

Profilaktik Ooforektomi: Over Kanseri Insidansını Azaltmada Bir Yöntem Olabilir mi?

PROPHYLACTIC OOPHORECTOMY: COULD IT BE A METHOD TO DECREASE THE INCIDENCE OF CANCER OF OVARIUM?

Dr.Bülent URAN*, Dr.Atila ERLER**

•Gördes Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, GÖRDES
**SSK Tepecik Doğumevi, İZMİR

ÖZET

Primer över kanserlerinde ailesel eğilim olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Över kanseri olan kadınların 1. derece akrabalarının över kanser riski 3.6 kat fazladır. Her jenerasyonda över kanseri olan ailelerin kadınlarına profilaktik ooforektomi yapılması uygun görülmektedir. Histerektomi sırasında överleri çıkarmanın över kanseri insidansını belirgin azaltıcı etkisi yoktur. Devamlı kontrol altında olmıyan kadınlar için yapay menopozun riskleri bırakılan överin oluşturduğu risklerden daha fazla gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, Ooforektomi, Histerektomi

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:55-59

26-28 Eylül 1991 Tarihinde Antalya'da yapılan "Jinekolojik Onkolojide Diagnostik ve Terapötik Yaklaşımlar" Kongresinde, Dr. Josh C. Tunca, primer över kanserinin önlenmesi amacıyla özellikle akrabalarında bu hastalık mevcut olan kadınlardan isteyenlere ABD'de profilaktik ooforektomi yapıldığını söylemiştir. Türk Kadın-Doğum pratiğinde bu tip uygulamanın olduğuna ya da tartışıldığına dair bilgiye rastlayamadık. Kongrede de tartışılan konuların yoğunluğu arasında bu uygulamanın sınırlarının değerlendirilmesine pek zaman ayrılmadı. Kongrede dinleyenlerde oluşan izlenim, akrabalarından birinde över kanseri olan bir kadın için ooforektomi tavsiye edilebileceği yönündeydi.

Gerçekte durum bu kadar basite indirgenebilir mi?

Geliş Tarihi: 23.11.1991

Kabul Tarihi: 14.05.1992

Yazışma Adresi: Dr. Bülent URAN

Gördes Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum, GÖRDES

SUMMARY

Reports has been increasing that indicate the familial transmission of ovarian cancer. The risks of ovarian cancer in first degree relatives of a woman who has ovarian cancer is 3.6 times higher than that of the normal population. If autosomal dominant transmission is established, prophylactic oophorectomy at an appropriate age may be beneficial to decrease deaths from ovarian cancer in such families. Extirpation of ovariums in hysterectomy operations has no positive effect on the incidence of ovarian cancer.

The risks of artificial menopause are seem to be higher than the risk of cancer of ovarium that is abandoned intraabdominally.

Key Words: Ovarian cancer, Ovariectomy, Hysterectomy

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:55-59

Ya da uygulamanın yaygınlaştırılması yararlı sonuçlar doğurabilir mi?

Ülkemizin koşullarını da göz önüne alarak konuyu çeşitli boyutlarıyla tartışmak istiyoruz.

Ooforektomi gerekliliği konusunda iki yönden yaklaşmak mümkün.

Birincisi, yakınlarından birinde över kanseri olan bir kadın için gerekliliği.

İkincisi, herhangi bir nedenle alt batın operasyonu geçirecek kadında ooforektomi gerekliliği.

Över Kanseri ve Akrabalık

Kadınların yaşamlarının herhangi bir döneminde över kanserine yakalanma riskinin %1-2 arasında olduğu hesaplanmaktadır (1,2). Risk özellikle 40 yaşından sonra artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 40 yaşın üstündeki her 1000 kadından 12 sinde över kanseri gelişmektedir. (Türkeyede durum ?). Bu 12 olgudan ancak 2 ya da 3 ünde tam bir iyileşme sağlanabilmektedir (3).

Literatürde, aynı ailenin birbirini izleyen jenerasyonlarında aynı tip över kanserinin görüldüğünü bildiren birçok yayın mevcuttur (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15). Etkilenen ailelerin üyelerinde meme, kolon ve diğer bölgelerin kanserlerine de daha sık rastlanmaktadır (13,16,17,18,19).

ABD Ulusal Kanser Kurumu 4 ailede 2 yada 3 jenerasyon 35 yaş üstündeki kadınların tümünde papiller seröz karsinom görüldüğünü bildirmiştir. Francheschi ve ark. 8 ailede toplam 22 kanser olgusu, Piver ise 2 aile rapor etmişlerdir (10,11,12). Piver'in kurduğu familyal över kanseri kayıt merkezine 1981'e kadar 435 aile kaydedilmiştir (12). Son olarak, İsrail'deki 310 över kanserinin 24 tanesi 8 ailede ortaya çıkarılmıştır (15).

Bu tip över kanserlerinin başlıca özellikleri, daha erken yaşlarda ortaya çıkması (ortalama yaş 47.7), %90 dan fazlasının seröz adenokarsinom tipinde olması, daha az diferansiye olması ve %80 inin bilateral olmasıdır (1).

Herediter ovarian kanser sendromunun 3 değişik tipinden bahsedilmektedir (13).

1. Familyal ovarian kanser sendromu. Kadınlar sadece över karsinomu olma riski taşımaktadır. Yani bir kadının annesi ya da kız kardeşinde över kanseri varsa belli bir risk söz konusudur.

Bu risk ne boyuttadır?

Geniş bir kontrollü çalışmada 439 över kanserli olgunun 13'ünün annesi ve 3'ünün kız kardeşinde daha önceden över ca saptanmış. 2465 kontrol olgusunda ise 15 anne ve 11 kız kardeşte över ca bulunmuş. Bu sonuçlara göre aile öyküsünde över kanseri varsa, 1. derece akrabalarda 3.6 kat, 2. derece akrabalarda ise 2.9 kat daha fazla hastalığa yakalanma şansı vardır (14). Koch ve ark. çalışmasında bu risk 2.6 olarak hesaplanmaktadır (20).

2. Hereditör meme-over kanseri sendromu. Bu ailelerin kadınlarında eğer anne ya da kardeşte över ve/veya meme kanseri varsa över karsinomu olma şansı %50 daha fazla olarak bildirilmektedir (6,13,16,19). Meme kanseri geçiren kadının kendisinde över kanserine yakalanma şansı 2.2 kat daha fazladır.

3. Ailesel multipl kanser sendromu. Bu ailelerin hem kadınları hem de erkekleri tehdit altındadır. En sık görülen kolon kanseridir. Sonra sırayla gastrik ve tiroid ca gelmekte, kadınlarda ise över, endometrium ve meme ca ortaya çıkmaktadır (21).

Her 3 sendromun da bazı ortak noktaları var.

Kanserler erken dönemde ortaya çıkmakta, vertikal geçmekte ve otozomal dominant geçişin özelliklerini taşımaktadır.

Gerçekten bu geçişler otozomal dominant ise o zaman etkilenen bireylerin tüm çocuklarında %50 lik bir risk beklemek gerekir.

Bu tip ailelerin bayan bireylerine profilaktik ooforektomi önermek yararlı gibi görülüyor.

Bu özellikteki ailelerle sık karşılaşılıyor, türk literatüründe de pek bildirilmiş değil. Karşılaşıldığı zaman, profilaktik ooforektomi konusunda hasta ile görüşürlüğüne varılırsa dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta var.

Profilaktik ooforektomiden yıllar sonra hastalar intraabdominal karsinomatozis ile karşılaşmaya gelebilmektedir (22,23). Bunun nedeni araştırılıp, eski operasyon materyelleri yeniden çok dikkatle incelendiğinde çıkarılan överlerin birinde gözden kaçmış çok küçük bir malign odak bulunmuştur (23). Bu küçük odağın bu kadar erken dönemde periton metastazı yapmış olması düşünülecek bir olasılıktır (24). Diğer bir açıklamada şu şekilde yapılabilir. Bazı över karsinomlarının multisentrik kökenli olduğu bilinmektedir. Aynı genetik malign potensin çölokik epitelin mevcut olduğu her bölgeden harekete geçmesi bu nedenle beklenebilir.

Kısaca profilaktik ooforektomi yapılacaksa operasyon sırasında peritoneal sitolojinde dikkatle incelenmesi ileride acı bir sürprizle karşılaşmayı önleyebilir.

Doğallıkla bu kadar yetersiz bilgi ile över kanserlerinde kesin bir genetik eğilim olduğunu söylemek zor. Çünkü henüz genetik analizlerin klasik tekniklerini kullanarak yapılmış çalışma yok. Aksine kanıtlar da az değil.

Örneğin;

Danimarkada 1038 ikizin 31'inde över kanseri saptanırken eşlerden hiçbirinde över kanserine rastlanmamış. Belli bir kan grubunun ağırlığı mevcut değil. Akraba evliliklerinde artmış bir insidans belirlenemmiştir (13).

Över kanserinin etyolojisinde genetik geçiş ile ilgili bilgileri bu şekilde özetledikten sonra ooforektomi gerekliliği tartışmasının pratikte daha çok karşıkarşıya olduğumuz diğer boyutunu inceleyelim.

Masum Överler ne Kadar Masum?

Över kanserinin erken tanısı son derece güçtür. Stage 1 ve 2 olarak evrelendirilmiş olgularda bile 5 yıllık sürviv %40-50 arasındadır (2). Bunun en önemli nedeni gizli yayılımın olmasıdır. Örneğin evre 1 de %10 oranında subdiafragmatik metastaza rastlanabilmektedir (25).

O halde elimize bir fırsat geçtiğinde, özellikle jinekoloji pratiğinde sıkça uyguladığımız histerektomi operasyonları sırasında, överleri de rutin olarak çıkarmak gerekir mi?

Önce bazı rakamlara bakmakta yarar var.

Yapılan bir araştırma da 352 över kanserinin %6'sı daha önce herhangi bir nedenle pelvik cerrahi geçirmiş. Yine överlerin korunduğu hallerde olguların %3.6'sı överin herhangi benign bir neden için tekrar operasyona alınmış (2).

Mc Govan 243 över kanserinin %14'ünün daha önce histerektomi geçirdiğini, histerektomi sırasında

yaş ortalamasının 41, interval döneminde 18 yıl olduğunu belirlemiş (26). Sığitler, 40 yaşının üzerinde histerektomi olanlarda rutin olarak överler de alındığı takdirde ABD de yılda yaklaşık 1000 över kanseri olusunun önleneceğini ileri sürmektedir (27).

Bu olumsuz rakamlara ek olarak histerektomi sırasında överlerin, korunsa dahi, fonksiyonlarını normal hastalara göre daha kısa sürede kaybettiği ileri sürülmektedir (28).

Bu bulgular överlerin alınmasının daha uygun olacağına işaret ediyor. Ama aksi yönde düşündürten çalışmalar da mevcut.

Örneğin Randall 15 yıllık sürede 345 unilatéral ooforektomi geçirmiş kadının 4 ünde över kanseri saptanmış ama bu insidans normal popülasyondan farklı değil (29). Aynı araştırmacı 627 histerektomili överi korunmuş olguların sadece 1 inde över kanseri gözlemiştir. VVynder ve ark. över kanserli hastalarda normal popülasyona göre daha düşük sıklıkta histerektomi veya unilatéral ooforektomi saptamıştır (30).

Ulukuş ve ark. histerektomili ve överleri bırakılmış 1920 hastada %0.5 oranında ovarial malignité saptadıklarını bildirmişlerdir (30).

Bu çalışmalara dayanarak normal görünümü överlerin korunmasının över kanseri açısından risk faktörü olmadığı söylenebilir.

Tüm rakamları kabaca bir potada erittiğimizde tahminen tüm pelvik cerrahilerde, şayet fertilité problem değilse, rutin ooforektomi yapmakla över kanser olgularında %5 lik bir azalma olabilir. Bu azalma 40 yaş üzeri popülasyonun riskinde binde yarımlik bir azalmaya karşılık olacaktır. Pek olumlu bir katkı değil...

İnsidanslara olumlu etkisi olmasa da överlerin belli durumlarda alınmasının o kişi için över kanseri riskini ortadan kaldırdığı-hemen hemen-bir gerçek. Yalnız olayın öteki yüzünü unutmamalıyız. Bir tehditten kaçarken başka tehditlerle yüzyüze gelmiyor muyuz?...

Överlerin başlıca iki fonksiyonu var. 1. Ovum üretmek. Bu fonksiyon sadece fertilitésini korumak isteyen kadınlar için önemli. 2. Sex steroidlerinin sentezi. Överleri çıkarmakla kadını bu hormonlardan aniden yoksun bırakacağız.

O halde yanıtlanması gereken bazı sorular olmalı.

Hayatı tehdit eden bir riski ortadan kaldırırken oluşturduğumuz yapay menopozun kadın üzerinde hayatını tehdit eden risklerinin değeri ne kadardır?. Bu riskler önlenebilir mi?..

Menopazda ortaya çıkan osteoporoz ve psikovejetatif sorunlar yaşamı direk olarak tehdit etmeyen komplikasyonlar olarak kabul edildiği takdirde esas büyük problem olan koroner kalp hastalığı riski üzerinde durmak gerekiyor.

Ooforektomi ve Koroner Kalp Hastalığı

Doğal menopozu giren kadınlarda hızla koroner kalp hastalığı riskinin arttığı uzun yıllardan beri bilinen bir gerçek. Cerrahi menopozda da aynı risk mevcut. Acaba her iki durum arasında bazı farklılıklar var mı?..

Cerrahi kastrasyon sonrası gerek lipid gerekse kolesterol değişikliklerinin çok daha hızlı olduğu gösterilmiştir (31,32).

Framingham çalışması içinde yer alan bazı dikkate değer rakamlar var. 44 yaşından önce cerrahi kastrasyon olan hastaların koroner kalp riskinde belirgin bir artış saptanmıştır. Bu olgularda estrojen replasman tedavisinin etkisi son derece olumsuz. Estrojen verilenlerde verilmeyenlere göre kalp hastalığı riskinde iki kat artış gözlemleniyor (33). Özellikle sigara içenlerde ve hipertansiyonu olanlarda bu risk çok daha fazla. Bu çalışmada ilginç bir bulgu daha mevcut. Överleri bırakılarak histerektomi olanlarda da koroner riskte belli bir artış var.

Bu durumu iki şekilde açıklamak mümkün.

Menstruasyonun hematokriti düşük tutarak koroner kalp hastalığına karşı koruyucu katkısı olabilir. Diğer bir olasılık da histerektomi sırasında bırakılan överlerin hormon fonksiyonunun yeterli olmadığını. Gerçektende korunan överlerde normal öpere edilmemiş överlere göre estrojen üretiminde düşüş olduğu bildirilmiştir (34).

Framingham çalışmasının sonuçları ooforektomi ve estrojen kullanımı açısından literatürdeki en kötümser araştırmalardan biri. Buna karşı yönde bulgular elde edilmiş epidemiyolojik çalışmaların sayısı çok daha fazladır (35,36,37,38).

Graham Colditz ve arkadaşları doğal menopozda koroner kalp hastalığı riskinin aynı yaşlardaki premenopozal kadınlara göre 1.7 kat daha fazla olduğunu ileri sürüyorlar. Estrojen kullanmak bu riskte bir değişiklik yapmıyor. Ama ooforektomize bir kadın estrojen kullanmazsa risk 2.2 kat artıyor (37). Burch ve ark. da 737 histerektomize kadın üzerinde yaptıkları araştırmada estrojen kullanılmasının relatif riski 0.4 kat düşürdüğünü belirtiyorlar (35).

Son yıllarda estrojen kullanılmasının olumlu etkileri konusunda düşünceler olgunlaşmaktadır. Postmenopozal estrojen kullanmayanlar tüm nedenler göz önüne alındığında kullananlara göre 3 kat fazla mortalité riski ile karşı karşıyadır (39). Keza estrojen kullanımının risk faktörlerini azaltarak daha düşük oranda myokard infarktüsüne ve ölüme yolaçtığı ileri sürülmektedir (40,41).

Bu bilgilerin ışığı altında, yapay menopozun doğal menopozu göre daha riskli bir olay olduğu ortaya çıkmaktadır. Estrojen kullanmak bu riski değiştiriyor ya da değiştirmiyor. Tam görüş birliği ya da yeterli data henüz mevcut değil.

Ooforektomi sonrası sürekli estrojen kullanılması ile tüm problemlerin kalktığı ileri sürülse de başka önemli bir sorun da ülkemizde hastalara bir ilacın devamlı kullanılmasının gerekliliğini kabul ettirebilmektir. Ayrıca postmenopozal överin fonksiyonunu tamamen kaybetmediğini ve özellikle androjen sentezinin bazı olumlu etkilerinin olduğunu da göz ardı etmemek gerekir (42,43).

Önemli sayılabilecek bir problem daha var. Estrojenin endometrium ve meme kanseri gelişmesi yönünden olumsuz etkileri olduğuna dair inanış tamamen giderilmiş değil (44,45,46,47,48,49). Özellikle ooforektomi hastanın kansere genetik eğilimi nedeniyle uygulanacaksa bu kanserlerin estrojen tedavisi sırasında bu tip hastalarda daha kolay gelişebileceği olasılığını düşünmek gerekir. O zaman bu hastalarda operasyona profilaktik histerektomiye de ilave etmek gerekecek.

Görüldüğü gibi basit görünen çözümlerin peşisıra içinden çıkılmaz gibi görülen problemlerle karşılaşabiliyoruz.

Bütün sıkıntı over kanserlerini erken dönemde yakalatacak noninvazif tarama yöntemlerinin olmamasından doğuyor.

Bu konuda en ümit vaadeden ultrasonografik incelemelerdir. Jinekolojik muayene ile saptanamayan ovarial kitleleri ultrasonla saptamak mümkün. 805 postmenopozal kadında yapılan taramada bu şekilde 39 olgu yakalanmış ve 35 inin operasyonu sonucu 3 tane karinom olgusu saptanmış (50). Bu tip çalışmaların yanlış negatiflik oranı hakkında henüz bir bilgi mevcut değil, ayrıca bu yöntemin güçlü olmadığını belirten araştırmacılar da var (51).

Biyokimyasal tarama yöntemi olarak kullanılabilen CA-125 ise daha çok mevcut kitlelerde malign olma olasılığını belirlemede yararlı olmaktadır (52,53).

SONUÇ

Over kanserinden korunmak amacıyla ooforektomi bir yöntem olarak seçmek çok sınırlı endikasyonlar dışında bugün için pek uygun bir yöntem gibi görülmemektedir. Kararda güçlük çekilecek olgu gurubu akrabalarından sadece birinde over kanseri bulunan ve kendisinin durumu hakkında bizden bilgi isteyen hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalara riskin 1. derece akrabalar için 3.6 kat fazla olduğu söylenmelidir. Hastanın kararına yardımcı olacak etkenler gerek over kanseri insidansını arttıran gerekse postmenopozal riskleri arttıran hallerin irdelenmesi olacaktır. Eğer hasta nulliparsa, 50 yaşın üstünde ise, pelvik cerrahiden yarar görebileceği başka rahatsızlıkları varsa ağırlık ooforektomiden tarafa kaymalıdır.

Hasta da over kanseri olma insidansını azaltan uzun süre oral kontraseptif kullanımı, çok doğum yapma gibi durumlarda ya da hipertansiyon, psikotik rahatsızlık, diabet, ailesel koroner kalp hastalığına eğilim, sigara kullanımı gibi estrojen kullanımını kısıtlayacak ya da menopoza komplikasyonlarını arttıracak hallerde ooforektomiden kaçınmak daha uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Heintz APM, Hacker NF, Lagasse LD. Epidemiology and etiology of ovarian cancer: A review. *Obstet Gynecol* 1985; 66:127.

2. Disaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology. Third Edition Mosby St Louis, 1989:327.*
3. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: An analysis of surveillance, epidemiology and endresult program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:639.
4. Lewis ACW, Davison BCC. Familial ovarian cancer. *Lancet*, 1969:235.
5. Li FP, Rapoport AH, Fraumeni JF. Familial ovarian carcinoma. *JAMA* 1970; 214:1559.
6. Lynch HT, Guirgis HA, Albert S. Familial association of carcinoma of the breast and ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:717.
7. Mc Crann DJ, Marchant DJ, Bardawil WA. Ovarian carcinoma in three teen age sibilings. *Obstet Gynecol* 1974; 43:132.
8. Fraumeni JF, Grundy GW, Creagen ET. Six families prone to ovarian cancer. *Cancer* 1975; 36:364.
9. Philipp EE. Familial carcinoma of the ovary: Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86:152.
10. Francheschi S, La Vecchia C, Mangioni C. Familial ovarian cancer, eight more families. *Gynecol Oncol* 1982; 13:31.
11. Piver MS, Barlow JJ, Sawyer DM. Familial ovarian cancer: Increasing in frequency? *Obstet Gynecol* 1982; 60:397.
12. Piver MS, Mettlin CJ, Tsukada Y, Nasca P, Greenwald P, McPhee ME. Familial ovarian cancer registry. *Obstet Gynecol* 1984; 64:195.
13. Simpson JL. Genetic of pelvic cancer, in "Sciarra's Gynecology and Obstetrics." Philadelphia. Harper&Row 1987; 4:65.
14. Schildkraut JM, Tompson WD. Familial ovarian cancer: A population based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128:456.
15. Menczer J, Ben-Baruch G. Familial ovarian cancer in Israeli Jewish women. *Obstet Gynecol* 1992;77:276.
16. Lynch HT, Harris RE, Guirgis HA. Familial association of breast/ovarian carcinoma. *Cancer* 1978; 41:1543.
17. Lynch HT, Lynch PM. Tumor variation in the cancer family syndrome: Ovarian cancer. *Am J Surg* 1979;138:439.
18. Hartge P, Schiffman MH, Hoover R, Mc Gowan L, Leshner L, Norris HJ. A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:10.
19. Lynch HT, Fitzsimmons ML, Conway TA, Bewtra C, Lynch J. Hereditary carcinoma of the ovary and associated cancers: A study of the two families. *Gynecol Oncol* 1990;36:48.
20. Koch M, Gaedke H, Jenkins H. Family history of ovarian cancer patients: A case control study. *Int J Epidemiol* 1989; 18:782.
21. Kaminski PF, Norris HJ. Coexisting of ovarian neoplasms and endocervical adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1984; 64:553.
22. Tobacman JK, Tucker MA, Kase R. Intraabdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer-prone families. *Lancet*, 1982:795.

23. Chen KTK, Schooley JL, Ram MS. Peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in familial ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 1985; 66 (Suppl):93.
24. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: Histologic features and prognosis. *Cancer* 1988; 62:2212.
25. Atasü T. Over kanserlerinde klinik ve cerrahi evreleme yöntemleri. T. Atasü, R. Uzel, B. Berkarda (eds). "Over Kanserleri ve Tedavisi", İstanbul, 1986:13.
26. Mc Gowan L. Ovarian cancer after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1987;69:386.
27. Sightler SE, Botke GM, Estape RE, Averette HE. Ovarian cancer in women prior hysterectomy: A 14-year experience at The University of Miami. *Obstet Gynecol* 1991 ;78:681.
28. Siddle N, Savrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: Identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987; 47:94.
29. Lin RS, Kessler II. An epidemiologic perspective on ovarian cancer. In "Sdarra's Gynecology and Obstetrics". Philadelphia. Harper&Row 1987;4:27.
30. Ulukuş M, Gulden H, Sancı M, Demir N. Histerektomi operasyonunda bırakılan over veya overlerde malignite sorunu. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1983,15:103.
31. Caldwell BW. Endocrine problems of the acute surgical menopause. "Clinical Problems, Injuries and Complications of Gynecological Surgery". Eds: Nichols DH, Anderson GW. Baltimore, Williams&Wilkins, 1988:297.
32. Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Fourth ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1989:143.
33. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313:1038.
34. Berkol Y, demir can A, Özdemir i, Gülbaba G. Premenopozal ooforektominin hormonal etkileri. *Kadın Doğum Dergisi* 1988;4:99.
35. Burch JC, Byrd BF, Vaughn WK. The effects of long term estrogen on hysterectomized women. *Am J Obstet Gynecol* 1974:118:778.
36. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985:313:1044.
37. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *H Engl J Med* 1987; 316:1105.
38. Nachtigal LE. Cardiovascular disease and hypertension in older women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1987; 14 (1):103.
39. Criqui MH, Suarez I, Barret-Conner E, Mc Phillips J, Wingard DL, Garland C. Postmenopausal estrogen use and mortality: Result from a prospective study in a defined, homogeneous community. *Am J Epidemiol* 1988; 128:606.
40. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:312.
41. Barret-Connor E, Wingard DL, Criqui MH. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. Rancho Bernardo, Calif, revisited. *JAMA* 1989; 261:2095.
42. Sherwing BB, Gelford MM. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:153.
43. Hughes CL, Wall LL, Creasman WT. Reproductive hormone levels in gynecologic oncology patients undergoing surgical castration after spontaneous menopause. *Gynecol Oncol* 1991; 40:42.
44. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Rosenshein NB. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Eng J Med* 1985; 313:969.
45. Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Ory HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257:209.
46. Henderson BE. The cancer question: An overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1859.
47. Dupont WD, Page DL, Rogers LW, Pari FF. influence of exogenous estrogens proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989; 63:948.
48. Düren E, Aydınli K. Meme kanseri ve Endokrin faktörler. T. Atasü, S.Şahmay (eds). "reproduktif Endokrinoloji." İstanbul, 1990:217.
49. Aksel S.' Menapozda östrojen ve Progestin Tedavisi. T. Atasü, S.Şahmay. "Reproduktif Endokrinoloji" İstanbul, 1990:443.
50. Andorf E, Svalenius E, Astedt B. Ultrasonography for early detection of ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:1286.
51. Andolf E, Jogensen C, Astedt B. Ultrasound examination for detection of ovarian carcinoma in risk groups. *Obstet Gynecol* 1990; 75:106.
52. Einhorn N, Bast RC, Knapp RC, Tjenberg B, Zurawski VR. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67:414.
53. Pabuçcu R, Ükjenalp i, Baser i, Orhon E, Dilek S, Koçer A, et al. Over kanserlerinde karsinoertrbriyonik antijen (CEA) ve yüzey antijeni (CA-125) araştırması. *Kadın Doğum Dergisi* 1990; 6:171.