

DETEKSI SEL *ROGUE* PADA SEL LIMFOSIT DARAH TEPI PASIEN KANKER SERVIKS PRA DAN PASKA KEMORADIOTERAPI

Dwi Ramadhani¹, Setiawan Soetopo², Tjahya Kurjana², Bethy S Hernowo², Maringan DL Tobing², Devita Tetriana¹,
Viria Agesti Suvifan¹, Sofiaty Purnami¹ dan Yanti Lusiyanti¹

¹Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi (PTKMR), BATAN
Jl. Lebak Bulus Raya No.49, Kotak Pos 7043 JKSKL Jakarta Selatan 12070
Tel (021) 7513906/ 7659511 Fax (021) 7657950

²Rumah Sakit Umum Pusat Hasan Sadikin, Bandung
Email : dhani02@batan.go.id

ABSTRAK

DETEKSI SEL *ROGUE* PADA SEL LIMFOSIT DARAH TEPI PASIEN KANKER SERVIKS PRA DAN PASKA KEMORADIOTERAPI. Proses penentuan nilai dosis radiasi pengion berdasarkan indikator biologis atau biodosimetri umumnya dilakukan berdasarkan analisis kromosom disentrik. Proses biodosimetri berdasarkan analisis kromosom disentrik yang tidak boleh melibatkan kromosom disentrik dalam sel rogue karena nilai dosis yang diperoleh lebih tinggi dari nilai sebenarnya. Sel rogue adalah sel dalam tahap metafase yang berasal dari kultur sel limfosit darah tepi dan memiliki jumlah aberasi kromosom sangat tinggi meskipun sampel darah tidak terpapar oleh radiasi pengion. Hingga kini belum diketahui secara pasti penyebab timbulnya sel rogue dalam sel limfosit darah tepi. Terdapat Didugaan bahwa infeksi virus atau bakteri penyebab terbentuknya sel rogue. Dugaan lainnya menyatakan bahwa paparan radiasi dengan Linear Energy Transfer (LET) tinggi adalah penyebab timbulnya sel rogue. Tujuan penelitian adalah mendeteksi keberadaan sel rogue pada pasien kanker serviks sebelum dan sesudah dilakukan proses kemoradioterapi. Prediksi nilai dosis radioterapi dilakukan berdasarkan jumlah kromosom disentrik dengan atau tanpa melibatkan kromosom disentrik dalam sel rogue. Sebanyak 20 ml sampel limfosit darah tepi dari lima pasien kanker serviks paska radioterapi dikultur, dibuat preparatnya dan diamati. Hasil penelitian menunjukkan adanya satu sel rogue pada salah satu pasien kanker serviks paska kemoradioterap. yang diakibatkan oleh paparan radiasi. Prediksi dosis menunjukkan bahwa nilai prediksi dosis dengan melibatkan kromosom disentrik dalam sel rogue menyebabkan nilai dosis yang diperoleh lebih tinggi dari nilai sebenarnya. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa paparan radiasi pengion dapat mengakibatkan terbentuknya sel rogue pada individu dengan tingkat radiosensitivitas tinggi. Dengan demikian proses biodosimetri berdasarkan analisis kromosom disentrik tidak dapat dilakukan dengan melibatkan kromosom disentrik dalam sel rogue.

Kata kunci : Biodosimetri, Limfosit, Kromosom Disentrik, Radiasi Pengion, Sel Rogue

ABSTRACT

ROGUE CELLS DETECTION ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF THE CERVICAL CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER RADIO CHEMOTHERAPY. The process of determining the ionizing radiation dose based on biological indicator or biodosimetry is generally carried out using the analysis of dicentric chromosome. Biodosimetry process based on the analysis of dicentric chromosome should not involving the dicentric in a rogue cell that may cause the radiation prediction doses value more higher than the true doses value. Rogue cells is cells in metaphase derived from the peripheral blood lymphocytes culture and contain a high number of chromosome aberration even though the blood sample were not exposed to ionizing radiation. Until now it was not clear what factor that can induce the rogue cells in peripheral blood lymphocytes. There was suggestion that infection of virus or bacteria and radiation exposure of high linear energy transfer (LET) can induce rogue cells. Aim of this research was to detect the presence of rogue cells in cervical cancer patients before and after radio chemotherapy process. The prediction of radiotherapy doses was carried out with and without involving the dicentric chromosomes in the rogue cells. Twenty milliliter of blood samples from five cervical cancer patients obtained before and after radiotherapy was cultured, harvested and analyzed. The experimental result showed that there was a presence of one rogue cell in one cervical cancer patient after radio chemotherapy process. A radiotherapy prediction doses showed that predictive dose value dose involving dicentric chromosomes in rogue cell was higher compared to the real radiation dose value. Based on the research result it can be concluded that exposure to ionizing radiation can induced the presence of the rogue cells in high radiosensitivity person. It means that in the biodosimetry process based on the analysis of dicentric chromosome should not involve the dicentric chromosome in the rogue cell.

Keywords: Biodosimetry, dicentric chromosome, ionizing radiation, lymphocytes, rogue cells

PENDAHULUAN

Biodosimetri adalah proses penentuan dosis serap radiasi pengion berdasarkan indikator atau penanda biologis yang mengalami kerusakan akibat paparan radiasi pengion (Lee, 2011). Salah satu penanda biologis (biomarker) yang paling sering digunakan untuk proses biodosimetri adalah kromosom disentrik yang memiliki dua sentromer dalam sel limfosit darah tepi (Gambar 1) (IAEA, 2011; Lehnert, 1986) Kromosom disentrik termasuk dalam kelompok aberasi kromosom tidak stabil yang akan hilang setelah sel limfosit tepi melalui proses pembelahan mitosis (IAEA, 2011). Penentuan besarnya nilai dosis paparan radiasi pengion dilakukan dengan menggunakan kurva standar respon dosis yang menggambarkan hubungan antara frekuensi aberasi kromosom khususnya disentrik pada sel limfosit darah tepi dengan dosis radiasi. Hubungan tersebut dapat dinyatakan dengan persamaan berikut (IAEA, 2011).

$$Y = A + \alpha D + \beta D^2 \quad (1)$$

Y: Nilai frekuensi disentrik per sel pada dosis tertentu

A: Nilai frekuensi disentrik persel radiasi latar

α: Koefisien linier terhadap dosis

β: Koefisien kuadrat terhadap dosis

D: Nilai dosis radiasi

Secara umum semakin tinggi jumlah kromosom disentrik dalam sel limfosit tepi menunjukkan semakin tinggi nilai paparan dosis radiasi pengion yang diterima oleh suatu individu. Proses biodosimetri dilakukan dengan menghitung jumlah kromosom disentrik dalam sel limfosit darah tepi pada tahap metafase sehingga diperoleh nilai frekuensi disentrik per sel. Nilai prediksi dosis kemudian dihitung menggunakan berdasarkan persamaan di atas (IAEA, 2011). *International Atomic Energy Agency* (IAEA) menyarankan bahwa kromosom disentrik yang ditemukan berada di dalam sel *roque* tidak dihitung dalam proses biodosimetri (IAEA, 2011). Sel *roque* adalah sel dalam tahap metafase yang berasal dari kultur sel limfosit darah tepi dan memiliki jumlah aberasi kromosom sangat tinggi meskipun sampel darah tepi yang digunakan tidak mengalami paparan radiasi pengion (Gambar 2). Istilah “*roque*” pertama kali digunakan oleh Awa dan Neel (1986) yang melakukan penelitian terhadap penduduk Hiroshima baik yang terkena paparan radiasi maupun tidak saat peristiwa bom Hiroshima terjadi. Sel *roque* umumnya memiliki beberapa kromosom polisentrik (kromosom yang memiliki sentromer lebih dari dua), fragmen asentrik dan sejumlah besar *double minutes* (IAEA, 2011). *Double minutes* adalah fragmen kromosom yang berukuran sangat kecil dan berbentuk seperti titik yang mengandung beberapa mega pasangan basa asam deoksiribonukleat (DNA) (IAEA, 2011; Movafagh dkk, 2012)

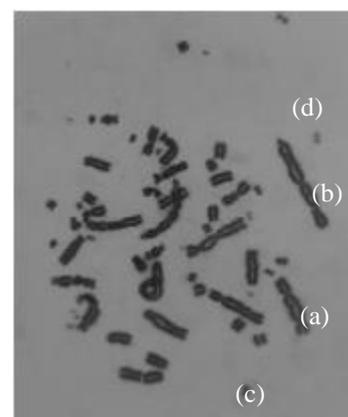
Sel *roque* pertama kali teramati pada tahun 1968 dalam sel limfosit darah tepi penduduk suku Yanomami Indian yang hidup di daerah hutan hujan tropis Venezuela (Bloom, dkk, 1970). Hingga kini diketahui bahwa penduduk di beberapa negara seperti Jepang, Inggris,

Ukraina, Lithuania dan Rusia memiliki sel *roque* dalam sel limfosit darah tepi mereka (IAEA, 2011). Sel *roque* memiliki frekuensi sangat rendah yaitu satu dalam 10.000 sel limfosit darah tepi (Mustonen dkk, 1998). Beberapa peneliti menduga bahwa infeksi virus atau bakteri adalah penyebab terbentuknya sel *roque*. Beberapa peneliti lainnya menduga bahwa paparan radiasi dengan *Linear Energy Transfer* (LET) tinggi adalah penyebab timbulnya sel *roque*. Akan tetapi hingga saat ini belum terdapat penjelasan yang benar-benar dapat diterima oleh peneliti mengenai penyebab terjadinya sel *roque* pada sel limfosit darah tepi (Ryabchenko dkk, 2006)

Tujuan penelitian yang dilakukan adalah mendeteksi keberadaan sel *roque* pada pasien kanker serviks paska kemoradioterapi. Prediksi besarnya nilai paparan dosis radioterapi dilakukan berdasarkan jumlah kromosom disentrik yang ditemukan dengan atau tanpa melibatkan disentrik di dalam sel *roque*. Diharapkan hasil penelitian dapat memperjelas penyebab terjadinya sel *roque* dan membuktikan bahwa prediksi nilai dosis radiasi pengion dengan melibatkan kromosom disentrik dalam sel *roque* akan menyebabkan nilai dosis yang diperoleh lebih tinggi dari nilai sebenarnya.



Gambar 1. Kromosom disentrik (lingkaran merah) [2].



Gambar 2. Sel *roque* yang memiliki jumlah kerusakan kromosom sangat tinggi. (a) kromosom disentrik, (b) kromosom trisentrik, (c) fragmen asentrik, (d) *double minutes* (IAEA, 2011).

$$Y = 0,0010 + (0,0899)D + (0,0185)D^2 \quad (2)$$

HASIL

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa ditemukan satu sel *rogue* pada salah satu pasien kanker serviks paska kemoradioterapi (Gambar 3). Sebanyak 6 disentrik, 3 trisentrik, 1 tetrasentrik dan 1 pentasentrik ditemukan pada sel *rogue* (Gambar 4). Jumlah total sel metafase yang diamati, kromosom disentrik, sel *rogue* sebelum dan sesudah proses kemoradioterapi dan nilai prediksi dosis dari setiap pasien tanpa melibatkan sel *rogue* ditampilkan pada Tabel 2 dan 3.

Prediksi dosis radiasi dilakukan dengan menggunakan metode untuk penghitungan paparan radiasi pengion parsial. Akan tetapi karena pada pasien yang tidak ditemukan jumlah disentrik lebih dari satu dalam satu sel maka prediksi dosis tidak dapat dilakukan. Prediksi dosis berdasarkan jumlah disentrik yang ditemukan menunjukkan nilai dosis paparan radiasi sebesar 3,7 hingga 7,1 Gy. Nilai tersebut lebih tinggi dari nilai dosis sebenarnya yaitu sebesar 2 Gy setiap kali penyinaran. Prediksi dosis tanpa melibatkan sel *rogue* pada pasien yang memiliki sel *rogue* menghasilkan nilai sebesar 5,2 Gy. Apabila prediksi dosis dilakukan dengan melibatkan jumlah disentrik pada sel *rogue*, maka nilai prediksi dosis yang diperoleh adalah sebesar 7,15 Gy. Nilai tersebut lebih besar bila dibandingkan dengan nilai prediksi dosis tanpa melibatkan sel *rogue*.

METODOLOGI

Etik Penelitian

Penelitian yang dilakukan telah disetujui oleh panitia etik Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS), Bandung berdasarkan surat keputusan nomor LB 04.01/A05/EC/061/VI/2012.

Pengambilan Sampel Limfosit Darah Tepi

Pengambilan sampel darah dilakukan terhadap lima pasien kanker serviks di Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung paska kemoradioterapi. Sebanyak 4 ml sampel darah tepi dari setiap pasien diambil menggunakan *syringe* kemudian dimasukkan ke dalam tabung *vacutainer* yang telah berisi antikoagulan heparin. Data mengenai umur dan stadium kanker ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data umur dan stadium kanker pasien

No	Kode pasien	Umur (thn)	Stadium Kanker
1	CaCx1	49	IIB
2	CaCx2	TT	TT
3	CaCx3	TT	TT
4	CaCx4	TT	TT
5	CaCx5	42	IIB

*)TT : Tak Teridentifikasi

Pembiakan, Pemanenan dan Pembuatan Preparat Sel Limfosit Darah Tepi

Proses pembiakan, pemanenan dan pembuatan preparat sel limfosit darah tepi dilakukan berdasarkan metode yang digunakan pada penelitian sebelumnya (Ainsbury dan Lloyd, 2010). Secara ringkas proses kultur dilakukan dalam media pertumbuhan yang berisi vitamin dan antibiotik selama 48 jam. Proses pembiakan kemudian dihentikan dengan senyawa penghambat mitosis dan selanjutnya dilakukan proses pemanenan serta pembuatan preparat untuk kemudian diwarnai dengan Giemsa.

Pengamatan Preparat

Preparat diamati dengan mikroskop Nikon Biophot pada perbesaran 1000X dan dilakukan penghitungan jumlah kromosom disentrik dan sel *rogue* yang ditemukan dari tiap sampel. Proses pengambilan citra digital pada sel *rogue* yang ditemukan dari preparat dilakukan dengan menggunakan kamera DSLR D3000.

Prediksi Dosis Dengan Perangkat Lunak *Dose Estimate 5.0*

Prediksi dosis dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Dose Estimate 2.0* berdasarkan jumlah kromosom disentrik (Alatas dkk, 2012). Persamaan kurva standar respon dosis yang digunakan untuk memprediksi dosis adalah persamaan yang diperoleh pada penelitian Jamal dkk (2009).

Tabel 2. Jumlah kromosom disentrik dan sel *rogue* pasien kanker seviks pra-radioterapi

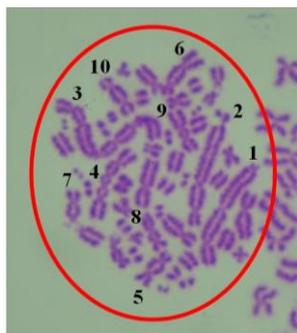
No	Kode pasien	Jumlah sel diamati	Jumlah kromosom disentrik	Jumlah sel <i>rogue</i>
1	CaCx1	250	0	0
2	CaCx2	100	0	0
3	CaCx3	100	0	0
4	CaCx4	100	0	0
5	CaCx5	100	0	0

Tabel 3. Jumlah kromosom disentrik, sel *rogue* dan nilai prediksi dosis pada pasien kanker seviks pasca radioterapi

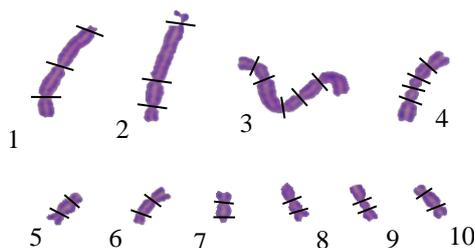
No	Kode pasien	Jumlah sel diamati	Jumlah kromosom disentrik					Jumlah sel <i>rogue</i>	Nilai prediksi dosis (Gy)	
			0	1	2	3	4			
1	CaCx1	250	20	7	32	9	1	1	0	3,7
2	CaCx2	47	35	8	4	0	0	0	0	5,6
3	CaCx3	27	21	5	0	0	0	0	0	TD*
4	CaCx4	14	11	2	0	0	1	0	0	7,1
5	CaCx5	100	86	8	5	0	0	1	0	5,2 (7,15**)

*Tidak dapat dilakukan

**nilai dengan melibatkan kromosom disentrik



Gambar 3. Sel *rogue* yang ditemukan pada salah satu pasien kanker serviks (lingkaran merah).



Gambar 4. Sepuluh kerusakan kromosom pada sel *rogue* yang ditemukan; kromosom disentrik (5-10), kromosom trisentrik (1 dan 2), kromosom tetrasentrik (4) dan kromosom pentasentrik

PEMBAHASAN

Sel *rogue* dalam penelitian ditemukan pada salah satu pasien kanker serviks paska proses radioterapi. Terdapat kemungkinan bahwa sel *rogue* yang ditemukan diakibatkan oleh paparan radiasi pengion saat dilakukan kemoradioterapi dan pasien tersebut memiliki tingkat radiosensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien lain. Penelitian yang dilakukan oleh Lalic dkk (2004), menemukan sel *rogue* pada pasien kanker payudara dalam waktu empat bulan setelah menjalani proses pengobatan kemoradioterapi. Lalic dkk (2004) menduga bahwa individu pasien kanker payudara yang mengandung sel *rogue* dalam sel limfosit darah tepinya memiliki radiosensitivitas yang tinggi dikarenakan tidak memiliki sejarah keluarga penderita kanker serviks, dan kecil kemungkinan individu ini menerima paparan berlebih radiasi pengion sebelum kemoradioterapi. Radiosensitivitas adalah tingkat kepekaan atau sensitivitas sel terhadap paparan radiasi (Kurnia dkk, 2006). Penelitian lain oleh Domracheva dkk (2000) yang menganalisis para pekerja kebersihan dari sisa-sisa kecelakaan radiasi

di Chernobyl dengan masa kerja dua tahun (mulai tahun 1986 hingga 1988) memperlihatkan bahwa

ditemukan sel *rogue* pada pekerja tersebut dan frekuensinya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Secara umum jumlah aberasi kromosom tidak stabil khususnya kromosom disentrik pada individu yang memiliki radiosensitivitas tinggi akan lebih tinggi dibandingkan dengan individu normal. Fenomena yang berbeda ditemukan pada penelitian ini, yaitu nilai frekuensi disentrik persel pada individu yang memiliki sel *rogue* justru merupakan individu dengan nilai frekuensi disentrik per sel paling kecil (0,18) dibandingkan dengan individu lainnya. Terdapat kemungkinan bahwa jumlah sel metafase yang diamati belum cukup banyak sehingga frekuensi disentrik dalam seratus sel metafase tidak menunjukkan nilai frekuensi yang sebenarnya.

Fenomena yang menarik ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan Venkatachalam dkk (1999), yang melakukan penelitian untuk mengetahui tingkat frekuensi kromosom disentrik serta mikronukleus dari 46 sampel yang 25 diantaranya adalah penderita kanker baik kanker payudara, serviks, tiroid, paru-paru, rektum, esofagus, kandung kemih, limfoma *non hodgkin's*, kepala dan leher. Seluruh penderita kanker tersebut sama sekali belum mengalami pengobatan secara kemoterapi maupun radioterapi. Venkatachalam dkk(1999), menemukan satu sel *rogue* pada penderita kanker limfoma *non hodgkin's*. Berdasarkan hasil penelitian tersebut Venkatachalam dkk. menduga bahwa bahwa terdapat kemungkinan sel *rogue* disebabkan oleh virus, bukan oleh radiasi pengion.

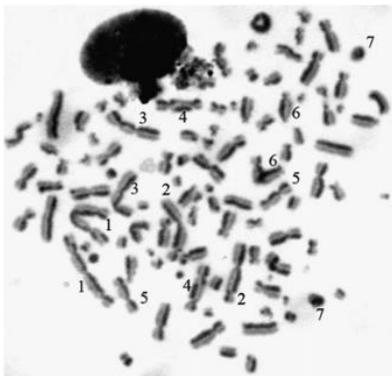
Penelitian yang dilakukan oleh Ryabchenko dkk (2006), memperlihatkan bahwa sel *rogue* juga ditemukan pada sel limfosit darah tepi pasien kanker limfoma *hodgkin's* setelah selesai menjalani pengobatan kemoterapi. Ryabchenko dkk(2006), menganalisis sel limfosit darah tepi dari 18 pasien kanker limfoma *hodgkin's*. Sel *rogue* ditemukan pada 15 pasien kanker limfoma *hodgkin's*, sedangkan 3 diantaranya tidak ditemukan sel *rogue* pada sel limfosit darah tepinya. Sel *rogue* yang ditemukan umumnya berada pada pembelahan mitosis pertama (M1) dan merupakan sel diploid. Sebanyak 34 sel *rogue* ditemukan pada M1 dan dalam keadaan diploid sedangkan jumlah sel *rogue* yang ditemukan pada pembelahan pertama (M1), kedua (M2) dan ketiga (M3) dalam keadaan poliploidi masing-masing sebanyak 10, 13 dan 3.

Ryabchenko dkk (2006), tidak menemukan sel *rogue* pada M2 dalam keadaan diploid. Hal tersebut kemungkinan disebabkan ketidak mampuan sel *rogue* untuk melalui proses pembelahan mitosis sehingga mengalami kematian sel. Carrano dan Heddle (1996), menyatakan bahwa apabila sentromer pada kromosom disentrik pada proses telofase dalam pembelahan sel bergerak ke arah yang berlawanan akan mengalami *interlock*, sehingga terbentuk *bridge* pada tahap anafase. *Bridge* tersebut dapat putus atau dapat mengganggu proses sitokinesis sehingga menyebabkan kematian sel. Seperti diketahui bahwa sel *rogue* memiliki banyak kromosom disentrik dan polisentrik sehingga jelas akan mengganggu proses sitokinesis sel. Sayangnya pada penelitian tersebut tidak dilakukan pewarnaan khusus, sehingga dapat diketahui bahwa sel *rogue* berada dalam

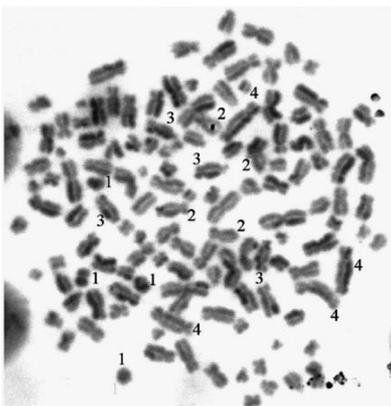
tahap pembelahan pertama atau kedua. Akan tetapi berdasarkan lama waktu kultur yang digunakan dalam penelitian serta kondisi sel *rogue* yang berada dalam keadaan diploid, maka kemungkinan besar sel tersebut berada pada tahap M1.

Fenomena yang menarik pada penelitian Ryabchenko dkk (2006), adalah ditemukan sel *rogue* pada tahap pembelahan kedua (M2) dan ketiga (M3) dalam keadaan poliploid (Gambar 4a dan 4b). Terdapat kemungkinan sel tersebut berhasil melalui proses segregasi setelah menduplikasi kromosom. Penelitian lain yang dilakukan oleh Lazutka (1996), memperlihatkan hal yang serupa yaitu ditemukan sel *rogue* pada pembelahan kedua (M2) dan ketiga (M3) dalam keadaan poliploidi. Fenomena menarik lainnya adalah hingga kini belum terdapat kesepakatan mengenai batasan jumlah aberasi kromosom yang dimiliki suatu sel untuk dapat dikategorikan sebagai sel *rogue*.

Prediksi dosis dengan melibatkan sel *rogue* menghasilkan nilai yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan nilai prediksi dosis tanpa melibatkan sel *rogue*. Dengan demikian jelas bahwa dalam memprediksi dosis berdasarkan jumlah kromosom disentrik tidak boleh melibatkan kromosom disentrik dalam sel *rogue*.



Gambar 4a. Sel *rogue* yang ditemukan pada M2 pasien kanker limfoma *non hodgkins* [8].



Gambar 4b. Sel *rogue* yang ditemukan pada M3 pasien kanker limfoma *non hodgkins* [8].

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kemungkinan sel *rogue* disebabkan oleh paparan radiasi saat proses radioterapi. Selain itu terdapat kemungkinan bahwa tingkat radiosensitivitas pasien kanker serviks yang memiliki sel *rogue* tersebut lebih tinggi dibandingkan pasien lainnya. Prediksi dosis dengan melibatkan kromosom disentrik dalam sel *rogue* menyebabkan nilai prediksi dosis yang diperoleh lebih tinggi dari nilai sebenarnya. Sehingga dalam proses biodosimetri berdasarkan analisis kromosom disentrik tidak dapat melibatkan kromosom disentrik dalam sel *rogue*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Pusat Teknologi Keselamatan dan Metrologi Radiasi, Badan Tenaga Nuklir Nasional, Kepala Departemen Radioterapi, Kepala Departemen Patologi Anatomi, Kepala Departemen Obsterik Ginekologi, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung dan Dr. Mukh Syaifudin atas saran dan masukan yang diberikan sehingga makalah ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee, J.K., Practical Applications Of Cytogenetic Biodosimetry In Radiological Emergencies. 2011. The Korean Journal Of Hematology 46(2): 62-64.
2. IAEA.2011. Cytogenetics Dosimetry: Applications In Preparadness For And Response To Radiation Emergencies, Iaea, Vienna..
3. Lehnert, S. 2007. Biomolecular Action Of Ionizing Radiation, Taylor & Francis Group., New York, U.S.A,
4. Awa, A.A., And Neel, J.V., Cytogenetic "Rogue" Cells: What Is Their Frequency, Origin, And Evolutionary Significance?. 1986. Proc. Natl. Acad. Sci 83 : 1021-1025.
5. Movafagh, A., Mirfakhraei, R., And Jarrahi, A.M. 2011. Frequent Incidence Of Double Minute Chromosomes In Cancers, With Special Up-To-Date Reference To Leukemia. Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention 13 : 3453-3456.
6. Bloom, A.D., Neel, J.V., Choi, K.W., Ida, S., And Chagnon, N.. 1970. Chromosome Aberrations Among The Yanomama Indians, Proc. Natl. Acad. Sci 66: 920-927.
7. Mustonen, R., Lindholm, C., Tawn, E.J., Sabatier, L., And Salomaa, S. 1988. The Incidence Of Cytogenetically Abnormal Rogue Cells In Peripheral Blood, Int. J. Radiat. Biol 74:781-785.
8. Ryabchenko, N.I., Nasonova, V.A., Fesenko, E.V., Kondrashova, T.V., Antoschina, M.M., Pavlov, V.V., And Ryabikina, N.V..2006. Aberrant And Multiaberrant (Rogue) Cells In Peripheral

- Lymphocytes Of Hodgkin's Lymphoma Patients After Chemotherapy, *Mutation Research* 601: 61–70.
9. Alatas, Z., Lusiyanthi, Y., Purnami, S., Ramadhani, D., Lubis, M., Dan Suvifan, V. A. 2012. Respon Sitogenetik Penduduk Daerah Radiasi Alam Tinggi Di Kabupaten Mamuju, Sulawesi Barat. *Jurnal Sains Dan Teknologi Nuklir Indonesia* 13(1): 13–26.
 10. Ainsbury, E.A., Lloyd, D.C. 2010. Dose Estimation Software For Radiation Biodosimetry. *Health Phys* 98(2): 290-295.
 11. Jamal, N., Rahimah, A.R., Yusof, N., Bo, N. N. L., Talib, Y., Napiah, J.M., And Dahalan, R. 2009. Establishment Of In-Vitro ⁶⁰Co Dose Calibration Curve For Dicentrics In National Biodosimetry Laboratory Of Malaysia. In: Ifmbe Proceedings, World Congress On Medical Physics And Biomedical Engineering, September 7 - 12, 25: 578-581, Munich, Germany
 12. Lalic, H., Volavsek, D., And Radosevic-Stasic, B. 2004. Chromosomal Instability And Double Minute Chromosomes In A Breast Cancer Patient. *Acta Med. Okayama* 58(1):51-58.
 13. Kurnia I, Budiningsih S., And Lusiyanthi L. 2006. Penggunaan Agnor Sebagai Biomarker Sensitivitas Radiasi Pada Kanker Serviks. Dalam: Prosiding Seminar Nasional K3, 19 Desember 2006, Ptkmr-Batan.
 14. Domracheva, E.V., Rivkind, N.B., Aseeva, E.A., Obukhova, T.N., D'achenko, L.V., And Vorobiov, A.I. 2000. Stable And Unstable Aberrations In Lymphocytes Of Chernobyl Accident Clearance Workers Carrying Rogue Cells. *Applied Radiation And Isotopes* 52: 1153-1159.
 15. Venkatachalam, P., Paul, S.F.D., Mohankumar, M.N., Prabhu, B.K., Gajendiran, N., Kathiresan, A., And Jeevanram, R.K. 1999. Higher Frequency Of Dicentrics And Micronuclei In Peripheral Blood Lymphocytes Of Cancer Patients. *Mutation Research* 425:1–8.
 16. Carrano, A., Heddle, J. 1973. The Fate Of Chromosome Aberrations. *J. Theor. Biol.* 38:289-304.
 17. Lazutka, J.R. 1996. Chromosome Aberrations And Rogue Cells In Lymphocytes Chernobyl Clean-Up Workers. *Mutation Research* 350: 315-329.