

Efek Teratogenik Sinar-X

Oleh: Arif Faisal

Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Arif Faisal — *Teratogenic effects of X-rays*

The application of X-rays in the medical field has positive and negative effects. The effects of X-ray radiation to the intrauterine embryo and foetus depend on the period of gestation. In the first trimester the embryo may be resorbed and aborted and may also be born with serious defects. In the late trimester radiation may cause less serious defects and it may disturb the function of organs. Many defects involve nerve tissues and are associated with symptoms of mental retardation.

To prevent radiation exposure to embryo and foetus, it is necessary to observe the "ten-day rule", when X-ray examination is performed. The threshold doses for embryo and foetus are still unknown.

Key Words: physical deformity — mental retardation — radiobiology — radiation injury — teratogenic effect

PENDAHULUAN

Sinar-X sebagai radiasi pengion telah diketahui mempunyai efek teratogenik terhadap makhluk hidup. Masa janin intrauterin, di mana terdapat sel-sel dalam stadium transformasi dari sel embrional menjadi sel-sel dewasa, merupakan saat yang paling sensitif. Efek radiasi terhadap sel adalah kerusakan dan kematiannya, sehingga apabila tidak terjadi perbaikan (*repair*), mengakibatkan gangguan pertumbuhan (malformasi) di tempat sel yang mati.

Malformasi dapat mengenai organ, jaringan dan susunan saraf dan mengganggu fungsi optimal organ. Bentuk kelainan yang mungkin terjadi terutama tergantung pada umur janin waktu menerima radiasi pengion, sedangkan intensitas radiasi pengaruhnya lebih kecil (Hicks, 1953; Rugh, 1964; Philippe, 1975).

Dengan teratogenik dimaksud kemampuan membuat deformitas atau cacat pada janin. Di samping itu sinar-X dapat juga karsinogenik, memungkinkan terjadinya neoplasma pada suatu waktu. Efek genetik tidak mudah terlihat jika dibandingkan dengan deformitas fisis, bahkan mungkin baru terlihat pada generasi berikutnya.

EFEK SINAR-X TERHADAP GONAD

Gonad adalah organ yang mengandung benih untuk kehidupan. Diketahui bahwa sel benih itu sangat sensitif terhadap radiasi. Data yang menerangkan tentang pengaruh sinar-X terhadap gonad manusia sangat terbatas; sebagai pedoman diperoleh data dari binatang rodentia dan mammalia tertentu.

a. Testis

Proses spermatogenesis terjadi di tubulus seminiferus, diawali oleh spermatogonia yang berproliferasi hebat dan membentuk spermatosit primer dan sekunder. Spermatosit sekunder akan membentuk spermatid, yang mengalami pematangan menjadi spermatozoon.

Spermatogonia adalah stadium paling sensitif, sedangkan spermatid dan spermatozoon lebih radioresisten. Tetapi kemungkinan terjadinya kerusakan genetik sangat tinggi pada setiap stadium seluler di atas.

Sel-sel interstisial yang memproduksi hormon pria sangat radioresisten (Hall, 1973; Aron & Schlesinger, 1974). Pemberian radiasi 500–600 R pada testis manusia menyebabkan sterilitas permanen, dan 250 R terjadi sterilitas temporer selama 12 bulan (Hall, 1973).

Rugh (1964) melaporkan kasus seorang laki-laki menderita tumor testis kiri, yang dilakukan orkidektomi unilateral dan diberikan radiasi sinar-X pada testis kanan 800 R sebagai profilaksi. Dua tahun kemudian ternyata ia masih dapat menghamilkan isterinya. Atas pertimbangan kemungkinan terjadinya mutasi pada sel benih yang dapat menyebabkan kelainan yang tidak diinginkan, maka dilakukan abortus terapeutik. Laporan ini sayangnya tidak dilengkapi dengan pemeriksaan patologis anatomis.

b. Ovarium

Di dalam ovarium terdapat oogonia beberapa saat setelah lahir dan hanya terdiri dari oosit primer atau sekunder dalam berbagai stadium perkembangan dengan sifat radiosensitif sedang. Sel-sel granuloosa dalam follikel ovarium selama stadium proliferasi sangat sensitif. Kerusakan sel-sel granuloosa oleh radiasi menyebabkan berkurangnya pembentukan oosit.

Pada wanita, pengaruh radiasi tidak hanya berakibat kerusakan follikel, tetapi juga disertai pengurangan produksi hormon seksual. Sterilisasi radiasi diikuti menopause artifisial dengan gejala-gejala sekundernya (Hall, 1973; Aron & Schlesinger, 1974). Untuk ovarium manusia, dosis 320–625 R menyebabkan sterilisasi permanen, dan 170 R sterilitas 1–3 tahun. Pada wanita lebih muda (kurang 40 tahun) diperlukan dosis lebih besar dibandingkan dengan umur lebih tua untuk mencapai menopause. Dosis kecil mengenai sel-sel granuloosa memungkinkan sel itu untuk bertumbuh kembali dan berproliferasi (Hall, 1973). Penulis lain memberikan dosis 1200 rad dalam 4 hari untuk radiokastrasi.

Secara klinis setelah radiokastrasi masih dapat terjadi sekali mensis normal diikuti 1–2 kali mensis sedikit sebelum terjadinya menopause (Aron & Schlesinger, 1974). Radiasi terhadap ovarium tidak mengurangi jumlah ova yang dapat difertilisasi, tetapi jumlah ova yang ovulasi jelas berkurang.

Philippe (1975) memberikan radiasi prekonsepsi pada tikus betina dalam dosis tunggal masing-masing 25, 50, 75, 100, 150, 300 rad pesawat Co-60. Kenaikan dosis ternyata menurunkan prosentase kehamilan, sedangkan kematian prenatal bertambah. Malformasi terjadi lebih banyak pada dosis sedang (100 rad) dalam bentuk eksensefali, mikrocefali dan

defek pada mata. Dari penelitian Rugh dan Budd (1975) terhadap tikus diperoleh hasil yang tidak jauh berbeda dengan penelitian di atas. Sampai paparan dosis tinggi (500 R) jumlah resorpsi fetus meningkat, dan jumlah rata-rata anak yang dilahirkan berkurang. Pada generasi-F₂ tak terlihat terjadinya anomali kongenital.

EFEK SINAR-X TERHADAP EMBRIO DAN FETUS

Pertumbuhan embrio dan fetus mammalia secara garis besar melalui stadium yang sama, hanya jangka waktu setiap stadium berbeda. Radiasi pengion dosis sedang berpengaruh buruk terhadap perkembangan embrio dan fetus, dapat menyebabkan timbulnya kelainan kongenital, bahkan juga bersifat letal.

Hall (1973) menyimpulkan dari Russell & Russell bahwa pertumbuhan intrauterin dibagi 3 stadium:

- a. Preimplantasi: dari fertilisasi sampai embrio bernidasi pada dinding uterus.
- b. Organogenesis: waktu terjadinya pembentukan organ-organ utama, dimulai hari ke-6 sampai 13 pada tikus atau hari ke-10 sampai 41 pasca-konsepsi pada manusia.
- c. Fetus: waktu dimulai pada kehamilan lebih dari 14 hari pada tikus atau lebih dari 6 minggu pada manusia.

Dalam masa preimplantasi, radiasi akan berakibat kematian prenatal yang tinggi dan jumlah anak yang dilahirkan menurun. Abnormalitas jarang terjadi, kecuali kataraktogenesis.

Stadium organogenesis merupakan saat yang penting dalam pertumbuhan janin, bila ditinjau dari sudut teratogenesis. Radiasi mengenai janin saat ini, kematian prenatal jauh lebih sedikit, tetapi terjadinya anomali kongenital lebih banyak. Selama stadium organogenesis kebanyakan sel embrional dalam bentuk "blast" atau stadium differensiasi dan sel-sel tersebut sangat sensitif. Kematian neonatus akibat radiasi selama organogenesis mencapai 70% pada tikus yang menerima dosis 200 R pada hari ke-10 pasca-konsepsi. Kematian neonatus kemungkinan disebabkan adanya beberapa keadaan abnormal yang hebat pada fetus, sehingga ia tidak mampu untuk berkembang lebih lanjut.

Pada tikus, hari ke-9 dan 12 merupakan waktu akan terjadi abnormalitas kongenital yang hebat, bila saat itu janin terkena sejumlah dosis tertentu. Pada manusia jangka waktu tersebut berada sekitar hari ke-25 sampai 37 (Hall, 1973).

Efek sinar pada janin manusia berdasarkan data binatang percobaan, terutama tikus dan mammalia lain. Radiasi pada embrio dan fetus tikus dalam tahap pertumbuhan tertentu menimbulkan akibat yang hampir sama pada janin manusia dalam tahap pertumbuhan yang sama.

Setiap organ yang sedang tumbuh, diketahui ada "masa kritis"-nya, yaitu pada waktu sedang terjadi proses pembentukan organ. Neuroblast adalah kelompok sel yang paling sensitif terhadap radiasi pengion pada sejumlah spesies termasuk manusia. Sensitivitas tersebut tidak hanya terhadap radiasi, tetapi juga terhadap bahan-bahan tertentu (Hicks, 1953).

Hicks juga menyebutkan, bahwa perkembangan sel saraf melalui 4 tingkatan:

1. neuroepitelium germinal primitif atau neurektoderm
2. neuroblast
3. neuron immatur
4. neuron matur.

Dari empat jenis sel tadi, hanya neuroblast yang paling sensitif. Kerusakan neuroblast menimbulkan nekrosis yang cepat dan beberapa jam kemudian telah difagositose. Neurektoderm menetap pada bagian kehidupan embrio, neuroblast melanjutkan differensiasi sampai ke dalam kehidupan neonatus. Destruksi neuroblast menghentikan pertumbuhan bagian susunan saraf di tempat kerusakan.

Malformasi karena radiasi disebabkan kerusakan sel yang tidak dapat diperbaiki lagi. Mekanisme kerusakan tersebut menurut Merz (1976) pada fetus adalah perubahan-perubahan pada gena, perubahan-perubahan pada kromosom, perubahan-perubahan kariotipik dan mungkin karena terjadi penempatan virus.

Menurut Mole (1979) catatan di United Kingdom sekitar 25% dari lahir mati dan dari seluruh kematian minggu pertama postpartum disebabkan kelainan kongenital.

Pada stadium fetus, radiasi pengion yang mengenai fetus lebih banyak menyebabkan gangguan fungsi organ daripada terjadinya kelainan kongenital.

Dekaban (1968) telah melakukan pengamatan terhadap wanita hamil yang mendapat radiasi di daerah pelvis. Dari 200 kasus yang tercatat dalam literatur, hanya 26 kasus memenuhi syarat untuk diteliti. Dosis radiasi yang mereka terima termasuk dalam batas radioterapi. Berdasarkan data tersebut disimpulkan:

1. Dosis tinggi sedang radiasi pengion (lebih dari 250 R) pada janin sebelum kehamilan 2—3 minggu tidak mengakibatkan abnormalitas yang berat pada anak yang dilahirkan. Dapat diperkirakan sebagian embrio mengalami resorpsi atau abortus.
2. Radiasi dosis terapeutik terhadap janin 4—11 minggu kehamilan menyebabkan abnormalitas berat (terutama terjadi malformasi) di banyak organ pada sebagian besar atau semua anak yang dilahirkan.
3. Radiasi dosis serupa pada kehamilan 11—16 minggu berakibat tidak terbentuknya mata atau mikrofthalmia, abnormalitas skeletal dan organ genital. Tetapi juga sering ditemukan gangguan pertumbuhan, mikrosefali dan retardasi mental.
4. Radiasi antara kehamilan 16—20 minggu jumlah dosis sama dengan di atas, menimbulkan gangguan pertumbuhan, retardasi mental dan mikrosefali ringan.
5. Radiasi pada kehamilan di atas 20 minggu tidak menyebabkan abnormalitas yang nyata, tanpa menimbulkan rintangan pada awal kehidupan. Pada beberapa anak masih ditemukan eritema kulit, pigmentasi abnormal, defisiensi sistem hemopoietika dan epilasi.

Menurut Mole (1979) efek radiasi pada 4 bulan pertama kehamilan adalah:

1. Kematian embrio yang sedang tumbuh dalam waktu singkat setelah radiasi. Bahaya lebih besar pada embrio di minggu-minggu pertama. Dosis letal makin tinggi pada kehamilan semakin lanjut.
2. Malformasi pada bayi yang dilahirkan. Sensitivitas berhubungan dengan organogenesis tertentu. Malformasi otak paling sering dan paling penting pada manusia.
3. Bertambahnya frekuensi malignitas pada anak-anak. Kemungkinan terjadi keganasan pada anak yang mendapat radiasi pada trimester pertama adalah 1 dalam 1000 per rad. Angka ini 5 kali lebih tinggi daripada trimester 2 dan 3.

Banyak hipotese yang masih perlu dibuktikan kebenarannya tentang mekanisme kematian fetus intrauterin. Menurut Hobbs (1950) faktor-faktor berikut dapat menyebabkan kerusakan pada fetus manusia:

- a. Akibat langsung terhadap organ-organ pembentuk darah (*bloodforming organs*), jaringan limfatika, sistem endokrinon dan sistem saraf pusat fetus.
- b. Akibat tidak langsung terhadap miometrium dan endometrium.
- c. Akibat tidak langsung terhadap ovarium ibu.
- d. Akibat tidak langsung pada fetus oleh lekotoksin karena radiasi.

Hobbs juga melaporkan 2 kasus yang dilahirkan tanpa cacad fisis, yang ibunya mendapat radiasi dosis besar (salah seorang menerima pada *midpelvis* 1275 R) pada umur kehamilan 5 bulan. Salah seorang anak telah merayakan hari ulang tahunnya yang ke-4, dan tidak ditemukan gangguan kecerdasan. Anak lain belum dapat diketahui status mentalnya saat itu.

Seperti diketahui susunan saraf paling sering mengalami akibat radiasi pada janin intrauterin. Hicks (1953) melakukan percobaan pada tikus, khusus ditekankan pada efek radiasi terhadap susunan saraf. Tikus-tikus dengan umur kehamilan bertingkat diberikan radiasi antara 100—400 R. Gangguan perkembangan merupakan efek langsung radiasi terhadap janin. Lahirnya anak-anak normal setelah mendapat dosis 300—400 R pada minggu pertama kehamilan, karena pada waktu itu embrio relatif radioresisten (hal ini tidak diterangkan lebih lanjut). Tidak pula ditemukan kerusakan plasenta, walaupun dosis 400 R diterima pada awal kehamilan. Mikroskopis terlihat degenerasi kistik korion trofoblast. Efek radiasi terhadap pertumbuhan skeletai terletak pada stadium blastema skeletal prokartilaginos dan kartilago embrional yang lebih berdiferensiasi.

Hasil penelitian Hicks terhadap terjadinya malformasi susunan saraf pusat disusun berdasar jadwal waktu sbb:

- 0— 8 hari kehamilan: tidak terdapat abnormalitas
- 9 hari kehamilan: anensefali, kepala deformitas hebat
- 10 hari kehamilan: ensefalokel, defek kranioserebral
- 11—12 hari kehamilan: hidrosefalus, penyempitan akueduktus
- 13—14 hari kehamilan: porencefali, defek berat otak depan

15—16 hari kehamilan: defek korteks dan kallosum, hipokampus, serebeller
 17—18 hari kehamilan: malformasi striatum.

Kerusakan serebellum makin meningkat bila radiasi diberikan mendekati akhir kehamilan.

Kenyataan membuktikan bahwa dosis radiasi yang diberikan secara fraksi mengakibatkan lebih banyak organ mengalami abnormalitas dibandingkan dengan dosis tunggal. Kejadian ini karena banyaknya sel-sel formatif dalam berbagai keadaan terkena paparan radiasi (Prasad, 1974).

Prevalensi retardasi mental di antara anak-anak, yang mendapat paparan radiasi intrauterin ketika jatuhnya bom atom di Hiroshima dan Nagasaki, cukup tinggi (Blot & Miller, 1973). Berdasarkan bukti pada binatang percobaan, kiranya dapat diduga radiasi sebagai penyebab retardasi mental tersebut. Di Hiroshima insidensi terjadinya retardasi mental jelas meningkat pada anak yang ibunya menerima dosis lebih dari 50 rad, sedangkan di Nagasaki keadaan ini terjadi mulai dosis 200 rad. Ibu hamil yang menerima dosis 50—199 rad di Hiroshima, terdapat retardasi mental pada 5 dari 76 anaknya. Dosis yang sama di Nagasaki tidak menyebabkan retardasi mental pada 33 anak yang diketahui waktu itu masih intrauterin. Ada perbedaan kualitas radiasi pada kedua tempat tersebut.

Suatu pengamatan dilakukan oleh Granroth (1979) di Finlandia untuk mencari hubungan radiodiagnostik pada wanita hamil dengan defek susunan saraf pusat. Dari 710 kasus defek susunan saraf pusat, digolongkan anensefali 199, spina bifida 239, hidrosefali 216, mikrosefali 41 dan hidranensefali 15 kasus. Untuk anensefali terdapat angka 0,23 per 1000 kelahiran. Pemeriksaan radiodiagnostik menjelang kehamilan menaikkan risiko terjadinya mikrosefali.

DOSIS RADIASI PENGION YANG BERBAHAYA TERHADAP EMBRIO DAN FETUS

Dari percobaan binatang dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak ada nilai ambang di mana sejumlah dosis radiasi tidak menyebabkan ancaman terhadap sel hidup (Merz, 1976). Banyak ahli dan peneliti yang memberikan pendapatnya tentang jumlah dosis yang berbahaya terhadap janin. Prasad (1974) menyatakan pendapatnya antara lain bahwa dosis 5—10 rad mengenai susunan saraf pusat dan jaringan optik berakibat organ tersebut tidak normal. Dosis 510 rad sebelum umur kehamilan 18 minggu menyebabkan angka kematian 100% pada fetus manusia. Pelvimetri pada wanita hamil kurang dari 5 bulan menyebabkan 20% anak-anaknya mengalami defisiensi mental.

Hufton (1979) mencoba mengukur dosis radiasi yang diterima fetus dan kepala fetus pada pemeriksaan radiografi obstetri posisi *prone—oblique*. Pemeriksaan dilakukan pada 75 kasus. Dosis rata-rata yang diterima fetus dan kepala fetus masing-masing 107 dan 56 mrad. Gonad fetus dan gonad ibu masing-masing menerima rata-rata 131 mrad dan 136 mrad. Dosis tersebut tentu saja sangat dipengaruhi oleh faktor teknik pada setiap pemeriksaan radiografi obstetri.

Pada percobaan pada mammalia didapatkan dosis sinar-X 25 R lebih dari cukup untuk merusak neuroblast embrio dan 10 R menyebabkan tampaknya sel-sel limfosit anomali di dalam darah perifer (Rugh, 1964).

Di samping efek teratogenik, radiasi pengion juga memberi efek karsinogenik. Paparan radiodiagnostik yang memberikan dosis jaringan 5 rad pada embrio atau fetus dalam trimester pertama akan menaikkan angka kemungkinan terjadi kanker pada anak-anak sampai 10 kali. Risiko kombinasi terjadinya kanker dan malformasi berat adalah 0—1 kasus per 1000, apabila jaringan embrio atau fetus menerima dosis 1 rad pada kehamilan 4 bulan pertama (Mole, 1979). Penelitian Hufton (1979) dengan dosis fetus intrauterin rata-rata 107 mrad, memperkirakan 4% dari fetus tersebut kemungkinan meninggal karena kanker pada usia 10 tahun pertama.

SIKAP AHLI RADIOLOGI

Selama dalam perjalanan kariernya, seorang ahli radiologi hampir dapat dipastikan suatu saat dihadapkan pada masalah efek teratogenik sinar-X. Mungkin konsultasi datang dari ahli kebidanan atau kolega lain, dan lebih mungkin lagi tanpa disengaja telah melakukan tindakan diagnostik atau terapi radiasi terutama di daerah abdomen pada wanita hamil muda. Krisis emosional akan dijumpai pada wanita yang secara tiba-tiba mendapat kepastian bahwa dirinya sedang hamil pada waktu dilakukan tindakan yang berhubungan dengan radiasi. Apalagi timbul ketakutan bayi yang akan lahir menjadi cacat (Mole, 1979).

Dari sudut terapi, banyak faktor yang perlu dipertimbangkan bagaimana sikap ahli radioterapi apabila seorang wanita hamil akan mendapat terapi radiasi atau sudah mendapat terapi radiasi. Faktor-faktor yang mempengaruhi antara lain adalah faktor medis, etis dan individual.

Dari sudut diagnostik, keadaan sedikit berbeda. Sikap bijaksana untuk menghindari kemungkinan paparan radiasi pada wanita hamil dengan mengikuti rekomendasi ICR 1966 seperti dikutip oleh Hall (1973) dan Mole (1979). Rekomendasi tersebut menyatakan bahwa pemeriksaan abdomen bawah dan pelvis pada wanita mampu hamil dibatasi dalam jangka waktu sampai 10 hari dari pertama menses, kecuali keadaan pasien sangat mendesak. Rekomendasi ini lebih dikenal dengan "ten-day rule".

Sebagian ahli kebidanan berpandangan agresif, apabila terjadi paparan radiasi pada ibu hamil muda. Dianggap perlu dilakukan abortus terapeutik untuk menghindari kemungkinan cacat bayi yang akan dilahirkan.

Sangat sedikit data yang diperoleh kapan abortus terapeutik harus dilakukan. Rugh (1964), Hall (1973), Aron & Schlesinger (1974), dan Merz (1976) mengutip rekomendasi Hammer dan Jacobsen dari Denmark, didasarkan pada 11 kasus:

1. Dosis kurang dari satu R: abortus terapeutik tidak ada indikasinya.
2. Dosis 1—10 R: dievaluasi secara individual, abortus mungkin dianjurkan.
3. Dosis lebih dari 10 R: abortus terapeutik harus dilakukan.

KESIMPULAN

Di samping manfaat yang tidak kecil, sinar-X juga mempunyai efek yang merugikan pada makhluk hidup.

Terhadap testis, radiasi menyebabkan kerusakan dan kematian spermatogonia. Spermatid dan spermatozoa relatif lebih resisten. Produksi hormon seksual tidak dihentikan sama sekali.

Pada ovarium, radiasi akan mengurangi jumlah ovulasi, tetapi masih mungkin dilahirkan anak-anak normal dari hasil fertilisasi. Terjadinya kelainan kongenital setelah radiasi prekonsepsi pada binatang percobaan tidak bermakna; dapat juga terjadi kematian janin.

Radiasi sinar-X pada janin intrauterin, akibat yang ditimbulkannya tergantung pada umur kehamilan, sedangkan intensitas sinar juga berpengaruh.

Dengan dosis terapeutik terhadap janin manusia pada trimester pertama dapat terjadi resorpsi atau abortus dan kemungkinan dilahirkan dengan cacat berat. Pada trimester selanjutnya masih mungkin terjadi cacat ringan dan gangguan fungsi organ. Kelainan yang timbul banyak melibatkan jaringan saraf dan gejala retardasi mental.

Radiasi pada janin menaikkan insidensi terjadinya kanker pada anak, pada umur 10 tahun pertama.

Dari sudut diagnostik, untuk menghindarkan paparan radiasi pada embrio, hendaknya perlu diingat "ten-day rule".

Walaupun dari berbagai percobaan binatang jelas adanya efek teratogenik sinar-X, secara alamiah tanpa adanya hubungan dengan radiasi malformasi kongenital pada janin didapatkan 5-6% dari seluruh kelahiran (Rugh, 1971; Hall, 1973).

KEPUSTAKAAN

- Aron, B. S. 1974 Complications of radiation therapy: The genitourinary tract. *Sem. Roentgenol.* 9:65-74.
- Blot, W. J., & Miller, R. W. 1973 Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Radiology* 106:617-9.
- Dekaban, A. S. 1968 Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stage of gestation: Tentative timetable of radiation injury to the human fetus, pt. I. *J. Nucl. Med.* 9:471-7.
- Granroth, G. 1979 Defect of the central nervous system in Finland. IV. Association with diagnostic X-ray examination. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133:191-4.
- Hall, E. J. 1973 *Radiobiology for the Radiologist*. Harper & Row, London.
- Hicks, S. P. 1953 Developmental malformation produced by radiation. *Am. J. Roentgenol.* 69:272-93.
- Hobbs, A. A. 1950 Fetal tolerance to roentgen rays. *Radiology* 54:242-6.
- Hufton, A. P. 1979 Radiation dose to the fetus in obstetric radiography. *Br. J. Radiol.* 52:735-40.
- Merz, T. 1976 Radiation-induced malformations in man. *Birth Defects* 12:19-22.
- Mole, R. H. 1979 Radiation effects on prenatal development and their radiological significance. *Br. J. Radiol.* 52:89-101.
- Philippe, J. V. 1975 Fertility and irradiation: A preconceptional investigation in teratology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123:714-8.

Prasad, K. N. 1974 *Human Radiation Biology*. Harper & Row, London.

Rugh, R. 1964 Why radiobiology. *Radiology* 82:917-20.

_____ 1971 X-ray-induced teratogenesis in the mouse and its possible significance to man. *Radiology* 99:433-43.

_____, & Budd, R. A. 1975 Does X-radiation of the preconceptional mammalian ovum lead to sterility and/or congenital anomalies? *Fertil. Steril.* 26:560-72.
