میزان pH واژن خانم‌های یائسه بیشتر یا مساوی ۴/۵ باشد باید لزوم درمان هورمونی مدنظر قرار گیرد (۲۲، ۲۳).

نتیجه‌گیری

در زنان یائسه در غیاب واژینیت، اندازه‌گیری pH واژینال می‌تواند جایگزین مناسبی در مقابل میزان FSH سرم باشد و حساسیتی معادل ۹۷٪ در تشخیص یائسگی دارد و از آن به عنوان آزمونی ساده، غیرتهاجمی و ارزان جهت غربالگری یائسگی می‌توان استفاده نمود. با توجه به اینکه مطالعات انجام شده در این زمینه محدود می‌باشد انجام پژوهش‌های بیشتر با زمینه وسیع‌تر پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

در پایان از سرکار خانم دکتر گیتا اسفندی که در گردآوری اطلاعات این پژوهش همکاری صمیمانه داشته‌اند و سرکار خانم مشتاقی که امر تایپ را عهده‌دار بودند تشکر و قدردانی می‌شود.

مطالعات مروری بر این مطلب دلالت دارند که FSH سرم و pH واژن حساسیت مشابهی در تشخیص یائسگی زنان دارد (۱۴).

براساس نتایجی که در سومین گردهمایی سلامت ملی و وضعیت تغذیه ارائه گردید، آزمون متداول جهت تشخیص یائسگی اندازه‌گیری FSH سرم گزارش شد. (۱۱). براساس این گزارش FSH سرم به میزان $20-100 \text{ mIU/ml}$ برای تشخیص یائسگی دارای حساسیتی برابر ۶۸-۶۵٪ است. یک مطالعه اپیدمیولوژی وسیع که بوسیله انستیتو ملی سلامتی در کاستاریکا انجام شد نشان داد pH واژن به عنوان معیار عملکردی افزایش سن و یائسگی می‌باشد. در این مطالعه pH بیش از ۵ دارای حساسیت ۶۷-۶۴٪ در تشخیص یائسگی بوده است (۱۶). همچنین در مطالعه دیگری در امریکا گزارش شد که زنان یائسه‌ای که تحت درمان با استروژن قرار ندارند دارای pH واژنی با میانگین ۶ می‌باشند که پس از استروژن درمانی به ۴/۵ کاهش می‌یابد (۱۰). براساس همین تحقیق در زنانی که واژینیت نداشتند و تحت استروژن درمانی هم قرار نگرفته بودند pH واژن بیشتر از ۴/۵ دلالت بر یائسگی داشت. در مطالعات اپیدمیولوژیک حساسیت pH واژن با حساسیت هورمون FSH در تشخیص یائسگی مشابه بوده است (۱۷).

در میان بیماران مورد مطالعه حاضر که براساس دو تعریف فوق یائسه بودند و تحت هورمون درمانی هم قرار نگرفته بودند، میانگین pH واژن ۵/۳۳ بود که فاصله چندانی با میانگین گزارش شده در مطالعه گروهی امریکایی نداشت (۱۰). همچنین میزان حساسیت pH واژینال در تشخیص یائسگی در بیماران مورد مطالعه حاضر ۹۷٪ بود که از میزان گزارش شده در مطالعات دیگران بیشتر می‌باشد؛ که شاید دلیل آن کاهش تعداد مقاربت جنسی و کاهش اثر مداخله‌گر آن

References

- 1- Cedars M.I., Euans M., Scott J.R., Gibbs R.S., KarLan B.Y., Haney A.F. Danforth's obstetrics and gynecology. 9th. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2003;pp:721-739.
- 2- Speroff L., Frits M.A. Clinical Gynecologic Endocrinology and in fertility .7th Edition. Philadelphia:lippincott Williams & wilkins publishers.2005;pp:621-640.
- 3- Mohammad K., Sadat Hashemi S.M., Farahani F.K. Age at natural menopause in Iran. Maturitas.2004;49(4):321-6.
- 4- semmens J.P., Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. JAMA 1982;248:445-8.
- 5- Ouslander J.G., Cooper E.B.S., Godley D. Estrogen treatment for incontinence in frail older women. J Am Geriatr Soc.1999;47:1383-4.
- 6- Cruickshank R., Sharman A. The biology of the vagina in human subjects: I glycogen in the vaginal epithelium and its relation to ovarian activity , II , the bacterial sura and secretion of the vagina at various age periods and their relation to glycogen in the vaginal epithelium, III, vaginal discharge of non-infective origin. J Obstet Gynecol Br Empire.1934;41:190-226.
- 7- Roz R., staumm W.E. A controlled trial of intr avaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl Med.1993;329:753-6.
- 8- Rein M.F., Multer M. Trichomonas vaginalis and trichomoniasis. In: Holmes KK. Mard P-A, Sparling PF, Wiesner PJ, Cates Jr, W, Lemon SM, et al. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. New York: McGraw-Hill;1990.pp:481-92.
- 9- Boskey E.R., Telsch K.M., Whaley K.J., Moench T.R., Cone R.A. Acid production by vaginal flora in vitro is consistent with the rate and extent of vaginal acidification. Infect Immun.1999;67(10):5170-5.
- 10- Lang W. Vaginal acidity and PH: a review. Obstet Gynecol Surv.1955;10:546-60.
- 11- Rakoff A.E., Feo L.G., Goldstein L. The biological characteristics of the normal vagina. Am J Obstet Gynecol.1944;47:467-94.
- 12- Elia G., Bergman A. Estrogen effects on the urethra: beneficial effects in women with genuine stress incontinence. Obstet Gynecol Surv.1993;48(7):509-17.
- 13- Caillouette J.C., Sharp C.F., Zimmerman G.J., Ros S. Vaginal PH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. Am J Obstet Gynecol.1997;176(6): 1275-7.
- 14- Milsom I., Arvidsson L., Ekelund P., Molander U., Eriksson O. Factors influencing vaginal cytology, PH and bacterial flora in elderly women. Acta Obstet Gynecol Scand.1993;72(4):286-91.
- 15- Pandit L., Ouslander J.G. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Am J Med Sci.1997; 314(4):228-31.
- 16- Roy S., Caillouette J.C., Roy T., Faden S. Vaginal PH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. Am J Obstet Gynecol.2004;190(5): 1272-7.
- 17- Melis G.B., Ibba M.T., Steri B., Kotsonis P., Matta V., Paoletti A.M. Role of pH as a regulator of Vaginal physiological environment. Minerva Ginecol.2000;52(4):111-21.
- 18- Garcia-Closas M., Herrero R., Bratti C., Hilde sheim A., Sherman M.E., Morera L.A., Sehoffman M. Epidemiologic determinats of vaginal PH. Am J Obstet Gynecol.1999;180(5):1060-6.
- 19- Samsioe G. Urogenital aging: a hidden Problem. Am J Obstet Gynecol.1998;178(5):S 245-9.
- 20- Notelovitz M. Estrogen therapy in the management of problems associated with urogenital ageing; a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. Maturitas.1995;22(suppl):31-3.
- 21- Roy S., Caillouette J.C., Faden J.S., Roy T., Ramos D.E., Improving appropriate use of antifungal medications: the role of an over-the counter vaginal PH self-test device. Infect Dis Obstet Gynecol.2003;11(4):209-16.
- 22- Casper F., Petri E., Vaginal ring study group. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring study Group. Int Urogynecol. J Pelvic Floor Dyshunct.1999; 10(3):171-6.
- 23- Nilsson K., Risberg B., Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause- cytology, histology and PH as methods of assessment. Maturitas.1995;21(1):51-6.