

Radyasyonun Akut Etkileri ve Tüm Vücut Işınlamalarında Klinik Önemi

Taha Erdoğan¹

Özet

Radyasyon kazalarının ardından kazazede üzerinde yapılan çalışmalar ve hayvan deneyleri radyasyon maruziyetinin zararlı kronik ve akut etkileri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu etkilerin ortaya çıkış süresi alınan radyasyon dozu ile orantılı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu etkiler kronik ve akut etkiler olarak iki sınıfta incelemektedir. Bu bölümün konusu olan akut etkiler dakikalar, saatler ve günler içinde gerçekleşmektedir. Akut radyasyon sendromu genellikle 1 Gy ve üzeri dozlarda bölgesel ve tüm vücut ışınlamalarında ortaya çıkmaktadır. Günümüzde akut radyasyon sendromuna ait veriler genellikle radyasyon kazaları sonucunda elde edilmiştir. Akut radyasyon sendromu alınan radyasyon dozu ile ilişkili olarak Hematopoetik Sendrom, Gastrointestinal Sendrom ve Serebrovasküler Sendrom olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Tüm vücut ışınlamalarında doza maruziyet kontrolü ve fraksiyone bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu sebepten bir radyasyon kazası sonucunda gerçekleşebilecek akut radyasyon sendromuna benzer ağır tabloların gözlemlenme olasılığı düşüktür. Fakat benzer klinik tabloların gözlemlenmesi de olasıdır. Bu bölümde radyasyon kazası sonucu meydana gelebilecek akut radyasyon sendromu tabloları incelenerek tüm vücut ışınlamalarındaki klinik önemi değerlendirilecektir.

Giriş

Radyasyonun biyolojik dokular üzerinde zararı doza bağlı ortaya çıkan akut (erken) radyasyon sendromu, subakut radyasyon sendromu ve kronik etkiler olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm bu etkilerin oluşma zamanı, hücrenin sınıfına ve döngüsüne, diferansiyasyonuna ve yenilenme kinetiklerine bağlı olarak değişmektedir. Hayvan çalışmalarının yanı sıra insanlar üzerinde yüksek radyasyon dozuna ait akut etkiler dünya tarihini derinden etkileyen

1 Dr. Öğr. Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi A.D., taha.erdogan@afsu.edu.tr, 0000-0002-3559-8933

Hiroşima, Nagazaki ve Çernobil gibi çeşitli radyasyon kazalarına ait verilerden elde edilmiştir. Günümüzde tıpta tanı ve tedavi amaçlı kullanılan radyasyonun etkin kullanımının tersine oluşabilecek zararlarının derecesi, gerçekleşen radyasyon kazalarının ardından yapılan araştırmalar neticesinde elde edilen veriler maruz kalınan radyasyon miktarı ve süresi ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır (1).

Akut (erken) radyasyon sendromu, 1 Gy'i aşan dozlarda bölgesel ya da tüm vücut ışınlamasına maruz kalındığında gerçekleşir.

Organizmadaki dokular bu olaydan etkilense de, yüksek proliferasyon gücüne sahip spermatositler, hematopoetik sistem ve barsak kripta hücreleri radyosensitif doku ve hücreler olduklarından dolayı akut radyasyon sendromuna duyarlıdır(2).

Akut radyasyon sendromuna sebep olacak ışınlamaya maruz kalınması durumunda radyasyon dozu klinik bulgulara göre belirlenmeli ve tedavi protokolü ivedi gerçekleştirilmelidir (2,3). Tıbbi müdahalede çeşitli tıbbi ve tıp dışı uzmanlık alanlarının multidisipliner olarak çalışması gerektirmektedir. Bunlar arasında medikal fizik uzmanları, acil tıp, nükleer tıp, hematoloji, infeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım uzmanları, radyasyon onkologları ve gastroenterologlar gibi birçok multidisipliner alan bulunmaktadır.

Subakut radyasyon sendromu, ışınlamadan birkaç ay sonra ortaya çıkan etkiler olarak sınıflandırılır. Akciğer radyoterapisi sonrasında iki üç aylık dönemde ortaya çıkan pnömoni, klinikte karşımıza çıkan subakut radyasyon sendromuna örnek olarak verilebilir. Kronik etkiler, genellikle ışınlamadan yıllar sonra ortaya çıkan karmaşık etkilerdir. Kronik etkiler genellikle organların parankim dokusu, bağ dokuda ya da vasküler dokularda sıklıkla görülmektedir (4). Tüm bunlara ek olarak radyasyona bağlı genetik bozukluklar ve kanser oluşumu da biyolojik fazın geç yan etkileri olarak kabul edilmektedir.

Bu bölümün amacı Akut Lenfoblastik Lösemilerde (ALL), kompleks bir tedavi olan tüm vücut ışınlaması (TVI) sonrasında ortaya çıkabilecek akut radyasyon sendromu etkilerinin incelenmesidir.

1. Radyasyon Dozunun Etki Bağıntısı

Canlılarda radyasyon maruziyetinin ardından radyasyonun biyolojik etkisi hemen meydana gelmez. Işınlama zamanı ile biyolojik etkinin olduğu zaman arasında geçen süreye gizli (latent) dönem denir. Biyolojik etkinin gerçekleşme ihtimali deterministik etki ve stokastik etki ile açıklanmaktadır.

Deterministik Etki: Radyasyon maruziyetinin ardından biyolojik etkinin gerçekleşmesi için eşik bir doz limiti bulunmaktadır.

Stokastik Etki: Radyasyon maruziyetinin ardından biyolojik etkinin gerçekleşmesi için eşik bir doz limiti olmaksızın, etkinin gerçekleşme ihtimali radyasyon maruziyetinde alınan doz miktarına bağlı gerçekleşmesidir.

2. Tüm Vücut Işınlamasının (TVI) Klinikteki Yeri, Reçete Doz ve Olası Komplikasyonlar

TVI, hematolojik malignitelerde kemik iliği kök hücre transplantasyonuna (KİT) hazırlık rejiminin bir parçasıdır. Çünkü kemoterapötik ajanların doğal bariyerler nedeniyle ulaşamadığı santral sinir sistemi gibi bölgelerde etkinliğini yitirmesi, ilaç aktivasyonu, kan akışı ve tümör yerleşimi gibi engelleri olmamasından dolayı TVI, hazırlık rejiminde tedavinin başarı oranını arttıran bir seçenek olarak görülmektedir (5,6,7). TVI'nın amacı nakil öncesi hastaya ait kemik iliği ve tümör hücrelerin eradikasyonunu sağlamak ve kemik iliği transferi (KİT) öncesinde bağışıklık sistemini hedeflenen yeterli seviyede baskılayarak hastayı nakile uygun hale getirmektir (5,6). TVI tedavi protokolünde yaygın olarak 6 fraksiyonda toplam 12 Gy doz reçete edilmektedir. Günde iki fraksiyon tedavi alan hastaların fraksiyonlar arası interval minimum altı saat olacak şekilde reçete edilmektedir. Hastalık yükünün fazla olduğu durumlarda TVI uygulamasına ek radyoterapi alanları eklenebilir (8). Uygulanan TVI tekniği ve dozimetrisi, KİT başarısını ve komplikasyon oranını önemli ölçüde etkilemektedir (9,10). TVI kaynaklı komplikasyonların insidansı doz ile yakından ilişkilidir. Yaygın problemler arasında pulmonerkomplikasyonlar, renaltoksiteler, kataraktlar ve azalmış hipofiz fonksiyonu bulunur (11). İnterstitiyelpnömoni (İP) en önemli ve doz sınırlayıcı TVI komplikasyonudur (11, 12).

3. Tüm Vücut Işınlamalarında Lethal Doz (LD)

Tüm vücudun radyasyon maruziyetinde; birkaç Gy eşik doz aşıldığında hematopoetiksindrom nedeniyle toksik semptomlar görülür ve alınan doz ile orantılı ölüm gerçekleşir. Yapılan araştırmalar sonucunda 2 Gy ve altındaki dozlarda gözlenen semptomlar en iyi klinik tabloyu sergilemekte hatta semptomsuz klinik tabloların görülmesi olasıdır. Radyasyon maruziyeti popülasyonunun %50'sinin 60 gün içinde ölümüne sebep olan doz LethalDose (LD50/60) olarak tanımlanmaktadır. LD50/60 insanlar için ortalama 4 Gy, LD50/30 maymunlarda 5.3 Gy olduğu görülmektedir (13). LD tüm vücut ışınlamaları veya lokal ışınlamalar için farklı doz değerlerine sahiptir. Ayrıca bu farklılıklar; ışınlanan birey yaşına ve cinsiyetine bağlı olarak da oluşmaktadır. Örneğin, dişi bireyler erkek bireylere göre radyasyona daha

dirençlidir. Fakat LD50/60 dozunda ciddi farklılıklar da oluşturmamaktadır. Tüm bunlara ek olarak ışınlama sonrasında uygulanacak tedavinin etkinliği de hayati önem taşımaktadır ve 7 Gy üzerindeki tüm vücut ışınlamalarında ölüm hastalıktan değil daha çok radyasyon hasarına bağlı sendromlardan kaynaklanmaktadır.

4. Tüm Vücut Işınlamalarında Radyasyonun Akut Etkileri

Literatürde tanımlanan akut radyasyonsendromu, çok yüksek radyasyon dozuna dayanmaktadır. Nükleer bombalar ve kritiklik kazaları gibi doz hızı maruziyetlerinden elde edilen veriler kullanılmaktadır. Akut radyasyon sendromu tabloları belirtilere göre tedavi edilmektedir. Kazazedenin genel durumuna bakılarak, triaja uygun tedavi şemaları belirlenmelidir (14). Klinik tedavi yöntemi olan TVI da çok düşük doz hızları (5-10cGy/dk) uygulandığı için nükleer kazalarda elde edilen toksite profilinden farklı bir profil ortaya çıkabilir. Akut etkiler dört farklı triyaj profili ile tanımlanmaktadır.

4.1. Prodromal Radyasyon Sendromları

Yüksek doz ve çok kısa bir süre içinde ortaya çıkan ilk radyasyon belirtileri *prodromal radyasyon sendromu* olarak tanımlanmaktadır. Tüm bu etkiler maruz kalınan radyasyon dozu, türü, ışınlanan alanın büyüklüğü ve ışınlamaya maruz kalınan alanın vücut lokasyonuna bağlı olarak değişmektedir (Tablo 1). Yani vücudun çok küçük bir bölümünün yüksek radyasyon dozuna maruz kalması ile tüm vücudun yüksek radyasyon dozuna maruz kalması klinik tabloda oldukça farklı sonuçlar doğurabilir ve ölüm ile sonuçlanabilir. Çok ağır olgularda örneğin tüm vücut ve yüksek radyasyon dozu maruziyetinde çoklu organ yetmezliği gibi ağır klinik tablolar gerçekleşmektedir. Bu süreç daha sonra çoğu memelide hayatı tehdit eden *hematopoetik, gastrointestinal, serebrovasküler (nörovasküler) sendromlar* akut radyasyon sendromunun latent dönemlerini oluşturur.

Tablo 1. Prodromal radyasyon sendromu doza bağlı belirtiler ve tedavisiz sağkalım olasılığı (2)

<i>Doz (Gy)</i>	<i>Prodromal Dönem Seyri</i>	<i>Hastalık Belirtileri</i>	<i>Tedavisiz Prognoz</i>
<i>0,5-1</i>	<i>Hafif</i>	Kan değerinde azalma başlangıcı	<i>Sağkalım yüksek</i>
<i>1-2</i>	<i>Hafif-Orta</i>	Kİ yetersizliği erken dönem belirtileri	<i>>%90 sağkalım olasılığı</i>
<i>2-3,5</i>	<i>Orta</i>	Orta-ağır Kİ yetersizliği	<i>Muhtemel sağkalım</i>
<i>3,5-5,5</i>	<i>Ağır</i>	Ağır Kİ hasarı, Hafif GİS hasarı	<i>%50 olasılıkla 3,5-6 haftada ölüm</i>
<i>5,5-7,5</i>	<i>Ağır</i>	Pansitopeni ve orta derece GİS hasarı	<i>2-3 haftada ölüm olasılığı</i>
<i>7,5-10</i>	<i>Ağır</i>	Hipotansiyon limiti, ağır Kİ ve GİS hasarı	<i>1,5-2 haftada ölüm olasılığı</i>
<i>10-20</i>	<i>Ağır</i>	Ağır GİS hasarı, mental durum bozukluğu	<i>5-12 gün içinde kesin ölüm</i>
<i>20-30</i>	<i>Ağır</i>	Serebrovasküler yetersizlik, koma ve şok	<i>2-5 gün içinde ölüm</i>

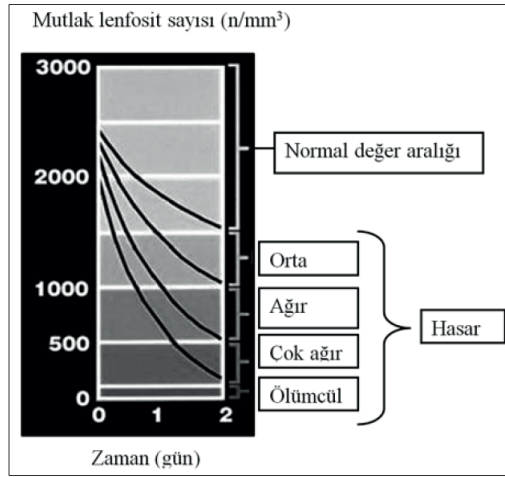
Kİ: Kemik İliği, GİS: Gastroİntestinal Sistem

4.2. Hematopoetik Sendrom

Hematopoetik Sendrom, 2 ile 10 Gy arası radyasyon dozu maruziyeti sonrasında kırmızı ve beyaz kan hücreleri, trombositler vb. kan hücrelerinin ölümü ve kandaki hücre sayısının azalması ile sonuçlanan klinik tabloyu tanımlamaktadır. Bu tablo maruz kalınan radyasyon dozunu yansıtan ve daha ilk andan olayın boyutlarını ve gelecek dönemlerde karşılaşılabilecek gelişmelerin bir çeşit habercisidir. 2 Gy ve üzerindeki radyasyon dozu ile kemik iliği hipoplazisi gelişebilirken, 2 Gy ve altındaki dozlarda hafif sitopeniler oluşur ve belirgin bir kemik iliği hasarı oluşmaz (15). Radyasyondan korunmuş vücut bölgelerindeki kemik iliği dokusu sayesinde hematopoetik doku erken dönem etkilerinden kurtulabilen vakalarda tekrar oluşabilir. Ender olarak 10 Gy üzerinde radyasyon dozlarından sonra bile otologhematopoetik doku gelişebilmektedir (2,15).

Özellikle lenfosit sayılarındaki azalma doz tahmini açısından bir referans olabilir özetle biyolojik dozimetri olarak kullanılabilir. Örneğin Imm³ hacimde lenfosit sayısının radyasyon maruziyetinden 48 saat sonra 1200'den fazla olması lethal etkinin olmadığı, 300-1200 arasında ise orta lethal bir etkinin söz konusu olduğu ve 300'ün altında ise mutlak lethal etki anlamına

gelmektedir. Tüm bunlara ek olarak hayvan deneyleri sonucunda radyasyona bağlı lenfosit azalması çeşitli bakterilerin kanda çoğalmasına sebep olarak enfeksiyon oluşmasına neden olmuştur. Kan hücrelerinde bu azalmalar anemi, iç kanama ve enfeksiyonlara sebep olarak canlının ölmesine neden olmaktadır. Eritrosit sayısındaki azalma kandaki hemoglobinin seviyesinde azalmaya ve buna bağlı olarak anemiye yol açmaktadır. Trombosit sayısındaki azalma kanın pıhtılaşmasının azalmasına ve iç kanamaya bağlı anemiye sebep olacaktır.



Şekil 1. Lenfosit sayısı ve olası hasar ilişkisi (16)

Hematopoetik sendromda ilk olarak bulantı, kusma ve ishal gibi prodomal sendromlar görülür ve bu etkiler zamanla geçer canlı eski haline geri döner. Fakat radyasyonun öldürücü etkisi arka planda hızlı bir şekilde devam etmektedir. Çünkü radyasyona bağlı kemik iliği hasarı onarılamayacağı için kan hücrelerinin sayısında azalma devam etmektedir. Canlının sağlıklı görüldüğü bu dönemde trombosit, eritrosit, lenfosit, granülositlerin vb. kan hücrelerinin sayıca azalması anemi, kanama ve enfeksiyon tablosunu oluşturur. Canlının şiddetli kanlı ishal ile sıvı dengesi bozulur, iç kanamalar ve enfeksiyon nedeni ile hayatını kaybeder.

4.3. Gastrointestinal Sistem (GİS) Sendromu

Gastrointestinal sistem sendromu, 10 Gy üzeri dozlarda meydana gelen ve karakteristik belirtileri mide bulantısı, kusma, halsizlik, kanama, ağır ishal ve kandaki bakteri artışından kaynaklanan enfeksiyonlardır. 3- 10 gün içerisinde ölüm gerçekleşir. Prodomal sendromların ortaya çıkmasının

ardından birkaç gün iyileşmiş görünür. Fakat bu sırada ince bağırsaklardaki villuslar ve GİS epitelinin mitotik aktivite kaybı onarıma imkân sağlayamaz. Bu durumun meydana gelme süresi fareler için 3-4 gün iken, insanlar için bu süre yaklaşık 10 gündür (17). GİS epitelinin gördüğü yoğun hasar ishal ve kanama bulgularını oluşturur. Bu hasar ile birlikte ishal ve kanamaya ek olarak batın krampları, sıvı kaynı nedeniyle çışık eden elektrolit bozukluğu, inflamasyon ve sepsis eşlik eder.

Literatürde Gastrointestinal sistem sendroma 1986 yılında gerçekleşen Çernobil kazası kayıtları örnek olarak verilebilir. 32 yaşında erkek kazazedinin tahmini bir saat radyasyon maruziyeti sonucunda ortalama 11-20 Gy radyasyon maruziyeti ve ayrıca ekstrimite dozlarının 30 Gy olduğu kayıt altına alınmıştır. Yine aynı literatür kayıtlarında kazazedinin maruziyetten bir saat sonra kusma, ateş ve nabız artışının olduğu belirtilmiştir. Kazadan sonraki 6 gün boyunca genel durumu iyi seyreden kazazedinin 7. Günde şiddetli ishal ve paralitikleus (bağırsak tıkanması) bulguları ortaya çıkmıştır. 9. Günde kazazede hayatını kaybetmiş ve yapılan otopsi raporunda ince bağırsaklardaki villusların tamamen kaybolduğu, ödem artışı ve kanamalar nedeniyle enfeksiyon oluştuğu gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak, kalın bağırsak epitelinin daha az hasar gördüğü ve kan kültüründe Escherichiacoli bakterilerinin olduğu gözlemlenmiştir (17).

4.4. Serebrovasküler (Nörovasküler) Sendrom

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), beyine ait kan damarlarının patolojik olarak hasar görmesi, daralması veya tıkanmasıyla ortaya çıkan ani başlangıçlı fokal veya global nörolojik semptomlardır (18). Serebrovasküler (Nörovasküler) Sendrom tüm vücut dozu 100 Gy ve üzeri olduğu ışınlama maruziyetinde beyin sapı ve merkezi sinir sisteminde çok ağır ve geri dönülemez hasarların oluşmasıdır. Tedaviler uygulansa da semptomlar ani ve hep daha şiddetli şekilde ortaya çıktığı için ölüm kaçınılmazdır. Işınlama maruziyetinin ardından serebral kan damarlarının geçirgenliğine bağlı olarak küçük damarlardaki sızıntılar sonucu kafa içi basıncının artmasından kaynaklanmaktadır (19,20). Bu sebepten dolayı 24 ile 48 saat içinde merkezi sinir sisteminde ölüm gerçekleştiği için hem **Gastrointestinal Sistem (GİS) Sendroma** hem de **Hematopoetik Sendrom** klinik semptomları gözlenecek vakit kalmaksızın ölüm ile sonuçlanmaktadır (Tablo 2.). Genellikle ilk birkaç dakika içinde bulantı ve kusma ile başlayan klinik tablo, kas hareketlerinde koordinasyon kaybı, solunum güçlüğü, hipotansiyon, bilinç kaybı ve koma ile sonuçlanarak ölüm gerçekleşir.

Tablo 2. Akut radyasyon sendromu

Sendrom	Radyasyon Dozu	Prodromal Belirteçler	Latent Dönem	Hastalık Dönemi	Tedavi/ İyileşme/ Ölüm
Hematopoetik	2 Gy ve üzerinde belirti verir.	1 saat-2 gün arasında ortaya çıkar. İştahsızlık Bulantı Kusma	1-6 hafta sürer Kİ hasarı başlar.	İnfeksiyonlara duyarlılık Kanama eğilimi ve anemi belirtileri Yara iyileşmesi gecikmesi Halsizlik	Destek tedavi ve ek doku ya da organ Hasarları sonucu belirler.
Gastrointestinal	10 Gy ve üzerinde belirti verir.	Saatler içinde ortaya çıkar. İştahsızlık Ciddi bulantı Kusma Ağrı-kramp Diyare	< 1 hafta Kİ ve GİS epitel hasarı.	Halsizlik İştahsızlık Ateş İnfeksiyonDiyare Sıvı-elektrolit kaybı Kanama Sepsis Şok	Günler, haftalar içinde ölüm.
Serebrovasküler (Nörovasküler)	100 Gy ve üzerinde belirti verir.	Dakikalar içinde ortaya çıkar. Aşırı sinirlilik ve kusma, Diyare	< 1 saat süren geçici düzelme.	Yüksek ateş Diyare Serebral ödem Koma Ağır hipotansiyon	Kurtulma olasılığı yok. Saatler, dakikalar içinde ölüm.

Kİ: Kemik iliği, GİS: Gastro İntestinal Sistem

Kaynakaça

1. Hall EJ, Giaccia AJ. Oxygen Effect and Reoxygenation. *Radiobiology for Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2012;114-124.
2. Waselenko JK., MacVittie TJ., Blakely W F. Et al. Medical Management of the Acute Radiation Syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med*. 2004;140:1037-1051.
3. Mettler F A., L. Voelz G, Major Radiation Exposure — What to Expect and How to Respond. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346: 1554-61.
4. IAEA-TCS-42, *Radiation Biology: A handbook for Teachers and Students*. Vienna: 2010;8-41.
5. Gibbons JP, Khan FM. *Khan's the physics of radiation therapy*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
6. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams &Wilkins; 2019.
7. Mayles P, Nahum AE, Rosenwald JC. *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. New York: Taylor & Francis; 2007.
8. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39:4, 295-307.
9. Kal HB, Heijenbrok-Kal MH, Struikmans H et al. Biologically effective dose in total-body irradiation and hematopoietic stemcell transplantation. *Strahlenther Onkol* 2006;182:672–9.
10. Ramm U, Licher J, Moog J, et al. In vivo dosimetry with semiconducting diodes for dose verification in total-body irradiation. A 10-year experience. *StrahlentherOnkol*. 2008;184:376–80.
11. Sampath S, Schultheiss TE, Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 876-884.
12. Planskoy B, Tapper PD, Bedford AM, et al. In vivo planning and dosimetry. *PhysMedBiol*. 1996; 41: 2327-43.
13. Henschke UK, Morton JL. Mortality of Rhesus monkeys after single total body irradiation. *American Journal of Roentgenol*. 1957; 889–909.
14. Teoman Soysal T. Hematolog Gözüyle Radyasyona Maruz Kalma. XXX-VII. Ulusal Hematoloji Kongresi 2011; 58-65.

15. Young NS, Maciejewski JP. Aplastic anemia (in), Hematology, Basic Principles and Practice. Elsevier Churchill Livingstone. 2005;381-417.
16. Medical Management Of Radiological Casualties (Handbook) Military Medical Operations Armed Forces Radiobiology Research Institute Bethesda, Maryland, 2003; 20889-5603.
17. Dirican B, Becerir HB, Olacak N, vd. Radyoterapi Fiziği. Radyasyonun Erken ve Geç Yan Etkileri. Nobel Yayınevi. 2020;15:211.
18. Sacco RL. Vascular disease. In; Rowland L(ed). Merritt's Textbook of Neurology. 9th ed. Williams and Wilkins, New York, 1995; 227-242.
19. Bushong S., 2012, Radiologic Science for Technologists Physics, Biology and Protection, Tenth Edition, Mosby, 978-0323081368.
20. Chang DS, Lasley FD, Das IJ et al. Basic Radiotherapy Physics and Biology. Springer Science+Business Media, New York, 2014; 260.