

## HORMON PROFİLİ İLE PERİMENOPAZAL SEMPTOMLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

### THE ASSOCIATION OF PERIMENOPAUSAL SYMPTOMS AND HORMONAL PROFILE

Hale GÖKSEVER, Yakup Erkan ERATA\*

#### ÖZET

**Amaç:** 40-50 yaş arasındaki kadınlarda over rezerv belirteçlerinden olan hormon paneline bakılarak perimenopozal geçiş dönemi için bir kesim noktası (cut-off) değeri tayin etmektir. Böylece, bu yaş grubunda ileriki günlerde adet düzensizliği ve klimakterik semptomlar yaşayacak kadınları saptayıp buna yönelik tedavi planı yapabiliriz.

**Materyal ve metod:** Araştırma, olgu-kontrol tipindedir. Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde 1 Haziran 2008–31 Ocak 2009 tarihleri arasındaki sekiz aylık süreçte polikliniğimize adet düzensizliği ve/veya klimakterik semptomları olan veya hiçbir şikayeti olmayıp kontrol amaçlı başvuran 40-50 yaş aralığındaki 194 kadın hastayı kapsamaktadır. Hastaların yaşları, kilo ve boylarına ek olarak adet düzenleri ve klimakterik semptomları olup olmadığı kaydedilmiş; ardından hastalardan hormon profili olarak adetin 2-5. günleri arasında FSH, LH, östradiol, tiroid stimulan hormon (TSH) ve testosteron istenmiştir. Ölçülen her hormon için optimal kesim noktası değerini tespit etmek amaçlı öncelikle karakteristik ROC eğrileri kullanılmıştır. FSH, LH, östradiol, TSH ve testosteron değerlerinin her birine perimenopozal geçiş döneminin öngörüsü için anlamlı olabilecek ayrı kesim noktası değerleri tayin edilmiştir.

**Bulgular:** Östradiol kesim noktası değeri 55,85 pg/ml olarak kabul edildiğinde adet düzensizliğinin öngörülme pozitif olabilirlik oranı 1,41, TSH kesim noktası değeri 0,98 IU/L olarak kabul edildiğinde adet düzensizliğinin pozitif olabilirlik oranı 1,08; testosteron kesim noktası değeri 23,15 ng/dl olarak kabul edildiğinde ise adet düzensizliğinin pozitif olabilirlik oranı 1,15 olarak hesaplanmıştır. Klimakterik semptomların tahmininde kesim noktası değeri FSH için 6,58 IU/L, LH için 3,66 IU/L, östradiol için 46,7 pg/ml ve testosteron için 21,8 ng/dl'dir.

**Sonuç:** Yaşam standartlarını bozan, kişiye ve ülkeye maliyet oluşturabilecek vazomotor semptomlar ve adet düzensizliği 40-50 yaş grubunda hormon tahlillerine bakılarak oluşmadan önlenabilir.

**Anahtar kelimeler:** Menopoz, perimenopoz, klimakterik

#### ABSTRACT

**Objective:** Our aim is to determine cut-off values for perimenopausal transition period with a hormone profile which is a marker of ovarian reserve in women with 40-50 years of age. In this age group, treatment can be planned for complaints of menstrual irregularities and to prevent vasomotor symptoms.

**Materials and methods:** This is a case-control study. 194 women aged 40-50 years old submitted to our clinics were investigated between June 2008 and January 2009. We determined different cut-off values of each hormone for perimenopausal transition.

**Conclusion:** In our study, the positive probability ratios for menstrual irregularities are 1.41 with cut-off values for estradiol <55.85 pg/ml, 1.08 with cut-off values for TSH <0.98 IU/L, 1.15 with cut-off values for testosterone >23.15 ng/dl. Climacteric symptoms were determined with cut-off values for FSH >6.58 IU/L, LH >3.66 IU/L, estradiol <46.7 pg/ml, testosterone >21.8 ng/dl.

**Results:** Vasomotor symptoms and menstrual irregularities that change life standards can be prevented with blood hormone levels in women 40-50 years old.

**Key words:** Menopause, perimenopause, climacteric

Date received/Dergiye geldiği tarih: 15.04.2010 - Dergiye kabul edildiği tarih: 03.01.2011

\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir  
(İletişim kurulacak yazar: hgoksever@yahoo.com)

## GİRİŞ

Perimenopozal geçiş dönemi, menopozdan önce normal ovuluar siklusların azalıp menslerin bitimiyle sonuçlanan değişiklik yıllarını kapsar. Diğer bir deyişle, bu dönem menstrüel siklusların düzensizliğiyle karakterize bir süreçtir. Daha eski bir terim olan “klimakterik” ise, bir kadının yaşamındaki üreme çağından perimenopozal geçiş dönemine, ardından menopoz ve postmenopoz geçiş yıllarına olan zaman dilimini ifade etmektedir. Perimenopozal geçiş döneminden sonra yaşanacak “menopoz” dönemi ise, over fonksiyonlarının bitimini takiben menstürasyonun bitimiyle karakterizedir (15).

Perimenopozal geçişin başlangıç yaşı ortalama 46’dır. Bu geçiş döneminin ortalama 4-5 yıl sürdüğü ifade edilmektedir (12,1). Kadınlar 40’lı yaşlarına geldikleri zaman, anovulasyon daha yaygın hale gelmektedir ve anovulasyon öncesinde menopozdan önceki 2 ile 8 yıl içinde menstrüel siklus uzunlukları artar (17).

Menopozdan önceki yıllarda, over rezervinin bir belirteci olan östradiol seviyesi, foliküler gelişimin bitmesinden önceki yaklaşık 1 yıla kadar hafif artmasına rağmen, normal aralığında seyrederek. En son yayınlar da perimenopozal geçiş döneminde östrojen seviyesinin menopozdan hemen önceki 1 yıl içinde majör bir düşüş göstermediğini ifade etmiştir (10). İnsan overlerinde yapılan bir çalışmada, hızlanmış kayıpların total folikül sayısı yaklaşık 25000 olduğunda başladığı gösterilmiştir ki, bu sayı normal bir kadında 37-38 yaşında ulaşılmış rakamdır (5). Bu kayıp, foliküler stimulan hormonunda (FSH) gizli fakat gerçek bir artış, inhibinde ise azalışla ilişkilidir. Dolayısıyla da hızlanmış kayıp FSH stimülasyonundaki artışa sekonder olarak gelişmektedir. Avustralya’da yapılmış bir çalışmada FSH’daki artışın inhibin B’deki düşüşle ilişkilendirilmiş ve cevap olarak da östradiol konsantrasyonunun hafifçe arttığı tespit edilmiştir.<sup>3</sup> Progresif foliküler deplesyondan kaynaklanan menstrüel siklusun endokrinolojik özelliklerindeki yaş ilişkili değişiklikler erken foliküler fazda yapılan transvajinal ultrason ile over volümünde ve antral folikül sayısında ölçülebilir bir düşüşle ilişkilendirilmiştir (20,11).

Kıscacı perimenopozal geçiş yılları, devam eden düzensiz menstrüel kanamalara rağmen FSH’nın postmenopozal seviyede (>20 IU/L) izlendiği, luteinizan hormonun (LH) ise hala normal aralıkta olduğu dönemdir. Zaman zaman korpus luteum oluşumu ve fonksiyonu gerçekleşebilir, dolayısıyla perimenopozal kadın hem FSH (>20IU/L), hem LH (>30 IU/L) artıncaya kadar plansız beklenmeyen bir gebelik için risk altındadır (13).

Perimenopozal geçiş döneminde östrojen seviyesinin azalması, FSH seviyesinin ise artmasına bağlı olarak kadınlarda “vazomotor semptomlar” adı altında bazı semptomlar izlenmektedir. Adet düzensizliği ve hormonal profilin değişikliği ile kliniğe yansıyan over fonksiyonlarındaki azalma; ateş basmaları, uykusuzluk, depresyon hali, vajinal kuruluk, vs. şeklinde gün yüzüne çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, 40-50 yaş arasındaki kadınlarda over rezerv belirteçlerinden olan hormon paneline bakarak perimenopozal geçiş dönemi için bir kesim noktası (cut-off) değeri tayin etmektir. Böylece, bu yaş grubunda ileriki günlerde adet düzensizliği ve klimakterik semptomlar yaşayacak kadınları saptayıp buna yönelik tedavi planı yapabiliriz. Ayrıca çalışma grubunda yaş ve vücut kütle

indeksi (VKİ) ile adet düzeninin ve klimakterik semptomların nasıl değiştiğini gözlemlemeyi amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Araştırma, olgu-kontrol tipindedir. Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde 1 Haziran 2008 – 31 Ocak 2009 tarihleri arasındaki sekiz aylık süreçte polikliniğimize adet düzensizliği ve/veya klimakterik semptomları olan veya hiçbiri olmayıp kontrol amaçlı başvuran 40-50 yaş aralığındaki 194 kadın hastayı kapsamaktadır. Olgulara bu araştırmaya katılacaklarına dair bilgi verilmiştir. Bahsedilen şikayetlerle başvuran hastaların yaşları, kilo ve boyları, adet düzenleri ve klimakterik semptomları olup olmadığı kaydedilmiş; ardından hastalardan hormon profili olarak adet 2 ve 5. günleri arasında FSH, LH, östradiol, tiroid stimulan hormon (TSH) ve testosteron istenmiştir. Serumda bakılan hormonlar solid fazlı kompetitif enzim immunoassay yoluyla ölçülmüştür. Önceden histerektomi ve/veya ooferektomi geçirmiş, bir yıl ve daha uzun süredir adet görmemiş, uterin veya over patolojisi olan veya uterin anomalisi bulunan ve tanı konmuş psikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalarda klimakterik semptomlar adı altında ateş basmaları, uykusuzluk, depresyon hali, mood değişiklikleri, kilo alma gibi durumlar sorgulanmış; bunlardan birinin bile olması klimakterik semptomlar varlığı pozitif olarak yorumlanmıştır. Adet düzeni, menstrüel siklus uzunluğu, kanama miktarı ve mens süresi açısından sorgulanan hastalar, adetleri düzenli ve düzensiz olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kilo ve boyu ölçülen hastaların VKİ [kilo(kg)/boy<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)] hesaplanmıştır. Ölçülen her hormon için optimal kesim noktası değerini tespit etmek amaçlı öncelikle karakteristik ROC eğrileri kullanılmıştır. FSH, LH, östradiol, TSH ve testosteron değerlerinin her birine perimenopozal geçiş döneminin öngörüsü için anlamlı olabilecek ayrı kesim noktası değerleri tayin edilmiştir.

Veriler SPSS 15,0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel analizde anlamlılığa hesaplanan p değerinin 0,05’in altında olmasıyla karar verilmiştir. Risk oranı olarak Odds ratio (olasılıklar oranı) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplanmış, ayrıca ölçüme dayalı değişkenler, t-testi ile; sayıya dayalı değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. ROC eğrileri, yalancı pozitiflik oranına (100-spesifite) karşı gerçek pozitiflik oranının (sensitivite) işaretlenmesiyle çizilmiştir. ROC eğrisinin altında kalan alan, SPSS 15,0 paket programı ile hesaplanmıştır.

## SONUÇLAR

Araştırmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde 1 Haziran 2008 – 31 Ocak 2009 tarihleri arasındaki sekiz aylık süreçte polikliniğimize adet düzensizliği ve/veya klimakterik semptomları olan veya hiçbiri olmayıp kontrol amaçlı başvuran 40-50 yaş aralığındaki 194 kadın hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubumuzun ortalama yaşı 44,97±3,01, ortanca yaş ise 45’tir. Hastaların yaşı 40-45 ve 46-50 yaş aralığı olarak gruplandırıldığında çoğunluğun 40-45 yaş aralığında (%55,7) olduğu tespit edilmiştir. VKİ’ne bakıldığında ortalamanın 27,17, ortancanın ise 26,65 olduğu izlenmiştir. VKİ; normal (<25), fazla kilolu (25-29,9) ve obez (≥30) olarak üç grupta incelendiğinde çoğunluğun fazla kilolu grupta (%44,8) olduğu tespit edilmiştir (Tablo1). Ortanca değerler hesaplandığında; ortanca FSH değeri 11,40 IU/L, ortanca LH

## Hormonal profile of perimenopause

değeri 6,02 IU/L, ortanca östradiol değeri 80,25 pg/ml, ortanca TSH değeri 1,49 IU/L ve ortanca testosteron değeri ise 25,10 ng/dl olarak bulunmuştur (Tablo 2).

**Tablo 1. Demografik Özellikler**

	Sayı (%)	Yüzde (%)
<b>Yaş grubu</b>		
40-45	108	%55,7
46-50	86	%44,3
<b>Vücut kütle indeksi</b>		
<25	59	%30,4
25-29,9	87	%44,8
>=30	48	%24,7
<b>Adet düzeni</b>		
Düzensiz	118	%60,8
Düzenli	76	%39,2
<b>Klimakterik semptomlar</b>		
Yok	120	%61,9
Var	74	%38,1

**Tablo 2. Ortanca Değerler**

Değişken	Ortanca Değer
Yaş	45
Vücut kütle indeksi	26,65
FSH	11,40
LH	6,02
Estradiol	80,25
TSH	1,49
Testosteron	25,10

Hastaların genel tanımlayıcı özelliklerine bakıldığında adet düzensizliği olan kadınların istatistiksel olarak anlamlı olarak çoğunlukla 46-50 yaş aralığında olduğu (p=0,033), aynı şekilde klimakterik semptomların da 46-50 yaş aralığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık izlendiği (p=0,022) tespit edilmiştir (Tablo 3). Adet düzensizliği ve klimakterik semptomları olan kadınların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, sıklıkla fazla kilolu grupta olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 3. Adet düzeni ve klimakterik semptomların yaş gruplarıyla ilişkisi**

Değişken	Yaş grubu		p değeri
	40-45 Sayı (%)	46-50 Sayı (%)	
<b>Adet düzeni</b>			
Düzensiz	58 (%49,2)	60 (%50,8)	0,033
Düzenli	50 (%65,8)	26 (%34,2)	
<b>Klimakterik semptomlar</b>			
Yok	75 (%62,5)	45 (%37,5)	0,022
Var	33 (%44,6)	41 (%55,4)	

Östradiol değeri 55,85 pg/ml ise, adet düzensizliğinin öngörülme pozitif olabilirlik oranı 1,41 olarak hesaplanmıştır.

Aynı şekilde TSH kesim noktası değeri 0,98 IU/L olarak kabul edildiğinde adet düzensizliğinin pozitif olabilirlik oranı 1,08; testosteronun kesim noktası değeri 23,15 ng/dl olarak kabul edildiğinde ise adet düzensizliğinin pozitif olabilirlik oranı 1,15 olarak hesaplanmıştır.

FSH ve LH değerleri adet düzensizliğini öngörmeye sensitivite, spesifite ve pozitif olabilirlik oranı değerleri düşük olduğu için bize yardımcı olmayacaktır. Ancak klimakterik semptomların tahmininde kesim noktası değeri FSH için 6,58 IU/L, LH için 3,66 IU/L, östradiol için 46,7 pg/ml ve testosteron için 21,8 ng/dl'dir. Klimakterik semptomların öngörüsünde de, TSH değeri için kesim noktası değeri tayin edilememiştir (Tablo 4).

**Tablo 4. Hormon değerleri ile hormon profili arasındaki ilişki**

	Adet düzeni			Klimakterik semptomlar			
	Estradiol	TSH	Testosteron	FSH	LH	Estradiol	Testosteron
<b>Kesim noktası</b>	55,85	0,98	23,15	6,58	3,66	46,70	21,80
<b>Eğri altında kalan alan</b>	0,58	0,50	0,56	0,56	0,58	0,57	0,53
<b>Sensitivite (%)</b>	%76	%82	%60	%73	%70	%73	%62
<b>Spesifite (%)</b>	%46	%25	%48	%39	%36	%37	%43
<b>Pozitif olabilirlik oranı</b>	1,41	1,08	1,15	1,20	1,09	1,15	1,08

## TARTIŞMA

Araştırmaya dahil ettiğimiz populasyon 8 aylık süreçte polikliniğimize kontrol amaçlı veya adet düzensizliği, klimakterik semptomlar gibi şikayetlerle başvuran 40-50 yaş arasındaki 194 kadın hastayı kapsamaktadır. Yaptığımız istatistiklerle adet düzensizliğinin ve klimakterik semptomların başlangıcının hormon profiline bakılarak tahmin edilebileceğini tespit ettik. Hunter ve arkadaşları da, 45-65 yaş aralığını kapsayan kadınlarda sıcak basmaları, cinsel güçlükler gibi semptomların menopozal statüye bakılarak tahmin edileceğini ileri sürmüştür (9). Çalışmamızda kabul ettiğimiz kesim noktası değerlerine göre perimenopozal geçiş döneminde östradiol seviyesi ne kadar yüksek olursa, klimakterik semptomların insidansının o kadar az olacağı görülmüştür. Bu bulgu, Fentiman ve arkadaşları tarafından da tespit edilmiş, hatta klimakterik semptomların testosteron ile de ilişkisi araştırılmıştır(6). Testosteron seviyesi arttıkça daha fazla vazomotor semptom yaşandığı gösterilmiştir. Yine başka bir yayında daha yüksek östradiol, daha yüksek seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), daha yüksek serbest östradiol indeksinin artmış vazomotor semptom prevalansıyla doğru orantılı olduğu ifade edilmiştir (14). Hormon profiliyle bu derecede ilişkili bir durumun tedavisi de doğal olarak hormon terapisi olacaktır. Decher ve arkadaşları da vazomotor semptomların ve diğer tüm

## Hormon profili ve perimenopoz

menopozal semptomların en etkili tedavisinin hormon terapisi olduğunu göstermiştir (4).

Menstrüel siklusun bitiminden önceki 5-10 yıl içinde başlayan vazomotor semptomlar, sirküle olan gonadal hormonlardaki başlangıç düşüşünü yansıtmaktadır. Menopoz ve perimenopozal geçiş dönemi ile ilgili bu vazomotor semptomlar kişiye ve ülkenin sağlık giderlerine direkt ve indirekt anlamlı yük bindirmektedir (18,2). Çünkü uyku sorunları, depresyon gibi maddi ve manevi pek çok harcamaya yol açan psikolojik sorunların altında hormonal değişiklikler yatmaktadır (7,19,8).

Çalışmamızda VKİ ile adet düzeni ve klimakterik semptomlar arasındaki ilişki de sorgulanmıştır. Adet düzensizliği ve klimakterik semptom varlığının sıklıkla VKİ 25-29,9 aralığında olan yani fazla kilolu kişilerde olduğu saptanmıştır. Ancak 30'un üzerinde olan obez kadınlarda adet düzensizliği ve klimakterik semptom oluşumu sıklığı artmamıştır. Zaten önceki çalışmalarda da adipöz dokunun artmasıyla vazomotor semptomların sıklığının azaldığı gösterilmiştir (16).

Hormon değerlerinde adet düzensizliği ve klimakterik semptom oluşumu için farklı kesim noktaları değerlendirilebilir. Amaç; menopoz için henüz erken sayılabilecek yaşlarda hormon değerine bakarak adet düzensizliği oluşacağını öngörüp buna yönelik tedavi uygulamaktır ya da hastanın günlük yaşantısını olumsuz etkileyecek klimakterik semptomlar oluşmadan hormon değerlerine bakarak onları önlemektir. Dolayısıyla kesim noktaları alınırken en yüksek sensitivite, spesifite ve pozitif olabilirlik oranı değerleri esas alınmalıdır (Tablo 5, Tablo 6).

**Tablo 5. Estradiol değeri ile adet düzeni arasındaki ilişki**

Kesim noktası	Sensitivite	Spesifite	Olabilirlik oranı
33,10	%85,5	%29,7	1,22
39,75	%80,3	%35,6	1,25
55,85	%76,3	%45,8	1,41

**Tablo 6. Estradiol değeri ile klimakterik semptomlar arasındaki ilişki**

Kesim noktası	Sensitivite	Spesifite	Olabilirlik oranı
26,00	%87,8	%20,8	1,11
31,80	%83,8	%25,8	1,13
46,70	%73	%36,7	1,15
72,25	%59,5	%49,2	1,17

Araştırma kısıtlı bir poliklinik grubunda yapılmasına rağmen sonuç olarak; yaşam standartlarını bozan, kişiye ve ülkeye maliyet oluşturabilecek vazomotor semptomlar ve adet düzensizliği 40-50 yaş grubunda hormon tahlillerine bakılarak oluşmadan önlenmelidir. Ülkemizde menopoz için henüz erken sayılabilecek 40-50 yaş grubunun bu tür sorunlarının hormon profiliyle öngörülmesi hedef alınmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Algün E. Menopoz. Türkiye Klinikleri J Endocrin 1, 2003.
2. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression

among women transitioning through menopause. Climacteric 2001, 4:243-249.

3. Burger HG, Dudley E, Manners P, Groome N, Robertson DM. Early follicular phase serum FSH as a function of age: the roles of inhibin B, inhibin A and estradiol, Climacteric 3, 2000.
4. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. Arch Womens Ment Health, 2007, 10:247-257.
5. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause, Hum Reprod 7, 1992.
6. Fentiman IS, Allen D, Wheeler M, Rymer J. The influence of premenopausal hormones on severity of climacteric symptoms and use of HRT. Climacteric 2006, 9:135-145.
7. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry 2006, 63:375-382.
8. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. Arch Gen Psychiatry 2004, 61:62-70.
9. Hunter M, Battersby R, Whitehead M. Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. Maturitas 2008, 61:95-106.
10. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, Gold EB, Crawford S, Weiss G, McConnell DS, Sowers MF. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. J Clin Endocrinol Metab 87, 2002.
11. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. Fertil Steril 79, 2003.
12. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas 14, 1992.
13. Metcalf MG, Livesay JH. Gonadotropin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. J Endocrinol 105, 1985.
14. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, Brockwell SE, Matthews KA. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90:6106-6112.
15. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition, Philadelphia, USA, Lippincott Williams and Wilkins, p.621-674, 2005.
16. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, Sternfeld B, Gold EB, Johnston JM, Matthews KA. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. Am J Epidemiol 2008, 167:78-85.

17. Treloan AE, Boynton RE, Borghild GB, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life, *Int J Fertil* 12, 1967.
18. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: A comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 3, 2005.
19. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: A systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007, 10:448-465.
20. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, McNeilly AS, Anderson RA. Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. *Hum Reprod* 18, 2003.