



Konu Yazarı

Prof. Dr. Nilgün Öztürk TURHAN

Yazışma adresi

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları
Doğum Anabilim Dalı
ANKARA

**HİSTEREKTOMİ SIRASINDAKİ
OOFEREKTOMİ KARARINA
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ABD’de yılda 600000 civarında histerektomi uygulanmakta ve hastaların yaklaşık yarısına ooferektomi yapılmaktadır⁽¹⁾. Centers for Disease Control (CDC) kayıtlarına göre 1988-1990 yılları arasında yapılan histerektomilerde hastaların % 50’sine ooferektomi uygulanmış, bu oran 44 yaş altındakilerde % 37 iken 45 yaş ve üzerinde % 68 imiş⁽²⁾. Gross et al.⁽³⁾ histerektomi sırasında ooferektominin vakaların % 61 inde uygulandığını ve bunu etkileyen faktörleri incelediklerinde oranların doktorlar arasında belirgin fark gösterdiği, abdominal histerektomi ve laparoskopi asiste histektomide vajinal histerektomiye oranla daha sık uygulandığı ve hekimin vajinal histerektomi vaka sayısı ile ooferektomi yapma oranının paralel seyrettiği kaydedilmiş. İtalyadan yapılan bir çalışmada, hekimlerin bilateral ooferektomi uygulamalarında belirleyici faktörler incelenmiş ve 43 yaş altındaki hastalara oranla 44-47 yaş arasında ooferektomi için OR 1.9 iken, 48-51 yaş arasında 3.4, 52 yaş üzerinde ise 4.3 bulunmuş. Hastanın eğitim düzeyinin de önemli olduğu ve eğitim düzeyi azaldıkça ooferektomi oranının arttığı gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Profilaktik ooferektomi uzun dönem morbidite ve mortalite yönünde potansiyel yararlar getireceği düşüncesi ile overlerin çıkartılmasıdır. “Incidental” yani tesadüfi ooferektomi ise başka bir cerrahi işlem sırasında overlerin rastgele çıkartılmasıdır. Histerektomi sırasında premenopozal kadınlarda normal overlerin çıkartılması halen tartışma konusudur. Overlerin korunması veya çıkartılması veya tek overin çıkartılması için kabul edilmiş kriterler yoktur. Ooferektominin asıl amacı over kanserine karşı korunmadır.

Over kanseri ABD de kanser ölümlerinde 4. sırada yer alır ve tanı konulduğu zaman % 70 ten fazla hastada over dışına yayılmış durumdadır⁽³⁾. 1970’li yıllardan bugüne yaşam boyu over kanseri riski 70’te 1’den (% 1.4) 55’te 1’e (% 1.8) yükselmiştir⁽⁵⁾.

Over kanserinin etyolojisi multifaktoriyeldir ve risk faktörleri genetik, çevresel ve hormonal olarak gruplandırılabilir. 40 yaş altında nadir görülürken tanıda ortalama yaş 63 tür. 30 yaş altında insidans 5/100 000 iken 30-50 yaş arası 21/100 000, 60 yaş üzerinde 46/100 000, 75-79 yaş arası ise 55.1/100 000 ‘e ulaşır⁽⁶⁾. Paritesi az, fertilitesi düşük, oral kontraseptif kullanmayıp geç yaşta doğum yapan hastalarda over kanseri riski yüksektir (Tablo I) ⁽⁵⁾.

Oral kontraseptifler kullanım süresi ile doğru orantılı olarak over kanserini azaltır ancak 6 yılın üzerinde koruma oranı değişmemektedir. Ayrıca paritenin yüksek oluşu ve uzun emzirme süresi de koruma sağlar. Fertilitate ilaçlarının

kullanımı ve kontrasepsiyon uygulanmaksızın uzun süreli premenopozal seksüel aktivitenin de riski artırdığı bildirilmiştir. Over kanseri riski ile menarş yaşı, menopoz yaşı ve ERT kullanım süresi ilişkilendirilememiştir⁽⁷⁾.

Tablo I: Over kanseri risk faktörleri⁽⁵⁾

Faktör	O R
Parite	1
Nullipar	0.47
Oral kontraseptif kullanımı	
Hiç	1
2-5 yıl	0.73
Estrojen kullanımı	
Hiç	1
Herzaman	0.9
Klomifen kullanımı	
Hayır	1
Evet	2.3
Tüp ligasyonu	
Hayır	1
Evet	0.59
Histerektomi	
Hayır	1
Evet	0.66
Talk kullanımı	
Hayır	1
Evet	1.09
Emzirme	
Hayır	1
Evet	0.73
Aile öyküsü	
Over kanserli 1° yakın 1 kişi	3.1
Over kanserli 1° yakın 1 kişi	4.6

Over kanserinde aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür ve vakaların % 5-10’unda pozitif aile öyküsü vardır⁽⁸⁾. Üç familial over kanseri sendromu tanımlanmıştır. Herediter meme-over kanseri sendromu (HBOC), herediter site-specific over kanseri ve Lynch sendromu tip II. Familial (herediter site-specific) over kanseri otozomal dominant geçiş gösterir ve over kanserli birinci derece yakını bir kişi varsa OR=3.6, yaşam boyu over kanseri riski % 5, birinci veya ikinci derece iki yakını varsa OR=4.6, yaşam boyu risk % 7’ye yükselir⁽⁵⁾.

Familial over kanserlerinin % 75’inde, tüm over kanserlerinin %10’unda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları saptanmıştır⁽⁸⁾. BRCA1 mutasyonu over kanseri ailelerinin

% 81'inde, BRCA2 mutasyonu ise % 14'ünde gösterilmiştir. BRCA1 taşıyıcılarının yaşam boyu meme kanseri riski % 50-85, over kanseri riski ise % 20-40 dir⁽⁹⁾.

BRCA2 mutasyonunda ise meme kanseri aynı oranda görülürken over kanseri riski % 10-20 dir. Tablo II de yaşam boyu over kanseri riski verilmiştir⁽⁸⁾. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlarda 6 yıl veya daha uzun süre oral kontraseptif kullanımı over kanseri riskini % 60 azaltır⁽⁹⁾. Bu kadınlara 35 yaş üzerinde veya doğurganlığın tamamlanmasından sonra profilaktik ooferektomi önerilmektedir. Herediter meme-over kanseri sendromunda profilaktik ooferektomi sonucu 30 yaşında bir kadının beklenen yaşam süresi 0.3-2.6 yıl uzar⁽¹⁰⁾.

Tablo II: Yaşam boyu over kanseri riski

Çalışma	Relatif Risk	Yaşam boyu risk
SEER	1/55	%1.8
Genel populasyon		
Cancer and Steroid Hormone (CASH) study		
Over kanserli birinci derecede yakın	3.6	%6.5
Annede over kanseri	4.3	%7.5
King College Hospital		
Over kanserli birinci derecede yakın	4.5	%8.1
Anne<45	14.2	%25.5
45-54	5.2	%9.3
>55	3.7	%6.6
BRCA1	-	%63 (70 yaş)
BRCA2	-	?

Ancak cerrahi kanser riskini tamamen ortadan kaldırmaz. Ooferektomi sonrası intra-abdominal karsinomatosis vakaları bildirilmiştir^(11,12). Ayrıca ooferektomi sonrası estrogen eksikliğine bağlı kalp hastalığı ve osteoporoz riski artar. Uzun süreli HRT ise meme kanseri endişesi ile tedaviye uyumu bozar. Reprodüktif yaştaki bir kadında doğurganlığın kaybedilmesi emosyonel distrese neden olur.

Over kanserli hastaların % 4.5- 14'ünün geçmişlerinde histerektomi geçirdikleri bildirilmiştir⁽¹³⁾. Bir başka çalışmada tüm histerektomilere ooferektomi uygulandığında over kanserinin % 17 azalacağı ancak 40 yaş üstündeki hastalara uygulandığında ise azalmanın % 2.7 olduğu bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Kontoravdis et al⁽¹⁵⁾ 40 yaş üzerindeki histerektomilerde ooferektominin % 9.4 over

kanseri vakasını önleyeceğini bildirmişlerdir.

Rozario et al⁽¹⁶⁾ çalışmalarında genel jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda 40 yaş üzerinde profilaktik ooferektomi yapıldığında % 10.9 over kanserinin önlenebileceği, 45 yaş üzerinde bu oranın % 6.7, 50 yaşın üzerinde ise % 4 olacağını bildirmişlerdir. Bu oran diğer abdominal cerrahiler için sırası ile % 26.9, % 20 ve % 16.6 olarak bildirilmiştir. 12 316 over kanseri vakasının incelemesinde Averette et al⁽¹⁷⁾ bu hastaların % 18.2'sinin geçmişlerinde overler korunarak histerektomi geçirdiklerini bulmuşlardır.

ABD'de 2005 yılında 854 000 histerektomi yapıldığı ve 40 yaş üzerinde tüm kadınlara ooferektomi yapılırsa 2200 over kanseri vakasının önlenebileceği hesaplanmıştır⁽¹⁸⁾. % 0.25 over kanserinden kaçınmak için %99.75 kadına ooferektomi yapılması yani 1.7 milyon overi çıkarmak gerekmektedir. Diğer çalışmalarda da bir over kanseri vakasını önlemek için 60-120 çift⁽¹⁹⁾ ve 200-500⁽²⁰⁾ ooferektomi gerektiği bildirilmektedir. Yine bir başka çalışmada yıllık 24 000 yeni over kanseri vakasına göre hesap yapıldığında 40 yaş üzerindeki tüm histerektomilerde ooferektomi yapılırsa 1000 over kanseri vakası önlenebilir ki bunun için 300 000 ooferektomi gerekir⁽²¹⁾.

Acaba ooferektominin yapılması yaşamın erken dönemlerinde estrogen eksikliğinin getireceği olumsuzluklardan daha fazla mı yarar sağlar ? Ooferektomi görüşüne karşı olan çalışmalar da vardır. Charoenkwan et al⁽²²⁾ Tayland'ta 1990-2001 yılları arasındaki over kanseri vakalarını incelemişler ve 45 yaş üzerinde histerektomi geçirenlerin sadece % 0.13'ünde sonradan over kanseri geliştiğini ve yıllık 1252 over kanseri vakasını önlemek için tüm histerektomilerde ooferektomi yapmak gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Hollenbeck⁽²³⁾ 3 over kanserini önlemek için 10 000 histerektomi vakasında ooferektomi yapmak gerektiğini ve histerektomi sonrası over kanseri riskinin % 0.1 olması nedeni ile tüm hastalarda uygulansa bile over kanseri insidansını düşürmeyeceğini ileri sürmüştür.

Diğer çalışmalarda histerektomi sonrası over kanseri relatif riskinin (RR) 0.6 olduğu ve bu ters ilişkinin 10 yıl sonra bile devam ettiği bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Bunun nedenlerinin histerektomi sırasında overlerin incelenme imkanının olduğu, normal görünümde olanların bırakıldığı, histerektomi sonrası over kan akımının ve steroidogenezin azaldığı, histerektomi yapılan kadınlarda oral kontraseptif kullanma öyküsünün daha yüksek olması ve overlerin potansiyel karsinojenlere karşı korunması olarak açıklanmıştır. Bir başka çalışmada over kanseri insidansı histerek-

tomi yapılanlarda 1000 insan yılında 0.27 iken, histerektomi olmayanlarda 0.34 olarak bildirilmiştir⁽²⁵⁾.

Diğer çalışmalarda da RR 0.64 ve 0.61 olarak bildirilmiştir^(26,27). Bu koruyucu etkinin ne kadar devam ettiği, 20 yıl sonra da koruma sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Histerektomi ortalama yaşı 41-47 iken over kanseri histerektomiden 10.2-18.9 yıl sonra gelişmekte ve histerektomi sırasında normal görülen overlerde 24 ay sonra ileri evre over kanseri izlenebilmektedir⁽²⁸⁾.

Histerektomi sırasında ooferektomi yapılmasının avantajları; 1- % 7-20 kadında görülen rezidüel over sendromu (paraovarian adezyonlar ve kistik ovaryan değişiklikler) gelişimine engel olmak 2- Kronik pelvik ağrı veya disparoni, genel pelvik rahatsızlık, benign veya malign over patolojileri ve adneksiyel kitle nedeni ile reoperasyonun önlenmesidir. Histerektomi sonrası reoperasyon oranı % 0.3-8.9 arasında bildirilmiştir⁽³⁰⁾. 3-ovaryan siklus sendromunun önlenmesi (depresyon, irritabilite ve mastalji gibi siklik klinik semptomlar), 4- meme kanseri riskinin azalmasıdır.

Meijer ve Lindert⁽³⁰⁾ erken yaşta yapılan ooferektominin düşük olmayan doz ERT kullanılsa bile meme kanseri riskini azalttığını ve ooferektomi kararı verirken over ve meme kanseri riski için elde edilecek yarara karşı ERT'ye uyumun az olduğu hastalarda osteoporoz ve kardiovasküler hastalık risklerinin iyi değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (Tablo III).

Tablo III: Profilaktik ooferektomi (PO) ve estrojen replasman tedavisinin (ERT) yaşam boyu meme kanseri riskine karşı etkisi

Histerektomi yaşı	Yaşam boyu meme kanseri riski (%) ^a	PO ve ERT ye bağlı değişen yaşam boyu risk (%) ^b			
		ERT yok	50 yaş	60 yaş	Yaşam boyu
30	10.1	2.2	3.1	3.6	4.3
35	10.1	3.7	4.8	5.5	6.5
40	9.7	6.0	7.1	8.0	9.4
45	9.2	8.0	8.7	9.8	11.4

Premenopozal kadınlarda histerektomi sonrasında acaba overler normal fonksiyonlarını devam ettiriyor mu veya biz ooferektomi yaparak doğal menopoza sokarak onlara zarar veriyor muyuz? Postmenopozal kadınlarda ise korunan overler estrojen ve androjen üretimlerine devam ederek hastaların yaşamı üzerine olumlu etkilerini devam ettirecekler mi?

Overler korunarak yapılan histerektomi sonrasında 24 ay içinde kadınların % 34'ünde over fonksiyonlarının azaldığı ve postmenopozal semptomların ortaya çıktığı ve bu hastaların histerektomi geçirmeyenlere oranla 4 yıl daha erken doğal menopoza girdikleri bildirilmiştir⁽³¹⁾.

Speroff et al⁽³²⁾ profilaktik ooferektomi yapılan hastalarda ERT'ye uyumu da dikkate alarak yaşam beklentisi için risk-yarar analizini yaptıkları çalışmalarında over kanseri aile öyküsü olmayan 35 yaşındaki bir kadına histerektomi sırasında ooferektomi yapıldığında ooferektomi sonrasında ERT alınmaz ise yaşam süresinin 1.4 yıl azalacağı, ERT alınırsa doğal menopoza yaşına oranla 0.3 yıl uzayacağını hesaplamışlar ve over kanseri aile öyküsü olmayan kadınlarda ooferektomi kararının kişiye özgü ve onun ERT uyumuna göre verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Histerektomi sonrası overlerin korunmasının acaba kemik yoğunluğu üzerine olumlu etkisi var mı? Ooferektomi geçiren yaşlı kadınların kemik yoğunlukları incelenmiş ve bunların doğal menopoza girenlere oranla kırık risklerinin daha fazla olduğu görülmüş⁽³³⁾. Premenopozal dönemde overler korunarak histerektomi yapılan kadınlarda kemik yoğunluğunu araştıran önemli bir kesitsel çalışmada ise histerektomi yapılmayan kadınlara oranla kemik yoğunluğunun anlamlı az olduğu bildirilmiş⁽³⁴⁾. Bu çalışmaların aksini gösteren bir başka çalışmada ise histerektomi ve ooferektominin yaşlı kadınlarda kemik kaybı üzerine etkisi olmadığı ve ERT alanların kemik yoğunluklarının daha iyi olduğu bildirilmiş⁽³⁵⁾.

Postmenopozal dönemde estradiol artık overlerde üretilmemekte, meme, kemik, damar düz kası ve beyininin değişik bölgeleri gibi ekstragonadal alanlarda androjenik substratlardan dönüşerek yapılmaktadır⁽³⁶⁾. Ancak postmenopozal over testosteron yapımının % 50 sinden sorumludur ve histerektomi sonrası testosteronun % 40, androstenedionun % 10 azaldığı gösterilmiştir^(37,38). Yaş ilerledikçe androjen düzeyleri giderek azalır ancak ooferektomi yapıldığında seksüel fonksiyonda azalma, enerji kaybı ve kemik kütlesi üzerine negatif etki belirginleşebilmektedir.

Ooferektomi kararında yaş önemli bir faktör müdür? Postmenopozal kadında testosteron, androstenedion ve minimal estrojen yapımına katkısı olsa da overlerin korunmasının getireceği yararlar henüz kanıtlanmış değildir. Premenopozal kadınlarda ise gross olarak normal görülen overler hastanın da isteği dikkate alınarak ortalama menopoza yaşının (51 yaş) 1-2 yıl öncesine kadar

korunmalıdır.

Histerektomi sırasında ooferektomi kararı kişiye özgü olmalı ve kişinin dış görünüşü de dahil overlerin hormonal ortama katkısı, reproduktif fonksiyon, cinsellik, histerektomi sonrası depresyon göz ardı edilmemeli ve hasta ile operasyon öncesi açık bir şekilde tartışılmalıdır.

SONUÇ

- 1- Histerektomi kararı sadece yaşa göre verilmemeli, çeşitli hasta faktörleri ve seçenekler dikkate alınarak kişiye özgü karar alınmalıdır⁽³⁹⁾ (Tablo IV).

Tablo IV: Over kanseri risk faktörleri⁽⁵⁾

Ooferektomi kararına etki eden faktörler
• Yaş
• Parite
• Önceden geçirilmiş abdominal cerrahi
• Over kanseri riski
• Menopoz durumu
• Aile veya kişisel hikaye
• Hormon replasman tedavisi için istekli olma
• Osteoporoz riski
• Koroner kalp hastalığı riski
• Dış görünüm üzerine etkisi

- 2- Hastalara operasyon öncesi hormon replasman tedavisinin yarar ve riskleri anlatılmalıdır. Hastanın ERT'ye uyumu önemlidir.
- 3- Over kanseri için genetik risk taşıyanlarda (Peutz-Jeghers sendromu, kendinde meme, kolon ve rektum kanseri öyküsü veya kuvvetli ailevi over kanseri) ooferektomi yapılmalıdır.
- 4- Operasyon öncesi hastaya danışmanlık hizmeti verilmeli ve sağlık üzerine getireceği yarar ve risklerin anlatılması yanında kişinin dış görünümü, cinselliği ve duygusal durumu üzerine yapacağı etkiler de tartışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, et al. Hysterectomy surveillance—United States 1980–1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:1-15.
2. Wilcox L, Koonin L, Pokras R, Strauss L, Xia Z, Peterson H.

Hysterectomy in the United States, 1988–1990. Obstet Gynecol 1994;83:549-55.

3. Gross CP, Nicholson W, Powe NR. Factors affecting prophylactic oophorectomy in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1999; 94:962-8.
4. Progetto Menopausa Italia Study Group. Determinants of hysterectomy and oophorectomy in women attending clinics in Italy. Maturitas 2000;36:19-25
5. van Nagell JR, Gershenson DM. Ovarian cancer: Etiology, screening, and surgery. Te Linde's operative gynecology, ninth edition, edited by John A. Rock and Howard W. Jones, III. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003;Chapter 49:1487-1521
6. Piver MS, Wong C. Prophylactic oophorectomy: a century-long dilemma. Hum Reprod. 1997 Feb;12(2):205-6.
7. Piver MS. Prophylactic Oophorectomy: Reducing the U.S. Death Rate from Epithelial Ovarian Cancer. A Continuing Debate. Oncologist. 1996;1:326-330.
8. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. N Engl J Med. 2002 May 23;346(21):1660-2.
9. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. N Engl J Med. 1998;339:424-8.
10. Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. J Clin Oncol. 1998;16:979-85.
11. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. Cancer. 1993;71:2751-5.
12. Hallowell N. 'You don't want to lose your ovaries because you think 'I might become a man''. Women's perceptions of prophylactic surgery as a cancer risk management option. Psychooncology. 1998;7:263-75.
13. Sightler S, Boike G, Estape RE, Averette HE. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami. Obstet Gynecol 1991;78:681-4.
14. Davis R, Unger JB. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy. J La State Med Soc 2003;155:113-5.
15. Kontoravdis A, Kalogirou D, Antoniou G, Kontoravdis N, Karakitsos P, Zourlas PA. Prophylactic oophorectomy in ovarian cancer prevention. Int J Gynaecol Obstet. 1996;54:257-62.
16. Rozario D, Brown I, Kee Fung MF, Temple L. Is incidental prophylactic oophorectomy an acceptable means to reduce the incidence of ovarian cancer? Am J Surg 1997;173:495-8.
17. Averette HE, Hoskins W, Nguyen HN, Boike G, Flessa HC,

- Chmiel JS, Zuber K, Karnell LH, Winchester DP. National survey of ovarian carcinoma. I. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. *Cancer*. 1993;71:1629-38
18. Yaegashi N, Sato S, Yajima A. Incidence of ovarian cancer in women with prior hysterectomy in Japan. *Gynecol Oncol*. 1998;68:244-6.
19. Li TC, Saravelos H. Oophorectomy at the same time as hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:934-6.
20. Jacobs I, Oram D. Prophylactic oophorectomy. *Br J Hosp Med*. 1987;38:440-4, 448-9.
21. Averette HE, Nguyen HN. The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecol Oncol*. 1994;55:S38-41.
22. Charoenkwan K, Srisomboon J, Suprasert P, Phongnarisorn C, Siriaree S, Cheewakriangkrai C. Role of prophylactic oophorectomy at the time of hysterectomy in ovarian cancer prevention in Thailand. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004;30:20-3.
23. Hollenbeck ZJ. Ovarian cancer; prophylactic oophorectomy. *Am Surg*. 1955;21:442-6.
24. Irwin KL, Weiss NS, Lee NC, Peterson HB. Tubal sterilization, hysterectomy, and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 1991;134:362-9.
25. Loft A, Lidegaard O, Tabor A. Incidence of ovarian cancer after hysterectomy: a nationwide controlled follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1296-301.
26. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, Ward B. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer*. 1997;71:948-51.
27. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:933-5.
28. Sightler SE, Boike GM, Estape RE, Averette HE. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol*. 1991;78:681-4.
29. Grundsell H, Ekman G, Gullberg B, Johnsson JE, Larsson G, Lindahl B, Moller T, Trope C. Some aspects of prophylactic oophorectomy and ovarian carcinoma. *Ann Chir Gynaecol*. 1981;70:36-42.
30. Meijer WJ, van Lindert AC. Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;47:59-65.
31. Siddle N, Sarrel 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;47:94-100.
32. Speroff T, Dawson NV, Speroff L, Haber RJ. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy: effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:165-74.
33. Melton LJ 3rd, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2003;18:900-5.
34. Watson NR, Studd JW, Garnett T, Savvas M, Milligan P. Bone loss after hysterectomy with ovarian conservation. *Obstet Gynecol*. 1995;86:72-7.
35. Kritz-Silverstein D, von Muhlen DG, Barrett-Connor E. Hysterectomy and oophorectomy are unrelated to bone loss in older women. *Maturitas*. 2004;47:61-9.
36. Simpson ER. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril*. 2002;77 Suppl 4:S6-10.
37. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:645-51.
38. Skalba P, Wojtowicz M, Sikora J. Androgen and SHBG serum concentrations in late post-menopause women. *Med Sci Monit*. 2003;9:CR152-6.
39. ACOG practice bulletin. Prophylactic oophorectomy. Number 7, September 1999 (replaces Technical Bulletin Number 111, December 1987). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67:193-9.