



Konsepsiyondan Adölesana Radyasyonun Geç Dönem Etkileri: İntrauterin Işınlamada Risk, Herediter Etkiler, Solid Tümörler

Late Effects of Radiation from Conception to Adolescence: Risk in
Intrauterine Irradiation, Hereditary Effects, Solid Tumours

Aslı Ayan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

İyonizan radyasyon biyolojik dokularda atom veya molekülleri eksite veya iyonize ederek hasara neden olmaktadır. Maruz kalınan radyasyon dozuna ve değişen biyokimyasal süreçlere bağlı olarak meydana gelen hasar dakikalar veya aylar, yıllar içinde ortaya çıkabilmektedir. Bunlar deterministik ya da stokastik gibi maruz kalınan doza bağımlı veya dozdan bağımsız sınıflanabileceği gibi, biyolojik dokulara geç radyasyon etkileri somatik, genetik, teratojenik ve kalıtsal olarak da incelenebilir. Geç somatik etkiler somatik mutasyonlara veya hasara bağlı olarak dokularda nekroz, deri ve kaslarda fibrozis, tat duyusu kaybı, immün yetmezlik, aplastik anemi, katarakt ve artmış kanser insidansına neden olabilir. Kanser düşük doz radyasyon maruziyetinin en önemli geç somatik etkisidir. Radyasyon maruziyetinin oluşturduğu kanserler hakkında bilgi, atom bombası sonrasında hayatta kalanlar, tıbbi amaçlı radyasyon içeren tedaviler, mesleki maruziyetler ve yüksek geri plan radyasyonu bulunduran bölgelerin, bulundurmayan coğrafi bölgelerle kıyaslanmasından elde edilmektedir. Radyasyon maruziyeti DNA hasarına, mutasyonlara, kromozom bozukluklarına sebep olurken, etkilenen hücre grubunun somatik, germ hücresi veya fetal hücreler olmasına göre sırasıyla; karsinogeneze, kalıtsal genetik etkilere ve gelişim bozukluklarına neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Radyasyonun geç etkileri, prenatal ışınlama, karsinogeneze, solid tümörler

Abstract

Ionizing radiation causes excitation or ionization of atoms or molecules in biological tissues. Depending on the dose of radiation being exposed and the changing biochemical processes, damage can occur within minutes or months. These may be classified as dependent dose-independent or based on the susceptibility of the exposed tissues to the deterministic or stochastic as well as the effects of late radiation on biological tissues such as somatic, genetic, teratogenic, and hereditary. Late somatic effects can lead to necrosis, fibrosis in skin and muscles, loss of taste sensation, immunodeficiency, aplastic anemia, cataracts, and increased incidence of cancers due to somatic mutations or damage. Cancer is the most important late somatic effect of low-dose radiation exposure. Information on cancers caused by radiation exposure is obtained by comparing survivors after atomic bombardments, treatments containing medical-purpose radiation, occupational exposures, and regions with high background radiation compared to those that do not. Exposure to radiation causes DNA damage, mutations, chromosomal disorders, and on the other hand, if the affected cell group is somatic, germ cell, or fetal cells, leads to carcinogenesis, hereditary genetic effects, or developmental disorders, respectively.

Keywords: Late effects of radiation, prenatal irradiation, carcinogenesis, solid tumours

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Aslı Ayan, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: drasliayan@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6311-1785

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

İyonizan radyasyonun, özellikle DNA'nın direkt iyonizasyonu veya radyoliz sonucu oluşan reaktif oksijen türleri yoluyla dolaylı olarak, hücre ölümü, kromozomal bozukluklar, DNA hasarı, mutasyonlar ve karsinogeneze neden olduğu uzun süredir kabul edilmektedir. Bu biyolojik etkiler doğrudan radyasyona maruz kalan hücrelerde DNA'nın onarılamayan veya yanlış onarım gören hasarlarına bağlanmıştır. Günümüzde iyonlaştırıcı radyasyonun ışınlanmış hücreler dışında, aslında ışınlanmamış komşu hücrelerde ve hatta uzak hücrelerde de zararlı etkiler oluşturduğu kabul edilmektedir (1).

İyonize radyasyona prenatal maruziyet, maruz kalınan doz ve gebelik yaşına bağlı olarak embriyonik ve fetal gelişimi etkileyebilir. Radyoterapiye maruz kalan annelerin çocuklarında ciddi zihinsel engel ve mikrosefali saptanmıştır. Hayvan deneylerinde 0,05 veya 0,1 Gy'lik nispeten düşük dozların, gelişen embriyoda duyarlılığa neden olduğu gösterilmiştir (2). Radyasyona intrauterin maruziyetin sonucunu belirleyen başlıca faktörler doz, doz hızı ve maruz kalmanın gerçekleştiği gebelik evresidir. Hücrelerin hızlı çoğaldığı biyolojik sistemlerin radyosensitif olduğu bilinmektedir (3). İntrauterin dönemde preimplantasyon, organogenez ve fetal evrede radyasyonun etkileri farklılık gösterebilmektedir.

Preimplantasyon evresi hücrelerin radyasyonun ölümcül etkilerine en duyarlı olduğu, irradyasyonun embriyonun ölüm ve rezorpsiyonuna neden olduğu evredir. Bu dönemde insanlarda gebelik henüz teşhis edilemediğinden veriler genel olarak hayvan deneylerinden elde edilmektedir. Tüm hayvan çalışmaları ışınlanmış embriyo ölmediyse; malformasyonsuz hayatta kaldığını göstermiş ve Russel tarafından 1956'da "Ya hep, Ya hiç!" kavramı ortaya atılmıştır (4,5). Işınlama sonucu ortaya çıkan yapısal ve sayısal kromozom aberrasyonları preimplantasyon dönemindeki embriyonun ölümünden sorumlu tutulmuştur. Kemirgenlerde preimplantasyon aşamasındaki ışınlanma sonrası ilk maruziyet anını takip eden birkaç bölünmeden sonra artan kromozomal aberrasyonlar saptanmıştır (6). Bu genomik istikrarsızlığın gelecek nesile aktarılabilir kalıtsal istikrarlı mutasyonlar olabileceğine dair kaygılar mevcuttur (7). *In vivo* çalışmalarda organogenez döneminde ışınlanan kemirgenlerde maruz kalınan doza, gestasyonel yaşa, oksijen konsantrasyonuna, bağlı biyolojik etkinliğe göre değişen doğumsal anomaliler, büyüme geriliği ve doz yeterince yüksekse embriyonik veya neonatal ölümler gözlenmektedir (8). Kemirgenlerde organogenez sırasında ışınlanmanın en yaygın etkisi konjenital anomaliler olup

radyasyon dozu, cinsi, embriyonun gelişim evresine bağlı iskelet malformasyonları, oküler ve serebral malformasyonlar, iskelet sistemii deformiteleri vs. gelişebilir. Ancak faza bağlı, biyolojik, kullanılan radyasyon dozu cinsi ve çalışmaların tasarımından kaynaklı farklılıklar nedeniyle malformasyonların görüldüğü en düşük veya eşik dozun değerlendirilmesinde tutarsızlıklar vardır (9). Nötronlar ve beta parçacıkları fetüse gamma ve X ışınlarından daha çok zarar verir (2,8). Radyasyon dozunun kısa periyotlarla fraksiyone edilerek uygulanması hücre yıkımını ve dolayısıyla malformasyonları artırır.

Majör organogenez döneminin sonundan doğuma kadar uzanan dönemde, fetüs 3 Gy'nin altındaki dozlarda radyasyon ölümüne ve eksternal gözlenebilir malformasyonlara görece dirençli olmakla birlikte, merkezi sinir sistemi ve duyu organları, iyonize radyasyonların zararlı etkilerine karşı özellikle hassastır (6,7,8). Yaklaşık 1 Gy ışınlanma sonrasında belirgin ve kalıcı büyüme geriliği gözlenir. Fetal ışınlanmanın hematolojik sonuçları, karaciğer ve dalak hasarına neden olan fetal radyasyon maruziyeti, yetişkinlerde hematolojik bozukluklar olarak ortaya çıkar (9).

İnsanlarda gebeliğin ilk aşamalarda belirlenmesindeki güçlük nedeniyle preimplantasyon döneminde embriyonun ölümü açısından ikna edici veri yoktur (10). Bununla birlikte Nagasaki'de hayatta kalan az sayıda kadın olmakla birlikte, bombalama esnasında 4 haftadan daha küçük gebelik haftasında olanlarda ölü doğum ve yenidoğan bebek ölümü yüksek orandadır. Fetal, neonatal ve bebek mortalitesi, radyasyon hastalığı gösteren kadınlarda ve patlamanın merkez üssüne yakın olanlarda daha yüksek bulunmuştur. (11). Çernobil kazasını takiben ise; İsveç'te yenidoğan mortalitesinin arttığı saptanmıştır. Almanya, Norveç, Finlandiya ve Kiev'de kazadan sonra perinatal mortalitede herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Polonya, Macaristan, İsveç ve Yunanistan'da ise ölü doğum oranının arttığı gözlenmiştir (12).

1980'de İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri Komitesi, Hiroshima'da intrauterin radyasyona maruz kalmış 1,613 çocuğu 17 yıl izlemiş ve patlama merkezine (<1,500 m) daha yakın olanlar ile uzak olanların (>3,000 m) ortalama büyüme oranlarını karşılaştırdığında, patlama alanına yakın olan ve dolayısıyla daha yüksek doza maruz kalmış çocukların 2,25 cm daha kısa, 3 kg daha zayıf olduğunu kafa çapının ise 1,1 cm daha küçük olduğunu, saptamışlardır (13,14).

Atom bombası mağdurlarının çocuklarında gözlenen ana etkiler mikrosefali ve zeka geriliğidir. Mikrosefali

gestasyonel döneme bağlı olup, gebeliğin 0-7 ve 8-15 haftalarında maruz kalanlarda görülürken, 16 haftadan geç maruziyette saptanmamıştır (15). Tıbbi nedenlerle ışınlamaya maruz kalan çocuklar üzerine yapılan araştırmalarda göz anomalileri, hidrosefali, kranial kemiklerin ossifikasyonu, deformiteler, alopesi, görme alanı bozuklukları, körlük ve spina bifida dahil olmak üzere çeşitli malformasyonlar saptanmıştır (10). Sekizinci ile on beşinci gebelik haftaları merkezi sinir sisteminin radyasyon hasarına karşı en duyarlı olduğu dönemdir ve bunu 16-25. haftalar takip eder. Hiroshima-Nagasaki kohortunda zeka geriliği için eşik değer 0,12-0,2 Gy bulunmuştur (2,15,16). Çernobil'de radyoaktif serpinthye maruz kalan çocuklar üzerinde yapılan kohortlarda, radyasyonun öngörülen daha düşük dozlarda bilişsel yeteneği bozabileceği konusunda önceki bulguları doğrulamaktadır. Zeka katsayısında azalma duyarlı dönemlerde 0,1 Gy'ye kadar düşük dozlarda bile görülebilir (10). Ayrıca, yarık dudak ve/veya damak, böbrek füzyon anomalileri, polidaktili, ameli, anensefali, spina bifida, Down sendromu, özofagus ve anüs anomalileri de eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir (10,13,17).

Atom bombalarından sonra Japonya'da sağ kalanların izlendiği çalışmalarda ışınlanma anındaki postnatal yaşın etkisi üzerine veriler, göreceli kanser riskinin kolon ve mide kanseri dahil olmak üzere çok sayıda kanser türü için daha genç yaşta daha yüksek olduğunu göstermektedir (9). İn utero ışınlamayı takiben kanser riski hakkındaki bilgiler, doğum öncesi tanılmal röntgen çekimleri ve atom bombasından sağ kalanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Doğum öncesi teşhis amaçlı kullanılmış X ışınının etkileri üzerine yapılan en geniş çalışma, İngiltere'de yürütölen çocukluk çağı kanseri mortalitesi üzerine kurgulanmış ulusal bir olgu kontrol çalışması olan Oxford Anketi Çocukluk Çağı Kanseri Araştırması'dır. Oxford anketi ve diğer çalışmalardan elde edilen verileri inceleyen Doll ve Wakeford, özellikle hamileliğin son üç ayında (10 mGy) düşük dozda ışın uygulanmasının çocuk yaşta (<15 yaş) artmış kanser riskine neden olduğunu gösteren güçlü kanıtların bulunduğu sonucuna varmışlardır (17,18,19,20). Ancak, 2003'te Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu (ICRP), çocuklukta lösemi ve solid kanserler için tahmini göreceli riskleri araştırarak çalışmalardan elde edilen verilerin, belli organ ve dokuların intrauterin ışınlanması sonucu oluştuğu iddia edilen risklerin spesifikasyonu için yetersiz bir temel oluşturmakla birlikte, prenatal ışınlanmanın sebep olduğu genomik/kromozomal instabilitenin daha sonraki yaşlarda kanser gelişiminde majör rol oynayabileceği sonucuna varmıştır (21).

Radyasyonun tuhaf mutasyonlara neden olduğuna dair yaygın bir inanç olmasına rağmen, radyasyona maruz kalma, yeni veya benzersiz etkilere neden olmaktan ziyade popölasyonda doğal olarak veya kendiliğinden oluşan mutasyonların frekansını Mendelian, kromozomal veya multifaktöriyel olarak artırır. Radyasyonun kalıtsal etkileri hakkındaki bilgilerin neredeyse tamamı hayvan ve böcek çalışmalarından gelmekte olup, bu çalışmalar "katlanma dozu (doubling time)" tanımını yaratmıştır. Katlanma dozu, spontan mutasyon insidansını ikiye katlamak için gereken dozdur. Fare çalışmalarına dayanarak insanlardaki katlanma dozunun 1 Gy olduğu tahmin edilmektedir. ICRP, genel popölasyonda kalıtsal hastalık riskinin yaklaşık 0,002/Sv, kemirgenlerden ve böceklerden elde edilen verilere dayanılarak mesleki maruziyet içinse 0,001/Sv olduğu tahmininde bulunmuştur (10,21).

Atom bombası mağdurlarının çocukları, konjenital defektler, cinsiyet oranı, fiziksel gelişim, sağkalım, sitogenetik hasar, malign hastalıklar ve kandaki onkogenik proteinler gibi bazı olumsuz sağlık göstergeleri için araştırıldığında katlanma dozunun 1-2 Sv olduğu tahmin edilmektedir (10).

Hamile iken maternal maruz kalınan radyasyonun çocuklarda doğum kusurlarına neden olabileceği iyi bilinmesine rağmen, baba kökenli maruziyetin konsepsiyon öncesi etkileri yakın zamanda incelenmiştir. Babanın konsepsiyondan önce ışınlanmış olması, bazı nükleer tesislerin yakınındaki lösemili çocuk sayısı artışında bir faktör olabilir (10). Ancak zayıflatılmış uranyum parçalarına maruz kalmış askerlerin çocuklarında doğumsal anomali ve lösemi bildirilmemiştir. Ne var ki, zayıflatılmış uranyuma maruz kalan kimselerin, çocuklarının hücrelerinde genomik instabilite gösterilmiştir. Kuşak aşan fare çalışmaları da babaların ışınlanmasının, radyasyona maruz kalmamış kuşakta genomik instabiliteye neden olduğunu destekler niteliktedir.

Atom bombalarından 60 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen, sağ kalanlar arasında gözlenen solid tümörler belgelere dayanan majör sağlık problemi olmaya devam etmektedir (22). Yaşam boyu çalışması (Life Span Study) ve benzerlerinden elde edilen epidemiyolojik çalışmaların sonuçları ve Birleşmiş Milletler Atomik Radyasyon Bilimsel Komitesi, çocukların radyasyona; lösemi, tiroid, deri, beyin ve meme kanserlerini içine alan kanser tiplerinin %25'i için yetişkinlerden daha duyarlı olduğunu belirtmektedir. Yüksek doz hızında fakat düşük doz X ışını maruziyetine sebep olan bilgisayarlı tomografi

işlemlerine maruz kalan çocukların incelendiği çalışmalar, her ne kadar yorumlanmalarında bir takım problemler olsa da, solid tümör ve lösemi riskinin arttığını düşündürmektedir. İntrauterin yüksek doz hızında fakat düşük doz maruziyet, çocuklarda lösemi ve solid tümör riskini arttırmaktadır (23,24). İngiltere’de kronik düşük doz hızında maruziyeti ele alan bir çalışmanın öncül sonuçlarına göre, çocuklukta artmış doğal geri plan radyasyonuna maruz kalmak lösemi riskini arttırmaktadır (25). Düşük radyasyon dozlarının insanlarda kansere neden olabileceğine dair epidemiyolojik kanıtlar yalnızca 100 mSv’den yüksek dozlar için geçerlidir. Çocukluk çağında iyonizan radyasyona maruz kalma, özellikle, lösemi, meme ve tiroid kanseri riskini arttırsa da farklı organ ve dokuların radyasyona duyarlılığı da farklıdır (26,27). Atom bombası patlamalarından kurtulanlar üzerine yapılan çalışmalar hem lösemi insidansında hem de ilişkili mortalitede artmış bir risk göstermiştir. Ayrıca, radyasyondan kaynaklanan lösemi riski diğer risk faktörlerinden daha yüksektir ve solid tümörlerden daha erken ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağında alınan radyasyon dozu için risk daha yüksek olsa da maruziyetten 10-15 yıl sonra azalma eğilimi gösterir. Radyoterapi ve tanısal radyasyon ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, yüksek dozlarda lösemi riskinde bir artış olduğunu teyit etmektedir. Meme kanseri riski, göğüs dokusunun az ya da hiç olmadığı bir dönemde, atom bombası patlaması anında 10 yaşın altında olan kadınlarda artmıştır. Erken yaşta meme kanseri geliştiren kadınlar genetik olarak radyasyona duyarlı olabilirler. Yinelenen floroskopi nedeniyle iyonize radyasyona maruz kalan kadınlarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Dozimetri ve maruz kalınan dozun neden olduğu radyobiyojik süreç doz-yanıt ilişkisinin sonuçlarına etki etmektedir. Bu bulgulara dayanarak memelerin teşhis veya terapötik radyasyon sırasında mümkün olduğunca korumalı olması önerilir.

Tiroid dokusu, çocukluk döneminde radyasyona oldukça duyarlıdır. Atom bombası mağdurları arasında, 19 yaşından önce ışınlananlarda maruz kalınan radyasyon dozu ve tiroid kanseri riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Çocukluk çağında radyoterapi almak da, tiroid kanseri riskini arttırabilir. Tiroid kanseri riski ufak çocuklar için en yüksektir, maruz kalma yaşı arttıkça azalır ve çoğunlukla maruziyetten 15-30 yıl sonra gözlenir. Çernobil olayından sonra çıkan en çarpıcı bulgu, çocukluk çağı tiroid kanserlerinde gözlenen büyük artıştır. Kontaminasyonun en çok olduğu Gomel bölgesinde tiroid kanseri sıklığı 100 kat artmıştır. Çernobil’deki radyoaktif serpintiden sonra

tiroid papiller kanserlerinde tanımlanan artış, lösemi için gösterilememiştir. İzlenen tiroid kanserlerinin çoğunda *RET* geninde *RET/PT3* mutasyonu bulunmuştur (21). Boyun bölgesine radyoterapi uygulanan olgularda da risk artmaktadır. Beyin tümörü ve akut lösemi nedeniyle kranyospinal aksa radyoterapi uygulanan olgularda da tiroid kanseri bildirilmiştir (27).

İyonize radyasyon, beyin tümörleri ile ilişkili olmasına rağmen, ilişki yukarıda tarif edilen kanserlerden daha zayıftır. İyonlaştırıcı radyasyon ile ilişkili beyin tümörlerinin çoğu benignidir. Japonya’da veriler beyin kanserleriyle birlitlik göstermemiş olmakla birlikte; 20 yaşından önce radyoterapi alan hastalarda malign beyin tümörlerinde bir artış gözlenmiştir. Radyoterapiden sonra gelişen kemik tümörleri ve sarkomlar radyasyon ile ilişkili ikincil kanserlerin tüm özelliklerini gösterirler. Radyoterapi alanında gelişen bu tümörler 10 yıllık bir latent periyottan sonra ortaya çıkar ve agresif seyirli olup, tedaviye dirençlidirler (26,27).

Sonuç

Sonuç olarak; hem germ hücrelerinde, hem de somatik hücrelerde insan genomu oldukça stabil olsa da; radyasyon sonraki nesillere ya da hücrelere aktarılabilir genomik hataların olağan oranlarının artmasına neden olabilir. Dozimetri ve maruz kalınan dozun neden olduğu radyobiyojik süreç doz-yanıt ilişkisinin sonuçlarına etki etmektedir. Maruz kalınan bir dozun eksternal, internal, düşük dozda, yüksek dozda olmasına ve maruz kalınan radyasyonun cinsine göre sebep olacağı mutasyonel, kanserojen ve gelişimsel etkiler birbirinden farklıdır ve uygun yorumlama için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Desouky O, Ding N, Zhou G, Targeted and non-targeted effects of ionizing radiation. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences* 2015;8:247-254.
2. Rugh R. the impact of ionizing radiations on the embryo and fetus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1963;89:182-190.
3. Hall EJ, Giaccia A. *Radiobiology for the Radiologist*. 6th ed. Philadelphia, PA: lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
4. Russell IB, Russell WI. The effect of radiation on the preimplantation stages of the mouse embryo. *Anat Rec* 1950;108:521.
5. Russell IB. X-ray-induced developmental abnormalities in the mouse and their use in the analysis of embryological patterns.

- ii. Abnormalities of the vertebral column and thorax. *J Exp Zool* 1956;131:329-395.
6. Pampfer S, Streffer C. Increased chromosome aberration levels in cells from mouse fetuses after zygote x-irradiation. *Int J Radiat Biol* 1989;55:85-92.
 7. Pils S, Muller WU, Streffer C. Lethal and teratogenic effects in two successive generations of the HLG mouse strain after radiation exposure of zygotes--association with genomic instability? *Mutat Res* 1999;429:85-92.
 8. United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, With Scientific Annexes. Vol ii. New York, ny: United Nations; 2000.
 9. Uma Devi P, Satyamitra M. Protection against prenatal irradiation-induced genomic instability and its consequences in adult mice by ocimum flavonoids, orientin and vicenin. *Int J Radiat Biol* 2004;80:653-662.
 10. Banks DE, Medical Consequences of Radiologic and Nuclear Weapons, Textbooks of Military Medicine, Borden Institute Press , US; 2012. p. 195-215.
 11. Yamazaki JN, Wright SW, Wright PM. Outcome Of Pregnancy In Women Exposed To The Atomic Bomb In Nagasaki. *AMA Am J Dis Child* 1954;87:448-463.
 12. Grosche B, Irl C, Schoetzau A, van Santen E. Perinatal mortality in Bavaria, Germany, after the Chernobyl reactor accident. *Radiat Environ Biophys* 1997;36:129-136.
 13. Committee To Assess Health Risks From Exposure To Low Levels Of Ionizing Radiation; Board On Radiation Effects Research; Division On Earth And Life Studies; National Research Council Of The National Academies. Health Risks From Exposure To Low Levels Of Ionizing Radiation. Washington, Dc: National Academies Press; 1990.
 14. Schull WJ. Late radiation responses in man: current evaluation from results from hiroshima and nagasaki. *Adv Space Res* 1983;3:231-239.
 15. Miller RW, Mulvihill JJ. Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 1976;14:355-357.
 16. Nias AhW. An Introduction to Radiobiology. 2nd Ed. New York, Ny: Wiley; 1998.
 17. Goldstein L, Murphy Dp. Etiology Of Ill-Health In Children Born After Postconceptional Maternal Irradiation. *Am J Roentgenol* 1990;22:322-331.
 18. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:130-139.
 19. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S, Terrell JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990;300:423-429.
 20. Doll R, Evans HJ, Darby SC. Paternal exposure not to blame. *Nature* 1994;367:678-680.
 21. Streffer C, Shore R, Konermann G. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003;33:5-206.
 22. Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, et al. Solid Cancer Incidence among Life Span Study of Atomic Bomb Survivors : 1958-2009. *Radiat Res* 2017;187:513-537.
 23. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet* 2015;386:469-478.
 24. UNSCEAR. Scientific annex B: effects of ionizing radiation on children. Volume II: sources, effects and risks of ionizing radiation. Vienna: United Nations Scientific Committee on the Effects of 53 Atomic Radiation, 2013.
 25. Wakeford R. Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:166-164.
 26. Casey DL, Friedman DN, Moscovitz CS, et al. Second cancer risk in childhood cancer survivors treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:311-316.
 27. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:124-132.