

OVER KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİK FAKTÖRLER AÇISINDAN İNCELENMESİ

Dr. M. Hakan Yetimalar, Dr. Atilla A. Köksal, Dr. Murat Çiftçi, Dr. Külal Çukurova,
Dr. Murat İnceoğlu, Dr. Adnan Keklik

ÖZET

Over kanseri, kadınlarda görülen en sık beşinci kanser ve jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir.

Bu çalışma, over kanseri olgularında risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla kesitsel türde vaka kontrol çalışması olarak yapılmıştır. Malign over tümörlü 106 vaka ile kontrol grubunda yer alan ve over kanseri tanısı almamış rastgele seçilmiş 212 kadın olmak üzere toplam 318 hastanın bilgileri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Over kanseri açısından risk faktörü olabileceği düşünülen faktörlerin vaka ve kontrol gruplarına göre önemleri hesaplandı.

Bu çalışmada ailedeki kanser öyküsü ve kanser türüyle over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Over kanserinde aile öyküsü bir risk faktörü olduğu kanıtlandığınan dolayı pozitif aile hikayesi olan kişilere danışmanlık hizmeti verilmesinin kanserden koruma faaliyetlerinde önemli olduğu sonucuna varılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, risk faktörleri.

ABSTRACT

Ovarian cancer is the fifth common cancer in women, second common cancer and most lethal cancer among gynecologic malignancies.

This is a case control study aiming to determine risk factors in ovarian cancer.

The data of 106 patients with malignant ovarian cancer and of 212 women without an ovarian cancer before were compared. The importance of risk factors were analyzed.

In this study, we found a strong relation between ovarian cancer and cancer in the family ($p<0.05$).

Because of the family story's being proved to be risk factor, it is important to give consulting service to those people who has positive family story for the activity of cancer protection.

Key Words: Ovarian cancer, risk factors

Giriş

Over kanseri, kadınlarda en çok görülen altıncı kanser olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, jinekolojik kanserlerin ise %27'ini oluşturur (16, 33).

Yaşla beraber görülme sıklığı artan over kanserlerinin ortalama tanı yaşı 63'tür (41). Erken menarş, geç menopoz, infertilite, nulliparite önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 azalttığı tahmin edilmektedir (6).

Prognostik faktörler değerlendirildiğinde, demografik, histolojik, biyolojik ve genetik faktörler over kanserlerinin prognozu üzerinde etkilidirler. Kadın jinekolojik malignansileri arasında en fazla ölüme neden olan over kanserinin ortaya çıkmasında hazırlayıcı risk faktörlerinin bilinmesi büyük bir önem taşımaktadır. Kadına özgü kanserlerden biri olan over kanseri önemli mortalite ve morbiditeye sebep olan, özelde kadının, genelde ailenin ve toplumun sağlığını etkileyen bir sağlık sorunudur.

Geliş tarihi: 09/06/2008

Kabul tarihi: 16/08/2008

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İZMİR

İletişim: Dr. M. Hakan Yetimalar

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İZMİR

E-posta: hyetimalar@yahoo.com

Çocuklu kadınlarda ve oral kontraseptif kullanımı sonrası azalan risk, gonodotropin salgısının azalmasıyla açıklanabilir. Bu husus sürekli ovulasyonun over kanseri gelişim mekanizmalarından birisi olduğu hipotezini desteklemektedir (42).

1998 yılında Risch, over kanseri patogeneğinde androjenin önemli bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Yüksek gonodotropin seviyeleri ve yüksek androjen seviyeleri teorileri, devamlı ovulasyon teorisine karşı infertil hastalarda over kanseri riskinin yüksek oluşu ve infertilite ilaçlarının over kanseri riskini artırabileceği gözlemi sonucunda ortaya atılmıştır (6).

Polikistik over sendromunun büyük bir kohort çalışmasında over kanseri riskini artırdığı yönünde bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca androjen seviyelerinin baskılanması ile oral kontraseptif kullanımının over kanseri riskini azaltabileceği belirtilmektedir (4, 46).

Postmenapozal kadınlarda karşılanmamış hormon takviye tedavisinin riski arttırdığı belirtilmiştir. Yine gebeliğin önemli ölçüde progesteron seviyesini artırarak riski azalttığı yönünde ilişki bulunmuştur. Kombine oral kontraseptif kullanımının riski azalttığı bilinmektedir (19, 37).

Perinide kullanılan talk pudrasının uterus ve tüpler yolu ile overlere ulaşması ile ilgili çalışmalar yapılmış, perineal talkın uzun süre kullanılmasının over kanseri açısından risk olabileceği belirtilmiştir (41).

Yıllık insidans 17/100.000; yaşam boyu total risk ise %1.4'dür. En yüksek görülme sıklığı ise 75-79 yaş grubundadır. Over kanseri görülme olasılığı 40-44 yaş grubunda yaklaşık 16/100.000 iken, 50 yaşın üzerinde 35/100.000, 75-79 yaş grubunda ise 54/100.000'e ulaşır (33, 41).

Tüm over kanserlerinin %10'u herediterdir. Over kanseri ile ilgili sendromların çoğu otozomal dominant kalıtıma sahip ancak penetransı değişken heterojen bir gruptur (15).

Erken menarş, geç menopoz, infertilite, nulliparite önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 azalttığı tahmin edilmektedir (13). Ayrıca ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ajanların, ovulasyonu artırarak over kanseri gelişimine yol açabileceği yönünde görüşler olmakla beraber kesin ispatlanmamıştır. Oral kontraseptiflerin ise over kanseri gelişimini %30-60 oranında azalttığı, 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanımının süresi ile risk azalması arasında yakın bir ilişki olduğu ve yaklaşık %50 over kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (14).

Ailede mevcut olan kanser türünün over kanserine etkisini inceleyen bir vaka kontrol çalışmasında, ailesinde mide kanseri olanlarda over kanseri riskinin 1.5 kat, kolon kanseri olanlarda 1.7 kat, akciğer kanseri olanlarda 1.3 kat, meme kanseri olanlarda 2.3 kat, lenfoma olanlarda 2.3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (39, 41). Endometriozis hikayesi mevcudiyeti over kanseri riskini artırmaktadır (22, 27, 28).

CA125 ve transvaginal ultrasonografi ile tarama yapmanın, over kanserinde mortalite ve morbiditeyi düşürmediği bildirilmiştir (7). Yüksek riskli kadınlarda ise, fertilitate tamamlanana kadar yıllık pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve CA125 taraması önerilmektedir (5). Hangi ülkede olursa olsun, en sık rastlanan ya da en çok öldüren kadın kanserleri arasında her zaman ilk 5 sırada yer aldığı kabul edilen over kanserinde oofektomi dahil mutlak bir koruma yöntemi yoktur (6). Günümüzde over kanseri için serviks kanseri benzeri rutin tarama programı yoktur. Yüksek riskli olarak görülen kadınlarda tarama yapılabilir (6). Bu çalışmada, over kanseri olgularında risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak 1997 tarihinden Haziran 2007'e kadar geçen süre içinde İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde tanısı konularak, tedavileri planlanan malign over tümörlü 139 vakadan 106 vaka dahil edildi. Hastalara ait bilgiler, hasta dosyaları ve ameliyat defterinden edinilip, retrospektif olarak değerlendirildi. Bu incelemelerde hasta yaşı, menarş-menapoz yaşları, infertilite öyküsü, infertilite tedavileri, paritesi, sigara, alkol kullanımı, kontrasepsiyon yöntemleri, hormon replasman tedavisi, endokrin hastalıkları kayıt edildi. Kontrol grubu vaka grubuyla yaş gruplarına göre eşleştirilmiş polikliniğimize başvuran kadınlar arasından rastgele örnekleme ile ve genital malignitesi bulunmayan toplam 212 hastadan oluşturulmuştur. Vaka ve kontrol gruplarının benzerliği, yaş esas alınarak, grup eşleştirilmesi yoluyla sağlanmıştır. (vaka ve kontrol grubu kadınların grup eşleştirmesinde kullanılan özelliği Tablo 1'de yer almaktadır.)

Veri toplama aracı olarak verilerin daha sistemli toplanabilmesi amacıyla veri formu kullanılmıştır. Veri formu ilgili literatür taranarak hazırlanmıştır (3, 4, 30, 31). Veri formu 8 bölüm ve 47 sorudan oluşmaktadır. Veri formunda yaşa ilişkin 1 madde, adet düzenine ilişkin 14

Tablo 1—Vakaların Grup Eşleştirmesinde Kullanılan Özelliklerine Göre Dağılımı

	Çalışma Grubu	%	Kontrol	%
Yas*	n:106		n:212	
44 ve altı	16	15.1	32	15.1
45-64	57	53.8	114	53.8
65 ve üzeri	33	31.1	66	31.1

*Çalışma grubunun yas ortalaması 57.71 yıl (Standart sapma: 13.17), kontrol grubunun yas ortalaması 55.24 yıl (Standart Sapma: 13.38)'dir.

madde, gebelik öyküsüne ilişkin 7 madde, aile planlamasına ilişkin 2 madde, menapoz durumuna ilişkin 3 madde, kendisinin ve ailesinin tıbbi geçmişine ilişkin 8 madde, simdiki tıbbi öyküsüne ilişkin 7 madde, bazı alışkanlıklar ile ilgili 5 madde yer almaktadır. Örneklemenin kontrol grubuna soru kağıdı 212 kadına ulaşıncaya kadar; araştırmacı tarafından birebir görüşme yapılarak uygulanmıştır. Araştırmada elde edilen veriler SPSS 11.5 istatistik programı kullanılarak veri tabanı oluşturulmuştur. İstatistiksel analizlerde yüzdelik hesaplamaları, ki kare ve over kanseri açısından risk faktörü olabileceği düşünülen faktörlerin vaka ve kontrol gruplarına göre tahmini rölatif riskleri hesaplanmıştır (1). Bilgiler çalışma grubuna ait dosyalardan ve kontrol grubunda ise birebir görüşülerek elde edilmiştir.

BULGULAR

Over kanserinde risk faktörlerini belirlemek amacıyla, araştırma kapsamına alınan over kanseri tanısı almış 106'sı vaka ve over kanseri tanısı almamış 212'si kontrol olmak üzere yapılan çalışma sonucunda elde edilen bulgular; hastaların tanımlayıcı özellikleri ve over kanseri açısından risk faktörlerinin vaka ve kontrol gruplarına göre dağılımına ilişkin bulgular olmak üzere 2 grupta ele alınmıştır.

Çalışma grubundaki vakaların tanı alma yaşlarına göre dağılımı Tablo 2'de görülebilir

Hastalarımızın %70.8'inin tanı anındaki yaşlarının 41-70 arasında olduğu tespit edilmiştir. Ortalama tanı alma yaşı 56.19 (Standart Sapma: 13. 64)'dur. Çalışma grubundaki kadınların hastaneye başvurma şikayetlerine göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Vakaların menstruel siklus özelliklerine göre dağılımı Tablo 4'de sunulmuştur

Menarş yaşına göre dağılıma bakıldığında çalışma grubundaki hastaların %57.5'i ;kontrol grubundakilerin ise %63'ü 12-14 yaş arasında adet görmeye başlamıştır. Yapılan önemlilik testinde ;ilk adet yaşına göre gruplar

arasında anlamlı fark bulunamamıştır. ($p>0.05$) Adet düzeni durumları değerlendirildiğinde, vaka grubundaki kadınların %22.6'sı, kontrol grubundaki kadınların ise %18.9'u adet düzensizliği şikayetleri olduğunu ifade etmiştir. Yapılan önemlilik testinde, adet düzenine göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Hastaların menapoza ilişkin özelliklerine göre dağılımı Tablo 5'de verilmiştir. Hormon Replasman Tedavisi kullanım durumlarına göre vakalarımızın dağılımları Tablo 6'da görülebilir.

Vakaların toplam fertilitite yıllarına göre dağılımı Tablo 7'de mevcuttur.

Tablo 7 vakaların toplam fertilitite yıllarına göre dağılımını göstermektedir. Menarş ve menopoz yaşları arasında geçen süre dikkate alınarak yapılan hesaplamada, vaka grubunda menopoza girmiş olan kadınların %18.8'i ve kontrol grubundaki kadınların %12.7'si 40 yıldan daha uzun bir fertil çağa sahiptir. Yapılan önemlilik testinde fertil çağ uzunluğuna göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Kadınların infertilite ve infertilite tedavileri alma durumlarına göre dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir. Vakaların gebelik öykülerine göre dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur. Kullanılan aile planlaması yöntemlerine göre dağılım Tablo 10'da gösterilmiştir. Hastalarımızın sigara

Tablo 2—Çalışma Grubundaki Vakaların Tanı Alma Yaşlarına Göre Dağılımı

	Çalışma Grubu	
Tanı Yaşı	S 106	%
40 yas ve altı	12	11.3
41-50 yas	31	29.2
51-60 yas	21	19.8
61-70 yas	23	21.7
71 yas ve üzeri	19	17.9

*Vakaların tanı alma yaşları 22-82 yas arasında dağılım göstermektedir.

*Birden fazla yanıt vardır,yüzdeler n üzerinden alınmıştır.

Tablo 3—Çalışma Grubundaki Kadınların Hastaneye Başvurma Şikayetlerine Göre Dağılımı

	Çalışma Grubu	
	S 106	%
Karın sisliği	102	96.3
Kanama	21	19.8
Kasık ağrısı	21	19.8
Halsizlik	9	8.5
Kitle	3	2.8

ra ve alkol kullanım durumlarına göre dağılımı Tablo 11'de verilmiştir. Vakaların over kisti, polikistik over sendromu, over sorunları yaşama durumuna göre dağılımı Tablo 12'de sunulmuştur. Hastalarımızın genital enfeksiyon ile ilgili sorun yaşama durumlarına göre dağılımı Tablo 13'de mevcuttur. Vakaların başka kanser öyküsü varlığına göre dağılımı Tablo 14'de görülebilir.

Çalışma grubundaki 4 kaside kanser öyküsü olup üç kişinin su anki tanısından önce endometrium kanseri tanısı almış olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda ise 4 vakanın kanser öyküsü olup, ikisinde endometrium kanseri, diğer ikisinde ise kolon kanseri tanıları mevcuttur.

Yapılan önemlilik testinde başka kanser öyküsüne göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Gruplarımızın ailede Kanser Öyküsüne göre dağılımı Tablo 15'de gösterilmiştir. 1. derece akrabada kanser türü dağılımı Tablo 16'da sunulmuştur.

Çalışma grubundaki hastaların %45.2'sinin ve kontrol grubundakilerin'de %30.2'sinin ailesinde kanser öyküsü mevcuttur. Yapılan önemlilik testinde, aile öyküsüne göre gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Ailesinde kanser öyküsü olanların over kanserine yakalanma olasılıkları, aile öyküsünde kanser olmayanlara göre daha fazladır (%95 GA; 1.13-3.49).

Hastaların 1. derece akrabasındaki kanser öykülerinin dağılımı incelendiğinde, çalışma grubundaki kadınların %37.7'sinin ve kontrol grubundaki kadınların %17'sinin 1. derece akrabasında kanser olduğu görülmektedir. Yapılan önemlilik testinde 1. derece akrabada kanser olmasına göre gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$). 1. derece akrabasında kanser olanların over kanserine yakalanma olasılıkları, aile öyküsünde kanser olmayanlara göre daha fazladır (%95 GA; 1.56-5.62). 1. derece akrabada görülen kanser türüne bakıldığında, çalışma grubunda 1. derece akrabasında kanser olduğunu ifade eden kadınların %25'inin birinci derece

Tablo 4—Vakaların Menstruel Siklus Özelliklerine Göre Dağılımı

	Çalışma		Kontrol		P
		%		%	
ilk adet yaşı					
12 yaş ve altı	40	37	75	35	0.52
12-14 yaş	61	57.5	132	63	
15 yaş ve üzeri	5	4	5	2.3	
adet düzensizliği	106		212		
Var	24	22.6	40	18.9	0.49
Yok	82	77.4	172	81.1	

Tablo 5—Hastaların Menapoz İlişkin Özelliklerine Göre Dağılımı

	Çalışma		Kontrol		P
		%		%	
menapoz yaşı *	S 69	%	S 46	%	0.13
48 y. ve altı	41	59.4	100	68.5	
49-52 y	13	18.8	32	21.9	
53 y ve üzeri	15	21.7	14	9.6	

*Menapoz yaşı vaka grubu için 26-63 ve kontrol grubu için 29-55 yaş aralığında dağılım göstermektedir. Menapoz girmeyenler değerlendirme dışı bırakılmıştır. Yapılan önemlilik testinde menopoz girmeye göre gruplar arası fark anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 6—Hormon Replasman Tedavisi Kullanım Durumlarına Göre Dağılım

*	Çalışma		Kontrol		P
**HRT kullanımı	S 69	%	S 146	%	0.11
Var	8	11.6	30	20.5	
Yok	61	88.4	116	79.5	

* Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ifadesinden kastedilen östrojen ve progesteronun kombine kullanımınıdır.

**Menapoz girmeyenler değerlendirme dışı bırakılmıştır. Yapılan önemlilik testinde hormon replasman tedavisi kullanma durumuna göre gruplar arası fark anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 7—Vakaların Toplam Fertilitte Yıllarına Göre Dağılımı

	Çalışma		Kontrol		P
fertil çağ	69	%	142	%	0.316
39 ve altı	56	81.2	124	87.3	
40 ve üzeri	13	18.6	18	12.7	

*Fertil çağ vaka grubunda 18-48 yıl ve kontrol grubunda 20-44 yıl aralığında dağılım göstermektedir. Fertil çağ, son adet yaşıyla ilk adet yaşı arasındaki süre hesaplanarak elde edilmiştir.

Tablo 8—Kadınların İnfertilite ve İnfertilite Tedavileri Alma Durumlarına Göre Dağılımı

	Çalışma		Kontrol		P
İnfertilite durumları	S 106	%	S 212	%	0.16
inf.olan	9	8.7	10	4	
inf.olmayan	97	91.3	202	96	
*İnfertilite tedavisi	S 9		S 10		0.52
Alan	4	44.4	5	50	
Almayan	5	55.6	5	50	

Yapılan önemlilik testinde, infertilite durumlarına göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$). Yine yapılan önemlilik testinde, infertilite tedavi durumlarına göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

akrabasında görülen kanser türü over kanseridir. Kontrol grubunda ise birinci derece akrabasında over kanser hikayesi olan 1 kişi bulunmaktadır. 1. derece akrabada görülen kanserlerin kadına özgü kanserler olup olmadığı incelendiğinde, 1. derece akrabada görülen kanser türlerinin çalışma grubunda %45 ve kontrol grubunda %19 u kadına özgü kanserlerdir. Yapılan önemlilik testinde 1. derece akrabada kadın özgü kanser olma durumuna göre gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Over kanseri, yüksek malignite potansiyeli ve çoğunlukla geç tanı alması dolayısıyla ciddi oranda morta-

lite ve morbiditeye sebep olan bir sağlık sorunudur. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde, over kanserinden korunma ve erken tanı koymada, risk faktörlerinin ve risk grupların belirlenerek tarama çalışmalarının ve toplum eğitim programlarının planlanması, over kanserinde mortalite ve morbidite hızlarının azaltılmasında öncelikli yaklaşımlar arasında yer almalıdır.

Literatürde over kanserinin her yaşta görülebileceği bildirilmiştir (2, 8). Böyle olmakla beraber hastalığın 30 yaşından önce seyrek görüldüğü ve yaşla birlikte artan bir insidansı olduğu ortaya konulmuştur (15). Over kanserlerinin %90'ının epitelial olduğundan yaş aralığını en çok epitelial over kanserleri etkilemektedir. Çalışma-

Tablo 9—Hastaların Gebelik Öykülerine Göre Dağılımı

*	Çalışma		Kontrol		P
parite sayısı	106	%	212	%	0.24
yok	9	8.5	10	4.7	
1-2	36	34	96	45.3	
3-5	52	49.1	96	45.3	
6 ve üzeri	9	34	10	4.7	
küretaj sayısı*					00.6
0	56	57.7	88	43.6	
1	21	21.6	44	21.8	
2 ve üzeri	20	20.6	70	34.7	
Düşük sayısı					0.36
0	58	59.8	132	65.3	
1	24	24.7	52	25.7	
2 ve üzeri	15	31	18	8.9	

Çalışma grubunda 9 kişi , kontrol grubunda ise 10 kişi nullipardır. Yapılan önemlilik testinde ,parite sayısı,küretaj sayısı ve düşük sayısı açısından gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur. (p=0.24, p=0.06, p=0.36)

Tablo 10—Kullandıkları Aile Planlaması Yöntemlerine Göre Dağılım

*	Çalışma		Kontrol		P
Yöntem kullanmayan	32	31.2	68	33	0.54
Rahim içi araç kullanan	28	27.5	76	36.9	0.09
Oral Kontraseptif kull	12	11.8	14	6.8	0.12
Kondom kullanan	8	7.8	6	2.9	0.23
Tüp ligasyonu	0	0	3	2.9	-
Geleneksel Yöntemler**	22	21.6	36	17.7	0.29

*Kontrol grubundan 6 kişi cinsel ilişki yaşamadığını ifade ettiği için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Çalışma grubunda 4 kişi ilgili soruya cevap vermedi.

** Geleneksel yöntemler: koitus interruptus,takvim yöntemi,vajinal lavajdır.

Yapılan önemlilik testinde, gebeligi önleyici yöntem kullanım durumuna göre gruplar arası farklar önemsiz bulunmuştur p=0.08 (p>0.05).

Tablo 11—Hastalarımızın Sigara ve Alkol Kullanım Durumlarına Göre Dağılımı

	Çalışma		Kontrol		P
	S 106	%	S 212	%	
Sigara kullanmayan	69	65.1	134	63.2	0.77
Sigara kullanan	37	34.9	68	36.8	
Alkol kullanmayan	100	94.3	198	93.4	0.77
Alkol kullanan	106	5.7	14	6.6	

Yapılan önemlilik testinde, sigara kullanım durumuna göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Yapılan önemlilik testinde alkol kullanımına göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Tablo 12—Kadınların Over Kisti, Polikistik Over Sendromu, Over Sorunları Yaşama Durumuna Göre Dağılımı

	Çalışma		Kontrol		P
	S 106	%	S 212	%	
(over kisti PCOS)*	16	15	30	14.1	0.83

*overlerle ilgili sorun yaşadığını ifade eden kadınlardan kontrol grubunda iki kişi PCOS tanısı aldığını ifade etmiştir. Yapılan önemlilik testinde, overler ile ilgili sorun yaşama durumuna göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Tablo 13—Hastalarımızın Genital Enfeksiyon ile İlgili Sorun Yaşama Durumlarına Göre Dağılımı

	Çalışma		Kontrol		P
	S 106	%	S 212	%	
Genital enfeksiyon	32	30.1	66	31.2	0.76

Yapılan önemlilik testinde, genital enfeksiyon durumuna göre gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

Tablo 14—Vakaların Başka Kanser Öyküsü Varlığına Göre Dağılımı

	Çalışma		Kontrol		P
	S 106	%	S 212	%	
Kanser öyküsü					0.68
Var	4	3.8	4	1.9	
yok	102	96.2	208	98.1	

Tablo 15—Vakaların Başka Kanser Öyküsü Varlığına Göre Dağılımı

	Çalışma grubu		Kontrol grubu		OR	%95 GA	P değeri
	S 106	%	S 212	%			
Ailede kanser							
Öyküsü*							
Var	48	45.2	64	30.2	1.98	1.13-3.49	0.016
Yok	58	54.8	148	69.8	1	-	
I. derece akrabada							
Kanser							
Var	40	37.7	36	17	2.96	1.56-5.62	0.001
Yok	66	62.3	176	83	1	-	
I. derece akrabada							
kanser türü							
	S 40		S 36				
Over	10	25	1	2.7			
Uterus	4	10	1	2.7			
Meme	4	10	5	14			
Diğer**	22	45	29	80.6			

* Over, uterus, meme, gastrointestinal sistem, akciğer, cilt, kemik, hematolojik maligniteler

** Diğer: Gastrointestinal sistem, akciğer, cilt, kemik, hematolojik maligniteler.

Tablo 16—I. Derece Akrabada Kanser Türü

	Çalışma		Kontrol		P
I. Derece akrabada kanser türü	40	%	36	%	0.014
Over, Uterus, Meme tm	18	45	7	19	
Diger *	22	55	29	81	

*Diger: Gastrointestinal sistem, akciğer, cilt, kemik, hematolojik maligniteler.

mızda over kanserinin kadınlarda 40 yaşından önce nadir görüldüğü ve ortalama tanı alma yaşının 56.19 (Standart Sapma: 13.64) olduğu tespit edilmiştir. Kadınların %60'ının tanı anındaki yaşlarının 51 ve üstü olduğu tespit edilmiştir. Ness ve ark. (25)'nin yaptığı çalışmada kadınların %39'unun 45-54 yaşları arasında over kanseri tanısı aldığı belirtilmiştir. Hastalığın geç dönemlere kadar nonspesifik bazı şikayetler dışında asemptomatik olmasının tanı yaşını etkileyebileceği unutulmamalıdır (8). Over kanserinin geç dönemlere kadar nonspesifik bazı şikayetler dışında asemptomatik seyrettiği bilinmektedir (8). Over kanserinde ortak semptomlar olarak ağrı, gis problemleri, abdominal bası ve üriner şikayetler görülmektedir. Daha ileri evrelerde ortaya çıkma eğiliminde olan belirtiler ise karın şişliği, abdominal yoğun ağrı ve kramp, pelvik basınç hissi, vajinal kanama ve bacak ağrısı şeklindedir (5). Bergtrom ve ark. (10)'nin yaptığı çalışmada over kanserinde görülen semptomlar arasında en yaygınunun abdominal şişlik olduğu saptanmıştır. Koldjeski ve ark. ise çalışmalarında kadınların %95'inde karın şişliği, bulantı, abdominal ağrı, hazımsızlık ve üriner problemlerinin olduğunu belirtmiştir (18). Biz de bu çalışmada vakaların %96.3'ünde diğer yakınmalar yanında karın şişliği yakınması bulunduğunu tespit ettik. %48 vakada ise karın şişliği tek hastaneye başvurma nedeni idi. Bunun yanında görülen yakınmalar ise vajinal kanama, kasık ağrısı, halsizlik, ve kitlenin ele gelmesi şeklinde idi. Karın şişliği over kanserinde geç bir belirti olup çoğunlukla ileri evre hastalığı işaret etmektedir.

Erken menarş ve geç menapozun over kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu yaygın olarak kabul görmüştür. Ancak 1771 kişilik vaka ve 7665 kişilik kontrol grubundan oluşan Whittemore çalışması önemli farklılıkları gösterememiştir (34). Biz de bu çalışmamızda ilk adet yaşı, menapoz yaşı ve adet düzensizliği ile over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p>0.05$). Paralel şekilde toplam fertil süre açısından gruplar değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0.05$).

Yen ve ark.'nın yaptığı çalışmada menstrual düzen ile over kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (43).

Zhang ve ark.'da over kanseriyle menstrual düzen arasındaki ilişkinin yok denecek kadar az olduğu sonucuna varmıştır (44). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bakımdan literatür ile benzerlik göstermektedir zira adet düzensizliği ile over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Hormon replasman tedavisi (Kombine Östrojen ve Progesteron preparatları) kullanımı açısından bakıldığında, hormon replasman tedavisi kullanan kadınlar son 10 yılda dramatik bir şekilde artmıştır. HRT'nin kanıtlanan yararlı olduğu hastalıklar arasında osteoporozis ve kalp rahatsızlığı gösterilebilir ancak kanserle de olası bağlantı riski çekinceleri mevcuttur. Meme kanseri oluşumunda HRT'nin etkisi üzerinde çalışmalar yapılmıştır ve 5 yıllık kullanım süresinden sonra küçük bir risk artışı görülmüştür (20).

Buna zıt olarak son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan topluma dayalı olgu kontrollü kohort prospektif bir araştırmada, östrojen replasman tedavisi alanlarda istatistiksel olarak önemli bir artışın olmadığı gösterilmiştir (14). Östrojenin uzun süreli kullanımıyla ortaya çıkabilecek riski değerlendirebilmek için yapılan büyük ölçekli çalışmaların bile istatistiksel gücü kısıtlıdır. Sonuç olarak, östrojen replasman tedavisi ile over kanseri riski arasında açık bir ilişki gözlenmediği söylenebilir (28). Kombine hormon replasman tedavisi ve over kanseri arasında ilişki açısından yapılan araştırmalarda da anlamlı bulgu saptanamamıştır. Menapozal hormon takviye tedavisinin over kanseri üzerindeki etkisi tartışmalıdır (9). Zhang ve ark.'nın yaptığı çalışmada over kanseriyle hormon takviye tedavisi arasında bir ilişki bulunamamıştır (44). Lacey ve ark.'nın yaptığı çalışmada da kısa dönem östrojen-progestin kullananlarda riskin artmadığı bildirilmiştir (20). Biz de bu çalışmada da hormon replasman tedavisi kullanımı ile over kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p>0.05$). Açıklanamayan infertilite sebeplerinin anovulasyon ve inflamasyon vasıtasıyla anormal prostaglandin cevabına sebep olduğu ve bilinmeyen infertilite sebeplerinin riski artırdığı bildirilmiştir (27). Her gebelik süresinin

overlerde istirahat periyodunu artırarak over kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (12).

Literatürde infertilitenin klinik kriteri, bir yıldan daha fazla denemede çocuk sahibi olamamak şeklinde belirtilmiştir (27). Brinton ve diğ.'nin yaptığı çalışmada genel popülasyonla karşılaştırıldığında infertilite hastalarının anlamlı bir şekilde over kanseri riskine sahip olduğu ortaya konulmuştur (11). Rossing ve diğ. de benzer şekilde infertilitenin over kanseri riskini artırdığını fakat bunun sebebinin infertilite mi yoksa ovulasyonu indükleyen ilaçlarla mı ilgili olduğunun açık olmadığı sonucuna varmışlardır (32).

Bu çalışmada infertilite sorunu ile over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) ancak bu belki de toplam vaka sayısı ile ilişkili olabilir. Literatürde fertilité sorununa yönelik ilaç kullanan kadınlar arasında over kanseri riskinin arttığı, clomiphene gibi ilaçların 12 siklustan fazla kullanılmasının over kanseri riskini 2-3 kat artırdığı ifade edilmiştir (6). Ancak Ness ve diğ. ile Rossing ve diğ.'nin yaptığı çalışmalarda fertilité ilaç kullanımıyla over kanseri arasında, ne ilacın kullanım süresiyle ne de ilacın başarısız kullanımı ile over kanseri ilişkisi gösterilememiştir (27, 32).

Bu çalışmada ayrıca ilaç kullanan kadınlar kullandığı ilacın ismini bilmediğinden değerlendirme yapılamamıştır. Literatürde paritenin folikül sitümlasyonunu engelleyen östrojenin ve progesteronun yüksek seviyelerini ve lüteinize edici hormonun ovulasyonu engellemesi yoluyla over kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (12). Diğer bir deyişle; hamileliğin ovulasyonu erteleyerek over yüzey epitelinin tamiri için gereksinimi azaltmak yoluyla over kanserini azalttığı kabul edilmektedir (9). Bu konuda yapılan çeşitli araştırmalar da bu sonucu destekler niteliktedir (16-17, 20-24). Riman ve diğ. (31)'nin yaptığı çalışmada 3 ya da daha fazla çocuk doğuran kadınlarda over kanseri riskinin doğurmayanlara göre %44.2'den daha az olduğu vurgulanmıştır. Gregg ve ark. (15)'nin yaptığı diğer bir çalışmada nulliparlarla kıyaslandığında 1, 2, 3 ve daha fazla paritesi olanlarda OR'ler 0.5, 0.5, 0.4 şeklinde bulunmuştur. Bu çalışmada ise parite sayısı ile over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Düşük, kürtaj ve tamamlanmamış gebeliklerle over kanseri arasındaki ilişki açık değildir. Titus-Ernstoff ve diğ. (38)'nin yaptığı çalışmada erken dönem kayıplar ve düşüğün over kanseriyle arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın aksine Gregg ve diğ. (15) yaptığı çalışmada iki yada daha fazla müdahaleli düşüklerin over kanseri riskini azalttığı bulunmuştur.

Zhang ve diğ. (44)'de tamamlanmamış gebeliklerin over kanseri riskini azalttığını belirtmiştir. Bu çalışmada ise kürtaj ve düşük yapma durumuyla over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Literatürde tamamlanmamış gebeliklere yönelik daha fazla çalışma yapılmasına gerek duyulduğu vurgulanmıştır.

Literatürde oral kontraseptiflerin ovulasyonu kesintiye uğratarak over kanseri riskini azalttığı vurgulanmaktadır. Bir diğer görüş de, oral kontraseptiflerde bulunan progesteronun zarar görmüş over hücrelerini malignensiye dönüşmeden geriletmediği yönündedir (13). Bu çalışmada aile planlaması kullanım durumu ve yöntemlerinin over kanseri açısından bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek amacıyla incelenmiştir.

Bu çalışmada aile planlaması yöntemi kullanım durumları açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Gregg ve diğ. (15)'nin yaptığı çalışmada hiç oral kontraseptif kullanmayanlarda over kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir. Ness ve diğ. (26)'de yaptığı çalışmada hiç oral kontraseptif kullanmayanlarla karşılaştırıldığında oral kontraseptif kullananlarda riskin %40 azaldığı, kullanım süresinin artmasıyla da riskin daha da azaldığı tespit edilmiştir.

Literatürde oral kontraseptiflerin çoğu ülkede yaygınlaşması ve over kanseri insidansının azalması oral kontraseptiflerin kullanımının artmasıyla paralellik göstermektedir şeklinde ifade edilmektedir. Ülkemizde artan oral kontraseptif kullanımı düşünüldüğünde, OKS kullanımı konusunda daha geniş bir popülasyonda çalışma yapılması gerekliliği düşünülmektedir. Tüp ligasyon kullanımı ise çalışma grubu kadınlar tarafından bildirilmemiştir. Literatür bilgilerine göre tüp ligasyon işlemi over kanseri riskini azaltmaktadır (45).

Bu araştırmada sigara ve alkol tüketimiyle over kanseri arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulamamıştır ($p>0.05$). Schouten ve diğ. (35)'nin yaptığı çalışmada sigara içmenin over kanserinin musinöz tipinde riski artırdığını fakat diğer over kanseri türleri için bir ilişki bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Gren ve diğ. (47) tarafından yapılan çalışmada ise sigara içmenin over kanserinde özellikle musinöz ve borderline tipte bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Baker ve diğ. (7)'nin yaptığı diğer bir çalışmada ise sigara içmemenin over kanseri riskini azaltabileceği ve bunun da sigaranın immüno-supresif etkisine maruz kalmamak yoluyla meydana gelebileceği bildirilmiştir. Alkolün over kanseri riskini seks hormon düzeylerini ve over fonksiyonlarını baskılamak yoluyla azalttığı öngörüsüyle, Webb ve diğ. (40) tarafından yapılan çalışmada alkol kullanımının over kanseri

riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır. Schouten ve diğ. (35), bu çalışmayı destekler şekilde alkol tüketimi ile over kanseri arasında bir ilişki bulamamıştır.

Üreme sistemine yönelik sorun yasama durumu cevap kağıdında hastaların her hangi bir tıbbi soruna verdiği yanıtlar birleştirilerek elde edilmiştir. Burada özellikle over kanseriyle ilişkili olabileceği düşünülen endometriozis, polikistik over sendromu gibi tanılar ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Endometriozis in over kanseriyle bağlantısı net değildir. Literatürde bazı çalışmalarda kadında endometriozis hikayesi olmasının over kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir (23, 27, 39). Bu çalışmada vaka ve kontrol grubunda endometriozis tanısı almış kadın bulunmamaktadır.

Literatüre göre over kanser riski PCOS lu kadınlarda artabilmektedir (46). Vaka grubunda polikistik over sendromu tanısı almış iki kişi bulunmaktadır.

Vaka ve kontrol grupları arasında genital enfeksiyon ile over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) Literatüre göre pelvik enfeksiyon geçirme öyküsü over kanserine yakalanma riskini artırır. Yine literatüre göre PID de yumurtalık kanseri için bir risk teşkil etmektedir. (29) Bu çalışma da vaka grubunda PID öyküsü yoktu. Kayıt yetersizliği ve kisilerin aldıkları tanıları kesin bilmemelerinin çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Literatürde aile hikayesinin over kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmakta ve over kanseriyle ilgili tanımlanmış üç tip herediter sendrom (ailesel over kanseri, herediter meme-over kanseri, nonpolipozis kolorektal kanser) belirtilmektedir (6). Çeşitli çalışmalar aile hikayesinde kanser olmasının over kanseri riskini artırdığı görüşünü desteklemektedir (21, 36). Negri ve diğ.(25)'nin yaptığı çalışmada over kanseri riski ailesinde mide kanseri olanlarda 1.5 kat (%95 GA; 1.0-2.1), bağırsak kanseri olanlarda 1.7 kat (%95 GA; 1.2-2.4) akciğer kanseri olanlarda 1.3 kat (%95 GA; 1.0-1.8), göğüs kanseri olanlarda 2.3 kat (%95 GA; 1.7-3.1), lenfoma olanlarda 2.3 kat (%95 GA; 1.0-5.1) daha fazla bulunmuştur. Ailede over ya da meme kanserinin olması ise over kanseri riskini önemli şekilde artırmaktadır. Ailesinde over kanseri olanlarda olmayanlara göre over kanseri açısından riskin 7 kat arttığı vurgulanmaktadır (%95 GA; 3.1-16). Anderson ve ark.'nin yaptığı bu çalışmada kardeşinde over kanseri olması kadının over kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (2).

Pike ve diğ. 'nin çalışmasında kolorektal ya da prostat kanseri ile over kanserinin ailesel riski arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur (29). Anderson ve diğ. (2)'de yaptığı çalışmada da kadında meme ve/veya over

kanseri varsa kızında da over ve meme kanseri için riskin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ailedeki kanser öyküsü ve kanser türüyle over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$)

Yine bu çalışmada ailesinde kanser öyküsü olanların over kanserine yakalanma olasılıkları, aile öyküsünde kanser olmayanlara göre daha fazla görülmüştür. (%95 GA; 1.13-3.49). Yine bu çalışmada 1. derece akrabasında kanser olanların over kanserine yakalanma olasılıkları, aile öyküsünde kanser olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur. (%95 GA; 1.56-5.62) ve 1. derece akrabada kadın özgü kanser olma durumuna göre gruplar arası fark önemli bulunmuştur. ($p<0.05$)

Over kanserinde aile öyküsü bir risk faktörü olduğu kanıtlandığından dolayı pozitif aile hikayesi olan kişilere danışmanlık hizmeti verilmesinin kanserden koruma faaliyetlerinde öneminin büyük olduğu sonucuna varılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alpar, R., Spor Bilimlerine Uygulamalı İstatistik, 2. Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara 2001, 168-190.
2. Anderson, P. J., Ross, A. J., Folsom, R. A., Anthropometric Variables, Physical Activity, and incidence of Ovarian Cancer, J. American Cancer Society, 20, 15151518, 2004.
3. Atasü, T., Sahbay, S., Overin Malign Hastalıkları 'Jinekoloji' (Ed. T. Atasü) Genişletilmiş 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi /İstanbul 1990, 348-384
4. Arvas, M., Göker, B., Germ Hücreli Over Tümörleri, 'Jinekolojik Onkoloji', (Editör H. Güner), Çağdas Medikal Kitabevi, Ankara 2002, 199-245.
5. Ayhan, A., Basaran, M., Epitelyal Over Kanseri, 'Jinekolojik Onkoloji', (Ed. H. Güner), 3. Baskı, Çağdas Medikal Kitabevi, Ankara 2002, 199-245, .
6. Ayhan A., Yapar E., Overin Malign Hastalıkları, 'Malign Over Tümörleri, Jinekolojik Onkoloji', (Editör T. Atasü, , K. Aydın), Logos Tıp Yayıncılık, İstanbul 1997, 407-477.
7. Baker, J. A., Odunuga, O. O., Rodabaugh K. J., Reid, M. E., Menezes, R. J., Moysich, K. B., Active and passive smoking and risk of ovarian cancer, International Journal of Gynecological Cancer, 16, 211-218, 2006
8. Banks, E., The Epidemiology of Ovarian Cancer, 'Methods in Molecular Medicine', (Ed. J. M. S. Bartlett), Humana Press, New Jersey, 2000. 112-121
9. Beckmann, C., Ling, F., Laube, D. W., Smith, R. P., Barzansky, B. M., Herbert, W., Ovarian and Andnexial Disease, Forth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, US, 2002 590-604
10. Bergtrom, A., Pisani, P., Tenel, V., Overweight as an avoid-able cause of cancer in Europe, nt J Cancer, 91, 421-430, 2001
11. Brinton, L. A., Lamb, E. J., Moghissi, K. S., Scoccia, B., Althuis, M. D, Mabie, J. E., Westhoff, C. L, Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs, J. Obstetrics and Gynecology, 103 (6), 1194-1203, 2004.
12. Bulbulyan, M. A., Ilychova, S. A., Zahm, S. H., Astashevsky, S. V., Zaridze, D. G. Cancer Mortality Among Women n The Russian Printing Industry, Am. J. Ind. Med., 36, 166-171, 1999.

13. Chiaffarino, F., Pelucchi C., Parazzini, F., Negri, E., Franceschi, S., Talamini, R., Conti, E., Montella, M., La Vecchia C., Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer, *J. Annals of Oncology*, 12 (3), 337-341, 2001.
14. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Gregg, S., Parazzini, F., Paratore, P. M., Chatenoud, L., Legge, F., Mancuso, S. *Int J Epidemiol* 1989;18:538-545.
15. Gregg S, Genuardi M, Benedetti-Panici P, Cento R, Scambia G, Neri G, Mancuso S. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: incidence and characteristics of familial cases. *Gynecol Oncol* ;39:300-30 1990
16. Hinkula, M., Pukkala, E., Kyyrönen, P. ve Kauppila, A., incidence of ovarian cancer of grand multiparous women-A population-based study in Finland, *J. Cancer Causes and Control* August 2001, 12, 491-500
17. Kanser Vakalarının Yasa ve Cinsiyete göre Dağılımı (2002), [online]. <http://www.saglik.gov.tr/default?sayfadetay&id=1318>[12.06.2006].
18. Koldjeski, D., Kirkparick, M. K., Swanson, M., Everett, L., Rown, S., Ovarian cancer: early symptom patterns, *J. Oncology Nursing Forum*, 30, 927-933, 2003.
19. Kramer, J. L., Greene, M. H., Epidemiology of Ovarian Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers, 'Gynecologic Cancer Controversies in Management' (Ed. D. M. Gershenson, W. P. McGuire, M. Gore, M. A. Guim, G. Thomas)'da, USA, 327-337, 2004.
20. Lacey, J. V. Jr, Mink, P. J., Lubin, J. H., Sherman, M. E., Troisi, R., Hartge, P., Schatzkin, A., Shairer, C., Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer, *The Journal of the American Medical Association*, 288 (3), 334341, 2002
21. Marrow C. P., Curtin, J. P., Synopsis of Gynecologic Oncology, Fifth Edition, Churchill Livingstone, Newyork, 1998, 101
22. Modugno, F., Ness, R. B., Allen, G. O., Schildkraut J. M., Davis F. G., Goodman M. T., Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191 (3), 733-740, 2004
23. Morgen, I., Stenlund, H., Hogberg, U., Long-term impact of reproductive factors on the risk of cervical, endometrial, ovarian and breast cancer, *Acta Oncol*, 40, 849-854, 2001.
24. Neale, R. E., Darlington, S., Murphy, M. F., Silcocks P. B., Purdie, D. M., Talback, M., The effects of twins, parity and age at first birth on cancer risk in Swedish women. *J. Twin Research and Human Genetics*, 8 (2), 156-162, 2005
25. Negri, E., Pelucchi, C., Franceschi, S., Montella, M., Conti E., Dal Maso, L., Parazzini, F., Tavani, A., Carbone, A., La Vecchia, C., Family history of cancer and risk of ovarian cancer, *European Journal of Cancer*, 39, 505-510, 2003.
26. Ness, B. R., Grisso, A. J., Klapper, J., Schlesselman, J. J., Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptive, *American Journal of Epidemiology*, 152, 233-241, 2000.
27. Ness, B. N., Cramer, D. W., Goodman, T. M., Kjaer, K. S., Mallin, K., Mosgaard, J. B., Purdie, M. D., Risch, A. H., Vergona, R. ve Wu, H. A., Infertility, Fertility Drugs, and Ovarian Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies, *American Journal of Epidemiology*, 155, 217-223, 2002.
28. Ness, B. R., Grisso, A. J., Klapper, J., Schlesselman, J. J., Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptive, *American Journal of Epidemiology*, 152, 233-241, 2000.
29. Pike, M. C., Perace, C. L., Peters R., Cozen, W., Wan, P., Wu, A. H., Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study, *J. Fertility and Sterility*, 82 (1), 186-195, 2004.
30. Piver M. S., Frank T. S., Epidemiology of Ovarian Cancer, 'Diagnosis and Management of Ovarian Disorders' (Ed. A. Altchek ve L. Deligdisch, L)'da, Academic Press, Norton, 2003 467-476
31. Riman, T., Dickman, W. P., Nilsson, S., Correia, N., Nordlinder, H., Magnusson, M. C. ve Persson, R. ., Risk Factors for Epithelial Borderline Ovarian Tumors: Results of a Swedish Case-Control Study, *J. Gynecologic Oncology*, 83, 575-585, 2001.
32. Rossing, A. M., Tang, C. M., Flagg, W. E., Weiss, K. L. ve Wicklund, G. K., A Case-Control Study of Ovarian Cancer in Relation to fertility and the Use of Ovulation-inducing Drugs, *American Journal of Epidemiology*, 160, 1077-1077, 2004.
33. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 127:73-79 2001.
34. Schildkraut, M. J., Cooper, S. G., Halabi, S., Calingaert, B., Hartge, P. ve Whittemore, S. A., Age at Natural Menopause and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer, *J. The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 98, 85-89,
35. Schouten, J. L., Goldbohm, A. R. ve Brandt, V. A., Height, Weight, Change, and Ovarian Cancer Risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer, *American Journal of Epidemiology*, 157, 424-431, 2003.
36. Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*; 14:788-793 2004
37. Tavani, A., Bosetti, C., Maso, L., Giordano, L., Franceschi, S. ve La Vecchia Lifestyle factors on familial propensity to ovarian cancer, *J. Gynecologic Oncology*, 92, 922-926, 2004.
38. Titus-Ernstoff, L., Perez, K., Cramer, D. W., Harlow, B. L., Baron, J. A., Greenberg, E. R., Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk, *J. British Journal of Cancer*, 84 (5), 714-721, 2001.
39. Tung, K., Goodman, T. M., Wu, H. A., McDuffie, K., Wilkens, R. L., Nomura, M. Y. A. ve Kolonel, N. L., Aggregation of Ovarian Cancer with Breast, Ovarian, Colorectal, and Prostate Cancer in First-degree Relatives, *American Journal of Epidemiology*, 159, 750-758, 2004.
40. Webb, P. M., Purdie, D. M., Bain, C. J., Gren, A. C. Alcohol, wine, and risk of epithelial ovarian cancer, *J. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 13 (4), 592-599, 2004.
41. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:232-239
42. Wilkens L. R, A. H. Wu, K. McDuffie, A. M. Y. Nomura, L. N. Kolonel, K. Y. Terada, and M. T. Goodman Effect of Anovulation Factors on Pre- and Postmenopausal Ovarian Cancer Risk: Revisiting the Incessant Ovulation Hypothesis *Am. J. Epidemiol.*, February 15; 161(4): 321 – 329, 2005
43. Yen, M., Yen, L. B., Bai, C. ve Lin, S. R., Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case control study in a low-incidence population, *J. Gynecologic Oncology*, 89, 318-324, 2003.
44. Zhang, M., Lee, H. A. ve Binns, W. C., Reproductive and dietary factors for epithelial ovarian cancer in China, *J. Gynecologic Oncology*, 92, 320-326, 2004.
45. KA Rosenblatt and DB Thomas *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, Vol 5, Issue 11 933-935, 1996 by American Association for Cancer Research
46. Dune N. Natural Health Solutions for PCOS, "What Do PCOS and Ovarian Cancer Have In Common?" January 22, 2003. *int. j. cancer*
47. Webb, P. M Gren, A., Purdie, D., Bain, C., Siskind, V., Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer (Australia), *J. Cancer Causes and Control*, 12 (8) 713-719, 2006.