

DERLEME

Kanser Etyolojisinde İyonizan Radyasyonun Yeri^[*]*The Role of Ionizing Radiation in the Etiology of Cancer*

Cem UZAL, Murat ÇALOĞLU

Dünyadaki bütün canlılar iyonizan ve iyonizan olmayan radyasyonun etkisine maruz kalır. Radyasyonun doğal (güneş ve yerkürenin kendisi) ve yapay kaynakları vardır. İyonizan radyasyon hücre içi moleküllerde ve kromozomlarda kimyasal bağların kopmasına neden olur. Bunun sonucunda meydana gelen mutasyonlar bir hücreyi ölüme götürebileceği gibi, uzun dönemde kansere de neden olabilir. Ancak radyasyonun kanser nedenleri arasındaki yeri, sigara ve kötü beslenme alışkanlıklarına oranla daha azdır. Bu nedenle sigara kullanımının önlenmesi, kötü beslenme alışkanlıklarının terk edilmesi, kanserojen maddelerle temastan sakınılması ve güneş ışınlarının zararlı etkilerinden kaçınılması ile kanser sıklığında önemli bir azalma sağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Neoplazm, radyasyon nedeni; radyasyon dozu; radyasyon genetiği; radyasyon, iyonize; radyoterapi/yan etki; radyoterapi; risk değerlendirilmesi.

Every biological organism on earth is exposed to both ionizing and non-ionizing radiation and to their effects. The main sources of radiation are present in nature (sun, earth), but radiation can also be produced artificially. Ionizing radiation causes breaks in the chemical bonds of molecules in the cell and also in chromosomes, resulting in DNA strand breaks called mutations. These mutations may result in cell death or, in the long term, transformation into a cancer cell. However, as a cause of cancer, ionizing radiation comes after smoking and bad nutritional habits. An important reduction in cancer incidence can be achieved by elimination of smoking, improved nutritional habits, and avoidance of carcinogens and excessive exposure to sunlight.

Key Words: Neoplasms, radiation-induced; radiation dosage; radiation genetics; radiation, ionizing; radiography/adverse effects; radiotherapy; risk assessment.

Dünyadaki bütün canlılar iyonizan ve iyonizan olmayan radyasyonun etkisine maruz kalır. Güneş ve yerküre birer iyonizan radyasyon kaynağıdır. Bu doğal radyasyondan kaçınmak olanaksızdır. İnsanoğlu evrim süreci içinde, doğa ile girdiği mücadele sonucunda yüksek teknolojiyi yaratmıştır. Bu süreçte radyasyondan yararlanılmış; doğal kaynakların yanında, yapay olarak radyasyon üreten cihazlar geliştirmiş ve bunları birçok alanda kullanmıştır. Sanayi, iletişim, mühendislik, sağlık gibi pek çok alanda kullanılan radyasyonun yanı sıra

cep telefonları, radyo-televizyon, mikrodalga fırın vb. gibi cihazlarda da elektromanyetik dalga şeklindeki iyonizan olmayan radyasyon teknolojilerinden yararlanılmaktadır.

İYONİZAN RADYASYON

İyonizan radyasyonlar iki grupta toplanır:

1. Elektromanyetik radyasyon spektrumunda yer alan, kısa dalga boyu-yüksek frekans, dolayısıyla yüksek enerji ile kendini gösteren γ ve X (röntgen) ışınları (fotonlar).

*I Beslenme Çevre ve Kanser Sempozyumu'nda sözel olarak sunulmuştur (31 Mart-3 Nisan 2002, Ankara).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, (Uzal, Çaloğlu, Yrd. Doç. Dr.)

İletişim adresi: Dr. Cem Uzal, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 76 41 Faks: 0284 - 235 27 30 e-posta: uzalcem@hotmail.com

2. Atom alt parçacıklarından elektron- β ışını, pozitron, proton, nötron, α ışını ve ağır iyonların, doğal veya yapay radyoaktif elementlerin atom çekirdeğinden fırlatılması veya cihazlarda hızlandırılması ile meydana gelen partiküler radyasyonlar.^[1]

X-ışınları ve hızlandırılmış elektronlar medical ve sanayi amaçlı olarak cihazlardan elde edilebilmekte; ağır partiküller ve radyoizotoplar ise nükleer reaktörlerde üretilmektedir.

ULTRAVİYOLE IŞINLARI

Elektromanyetik radyasyon spektrumunda X ve γ ışınlarından daha düşük enerji seviyesinde yer alan ultraviyole (UV) ışınları, derin dokularda iyonizasyona neden olmasa da, cilt yüzeyindeki hücre içi moleküllerde eksitasyon (uyarılma) yaparak biyolojik etkiye neden olur. Bu nedenle, cilt kanserlerinin en önemli etkeni UV ışınlarıdır. Bu risk ekvatora yaklaştıkça beyaz ırkta, özellikle açık tenlilerde, güneşe maruz kalan yüz ve el sırtı cildinde artmaktadır. Ultraviyole ışınlarını önemli ölçüde emen ozon tabakasının atmosfere sanayi ürünü olarak karışan klorfluorokarbon gazları nedeniyle incelmeye başlaması, cilt kanseri sıklığını artırmaktadır. Ultraviyole ışınların %1 oranında artması, ABD’de bazal hücreli ve yassı epitel hücreli kanser için %2-3, melanoma için %0.5-1 oranında risk artışına neden olmaktadır.^[2] Hücredeki UV hasarının tamir edilemediği kseroderma pigmentosumlu hastalarda yaygın cilt kanserleri görülebilmektedir. Özellikle çocuk ve gençlerde bronzlaşma amacıyla uzun süre güneş altında kalınması, ilerleyen yaşlarda cilt kanseri riskini artırmaktadır. Melanomadaki risk artışı kümülatif dozun yanında, akut güneş yanıklarıyla da katlanarak artmaktadır.^[3,4] Daha uzun dalga boylu-düşük frekanslı olan ışık, radyo ve TV dalgaları ile mikrodalgalar iyonizasyon veya eksitasyona neden olmaz.

İYONİZAN RADYASYONUN KULLANIM ALANLARI

İyonizan radyasyona, kanser tedavisi dışında şu durumlarda maruz kalınabilir:

- Radyolojik ve nükleer tıp incelemeleri.
- Mesleki nedenler (sanayide kullanılan X, γ

ve elektron ışını cihazları, madencilerin maruz kaldıkları radon gazı, vs).

- Nükleer kazalar (Çernobil, vs).
- Atom bombası.

Bunların yanında, betonarme bina içinde solunan radon gazı, doğal radyasyonun yarısı kadar ilave doz alınmasına neden olmaktadır. Ayrıca sigara dumanında bilinen kanserojen maddelerin dışında radyoaktif polonyum da bulunmaktadır. Günlük yaşamda bir kişinin aldığı ortalama radyasyon dozu 3.6 mSv/yıl (Sv: Sievert, eşdeğer veya etkin doz birimi) olarak hesaplanmaktadır. Tablo 1’de doğal ve yapay radyasyon kaynakları ve oranları gösterilmiştir.^[5]

İYONİZAN RADYASYONUN KANSEROJEN ETKİSİNİN KANITLARI

Radyasyon ile kanser arasındaki ilişki aşağıdaki bulgular ile kanıtlanmıştır.^[6]

- İlk röntgen uygulayıcılarında görülen cilt kanserleri.
- Uranyum madenlerinde çalışanlarda radon gazına bağlı akciğer kanserleri.
- Radyum içeren boyayı saat kadranlarına işleyenlerde gelişen ağız çevresi kemik tümörleri.
- Alfa radyasyonunu yayan torotrast kontrast maddesinin anjiyografi için kullanıldığı hastalarda görülen karaciğer tümörleri.
- Atom bombası sonrası lösemi ve solid tümörlerde artış görülmesi.

Tablo 1. Doğal ve yapay radyasyon kaynakları^[5]

	Yüzde
<i>Doğal</i>	82
Radon	55
Kozmik	8
Yerküre	8
İnternal	11
<i>Yapay</i>	18
Radyoloji	11
Nükleer tıp	4
Tüketim malları	3
Diğer <%1 (mesleki %0.3)	

f) Spondilit nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda lösemi sıklığındaki artış.

g) Tinea kapitis veya aberan timus nedeniyle ışınlanan çocuklarda gelişen tiroit kanserleri.

h) Postpartum mastitis nedeniyle yapılan meme ışınlaması sonrası oluşan meme kanserleri.

i) Tüberküloz tedavisi için iyatrojenik pnömotoraks yapılan hastalarda tekrarlanan akciğer floroskopisi nedeniyle oluşan akciğer kanserleri,

j) Serviks kanseri nedeniyle ışınlanan kadınlarda 10 yıldan sonra görülen rektum ve mesane kanserleri.^[7]

k) Hodgkin lenfoması nedeniyle ışınlanan hastalarda lösemide görülen %1'lik sıklık artışı (radyokemoterapi uygulananlarda ise artış %8-10 düzeyine çıkmaktadır).^[8]

İYONİZAN RADYASYON VE KARSİNOGENEZİS

İyonizan radyasyon, hücre içi moleküllerde ve daha önemlisi genetik materyal olan kromozomlarda (DNA) kimyasal bağların kopmasına neden olmaktadır.^[9] Mutasyon olarak adlandırılan bu genetik hasarlar hücre tarafından tamir edilemez ise, hücreyi ölüme götüren süreci başlatan metabolik değişiklikler meydana gelir. Bu etki nedeniyle iyonizan radyasyonlar, devamlı hücre çoğalması ile kendini gösteren kanser hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, sağlam doku hücrelerindeki genetik hasar hücrenin ölümüyle sonuçlanmazsa yıllar sonra kansere neden olabilmektedir.^[10]

Radyasyon karsinogenezisi onkogen, supresör gen ve/veya hücre tamiri enzimlerinin yapılmasından sorumlu gen bölgelerinde oluşan mutasyonlar ile başlatılır (inisiyasyon). Diğer hücre içi ve/veya hücre dışı faktörler (anti-apoptotik protein yapımı, büyüme faktörleri, vücudun bağışıklık sistemi yetersizlikleri, vs.) bu klonojen hücrelerin hızla çoğalmasına yol açar (promosyon). Aynı hücrelerin proteaz-kollejenaz gibi enzimleri üretmeye başlaması ve kontak inhibisyonun ortadan kalkmasıyla, invazyon-metastaz yapan habis tümörler ortaya çıkar (progresyon).^[6]

Radyasyona bağlı kromozom değişiklikleri üzerine yapılan in vitro deneylerde, kromozomlarda oluşan delesyon ve translokasyonların nokta mutasyonlarına göre daha fazla olduğu görülmüştür. Biyolojik olarak en önemli lezyonlar olan çift kromozom kırıklarının tamiri daha yüksek oranda mutasyona neden olmaktadır. Geç dönemlerde dahi, ardışık mutasyonlar ve kromozomal yeni düzenlemeler heterozigotluk kaybına, gen amplifikasyonu ile onkogen aktivasyonuna ve/veya supresör gen delesyonuna yol açabilir (papiller tiroit kanseri, miyeloid lösemi, bazal hücreli nevüs karsinoma sendromu, Li-Fraumeni sendromu). Bir Gy'lik doz ile 100 bin hücrede 1-10 arasında spesifik gen mutasyonu görülmektedir. Çift kromozom kırıkları, yüksek lineer enerji transfer değeri olan ışınlar (α ışını, proton, nötron) ile daha olasıdır.^[11]

Radyasyonun biyolojik etkileri incelendiğinde, kanser oluşumunda aşağıdaki faktörler ön plana çıkmaktadır.^[12,13]

a) a) Absorbe edilen toplam eşdeğer doz (ışın türüne bağlı olarak kalite faktörü, yani rölatif biyolojik etkinlik ve doz hızı hesaplamalarda dikkate alınır).

b) Hangi yaşta maruz kalındığı (genç yaş riski artıran bir faktördür).

c) Maruz kalmadan sonra geçen zaman.

d) Cinsiyet (radyasyona bağlı meme, gastrointestinal sistem, tiroit kanseri riski kadınlarda yüksek iken, diğer solid tümörler ve lösemi erkeklerde daha sık görülmektedir).

Solid tümörlerde doza bağlı olarak lineer bir artış gözlenirken, lösemi için dozun karesine bağlı bir artış söz konusudur. Bunun yanı sıra bazı organlarda (kemik iliği, tiroit, meme, akciğer) radyasyona bağlı kanser gelişme riski diğerlerine göre daha yüksektir.^[14] Kanser oluşması için eşik bir doz değeri bulunmamakta, olasılık dozla birlikte artmaktadır (stokastik özellik).^[6]

Latent süre kanser tipine göre değişmektedir. Lösemiler radyasyona maruz kalımdan iki yıl sonra belirmeye başlar, 4-8 yıl arasında en yüksek orana ulaşır ve daha sonra risk normale

döner. Solid tümörlerde ise 10 yıla kadar bir artış görülmezken, 20 yıla doğru olasılık gittikçe artar ve latent süre 45 yıldan uzun olabilir.^[15]

İYONİZAN RADYASYONUN IN-UTERO ETKİLERİ

İyonizan radyasyonlar kansere yol açmanın dışında yaşam süresinin kısalmasına, fetus ve embriyo üzerinde genetik etkilere, aplastik anemi ve katarakt gibi hastalıklara neden olabilir. Döllenen sonraki ilk dokuz gün içinde radyasyona maruz kalındığında, "ya hep ya hiç kuralı" geçerlidir. Buna göre ya düşük gerçekleşir ya da embriyo normal gelişimine devam eder. Dokuzuncu gün ile altıncı hafta arasındaki organogenez aşamasında embriyo radyasyona en duyarlı dönemindedir ve malformasyonlar meydana gelebilir. Mikrosefali, zeka geriliği gibi serebral anomaliler 8-15. haftalar arasında, 10 cGy'nin (Gy: Gray, absorbe edilen doz birimi) üzerindeki dozlarda görülmüştür. Göz ve iskelet anomalileri 20 cGy'i aşan dozlarda söz konusudur.^[16] Doz-etki ilişkisi hayvan deneyleri ile gösterilmiştir.^[17] Radyasyon, hamileliğin altıncı haftasından sonraki fetal dönemde daha çok gelişme geriliğine yol açmaktadır. Embriyonun radyasyona en duyarlı olduğu 10. günden 26. haftaya kadar olan sürede alınacak 0.1 Gy'in üzerindeki dozlarda, anomali olasılığını ortadan kaldırmak amacıyla terapötik abortus önerilmektedir.^[16] Hamileliğin son trimestrinde fetusun alacağı 10 mGy'lik bir doz, çocukluk çağı kanser riskini %40 oranında artırmaktadır.^[18] Doğum öncesi (in utero) ışına maruz kalanlarda çocukluk çağı tümörleri ve lösemide artış, ailesel genetik yatkınlığı olanlar için (retinablastom geni, ataksi-telenjiektazi geni, defektif p53 geni taşıyanlarda) daha yüksektir.^[19] Gonadların ışına maruz kalması germ hücrelerinde genetik mutasyonlara yol açabilir; buna bağlı olarak doğumsal kromozom anomalilerinde artış gözlemlenebilir. On mSv'lik radyasyonun getireceği kromozom anomalilerindeki risk artışının, 1 milyon doğumda ortalama 200 (dağılım 60-1100) olacağı hesaplanmıştır. Normal doğumlarda rastlanan spontan mutasyon oranınının 1 milyonda 107 bin (%10) oranında olduğu göz önüne alındığında, bu 10 mSv'lik radyasyonun meydana getirdiği

risk artışı %1 oranında olmaktadır.^[16] Hiroşima ve Nagazaki verileri incelendiğinde, sağ kalan nüfusun kromozom hasarlarında normale göre artış görülmesine rağmen, patlamadan sonra gerçekleşen doğumlarda kaydedilen doğuştan anomali artışı, istatistiksel anlamlılık kazanacak büyüklüğe ulaşmamıştır. Bu veriler ışığında doğal olarak görülen spontan mutasyon oranını ikiye katlayacak dozun, insanlar için ortalama 1.56 Sv olduğu hesaplanmaktadır.^[20] 1991'de Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu izin verilen doz limitlerini, radyasyonla ilgili çalışanlar için 50 mSv/yıl, genel nüfus için ise 5 mSv/yıl olarak belirlemiştir. Gebelik süresince embriyo veya fetus için izin verilen doz limitleri ise 0.5 mSv/ay ve toplamda 2 mSv'tir.^[21] Uluslararası Atom Enerji Kurumu 1996'da yayınladığı radyasyon güvenliği bülteni ile bu limitleri radyasyonla ilgili çalışanlar için 20 mSv/yıl, genel nüfus için ise 1 mSv/yıl olarak bildirmiştir.^[22]

Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombası sonrası yaşayanlar arasından 80 bin kişi üzerinde yapılan istatistikler, lösemi olgularında iki kat artış olduğunu göstermiştir (121 olgu, ortalama latent periyot 10 yıl). Tiroit, mide, akciğer ve meme kanserlerindeki risk artışı daha azdır (latent periyot 20 yıl ve üzeri).^[23]

İYONİZAN RADYASYONUN MEDİKAL AMAÇLI KULLANIMINDAN KAYNAKLANAN RİSKLER

Radyoterapiye bağlı olarak %2-5 oranında kanser ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bunlar arasında kemik, yumuşak doku, tiroit, meme, mide, akciğer, deri, merkezi sinir sistemi tümörleri ve daha az oranda da olsa lösemiler ön plandadır. Tüm vücut ışınlanması uygulananlarda (10-15 Gy) kanser riskinde sekiz kata varan artış gözlenmiştir.^[10]

Daha düşük dozların kullanıldığı radyodiagnostik inceleme sonuçları üzerine yapılan araştırmalarda lösemi sıklığında artış olabileceği belirtilmektedir. Radyografi ve bilgisayarlı tomografi incelemeleri ile kemik iliğinin aldığı ortalama doz yetişkinlerde 0.75-1.14 mGy olarak hesaplanmaktadır. Bunun yol açacağı kansere bağlı ölümlerde-

ki risk artışı en yüksek 1/17000 olarak tahmin edilmektedir. Bu risk, iş kazalarında meydana gelen ölümlerle aynı orandadır. Mammografi ile ortalama 0.2 cGy'lik doz alınmaktadır. Erken tanı için mammografik tarama yapılması meme kanserlerindeki ölüm oranını azaltmıştır; ancak bunun 40 yaşından sonra 1-2 yıl aralıklarla uygulanması tavsiye edilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ortaya çıkabilecek bilinmeyen gebelik riski nedeniyle, pelvik ve abdominal radyolojik incelemelerin menstrüasyonun ilk 10. gününde yapılması; gonadların ışına maruz kaldığı bir inceleme veya tedavi sonrasında ise hamileliğin altı ay süreyle geciktirilmesi önerilmektedir. Medikal amaçlarla tanı ve tedavide kullanılan radyasyonun getirdiği risk artışı, sağlanan fayda (yaşam süresine katkı) göz önüne alındığında önemsiz kalmaktadır.^[24,25]

NÜKLEER SANTRAL KAZALARI

Nükleer santraller ise bir kaza olmadığı sürece çevresi için bir risk oluşturmamakta ve çalışanlarının aldığı 40 mSv'lik ortalama doz kanser sıklığında artışa yol açmamaktadır.^[26] Three Mile Island nükleer santral kazasında yalnızca radyoaktif gaz sızıntısı olmuş ve santral çevresindeki iki milyon kişide, radyasyona bağlı gelişen kanser sonucunda yalnızca bir ölümün görülebileceği hesaplanmıştır.^[27] Buna karşın Çernobil faciasında, radyoaktif içeriğin partikül tarzında atmosfere karışması sonucu Three Mile Island kazasının bir milyon katı radyasyon sızıntısı meydana gelmiştir. Hava akımları ile çok uzak mesafelere taşınarak yağmur ile yeryüzüne inen radyoaktif partiküller, bitkilerde (çay, fındık) birikmiş; hayvanların beslendiği otlardan süt ve süt ürünlerine geçerek, yarılanma ömürleri ile orantılı şekilde insan sağlığı üzerinde uzun süre etkili olmuştur. Ancak esas felaket, santral çevresinde yaşayanların ve santraldeki yangının söndürülmesinde kısa sürelerle de olsa kullanılan personelin aldıkları yüksek dozların neden olduğu ölümler ve kanser riskinde oluşan artıştır. Santral çevresinde boşaltılan bölgede bulunan 135 bin kişinin ortalama 0.12 Gy/kşi doz almış olduğu hesaplanmakta ve bunun, doğal şartlarda beklenen 17 bin kanser olgusunun üstüne 410 yeni olgu getireceği dü-

şünülmektedir (%2-3 artış). Daha uzak çevredeki Doğu ve Kuzey Avrupa bölgelerinde yaşayan 75 milyon kişinin ortalama 7 mGy/kşi doz aldığı hesaplanmaktadır. Bu doz hayat boyu alınan doğal radyasyonun 1/10'una eşdeğerdir ve 11 bin yeni kanser olgusuna neden olabilecektir (%0.1 artış). Daha uzakta yer alan nüfus ise doğal radyasyonun %10'undan az doz almıştır. Kaza sonucu radyasyondan etkilenen kuzey yarıküredeki bir milyarı aşkın nüfus için beklenen kansere bağlı ölüm olasılığı 28 bin, genetik bozukluk olasılığı ise 1900 olarak hesaplanmıştır. Bu oranlar doğal olarak beklenen sıklıklar yanında istatistiksel yöntemlerle ortaya çıkarılacak kadar yüksek olmasa da, etkilenen kişiler için hayati önemdedir. Özellikle kanser riskindeki artış, çocuklarda yetişkinlere oranla daha fazladır.^[28]

KANSER ETYOLOJİSİNDE YER ALAN DİĞER FAKTÖRLER

Kanser oluşumunda iyonizan radyasyonların yanında başka faktörler de yer almaktadır:

- Ailesel geçişli genetik bozukluklar.
- Virüs enfeksiyonları.
- Coğrafi özellikler, iş veya kötü alışkanlık nedeniyle maruz kalınan kanserojen maddeler (asbest, benzen, anilin, vinil klorür, tarımsal ilaçlar, katran, sigara, vs.).
- Kötü beslenme alışkanlığı (lif bakımından yetersiz gıdalar, kurutulmuş et-balık tüketimi, alkol alışkanlığı, vs.).
- Hava kirliliği.

Bunların arasında sigara, akciğer kanseri için en önemli etkidir. Ölüm nedenleri sıralamasında kanserin önünde birinci sırada yer alan kalp damar hastalıklarında oynadığı rol ile birlikte sigara, en verimli çağını yaşamakta olan nüfusta önemli kayıplara yol açmaktadır.^[29]

Sonuç olarak iyonizan radyasyonların kanser etiyolojisindeki yeri ayrıntılı araştırmalarla ortaya konmuştur. Ancak kazalar dışında genel nüfustaki etkisi diğer kanser nedenleri arasında daha düşüktür (%2). Bu nedenler arasında yer alan sigara ve diyet %30 oranları ile en önemlileridir. Gelecekte sigara kullanımının önlenme-

si, kötü beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi, kanserojen maddelerin (DDT, benzen, aromatik hidrokarbonlar, asbest, vs.) cilt, solunum veya sindirim yoluyla vücuda alınmasının engellenmesi ve güneş ışınlarının zararlı etkilerinden korunma ile kanser sıklığında önemli bir azalma sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Algüneş Ç. İyonizan radyasyonlar. In: Radyasyon Biyofiziği. Edirne: Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları; 2002. s. 41-68.
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
3. Urbach F. Ultraviolet radiation and skin cancer of humans. *J Photochem Photobiol B* 1997;40:3-7.
4. Weinstock MA. Controversies in the role of sunlight in the pathogenesis of cutaneous melanoma. *Photochem Photobiol* 1996;63:406-10.
5. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP): Ionizing radiation exposure of the population of the United States. NCRP report no 93. Bethesda: NCRP; 1987.
6. Hall EJ. Etiology of cancer. Physical factors. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principals and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 203-18.
7. Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988;116:3-55.
8. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Kreuger A, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1.641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14:1442-6.
9. Özalpan A. Radyasyonun nükleik asit ve proteinlere etkileri. In: Temel radyobiyojoloji. İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları; 2001. s. 46-64.
10. Inskip PD. Second cancers following radiotherapy. In: Neugut AI, Meadows AT, Robinson E, editors. *Multiple primary cancers*. 1st ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999. p. 91-135.
11. Morgan WF, Day JP, Kaplan MI, McGhee EM, Limoli CL. Genomic instability induced by ionizing radiation. *Radiat Res* 1996;146:247-58.
12. National Research Council. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR-Biologic effects of ionizing radiation-V). Washington DC: National Academy Press; 1990.
13. United Nations Scientific Committee on the effects of anatomic radiation (UNSCEAR). Genetic and somatic effects of anatomic radiation: report E 88 IX 7. New York: United Nations; 1998.
14. Storer JB. Radiation carcinogenesis. In: Becker FF, editor. *Cancer: a comprehensive treatise*. Vol. 1, 2nd ed. New York: Plenum Press; 1982. p. 629-52.
15. Boice JD. Radiation epidemiology: past and present. In: Proceedings of 32nd Annual Meeting of National Council on Radiation Protection and Measurements; Apr 3-4 1996; Bethesda, MD: NCRP; 1997. p. 7-28.
16. Hall EJ. Effects of radiation on the embryo and fetus. In: *Radiobiology for the radiologist*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 178-92.
17. Ullrich RL, Storer JB. Influence of gamma irradiation on the development of neoplastic disease in mice. II. Solid tumors. *Radiat Res* 1979;80:317-24.
18. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997;70:130-9.
19. Boice JD Jr, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999;59:227-33.
20. Neel JV. Reappraisal of studies concerning the genetic effects of the radiation of humans, mice, and *Drosophila*. *Environ Mol Mutagen* 1998;31:4-10.
21. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 1991;21:1-201.
22. International Atomic Energy Agency. Radiation safety. IAEA Division of Public Information; 96-00725 IAEA/PI/A47E, 1996.
23. Yoshimoto Y, Schull WJ, Kato H, Neel JV. Mortality among the offspring (F₁) of atomic bomb survivors, 1946-85. Technical report 1-91. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 1991.
24. National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Exposure of the US population from diagnostic medical radiation. Report no: 100. Bethesda, MD: NCRP; 1989.
25. Hall EJ. Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics* 1991;11:509-18.
26. Direct estimates of cancer mortality due to low doses of ionising radiation: an international study. IARC Study Group on Cancer Risk among Nuclear Industry Workers. *Lancet* 1994;344:1039-43.
27. The Ad Hoc Population Dose Assessment Group. Population dose and health impact of the accident at Three Mile Island nuclear station. A preliminary assessment for the period march 28 through April 7, 1979. Washington DC: US Government Printing Office; 1979.
28. Health and Environmental consequences of the Chernobyl Nuclear Power Plant accident. Report to the US Department of Energy, National Technical Information Service. Report no. DOE/ER 0332. Springfield, Virginia: US Department of Commerce; 1987.
29. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997;50:307-64.