

# Radyasyonun fetus üzerine etkileri

## The effects of radiation on the fetus

Beyhan CEYLANER BIÇAKÇI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sivas Numune Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Sivas

İyonizan radyasyon, fetus gelişimini direkt olarak çeşitli mekanizmalarla etkileyebilir. Radyasyon dozu ve maruziyet zamanı, bu etkilerin gelişiminde kritik şekilde önemlidir. İyonize edici radyasyona en hassas hücreler hızlı bölünen ve mitotik fazdaki hücrelerdir. Radyasyonun organizma üzerine etkileri doğum öncesi veya doğum sonrası ölümle sonuçlanabileceği gibi, doğumsal anomaliler, büyüme bozuklukları ve çeşitli yapısal ve fonksiyonel gerilikler olarak da karşımıza çıkabilir. Bu yazıda, radyasyon ve hamilelik arasındaki ilişki, son literatür bilgileri eşliğinde değerlendirildi.

**Anahtar sözcükler:** Fetus; hamilelik; radyasyon; radyoterapi.

Ionizing radiation can directly affect fetal development in several ways. Radiation dose and the time of exposure are critically important in the development of these effects. The most sensitive cells to ionizing radiation are those that are rapidly dividing or in the mitotic phase. Radiation can cause fetal death or congenital anomalies, growth deficiencies or several structural and/or functional development abnormalities. In this review, the relationship between radiation and pregnancy is evaluated in view of the recent literature.

**Key words:** Fetus; pregnancy; ionizing radiation; radiotherapy.

### Giriş

İyonize edici radyasyona en hassas hücreler hızlı bölünen ve mitotik fazdaki hücrelerdir. Embriyo ve fetus gibi gelişen organizmalar hücre çoğalması, hücre göçü ve hücre farklılaşmasının olduğu dinamik bir sistem içerir. Bu nedenle radyasyonun meydana getirdiği değişiklikler embriyonun gelişme evreleri ile yakın ilişkilidir. Radyasyonun organizma üzerine etkileri doğum öncesi veya doğum sonrası ölüm ile sonuçlanabileceği gibi, doğumsal anomaliler, büyüme bozuklukları ve çeşitli yapısal ve fonksiyonel gerilikler olarak da karşımıza çıkabilir. Eldeki verilerin çoğu fare ve sıçanlarla yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda hayvan türlerinde radyasyona maruziyet sonucu oluşan değişikliklerin insandakine benzer olduğu tartışmalı olmakla birlikte genellikle kabul görmüştür. İnsan kaynaklı verilerin çoğu Hiroşima

ve Nagasaki'de atom bombasına maruz kalmış gebeler ve koruma önlemlerinin alınmadığı dönemlerde tanı ve tedavi amaçlı ışınlamalar sonucu radyasyondan etkilenen hasta verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilmiştir.

Birçok çalışmada düşük doz radyasyonun insan fetusuna zarar verdiği gösterilmiştir. Radyasyonla meydana gelen hasar, maruz kalınan toplam doza, dozun uygulanma hızına, lineer enerji transferi (LET) değerine ve dozun uygulanma şekline (tek ya da çoklu fraksiyon) bağlıdır. Fetusta meydana gelebilecek anormalliklerin sayısı ve tipi radyasyonun uygulama şekli ve fetusun yaşından (fetusun gelişim evresi) etkilenir. İnsan için gebeliğin 18-38. gün aralığı fetusun embriyo evresinden erişkin evreye geçtiği dönem olup radyasyona en duyarlı olunan fazdır. Bu dönemde yapılan ışınlama ile doğumsal anomali insidansı artış gösterir.<sup>[1-6]</sup>

İletişim (Correspondence): Dr. Beyhan CEYLANER BIÇAKÇI. Sivas Numune Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Sivas, Turkey.

Tel: +90 - 346 - 444 38 14 Faks (Fax): +90 - 346 - 223 95 30 e-posta (e-mail): beyhanceylaner@yahoo.com

© 2009 Onkoloji Derneği - © 2009 Association of Oncology.

### Fetusun Gelişim Evreleri

Preimplantasyon evresi, yumurtanın döllenişi ile uterus duvarına implantasyon arasındaki dönemdir. İnsan embriyoner hayatının ilk 3 haftasında (preimplantasyon ve erken nöronogenesis dönemi) hücrelerde farklılaşma yerine aynı hücre grubunda sürekli ve hızlı bir artış olması nedeniyle radyasyona maruz kalan hücreler doza bağlı olarak ya ölür ya da hiçbir anomali olmadan yoluna devam ederek olgun hücreye dönüşür. Bu dönemde radyasyon duyarlılığı lethalite ölçütlerine göre yüksek olmakla birlikte hep ya da hiç kuralı geçerlidir. 0.1-0.15 Gy eşik doz değerleri bildirilmiştir. Olgunlaşan hücre radyasyona daha dirençli hale gelerek implante olur ve normal gelişim evrelerine devam eder.<sup>[5-7]</sup>

Organogenez evresi üçüncü ile yedinci gestasyonel hafta arasındaki dönemdir. Bu evrede radyasyona maruz kalınması sonucunda doğum öncesi ölüm yerine organ anomalileri ve doğum sonrası ölüm oranlarında artış görülür. Bu dönemde 0.05-0.5 Gy arasında değişen dozlar eşik doz değeri olarak bildirilmiştir.<sup>[5-7]</sup> Erken organogenez döneminde radyasyona maruziyet sonucu embriyoda büyüme geriliği ve doğumsal anomali oranlarında artış gözlenmiştir. Organogenez sırasında ise her organ farklı dönemde geliştiği için, radyasyona maruz kalınan dönemde gelişmekte olan organda spesifik hasar meydana gelebilmektedir. Örnek olarak farelerde 7. gün uygulanan radyasyon nedeniyle çene anomalileri görülmüşken, 8.-11. günde yapılan ışınlamalarda eksensefali, anensefali, hidrosefali ve mikrosefali gibi baş bölgesine ait anomaliler oluşmuştur. Doz artışının anomali oranında da artışa neden olduğu bilinmektedir.<sup>[2,3,8]</sup>

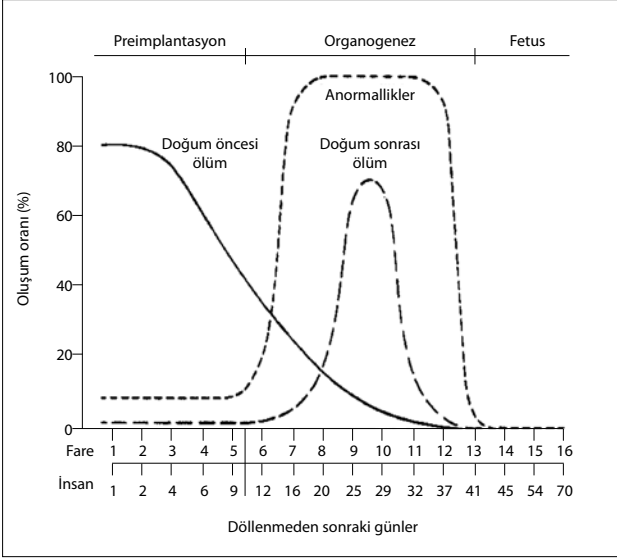
Fetal dönem; gebeliğin son dönemi olup yedinci gestasyonel haftadan sonrasını içerir. Bu evre organ oluşumunun tamamlandığı ve organ fonksiyonlarının gelişiminin ön planda olduğu süreçtir. Radyasyon etkilerine karşı en dirençli olunan evredir. Bu evrede radyasyon maruziyeti sonucunda ölüm ve doğumsal anomali yerine organ fonksiyon bozuklukları görülmektedir. Farelerde yapılan ışınlamalarda fetal dönemde hematopoietik sistem, karaciğer ve böbreklerde bazı bozukluklar gözlemlenmiş olup oluşan hasarı meydana getirecek rad-

yasyon dozlarının ise çok yüksek olduğu saptanmıştır. Zeka geriliği ve büyüme bozuklukları bu döneme özgü oluşan radyasyon hasarlarına örnektir. Radyasyon hasarı oluşma riski en yüksek dönem 8.-15. gebelik haftaları arasındaki dönemdir ve ilerleyen gebelik haftalarında aynı dozla etkilenen fetusta oluşan hasarın azalarak devam ettiği izlenir. Normal IQ değeri 100 kabul edilirse, 8.-15. gebelik haftaları arasında 1 Gy radyasyon maruziyeti ile 30 puanlık azalma görülürken, 16-25. gebelik haftaları arasında IQ'da gerilemenin daha az olduğu görülmüştür.<sup>[1,2,9-14]</sup>

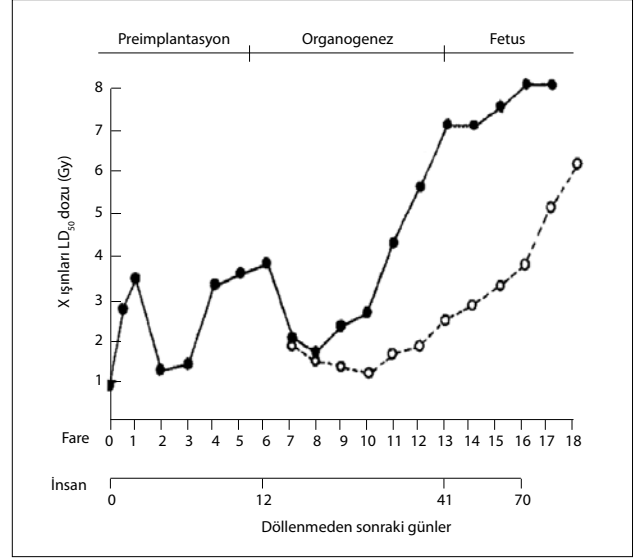
### Organ Gelişimi ve Radyasyon Etkisi

Organ sistemleri içinde merkezi sinir sistemi, optik dokular ve gonadlar radyasyona en duyarlı yapılar olup 5-10 rad gibi düşük dozlarda radyasyon maruziyeti sonrası bile hasara uğrayabilirler. Şekil 1<sup>[15]</sup> ve Şekil 2'de<sup>[2,16]</sup> fare ve insanlarda döl lenmeyi takip eden radyasyona maruziyet sonrası embriyonel gelişim evrelerine göre oluşan hasarın ışınlama zamanı ve uygulanan doza bağlı ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hasar oluşmasına neden olabilecek en düşük doz (eşik doz) konusunda fikir birliği sağlanamamıştır.<sup>[13,14,17]</sup>

Merkezi sinir sisteminde en sık görülen defekt mikrosefali ve eşlik eden mental retardasyondur. Özellikle neokorteks gelişim dönemindeki radyasyon etkisi ciddi zeka geriliği, algılama bozukluğu ve kasılmalara neden olur. Gestasyonun 4.-13. haftalarında radyasyondan etkilenen fetuste mikrosefali %28 oranında görülmüşken; >13. haftada bu oran %7 olarak bildirilmiştir.<sup>[8,9,11-13,18]</sup> BEIR'in 1980 verilerine göre Hiroşima'ya atılan atom bombası ile radyasyondan etkilenen çocuklarda (radyasyona en duyarlı dönem olan 6.-11. haftada) mikrosefali görülme oranları 1-9 rad gibi çok düşük dozlarda başlamakta ve >100 rad dozda %100 oranına ulaşmaktadır. Nagasaki'de ise <150 rad dozlarda mikrosefali insidansında anlamlı artış izlenmemiştir. Hiroşima ve Nagasaki'deki çocuklarda farklı etkilerin görülmesi radyasyon kalitesindeki farklılıklara bağlı olabilir.<sup>[12,13]</sup> BEIR'in 1990 verilerine göre mental retardasyon için eşik değer 0.2-0.4Gy (20-40 rad) olarak bildirilmiştir.<sup>[19]</sup> Gestasyonun ilk 5 ayında pelvik ışınlamaya maruz kalmış ve gebeliği doğumla sonuçlanmış olan olgu-



Şekil 1. Işınlama zamanı-hasar oluşum oranı.<sup>[15]</sup>



Şekil 2. Işınlama zamanı-LD<sub>50</sub> değeri.<sup>[16]</sup>

ların çocuklarında %20 oranında mental yetersizlik görülmektedir. 8.-15. gebelik haftasında atom bombasına maruz kalan çocuklarda IQ 21-29 puan/Gy olarak rapor edilmiştir. Yine bu haftalarda >10 rad doza maruz kalan olgularda epilepsi görülme oranları da en yüksek seviyededir. Kasılma şiddetinin doza bağlı olarak arttığı gösterilmiştir.<sup>[3,8,9,11-13,18]</sup>

Fetal yaşamda 100-300 rad dozdan etkilenen rodentlerde en sık gelişen göz anomalisi anoftalmi ve mikroftalmidir. Retina hücreleri radyasyondan etkilenmekle birlikte oluşan hasarı tamir etme yeteneğine de sahiptirler ancak retina tekrar yapılsa bile mikroftalmi kalıcıdır. Anoftalmi insidansı X ışınının dozuna bağlı olarak artış gösterir.<sup>[3,8,13,18]</sup>

### Fetal Dönemde Radyasyonun Neoplazi Gelişimine Etkisi

Embriyonel ışınlamaların en korkulan etkilerinden biri uzun dönemde ortaya çıkması muhtemel kanserlerdir. Kanser gelişim riskinin fetusun maruz kaldığı radyasyon dozuna bağlı olarak arttığı gösterilmiştir. Radyasyon maruziyeti gebelikte çekilen radyograflerin sayısından etkilenir ve 1. trimester en riskli dönemdir.<sup>[2,3,20-23]</sup>

Atom bombasına maruz kalan çocuklarda doza bağlı olarak kanser insidansında 2-3 kat artış saptanmıştır. Uterin hayatta ışınlanan fetuslarda özellikle lösemi insidansı çok yüksektir. Çernobil nü-

kleer reaktör kazasının geç dönem etkileri yakın çevrede yaşayan çocuklarda incelenmiştir. Bu çocuklarda tiroid kanseri görülme insidansı 15-20 kat fazla saptanmıştır. Tiroid kanseri gelişen çocukların tümü kaza anında doğmuş ya da geç fetal dönemde olan çocuklardır.<sup>[3,9,24,25]</sup>

1970 yılında Stewart ve Kneale'nin yaptığı çalışmada, gebeliği sırasında pelvis bölgesine tanı amaçlı olarak radyasyon uygulandığı bilinen kadınların çocukları incelenmiştir. On yaşına kadar lösemi ve diğer kanserlerden ölen çocuklar ile aynı sayıda kanser tanısı olmayan çocuklar değerlendirilmeye alınmış ve bu çocukların embriyonel gelişim döneminde kaç tanesinin radyasyona maruz kaldığı değerlendirilmiştir. Embriyonel gelişim döneminde X ışınına maruz kalan çocuklarda 1-5 film çekildiği ve film başına alınan fetal radyasyon dozu 0.2-0.4 cGy olarak hesaplanmıştır. Eldeki veriler değerlendirilerek fetal dönemde radyasyona maruz kaldığı bilinen çocuklarda çocukluk çağı kanser mortalitesinin normalden %50 oranında daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[2,22]</sup> Ancak bu sonuçlar, gebelikleri sırasında sık röntgen incelemesi gereksinimi duyulan kadınların bazı genetik anomalileri olabileceği ve bunların çocuklarında da benzer anomalilere bağlı kanser gelişme ihtimali nedeniyle tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, özellikle Hiroşima ve Nagasaki'de prenatal

radyasyona maruz kalan kişilerde kanser oluşumu ile radyasyon arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.<sup>[2]</sup> Literatürde prenatal radyasyon maruziyeti ile kanser oluşumu arasında ilişki kurulamayacağını gösteren farklı çalışmalarda mevcuttur.<sup>[23]</sup>

Son incelemelerde, embriyonun radyasyona maruz kalması ile kanser oluşumu arasındaki ilişkiyi açıklayan geçerli bir kanıt olmamakla birlikte, embriyo ve fetusun karsinojen etki bakımından çok duyarlı olduğu sonucuna varılmış ve rölatif risk 1.4 olarak belirtilmiştir.<sup>[22]</sup>

### **Embriyo ve Fetusu Radyasyon Etkilerinden Koruma Önlemleri**

Hamile kadının radyasyona maruz kaldığı zaman oluşabilecek riskler ve öneriler Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICRP) tarafından yayınlanan raporlarla belirtilmektedir. Amerikan Radyoloji Derneği (ACR), tanı amaçlı yalnızca bir kez uygulanan direkt grafi çekimiyle fetus ve embriyoda olumsuz bir etki oluşmadığını belirtmiştir.<sup>[4,5,26]</sup> Fetusu zararlı olabilecek kümülatif iyonize radyasyon dozu için sınırın ise 5 rad (50 mGy) olduğu bildirilmiştir. Meslek gereği radyasyon ile çalışan annelerin tüm gebelikleri boyunca almalarına izin verilen en yüksek doz 5 mSv'dir. Çocuk doğurmayı planlayan radyasyonla çalışan kadınlarda yıllık biriken doz sınırı ise 20- 30 mSv'dir. Gebelik öğrenildikten sonra ise yapılması en uygun olan radyasyon alanlarının dışında çalışmaktır.<sup>[2,6,7]</sup>

Gebe kalmayı düşünen kadınlarda abdominal ve özellikle pelvik bölgesine tanı amaçlı radyasyon uygulaması zorunlu ise uygulama mutlaka ovulasyon öncesi dönemde (menstrüel siklusun ilk 10 günü) yapılmalıdır. Gebelik sırasında tanı ve tedavi amaçlı radyasyona maruz kalan kadınlara ise gebelik dönemine göre fetusla ilgili gelişebilecek patolojiler hakkında bilgi verilmelidir. Hammer-Jacobsen'e göre 10 cGy doz eşik doz değeri olarak kabul edilmeli, gebeliğinin ilk 6 haftasında bu doza maruz kalmış gebelere, anomalili çocuk doğmasını önlemek amacıyla küretaj ile gebeliğin sonlandırılması önerilmelidir. Kesin bir doz değeri olmamakla birlikte özellikle organogenez döneminde 100 mGy üzerindeki dozlarla radyasyon maruziyetinin kesin küretaj ile sonuçlandırılması gerektiğini destekleyen görüşler de mevcuttur.<sup>[17]</sup>

### **Gebelikte Görüntüleme Yöntemleri**

#### **Kullanımı ve Mutlak Radyoterapi Kararı**

Günümüzde hastalıkların tanısı amacıyla iyonizan radyasyon içeren birçok görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Gebelik boyunca bilerek ya da bilmeyerek maruz kalınan radyasyon dozlarının fetus üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Tanı amaçlı olarak sıklıkla kullanılan yöntemler X ışını içeren; direkt grafi, bilgisayarlı tomografi, floroskopi ve daha güvenli olduğu düşünülen ultrasonografi ve magnetik rezonans görüntüleme teknikleridir.

X ışını içeren tetkikler, gebelik tespit edildiği andan itibaren radyasyonun fetus üzerindeki olumsuz etkilerinin (teratojen etki, karsinogenesis, germ hücre mutasyonu ve genetik bozukluklar) bilinmesi nedeniyle tercih edilmemesi gereken görüntüleme yöntemleridir.<sup>[6]</sup> Gebeliği bilinen kadında bu yöntemlerin kullanılması gerekli ise fetusun uygulamadan etkilenebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Uygulama sırasında kurşun bariyerlerle koruyucu önlemler alınmalı ve fetusun aldığı tahmini dozlar hesaplanmalıdır. Toplamda 5 Rad'dan daha düşük düzeyde radyasyon dozu tespit edilirse bu dozların fetal kayıp ve anomali ile ilişkisiz olduğu hastaya anlatılmalıdır. Tablo 1'de sık kullanılan yöntemlerle fetusun maruz kaldığı yaklaşık X ışını dozları gösterilmiştir.<sup>[4,27]</sup>

Ultrasonografi, ses dalgaları kullanılan radyasyon içermeyen bir tetkiktir. Gebelik süresince fetal tanı ve takipte fetus üzerine zararlı etkisi olmadığı için tercih edilen yöntem olmuştur.<sup>[28]</sup> Bazı özel ultrasonografi tekniklerinin (Doppler) yapılan çalışmalara dayanarak dokuda yüksek ısı artışı ve kavitasyon oluşturma gibi etkileri nedeniyle özellikle embriyonik dönemde sınırlı kullanılması önerilmektedir. Ancak, tıbbi olarak kesin gereklilik varsa kullanılabiliceği belirtilmiştir.<sup>[29]</sup>

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyasyon içermeyen, güçlü magnetik alan içinde organizmadaki hidrojen atomlarının yer değişimi etkisiyle oluşan enerji ile çalışan bir yöntemdir. Fetal SSS anomalileri, plasentaya ait yerleşim ve invazyon anomalilerinin tespiti için sıkça kullanılan bir yöntemdir.<sup>[28]</sup> İntrauterin dönemde MRG'ye maruz kalan ve MRG ile çalışan gebelerde fetus-

**Tablo 1**

X ışını uygulamaları ve yaklaşık fetus dozları

İnceleme	Ortalama doz (mGy)	Maksimum doz (mGy)
Direkt grafiler		
Kraniyografi	<0.01	<0.01
Akciğer grafisi	<0.01	<0.01
Karın filmi	1.4	4.2
İv ürogram	1.7	10
Pelvis	1.1	4
Floroskopik İncelemeler		
Üst gastrointestinal sistem baryumlu İnceleme	1.1	5.8
Baryum enema	6.8	24
Bilgisayarlı tomografi		
Kraniyal	<0.005	<0.005
Toraks	0.06	0.96
Karın	8	49
Lumbar vertebra	2.4	8.6
Pelvis	25	79

la ilgili herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiştir. Ancak, bazı yayınlarda ilk trimestrda %30 oranında bildirilen kendiliğinden düşük nedeniyle teratojen etkisi olduğu aklıda tutulmalı ve bu dönemde MRG'den kaçınılmalıdır. Tetkik sırasında plasentadan geçerek fetus tarafından absorbe edildiği bilinen gadolinium içeren kontrast maddeler eğer fayda riskten daha fazla ise kullanılmalıdır.<sup>[26,30-32]</sup>

Radyoterapi uygulaması, gebelik yaşının artması ve onkolojik hastalıkların ilerleyen yaşla görülme olasılığının daha fazla olması nedeniyle günümüzde daha da önem kazanmıştır. Radyoterapi ile alınan dozlar çok yüksek olduğu için önerilen, tedavi boyunca gebe kalınmamasıdır. Gebelikte radyoterapi uygulaması kararı tümörün yerleşimine, evresine, alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılabilirliğine, gebelik dönemine ve hastanın isteğine bağlı olarak değişiklik gösterir. Pelvik yerleşimli tümörlerde radyoterapi uygulaması kesin gerekli ise terapötik abortus konuşulmalı; eğer erteleme mümkünse gebelik sonrasında yapılmalıdır. Pelvis dışı yerleşimli tümörlerde radyoterapi ertelenemiyorsa gebeliğin en az 2. trimestr ortasına kadar beklenmelidir. Fetusun alacağı dozları hesaplamak için tedaviden önce tedavi planları ve fantom-

larda ölçümler yapılmalıdır. Tedavi sırasında ise uygun korumalar yapılmalı, <25 MV foton enerjisi tercih edilmeli ve *in vivo* dozimetrisi ile fetusun aldığı doz bilinmelidir.<sup>[4,33,34]</sup> Ancak, düşük radyasyon dozlarında bile meydana gelebilecek sitotoksik etkiler nedeniyle fetusta tedavi ile oluşabilecek riskler ve radyasyon etkileri hakkında bilgilendirme mutlaka yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Dunn K, Yoshimaru H, Otake M, Annegers JF, Schull WJ. Prenatal exposure to ionizing radiation and subsequent development of seizures. *Am J Epidemiol* 1990;131(1):114-23.
2. Özalpman A. Radyasyonun embriyo ve fetus üzerine etkileri. *Temel Radyobioloji* 2001;20:308-30.
3. Kırac FS, Yüksel D. İnsan fötüsüne radyasyonun zararlı etkileri. *Radyasyon Biyolojisi* 2001;9:95-102.
4. Valentine J. International commission on radiological protection pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP* 2000;30:1-43.
5. Valentine J. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). ICRP Publication 90. *Ann ICRP* 2003;33:1-200.
6. Hall EJ, Giaccia AJ. Effects of radiation on the embryo and fetus. *Radiobiology for the radiologist*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 2006. p. 168-80.
7. Wagner LK, Lester RG, Saldana LR. Exposure of the pregnant patient to diagnostic radiations. 2nd ed. Medical Physics Publishing; Madison, Wisconsin: 1997.
8. Friedberg W, Faulkner DN, Neas BR, Hanneman GD, Darden EB Jr, Deal RB Jr, et al. Dose-incidence relationships for exencephalia, anophthalmia and prenatal mortality in mouse embryos irradiated with fission neutrons or 250 kV X-rays. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1987;52(2):223-36.
9. Miller RW. Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. *Teratology* 1999;59(4):234-5.
10. Mole RH. Irradiation of the embryo and fetus. *Br J Radiol* 1987;60(709):17-31.
11. Mole RH. The effect of prenatal radiation exposure on the developing human brain. *Int J Radiat Biol* 1990;57(4):647-63.
12. Otake M, Schull WJ, Yoshimaru H. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Brain damage among the prenatally exposed. *J Radiat Res (Tokyo)* 1991;32 Suppl:249-64.
13. Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol*

- 1998;74(2):159-71.
14. Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects and regulatory aspects. *Acta Paediatr* 1999;88(7):693-702.
  15. Russell LB, Russell WL. An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. *J Cell Physiol Suppl* 1954;43(Suppl. 1):103-49.
  16. Rugh R. Radiation biology of the fetal and juvenile mammal. In: *usaec conference. Us Atomic Energy Commission; Washington: 1969. p. 381.*
  17. Hammer-Jacobsen E. Therapeutic abortion on account of x-ray examination during pregnancy. *Dan Med Bull* 1959;6(4):113-22.
  18. Schull WJ, Otake M. Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999;59(4):222-6.
  19. BEIR. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation. National Academy Press; Washington, D.C: 1990.
  20. Mole RH. The biology and radiobiology of in utero development in relation to radiological protection. *Br J Radiol* 1993;66(792):1095-102.
  21. Yoshimoto Y. Cancer risk among children of atomic bomb survivors. A review of RERF epidemiologic studies. Radiation Effects Research Foundation. *JAMA* 1990;264(5):596-600.
  22. Stewart A, Kneale GW. Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. *Lancet* 1970;1(7658):1185-8.
  23. Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schüz J, Michaelis J. Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(9):793-9.
  24. Astakhova LN, Anspaugh LR, Beebe GW, Bouville A, Drozdovitch VV, Garber V, et al. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study. *Radiat Res* 1998;150(3):349-56.
  25. Tuttle RM, Becker DV. The Chernobyl accident and its consequences: update at the millennium. *Semin Nucl Med* 2000;30(2):133-40.
  26. Adalı F, Adalı E. Gebelikte tanısal görüntüleme yöntemlerinin fetusa etkisi. *Van Tıp Dergisi* 2008;15(2):64-9.
  27. Mayr NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25(2):301-21.
  28. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104(3):647-51.
  29. Barnett SB, Maulik D; International Perinatal Doppler Society. Guidelines and recommendations for safe use of Doppler ultrasound in perinatal applications. *J Matern Fetal Med* 2001;10(2):75-84.
  30. Guo Y, Luo BN. The state of the art of fetal magnetic resonance imaging. *Chin Med J (Engl)* 2006;119(15):1294-9.
  31. Sandrasegaran K, Lall CG, Aisen AA. Fetal magnetic resonance imaging. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18(6):605-12.
  32. Coakley FV, Glenn OA, Qayyum A, Barkovich AJ, Goldstein R, Filly RA. Fetal MRI: a developing technique for the developing patient. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(1):243-52.
  33. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys* 1995;22(1):63-82.
  34. Nuyttens JJ, Prado KL, Jenrette JM, Williams TE. Fetal dose during radiotherapy: clinical implementation and review of the literature. *Cancer Radiother* 2002;6(6):352-7.